МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:**C65, C66**

Год утверждения (частота пересмотра):**2020**

Возрастная категория:**Взрослые,Дети**

Пересмотр не позднее:**2022**

ID:**526**

Разработчик клинической рекомендации

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

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

Список сокращений

в/в – внутривенно

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТУ – мультиспиральная компьютерная томографическая урография

РНУ – радикальная нефроуретерэктомия

УРВМП – уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей

ХТ – химиотерапия

CIS – carcinoma *in situ*, карцинома *in situ*

ECOG – Восточная объединенная группа онкологов

FISH – флуоресцентная *in situ* гибридизация

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся вне показаний (офф-лейбл)

Термины и определения

Адъювантная 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.

Неоадъювантная химиотерапия – лекарственная терапия, проводимая непосредственно перед хирургическим удалением первичной опухоли для улучшения результатов операции или лучевой терапии.

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

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

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Уротелиальный рак занимает 4-е место по распространенности злокачественных опухолей после рака предстательной железы, 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 агрессивную по своей природе опухоль, так, 60 % УРВМП на момент установления диагноза представлены инвазивными формами, у 7 % пациентов есть метастазы, в то время как при раке мочевого пузыря 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 % пациентов с УРВМП, ассоциированным с синдромом Линча, по данным иммуногистохимического анализа была выявлена мутация гена, которая проводит к потере экспрессии белка, отвечающего на предрасположенность к развитию нарушений системы MMR (mismatch repair) (у 46 % пациентов отмечалась микросателлитная нестабильность, у 54 % – микросателлитная стабильность) [7]. Большинство опухолей развивались у носителей мутации *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 является фактором риска [9]. У людей, занятых на таких производствах, реализуется карциногенный эффект определенных химических веществ (бензидин и β-нафталин). Экспозиция составляет приблизительно 7 лет, с латентным периодом 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 канальцы 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 рака мочевого пузыря, почки, гепатоцеллюлярной карциномы и внутрипеченочной холангиокарциномы [13]. Известны 2 пути воздействия аристолоховой кислоты: 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 [17]. У менее чем 10 % людей, подвергшихся воздействию аристолоховой кислоты, развивается УРВМП [11].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наибольшее число случаев (90–95 %) уротелиального рака представлены раком мочевого пузыря, УРВМП встречается гораздо реже – в 5–10 % случаев [19, 20], 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 пациентов раком мочевого пузыря [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 % пациентов с УРВМП также выявляют рак мочевого пузыря [21]. Рецидив заболевания в мочевом пузыре встречается у 31–50 % пациентов, страдающих УРВМП [22], в то время как рецидив в лоханке с контралатеральной стороны – только в 2–6 % случаев [23].

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

По Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) такие опухоли классифицируются в соответствии с органом первичного происхождения новообразования:

- **C65** – злокачественное новообразование почечных лоханок;
- **C66** – злокачественное новообразование мочеточника.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гистологические типы

Более 95 % уротелиальных раковых опухолей развиваются из уротелия и относятся к УРВМП или к раку мочевого пузыря. 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 неуретральной морфологической структурой довольно редки. Эпидермоидный рак верхних мочевыводящих путей диагностируется менее чем в 10 % случаев опухолей чашечнолоханочной 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 раке мочевого пузыря [18]. Выделяют неинвазивные папиллярные опухоли (папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом, low-grade папиллярный уротелиальный рак, high-grade папиллярный уротелиальный рак), плоские поражения (CIS) и инвазивный рак. Все варианты уротелиальных опухолей, описанные для мочевого пузыря, также могут встречаться в верхних мочевыводящих путях.

TNM-классификация (Union Internationale Contre le Cancer, 2017)

Согласно TNM-классификации в качестве регионарных лимфатических узлов рассматриваются лимфатические узлы ворот почки, парааортальные, паракавальные и для мочеточника – тазовые лимфатические узлы. Сторона поражения не влияет на N-классификацию.

Стадирование

Стадирование опухолей лоханки и мочеточника осуществляется в соответствие с классификацией TNM AJCC/UICC 8-го пересмотра (2017 г.):

- **T – первичная опухоль:**
  - Tx – опервичная опухоль не может быть оценена;
  - T0 – нет данных, указывающих на наличие первичной опухоли;
  - Ta – неинвазивный папиллярный рак;
  - Tis – 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;

- **N – регионарные лимфатические узлы:**
  - Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;
  - N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;
  - N0 – без наличия регионарных метастазов;
  - N1 – метастаз в 1 лимфатическом узле размером ≤2 см в наибольшем измерении;
  - N2 – метастаз в 1 лимфатическом узле размером >2 см или несколько метастазов в лимфатических узлах;
    - **M – отдаленные метастазы:**
      - M0 – нет отдаленных метастазов;
      - M1 – есть отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

Стадия	**T**	**N**	**M**
0is, 0a	is, a	0	0
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
IV	4	0	0
	1–4	1–2	0–1

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

Диагноз УРВМП может быть установлен на основании симптомов или выявлен случайно. Наиболее распространенным симптомом является макро- или микрогематурия, выявляемая в 70–80 % случаев [24, 25].

2. Диагностика

Критерии установления диагноза/состояния:

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

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), хирургическое лечение возможно и при отсутствии морфологической верификации.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза у пациентов с наличием макрогематурии и/или наличием синдрома Линча при отсутствии опухоли в мочевом пузыре с целью выявления УРВМП [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *диагноз УРВМП может быть установлен на основании симптомов или выявлен случайно. Наиболее распространенным симптомом является макро- или микрогематурия, выявляемая в 70–80 % случаев [24, 25].*

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** тщательный физикальный осмотр пациентов с наличием макрогематурии и боли в поясничной области с целью исключения УРВМП [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

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 пальпируемом образованием в поясничной области цитологический анализ мочи с применением метода флюоресцентной гибридизации in situ (FISH), общий анализ мочи с целью исключения УРВМП [117, 148].

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 [18]. При диагностике УРВМП цитологическое исследование обладает меньшей чувствительностью, чем при раке мочевого пузыря, 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 уротелиального рака, однако результаты пока предварительные. Однако использование FISH может быть ограничено преобладанием высокодифференцированных рецидивирующих опухолей в популяции пациентов после органосберегающих операций. Следовательно, FISH в настоящее время обладает ограниченной ценностью, как метод контроля УРВМП [149-150].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнять мультиспиральную компьютерную томографическую урографию (МСКТУ) брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с контрастным усилением пациентам с макрогематурией и/или болью в поясничной области для исключения УРВМП [117,144-147].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

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 ведения контрастного вещества).

Уровень выявления УРВМП считается достаточным для исследований такого типа: 96 % чувствительность и 99 % специфичность для полиповидных опухолей размером от 5 до 10 мм [26]. Чувствительность снижается до 89 % для полиповидных опухолей размером <5 мм и составляет 40 % для опухолей размером <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 остаются неопределяемыми 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 [29]. Наличие увеличенных лимфатических узлов является предиктором неблагоприятного прогноза УРВМП [30].

- Рекомендуется выполнение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастным усилением (при установлении диагноза) пациентам с макрогематурией и/или болью в поясничной области для исключения УРВМП [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с контрастным усилением пациентам с макрогематурией и/или болью в поясничной области для исключения УРВМП [31, 117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *МРТ показана тем пациентам, которым не удается выполнить МСКТУ. Частота выявления УРВМП при МРТ составляет 75 % после введения контрастного вещества для опухолей размером <2 см. Однако МРТ с контрастным усилением противопоказана некоторым пациентам со сниженной почечной функцией (клиренс креатинина <30 мл/мин) из-за риска развития нефрогенного системного фиброза. МРТ без контрастного усиления считается менее ценной по сравнению с МСКТУ для диагностики УРВМП [31].*

- **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) пациентом с макрогематурией при отсутствии опухоли в мочевом пузыре с целью выявления УРВМП [117, 152].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: *уретероскопия является лучшим методом для диагностики УРВМП. С помощью гибкого уретероскопа можно макроскопически осмотреть мочеточник и большие чашечки почки в 95 % случаев, можно 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 [32]. Гибкая уретроскопия 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 нефроуретерэктомии (РНУ) или эндоскопическом лечении.* ***Тем не менее недавние исследования предполагают более высокую частоту внутрипузырного рецидива после РНУ у пациентов, которым выполнили диагностическую уретероскопию до операции [33, 34].***

Технические разработки в области гибкой уретероскопии и использование новых методов визуализации улучшают диагностику плоских повреждений [35]. Узкополосная визуализация (NBI) является многообещающей методикой, однако результаты являются предварительными [36– 38].

Иные диагностические исследования

Не применяются.

3. Лечение

3.1 Органосохраняющее лечение

- **Рекомендуется** в отношении пациентов с установленным диагнозом УРВМП рассматривать возможность органосохраняющего лечебного подхода только в учреждениях, обладающих необходимым опытом и техническим оснащением [55, 117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *органосохраняющий подход при low-grade УРВМП позволяет сохранить мочевыводящие пути. Органосохраняющий подход при УРВМП низкого риска злокачественности снижает заболеваемость, связанную с радикальной хирургией, без ущерба для онкологических результатов и функции почек, как указано в систематическом обзоре от председателей EAU по немышечно-инвазивному раку мочевого пузыря [54]. Для органосохраняющего лечения существуют абсолютные (почечная недостаточность, единственная функционирующая почка) или элективные (т. е. когда контралатеральная почка функционирует) показания при low-grade, low-stage опухолях. Выбор метода зависит от технических ограничений, анатомического расположения опухоли и от опыта хирурга. Для пациентов с низким риском органосохраняющее лечение – предпочтительный вариант со схожими онкологическими результатами по сравнению с РНУ [55].*

Уретероскопия с эндоскопическим лечением

- Эндоскопическое лечение **рекомендуется** пациентам с солитарными опухолями небольшого размера (<1.5 см), папиллярными неинвазивными опухолями полостей почек и низким риском прогрессирования [117-123,153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *пациентам УРВМП для проведения эндоскопического лечения требуются гибкий (а не ригидный) уретероскоп, лазерный генератор, щипцы для биопсии [57, 58]; пациенты УРВМП после эндоскопического лечения должны находится на длительном (>5 лет) тщательном, более строгом наблюдении в связи с более высоким риском развития рецидива заболевания [122]; необходимо выполнение цитологии мочи, урографии или пиелоскопии. после органосохранного лечения из-за высокого риска рецидива заболевания [122].*

Перкутанные манипуляции

- Перкутанные лечебные манипуляции рекомендуются при высокодифференцированных или неинвазивных опухолях полостей почки [57, 154].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Подобные лечебные опции могут быть применимы для пациентов с высокодифференцированными опухолями нижних чашечек, к которым невозможно или очень сложно добраться при уретеропиелоскопии. При подобных процедурах существует риск перфорации и диссеминации опухоли. Однако данный подход все больше и больше уступает место уретеропиелоскопии в связи с бурным развитием технических возможностей уретеропиелоскопов в последние годы [57,154].*

Сегментарная резекция мочеточника

- Полная дистальная уретерэктомия с формированием неоцистуретеранастомоза рекомендована для опухолей низкого риска в дистальном отделе мочеточника, которые нельзя полностью удалить эндоскопически, и для опухолей высокого риска, когда необходим органосохраняющий подход для сохранения функции почек [59-61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Широкая сегментарная резекция мочеточника обеспечивает адекватные гистологические материал для стадирования и определения степени дифференцировки опухоли в случае сохранения ипсилатеральной почки. Лимфаденэктомия также может быть выполнена во время сегментарной резекции мочеточника [155].*

Сегментарная резекция подвздошного и поясничного отделов мочеточника ассоциирована с более высокой частотой рецидивов, чем для опухолей дистального отдела мочеточника [59–61]. Частичная пиелэктомия или резекция почки показана крайне редко. Открытая резекция опухолей почечной лоханки или чашечек практически не выполняется.

Адъювантное местное лечение

- Рекомендовано пациентам с УРВМП после РНУ и органосберегающего лечения с сохранением ипсилатеральной почки проведение инстилляции вакциной для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ** или Митомицина** с целью уменьшения числа местных рецидивов и рецидива в мочевом пузыре [62-65,77].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Инстилляция #BCG** (360 мг вводить через нефростомический катетер 10-F со скоростью 1 мл / мин в течение двух часов 6 еженедельных инфузий) или митомицина** (40 мг однократно) через перкутанную нефростому в мочевыводящие пути (после полной эрадикации) или даже через мочеточниковый стент является технически выполнимой манипуляцией после консервативного лечения УРВМП или для терапии CIS [118,119, 120]. Среднесрочные результаты схожи с таковыми при лечении рака мочевого пузыря, однако не подтверждены в долгосрочных исследованиях [16]. Несколько проспективных рандомизированных клинических исследований показали снижение риска рецидива опухоли в мочевом пузыре, после РНУ при введении одной послеоперационной внутрипузырной инстилляции химиотерапевтического препарата [124-126].*

В исследованиях рассматривали проведение ранней неоадъювантной терапии – в течение 24-48 часов после операции. [125-126]. Несмотря на то, что данные, подтверждающие использование неоадъювантной химиотерапии для УРВМП, ограничены и представлены в большинстве своем ретроспективными исследованиями, метаанализ четырех исследований показал, что неоадъювантная химиотерапия может улучшить результаты лечения по сравнению с отсутствием проведения неоадъювантной химиотерапии [127].

Ретроградная инстилляция через мочеточниковый стент также используется, но она может быть опасной из-за возможной обтурации мочеточника и последующего инфлюкса пиеловенозной жидкости во время инстилляции/перфузии. Также использовали рефлюкс с применением двойного J-стента, но этот подход является неоптимальным, поскольку препарат часто не достигает почечной лоханки [62–65].

3.2 Хирургическое лечение

Радикальная нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря

- **Рекомендуется** выполнить РНУ пациентам с установленным диагнозом УРВМП как стандарт хирургического лечения [57].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *РНУ с резекцией мочевого пузыря является «золотым стандартом» лечения УРВМП независимо от расположения опухоли в верхних мочевыводящих путях (T1–3N0–1M0) [57] РНУ следует выполнять в соответствии с онкологическими принципами, избегая выхода опухолевых масс за пределы мочевыводящих путей в ходе операции.*

Следует выполнять иссечение дистального отдела мочеточника и его устья, поскольку существует риск развития рецидива в этой зоне. Недавние публикации о выживаемости после нефроуретерэктомии подтверждают, что удаление дистальной части мочеточника с резекцией мочевого пузыря в области устья имеет преимущество.

В 1952 г. McDonald и соавт. представили технику этой операции. В 1995 г. был разработан эндоскопический подход для выделения дистальной части мочеточника, также были предложены различные методики для упрощения удаления дистальной части мочеточника: экстирпация, трансуретральная резекция интрамурального отдела, инвагинационные техники. Кроме экстирпации мочеточника, ни одна из предложенных техник не показала преимущества перед резекцией стенки мочевого пузыря в области устья. Отсрочка более 45 дней от момента установления диагноза до удаления опухоли увеличивает риск прогрессирования заболевания.

Лапароскопическая/робот-ассистированная радикальная нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря

- Рекомендуется выполнять лапароскопическую РНУ с резекцией мочевого пузыря пациентам со стадией T1-2N0M0 [67-73, 117].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: *Выполнение лапароскопической РНУ безопасно в опытных руках при соблюдении строгих онкологических принципов. Существует тенденция к схожим онкологическим результатам после лапароскопической или открытой РНУ [33, 50, 66–68].*

Только в 1 проспективном рандомизированном исследовании продемонстрировано, что лапароскопическая РНУ не уступает открытому доступу при неинвазивном УРВМП [69] За последние 30 лет онкологические результаты после РНУ существенно не изменились, несмотря на изменение подходов к стадированию и хирургии [70] Робот-ассистированная РНУ также может быть использована для лечения пациентов с УРВМП наряду с другими доступами в связи с сопоставимыми онкологическими результатами [71, 72,73].

Лимфаденэктомия

- **Рекомендуется** выполнить удаление лимфатических узлов при выполнении РНУ пациентам с установленным диагнозом УРВМП [41, 42, 43, 74, 76].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *удаление лимфатических узлов при выполнении РНУ обеспечивает лечебный эффект и оптимальное стадирование заболевания. Лимфаденэктомия при pN+ имеет циторедуктивный эффект перед адъювантным лечением (уровень достоверности доказательств – 3). Однако анатомические границы лимфодиссекции еще до конца не определены. Количество удаляемых лимфатических узлов зависит от расположения опухоли. Пока еще ни одно исследование не продемонстрировало прямого влияния количества удаленных лимфатических узлов на выживаемости. Можно избежать выполнения лимфаденэктомии при Ta–T1 УРВМП.*

Лимфаденэктомия не требуется при Ta–T1 УРВМП, поскольку метастатическое поражение лимфатических узлов выявляют только в 2,2 % случаев при стадии T1 против 16 % при pT2–4 [41, 74], поэтому лимфаденэктомия выполняется нечасто [75]. Увеличение частоты выявления метастазов в лимфатических узлах связано с классификацией pT [43]. Лимфаденэктомия выполняется по анатомическому шаблону [76].

Несмотря на то что лимфаденэктомия выполняется по анатомическому шаблону, до сих пор не определены показания к стандартной или расширенной лимфаденэктомии. Лимфаденэктомия должна выполняется согласно лимфооттоку: на стороне пораженного мочеточника, забрюшинная лимфаденэктомия для опухолей верхних отделов мочеточников и/или опухолей почечной лоханки (т. е. для правостороннего УРВМП граница – нижняя полая вена или правая сторона аорты, для левостороннего УРВМП – аорта) [41, 42].

- **Рекомендуется** избегать вскрытия просвета мочевыводящих путей при РНУ, особенно при выполнении лапароскопической РНУ пациентам с установленным диагнозом УРВМП [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий:

Необходимо соблюдать несколько правил, чтобы избежать диссеминации опухоли при лапароскопической операции:

- *следует избегать нарушения целостности мочевыводящих путей;*
- *следует избегать прямого контакта инструментов с опухолью;*
- *для извлечения удаленного препарата следует пользоваться специальными контейнерами;*
- *почка и мочеточник должны удаляться единым блоком с резецированной стенкой мочевого пузыря в области устья;*
- *инвазивные, большие (Т3–4 и/или N+/M+) или мультифокальные опухоли являются противопоказанием к лапароскопической РНУ.*

3.3 Лечение при наличии отдаленных метастазов

Неоадъювантная химиотерапия

- **Рекомендуется** помнить, что значение как неоадъювантной, так и адъювантной полихимиотерапии при УРВМП до конца не определено [79-82, 117].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2)

Комментарий: *только 1 исследование подтвердило эффективность неоадъювантной химиотерапии (ХТ) Ожидаются данные о выживаемости при длительных сроках наблюдения. Предварительные данные подтверждают необходимость такого подхода при лечении УРВМП. Несмотря на то что пока еще нет доказательств I уровня, у пациентов высокого риска мультимодальный подход связан со значительным снижением стадии при хирургическом лечении, а также с улучшением выживаемости по сравнению с только РНУ [79–81]. В исследовании пользу преимущественно наблюдали у пациентов с местно-распространенными стадиями [82].*

Системное лечение

- **Рекомендуется** при ХТ использование режимов на основе препаратов платины [83, 117,128-135, 141-143].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Экстраполируя данные литературы по раку мочевого пузыря и небольших одноцентровых исследований УРВМП, комбинированная ХТ на основе платины, особенно с*

*использованием #цисплатина**, может быть эффективной для лечения метастатического УРВМП в 1-й линии. Ретроспективный анализ 3 исследований показал, что локализация первичной опухоли не оказывала влияния на прогрессирование и общую выживаемость у пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших комбинированную ХТ на основе платины [83] Существует несколько схем химиотерапевтического лечения на основе платины [128], но не все пациенты могут получать адъювантную химиотерапию в связи с наличием сопутствующих заболеваний и нарушений функций почек после РНУ [129,130].*

Обсервационные исследования показывают неоднородные результаты в отношении эффективности адъювантной химиотерапии [131,132,133].

Тем не менее, в крупнейшем на сегодняшний день исследовании выявили улучшение общей выживаемости для пациентов pT3 / T4 и / или pN + [134] Кроме того, в недавнем рандомизированном клиническом исследовании, проведеннме в Великобритании, выявили, что введение адъювантной химиотерапии после РНУ снижает риск рецидива более чем на 50% по сравнению с только хирургическим лечением [135].

- **Рекомендовано** назначение иммуноонкологических препаратов (атезолизумаб** и пембролизумаб**) при невозможности проведения 1-й линии ХТ с включением #цисплатина** [84, 85, 87, 88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

***Комментарий**: Ингибиторы контрольных точек, такие как пембролизумаб** [84] и атезолизумаб** [85], исследованы в 1-й линии терапии для пациентов, непригодных к проведению ХТ препаратами платины. У подавляющего большинство включенных пациентов был рак мочевого пузыря, но, по некоторым данным, для пациентов с УРВМП частота объективных ответов варьировала от 22 до 39 %.*

*Как и в случае с опухолями мочевого пузыря, 2-я линия лечения метастатического УРВМП остается сложной задачей. В последующем анализе подгрупп пациентов с метастатическим или местно-распространенным уротелиальным раком сообщалось, что винфлунин эффективен при метастатическом раке мочевого пузыря, прогрессирующем после ХТ на основе #цисплатина** [86]. J.E. Rosenberg и соавт. продемонстрировали, что пембролизумаб** снижает риск смерти почти на 50 % у пациентов с УРВМП, которые ранее получали ХТ на основе платины, хотя эти результаты были пограничнo значимыми. Интересно, что атезолизумаб** получил одобрение FDA как вариант 2-й линии терапии у пациентов с метастатическим уротелиальным раком, основываясь на результатах исследования II фазы [87], но исследование III фазы не показало существенных различий в общей выживаемости по сравнению со спасительной ХТ, хотя профиль безопасности был более благоприятным для атезолизумаба** [88]. Аналогичные результаты наблюдали в подгруппе пациентов с метастатическим УРВМП. Пембролизумаб**, ниволумаб**, атезолизумаб** продемонстрировали аналогичную эффективность у пациентов, у которых отмечается прогрессирование во время или после стандартной ХТ на основе платины.*

*У кандидатов для проведения системной иммунотерапии в 1-й линии лечения УРВМП обязательным является PD-L1-тестирование с помощью тест-систем. Для пембролизумаба** положительной считается экспрессия ≥10 %,—для атезолизумаба** – экспрессия ≥5 % - Препараты показаны пациентам УРВМП с противопоказаниями к назначению #цисплатина** и гиперэкспрессией PD-L1.*

- **Рекомендовано** назначение иммуноонкологических препаратов атезолизумаб**, пембролизумаб** и ниволумаб** при прогрессировании заболевания после 1-й линии ХТ [158, 159, 160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *поскольку УРВМП является уротелиальной опухолью, как и при раке мочевого пузыря, используется ХТ на основе комбинаций с включением препаратов платины. Основными схемами являются гемцитабин** + #цисплатин** или #гемцитабин + #карбоплатин** (при клиренсе креатинина <50 мл/мин) [141, 142, 143, 155,156,157].*

Схемы ХТ при УРВМП:

GC [155]

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

*#цисплатин** – 70 мг/м2 в/в в 1-й день + гидратация*

Цикл повторяют каждые 3 нед.

GemCarbo [156]

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

*#карбоплатин** – AUC-5 в 1-й день*

Цикл повторяют каждые 3 нед.

MVAC

*#винбластин** – 3 мг/м2 в/в во 2-й, 15-й, 22-й дни*

*#доксорубицин** – 30 мг/м2 в/в во 2-й день*

*#метотрексат** – 30 мг/м2 в/в в 1-й, 15-й, 22-й дни*

*#цисплатин** – 70 мг/м2 во 2-й день + гидратация*

Цикл повторяют каждые 4 нед.

HD-MVAC

*#винбластин** – 3 мг/м2 в/в во 2-й*

*#доксорубицин** – 30 мг/м2 в/в во 2-й день*

*#метотрексат** – 30 мг/м2 в/в в 1-й*

*#цисплатин** – 70 мг/м2 во 2-й день + гидратация*

рч Г-КСФ – 5 мкг/кг п/к или в/в капельно в течение 30 мин в 4–10-й дни

Цикл повторяют каждые 2 нед.

M-CAVI

*#метотрексат** – 30 мг/м2 в/в в 1-й, 15-й, 22-й дни*

*#винбластин** – 3 мг/м2 в/в во 1-й, 15-й, 22-й дни*

*#карбоплатин** – AUC-4,5 в 1-й день*

Цикл повторяют каждые 4 нед.

Иммуноонкологические препараты:

- ***Атезолизумаб**** – *Атезолизумаб**: 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели, или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели, или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. Первую дозу атезолизумаба** необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.*
- ***Пембролизумаб**** – *200 мг в виде в/в инфузии в течение 30 мин каждые 3 нед;*
- ***Ниволумаб**** – *3 мг/кг или 240 мг в виде в/в инфузии каждые 2 нед либо 480 мг в виде в/в инфузии каждые 4 нед. Первое введение должно быть в течение 60 мин, при хорошей переносимости все последующие инфузии можно проводить в течение 30 мин.*

Адъювантная химиотерапия

- **Рекомендуется** проведение адъювантной терапии пациентам УРВМП со стадией pT3–4 и/или pN+ [55, 78, 89–92].

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

Комментарий: *нет преимуществ РНУ при метастатическом (M+) поражении, хотя данный вариант может быть рассмотрен в качестве паллиативной помощи.*

Значение адъювантной терапии после радикального хирургического вмешательства при УРВМП до конца не определено. По отдельным данным, адъювантная ХТ позволяет добиться снижения относительного риска развития местного рецидива до 50 %, но незначительно влияет на общую выживаемость. Не все пациенты могут получить данный вид лечения из-за

сопутствующих заболеваний и нарушения почечной функции после радикального хирургического лечения. На сегодняшний день недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать проведение адъювантной ХТ после радикальной РНУ, за исключением пациентов с метастазами в забрюшинных лимфатических узлах, выявленными при плановом гистологическом исследовании после РНУ [78].

Имеющиеся обсервационные исследования показывают неоднозначные результаты в отношении эффективности адъювантной ХТ [89–91]. Тем не менее в крупнейшем на сегодняшний день исследовании выявили улучшение выживаемости пациентов УРВМП со стадией pT3–4 и/или pN+ [55] Кроме того, недавнее исследование, проведенное в Великобритании, продемонстрировало, что введение адъювантной ХТ после РНУ снижает риск рецидива более чем на 50 % по сравнению с одной РНУ. Профиль токсичности представляется приемлемым [92].

Метастазэктомия

- Рекомендовано проведение метастазэктомии пациентам с единичными, резектабельными метастазами [93].

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

Комментарий: *Данных, подтверждающих роль метастазэктомии у пациентов с распространенным онкологическим процессом, нет. Тем не менее в исследовании, включавшем пациентов как с УРВМП, так и с раком мочевого пузыря, продемонстрировано, что удаление метастатических очагов может быть безопасным и онкологически обоснованным у строго отобранных пациентов с предполагаемой большой продолжительностью жизни [93]. В отсутствие данных рандомизированных исследований целесообразность метастазэктомии должна оцениваться на индивидуальной основе.*

3.4 Лучевая терапия

- **Не рекомендовано** проведение ЛТ пациентам УРВМП [101, 136-138].

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

Комментарий: *В настоящее время отсутствуют данные с необходимым уровнем доказательности, которые позволяли бы рекомендовать применение лучевой терапии (ЛТ) в качестве неоадъювантного или адъювантного метода лечения. Однако дистанционная ЛТ может использоваться с паллиативными целями.*

3.5 Обезболивающая терапия

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

3.6 Сопроводительная терапия

Принципы лечения и профилактики тошноты и рвоты *у пациентов с УРВМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Профилактика и лечение тошноты и рвоты» (Л.Ю. Владимирова и соавт. 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 УРВМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях» (Л.В. Манзюк и соавт. 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 УРВМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Лечение инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначение колониестимулирующих факторов» (Д.Д. Сакаева и соавт. DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-521-530, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-37.pdf).*

Принципы профилактики и лечения гепатотоксичности *у пациентов с УРВМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Коррекция гепатотоксичности» (П.Е. Ткаченко и соавт. 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 УРВМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии» (М.В. Виценя и соавт. 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 УРВМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию» (И.А. Королева и соавт. 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 УРВМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных» (А.В. Сытов, и соавт. 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 УРВМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов» (Е.Г. Громова и соавт. 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 УРВМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных» (О.В. Сомонова и соавт. 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 УРВМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов» (Ю.В. Буйденок, DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-610-616, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-46.pdf).*

Принципы профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений *у пациентов с УРВМП соответствуют принципам, изложенным в методических рекомендациях «Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями» (С.А. Проценко и соавт. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-636-665, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-48.pdf).*

3.7 Диетотерапия [EMM1]

Диетотерапия не применяется.

[EMM1]Обязательный раздел

4. Реабилитация

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

Реабилитация после химиотерапии

- **Рекомендуется** сочетание аэробной нагрузки и силовой [106].

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 - более эффективны для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [108].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** применение низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении периферической полинейропатии на фоне ХТ [110].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендована** низкочастотная магнитотерапия в лечении периферической полинейропатии на хоне ХТ [111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендована** чрескожная электростимуляция в течении 20 мин в день 4 нед для лечения полинейропатии на фоне ХТ [112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендована** низкоинтенсивная лазеротерапия в профилактики мукозитов полости рта на фоне ХТ [113].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** охлаждение кожи головы до инфузии химиотерапевтического препарата-позволяет проводить профилактику алопеции на фоне ХТ [114].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** низкоинтенсивная лазеротерапия - помогает проводить профилактику выпадения волос и ускоряет их рост после ХТ [116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендованы** упражнения для укрепления мышц тазового дна, Biofeedback-терапия (БОС-терапия), тибиальная нейромодуляция, электростимуляция мышц тазового дна и промежности при нарушении мочеиспускания и эректильной дисфункции [115].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

5. Профилактика

- **Рекомендуется** строгое наблюдение за пациентами с УРВМП после хирургического лечения, поскольку это позволяет выявить метахронные опухоли мочевого пузыря (во всех случаях), местный рецидив и отдаленные метастазы (в случае инвазивных опухолей) [117, 139].

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 [117].

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 должно осуществляться во всех случаях. Наличие рака мочевого пузыря в анамнезе и мультифокальное поражение УРВМП являются факторами 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 [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *в случае выполнения 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.*

- Строгое динамическое наблюдение рекомендуется для выявления метахронных опухолей мочевого пузыря [117], (вероятность этого увеличивается со временем [95]), локальных рецидивов и отдаленных метастазов. Риск рецидива и смерти сохраняется в течение всего периода наблюдения после операции [94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- В период наблюдения рекомендуется выполнение цистоскопии и цитологического исследования мочи в течение более 5 лет [117].

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

- **Пациенты** после органосберегающего лечения должны проходить более тщательное наблюдение, чем после РНУ [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

После РНУ:

- При опухолях низкого риска рекомендуется выполнить цистоскопию через 3 мес, при отрицательном результате выполнить последующую цистоскопию через 9 мес, а затем ежегодно в течение 5 лет [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- При опухолях высокого риска рекомендуется выполнить цистоскопию и цитологическое исследование мочи через 3 мес, при отрицательном результате повторно выполнять цистоскопию и цитологическое исследование мочи каждые 3 мес в течение 2 лет, а затем каждые 6 мес до 5 лет, а затем ежегодно [117].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- Выполнять МСКТУ и КТ грудной клетки рекомендуется каждые 6 мес в течение 2 лет, а затем ежегодно [117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

После органосберегающего лечения:

- При опухолях низкого риска рекомендуется выполнить цистоскопию и МСКТУ через 3 и 6 мес, а затем ежегодно в течение 5 лет [117].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- Выполнить уретероскопию через 3 мес [117]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- При опухолях высокого риска рекомендуется выполнить цистоскопию, цитологическое исследование мочи, МСКТУ и КТ грудной клетки через 3 и 6 мес, а затем ежегодно[117].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

- Выполнить уретероскопию и цитологическое исследование мочи рекомендуется через 3 и 6 мес [117].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5)

Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «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 порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным 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 либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении на УРВМП или выявлении его у пациента врачи-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 либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 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 первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также 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, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам УРВМП.

Срок выполнения патолого-анатомических исследований, необходимых для гистологической верификации УРВМП, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патолого-анатомическое бюро (отделение).

При подозрении на УРВМП или выявлении его в ходе оказания скорой медицинской помощи пациентам переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам УРВМП, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам УРВМП, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам УРВМП в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам УРВМП, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации УРВМП или с даты установления предварительного диагноза УРВМП (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патологоанатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам УРВМП, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает профилактику, диагностику, лечение УРВМП, которые требуют использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам УРВМП, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология», определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме является:

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

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

1. необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
2. наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, дистанционная и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

1. завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при отсутствии 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 помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
3. 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 после предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Прогностические факторы

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей с вовлечением мышечного слоя стенки характеризуется плохим прогнозом. Пятилетняя специфическая выживаемость составляет <50 % при pT2–3 и <10 % при pT4. В данном разделе кратко описаны современные факторы прогноза [18].

В соответствии с большинством классификаций первичными прогностическими факторами являются стадия опухолевого процесса и степень злокачественности опухолевых клеток.



Раса

В многоцентровом исследовании не вывили различий в результатах между пациентами разных рас [39], но популяционные исследования показали, что у афроамериканцев результаты хуже, чем в других этнических группах Также выявили различия между китайскими и американскими пациентами [40].

Метастазы в лимфатических узлах

Метастазы в лимфатических узлах и экстранодальная инвазия являются значимыми предикторами выживаемости при УРВМП [41]. Лимфаденэктомия, выполняемая во время РНУ, позволяет установить стадию опухолевого процесса, но ее лечебная роль остается дискутабельной [42, 43]

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 является неадекватным критерием при оценке отдаленных результатов у пожилых пациентов с УРВМП.

Курение

Курение на момент постановки диагноза увеличивает риск рецидива заболевания и смертности после РНУ [44, 45] 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 [46–49].

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 является 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 лимфатические узлы лимфоваскулярная инвазия обладает прогностической ценностью.

Некроз опухоли

Распространенный некроз опухоли является независимым предиктором клинических результатов для пациентов, которые подверглись РНУ. Распространенным некроз считается при >10 % 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 пациентов с УРВМП, не распространяющимся за пределы органа, ассоциировано с высоким риском рецидива заболевания и опухолево-специфической смертностью Как и при уротелиальном раке нижних мочевыводящих путей, наличие CIS является независимым предиктором худшего прогноза.

Молекулярные маркеры

В нескольких исследованиях изучалось прогностическое влияние молекулярных маркеров, связанных с клеточной адгезией (E-кадгерин [50] и CD24), дифференцировкой клеток (рецептор эпидермального фактора роста человека HER-2 [2]), ангиогенезом (индуцируемый гипоксией фактор 1α и металлопротеиназы), пролиферацией клеток (Ki-67), эпителиально-мезенхимальным переходом, митозом (Aurora A), апоптозом (Bcl-2 и сурвивин), сосудистой инвазией и белком C-met (MET) [44, 51]. Микросателлитная нестабильность является независимым молекулярным прогностическим маркером [52]. Типирование нестабильности микросателлитов может помочь обнаружить наследственные мутации и наследственный рак [5]. У пациентов с низкодифференцированным УРВМП высока прогностическая ценность экспрессии PD-1 и PDL-1 [53]. Из-за низкой встречаемости УРВМП основными ограничениями молекулярных исследований являются их ретроспективный дизайн и, 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 [54] Существуют 3 категории предикторов высокого риска рецидива в мочевом пузыре:

- специфические для пациента факторы, такие как мужской пол, рак мочевого пузыря в анамнезе, курение и предоперационная хроническая болезнь почек;
- опухолеспецифические факторы, такие как положительный предоперационный цитологический анализ мочи, локализация опухоли в мочеточнике, мультифокальность, инвазивная стадия pT и некроз;
- факторы, специфичные для лечения, такие как лапароскопический доступ, экстравезикальное удаление устья мочевого пузыря и положительный хирургический край резекции [54].

Кроме того, использование диагностической уретероскопии было связано с более высоким риском развития рецидива мочевого пузыря после РНУ [33, 34].

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) [96-99]	Да/Нет
2	Выполнена цистоскопия, уретероскопия с биопсией (при установлении диагноза) [32-38]	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	Выполнена ХТ и/или иммунотерапия при наличии морфологической верификации диагноза (при ХТ и/или иммунотерапии)	Да/Нет

Список литературы

1. Siegel R.L. et al. Cancer statistics 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5.
2. Soria F. et al. Epidemiology diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol 2017;35:379.
3. Margulis V. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer 2009;115:1224.
4. Shariat S.F. et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. World J Urol 2011;29:481.
5. Roupret M. et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. Eur Urol 2008;54:1226.
6. Acher P. et al. 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;106:300.
7. Matin S.F. et al. Misclassification of Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients with Lynch Syndrome. JAMA Oncol 2018;4:1010.
8. Therkildsen C. et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. Mol Oncol 2018;12:1286.
9. Colin P. et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. BJU Int 2009;104:1436.
10. Crivelli J.J. et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. Eur Urol 2014;65:742.
11. Cosyns J.P. Aristolochic acid and “Chinese herbs nephropathy”: a review of the evidence to date. Drug Saf 2003;26:33.
12. Grollman A.P. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. Environ Mol Mutagen 2013;54:1.
13. Rosenquist T.A. et al. Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease. DNA Repair (Amst) 2016;44:205.
14. Jelakovic B. et al. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. Kidney Int 2012;81:559.
15. Chen C.H. et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109:8241.
16. Nortier J.L. et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi). N Engl J Med 2000;342:1686.
17. Grollman A.P. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. Environ Mol Mutagen 2013;54:1.
18. Babjuk M. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (T1, T1 and CIS). In: EAU guidelines, presented at the 34th EAU Annual Congress. Barcelona: EAU Guidelines Office, 2019.
19. Siegel R.L. et al. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;66:7.
20. Munoz J.J. et al. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol 2000;164:1523.

21. Cosentino M. et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. World J Urol 2013;31:141.
22. Xylinas E. et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. Eur Urol 2012;61:1069.
23. Li W.M. 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;57:963.
24. Inman B.A., et al. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. Cancer 2009;115:2853.
25. Cowan N.C. CT urography for hematuria. Nat Rev Urol 2012;9:218.
26. Ito Y. et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2011;185:1621.
27. Raman J.D. et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? Urol Oncol 2011; 29:716.
28. Reynolds J.P. et al. Comparison of urine cytology and fluorescence in situ hybridization in upper urothelial tract samples. Cancer Cytopathol 2014;122:459.
29. Hurel S. et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. World J Urol 2015;33:335.
30. Verhoest G. et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. World J Urol 2011;29:495.
31. Takahashi N. et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. J Urol 2010;183:1330.
32. Walton T.J. et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. BJU Int 2011;108:406.
33. Marchioni M. 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;120:313.
34. Guo R.Q. et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. BJU Int 2018;121:184.
35. Bus M.T. et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. J Endourol 2015;29:113.
36. Brien J.C. et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2010;184:69.
37. Abouassaly R. et al. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. Urology 2010;76:895.
38. Kata S.G. et al. Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: A valuable tool in the detection of upper urinary tract tumour. Photodiagnosis Photodyn Ther 2016;13:255.
39. Matsumoto K. et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. BJU Int 2011;108:E304.
40. Singla N. 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;197:1208.
41. Fajkovic H. et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2012;187:845.
42. Roscigno M. et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. Eur Urol 2011;60:776.
43. Lughezzani G. et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Urology 2010;75:118.
44. Simsir A. et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. Int Urol Nephrol 2011;43:1039.
45. Rink M. et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. Eur Urol 2013;63:1082.
46. Sundi D. et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. Urol Oncol 2012;30:266.
47. Gadzinski A.J. et al. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Endourol 2012;26:566.
48. Lee J.N. et al. Impact of surgical wait time on oncologic outcomes in upper urinary tract urothelial carcinoma. J Surg Oncol 2014;110:468.
49. Waldert M. et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. BJU Int 2010;105:812.
50. Favaretto R.L. et al. Prognostic role of decreased E-cadherin expression in patients with upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study. World J Urol 2017;35:113.
51. Scarpini S. 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;30:182.
52. Roupret M. et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology 2005;65:1233.
53. Krabbe L.M. et al. Prognostic value of PD-1 and PD-L1 expression in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2017;198:1253.
54. Seisen T. 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;67:1122.
55. Seisen T. 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;70:1052.
56. Leow J.J. et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol 2014;66:529.
57. Cutress M.L. et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. BJU Int 2012;110:614.
58. Cornu J.N. et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. World J Urol 2010;28:151.
59. Jeldres C. et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. J Urol 2010;183:1324.
60. Colin P. 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;110:1134.
61. Lopez-Beltran A. 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.: Eble J.N. et al. Lyon: IARC Press, 2004.
62. Irie A. 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;59:53.
63. Horiguchi H. 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;35:41.
64. Tomisaki I. et al. Efficacy and tolerability of bacillus Calmette–Guerin therapy as the first-line therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. Cancer Invest 2018;36:152.
65. Yossepowitch O. et al. Assessment of vesicoureteral reflux in patients with self-retaining ureteral stents: implications for upper urinary tract instillation. J Urol 2005;173:890.
66. Ong A.M. et al. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. J Urol 2003;170:1301.
67. Ni S. 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;61:1142.
68. Ariane M.M. 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;19:301.
69. Simone G. et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomized prospective study. Eur Urol 2009;56:520.
70. Adibi M. et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. Int J Urol 2012;19:1060.
71. Clements M.B. et al. Robotic-assisted surgery for upper tract urothelial carcinoma: a comparative survival analysis. Ann Surg Oncol 2018;25:2550.
72. Rodriguez J.F. et al. Utilization and outcomes of nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma by surgical approach. J Endourol 2017;31:661.
73. Aboumohamed A.A., et al. Oncologic outcomes following robot-assisted laparoscopic nephroureterectomy with bladder cuff excision for upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2015;194:1561.
74. Moschini M. et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. World J Urol 2017;35:1541.
75. Zareba P. et al. Association between lymph node yield and survival among patients undergoing radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper tract. Cancer 2017;123:1741.
76. Dominguez-Escrig J.L. 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 2019:5:224.
77. Giannarini G. et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette–Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? Eur Urol

2011;60:955.
78. Herr H.W. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. J Clin Oncol 1998;16:1099.
79. Matin S.F. et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. Cancer 2010;116:3127.
80. Liao R.S. et al. Comparison of pathological stage in patients treated with and without neoadjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2018;200:68.
81. Porten S. et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. Cancer 2014;120:1794.
82. Kubota Y. et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multicenter study. Oncotarget 2017;8:101500.
83. Moschini M. et al. Impact of primary tumor location on survival from the European Organization For The Research And Treatment Of Cancer Advanced Urothelial Cancer Studies. J Urol 2018;199:1149.
84. Balar A.V. 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;18:1483.
85. Balar A.V. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389:67.
86. Heers H. et al. Vinflunine in the treatment of upper tract urothelial carcinoma – subgroup analysis of an observational study. Anticancer Res 2017;37:6437.
87. Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a singlearm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016;387:1909.
88. 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.
89. Goldberg H. et al. Does perioperative chemotherapy improve survival in upper tract urothelial carcinoma? A population based analysis. Oncotarget 2018;9:18797.
90. Necchi A. 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;121:252.
91. Fujita K. et al. Adjuvant chemotherapy improves survival of patients with high-risk upper urinary tract urothelial carcinoma: a propensity score-matched analysis. BMC Urol 2017;17:110.
92. Birtle A.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;36:407.
93. Faltas B.M. et al. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. Urol Oncol 2018;36:9.e11.
94. Ploussard G. et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. Eur Urol 2015;67:803.

95. Shigeta K. et al. The conditional survival with time of intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2017;198:1278.
96. Sudakoff, G.S., 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: 862.
97. Wang, L.J., et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. J Urol, 2009. 181: 524.
98. Wang, L.J., 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.
99. Jinzaki, M., 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: 1102.
00. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of bladder carcinoma. Kamat AM[1], Bellmunt J[2], Galsky MD J Immunother Cancer. 2017 Aug 15;5(1):68. doi: 10.1186/s40425-017-0271-0.
01. Czito, B., 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.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371822
02. Rev Urol. 2006 Spring; 8(2): 61–70.Treatment of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Review of Surgical and Adjuvant Therapy Kalyan C Latchamsetty, MD and Christopher R Porter, MDCancer Med. 2018 Dec; 7(12): 6112–6123. Validation of the preoperative controlling nutritional status score as an independent predictor in a large Chinese cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma Hang Xu, 1 Ping Tan, 1 Xi Jin.
03. Gopalakrishna A , Longo TA , Fantony JJ , et al . Lifestyle factors and health-related quality of life in bladder Cancer survivors: a systematic review. J Cancer Surviv 2016;10:874–82.doi:10.1007/s11764-016-0533-8
04. Maloney, I., Parker, D. C., Cookson, M. S., & Patel, S. (2017). Bladder Cancer Recovery Pathways: A Systematic Review. Bladder cancer (Amsterdam, Netherlands), 3(4), 269–281.
05. Silverdale N, Wherry M, Roodhouse A. Massage and reflexology for post-operative cancer cystectomy patients: Evaluation of a pilot service. Complement Ther Clin Pract. 2019 Feb;34:109-112.
06. 49 Stout NL, Baima J, Swisher AK, Winters-Stone KM, Welsh J. A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005-2017). PM R. 2017 Sep;9(9S2):S347-S384.
07. Kinkead B, Schettler PJ, Larson ER, Carroll D, Sharenko M, Nettles J, Edwards SA, Miller AH1, Torres MA, Dunlop BW, Rakofsky JJ, Rapaport MH. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial. Cancer. 2018 Feb 1;124(3):546-554.
08. Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, et al: Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. Sports Med 2014;44:1289-1304
09. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, et al: Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. Support Care Cancer 2018;26:1019-1028.

10. Muzi JL, Look RM., Turner C, Gardiner SK, Wagie T, Douglas J, Sorenson L, Evans L, Kirchner S, Dashkoff C, Garrett K, Johnson N. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Journal of Clinical Oncology 30, no. 15_suppl (May 2012) 9019-9019.
11. 54 Rick, O., von Hehn, U., Mikus, E., Dertinger, H., & Geiger, G. (2016). Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study. Bioelectromagnetics, 38(2), 85-94.
12. Kılınç M, Livanelioğlu A, Yıldırım SA, Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. J Rehabil Med. 2014 May;46(5):454-60. doi: 10.2340/16501977-1271.
13. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. Send to PLoS One. 2014 Sep 8;9(9):e107418.
14. Ross M, Fischer-Cartlidge E. Scalp Cooling: A Literature Review of Efficacy, Safety, and Tolerability for Chemotherapy-Induced Alopecia. Clin J Oncol Nurs. 2017 Apr 1;21(2):226-233. doi: 10.1188/17.CJON.226-233
15. Visser, Wilhelmina S et al. Pelvic floor rehabilitation to improve functional outcome after a low anterior resection: a systematic review. Annals of coloproctology vol. 30,3 (2014): 109-14.
16. Avci, P., Gupta, G. K., Clark, J., Wikonkal, N., & Hamblin, M. R. (2013). Low-level laser (light) therapy (LLLT) for treatment of hair loss. Lasers in surgery and medicine, 46(2), 144-51.
17. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2019 Update [Электронный источник]// European Association of Urology [сайт]. URL: https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/ (дата обращения: 20.11.2019).
18. Redrow, G.P., et al. Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ: Current Knowledge, Future Direction. J Urol, 2017. 197: 287.
19. Giannarini, G., et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? Eur Urol, 2011. 60: 955.
20. Pollard ME, Levinson AW, Shapiro EY, et al: Comparison of 3 Upper Tract
21. Anticarcinogenic Agent Delivery Techniques in an Ex Vivo Porcine Model. Urology 2013; 82: 1451. e1–1451. e6.
22. Roupret M, Babjuk M, Comperat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. Eur Urol 2018;73:111-122. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867446.
23. Mandalapu RS, Remzi M, de Reijke TM, et al. Update of the ICUD- SIU consultation on upper tract urothelial carcinoma 2016: treatment of low-risk upper tract urothelial carcinoma. World J Urol 2017;35:355-365. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233780.
24. 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;60:703-710. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684068.
25. 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;31:1422-1427. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460707.
26. 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;48:94-97. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29136187.
27. Kim DK, Lee JY, Kim JW, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on locally advanced upper tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2019;135:59-65. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30819447.
28. Audenet, F., et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). Urol Oncol, 2013. 31: 407.
29. Kaag, M.G., et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. Eur Urol, 2010. 58: 581. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619530
30. Lane, B.R., et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. Cancer, 2010. 116: 2967. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564402
31. Goldberg, H., et al. Does perioperative chemotherapy improve survival in upper tract urothelial carcinoma? A population based analysis. Oncotarget, 2018. 9: 18797. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29721162.
32. Necchi, A., 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: 252. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940605
33. Fujita, K., 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: 110. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29195499
34. Seisen, T., et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Nephroureterectomy for Locally Advanced and/or Positive Regional Lymph Node Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Clin Oncol, 2017. 35: 852. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28045620].
35. Birtle, A.J., et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). J Clin Oncol, 2018. 36: 407. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.407
36. Hahn, A.W., et al. Effect of Adjuvant Radiotherapy on Survival in Patients with Locoregional Urothelial Malignancies of the Upper Urinary Tract. Anticancer Res, 2016. 36: 4051.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27466512
37. Huang, Y.C., et al. Adjuvant radiotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma. Sci Rep, 2016. 6: 38175. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27910890
38. .Czito, B., 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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371822

39. Shigeta, K., et al. The Conditional Survival with Time of Intravesical Recurrence of Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2017. 198: 1278.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28634017
40. Bellmunt J. et al. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. Semin Oncol 2012. 39: 598.
41. Sternberg C.N. et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001. 19: 2638.
42. Galsky M.D. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011. 29: 2432.
43. De Santis M. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. J Clin Oncol 2009. 27: 5634.
44. Sudakoff, G.S., 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: 862.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221955
45. Wang, L.J., et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. J Urol, 2009. 181: 524. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100576
46. Wang, L.J., 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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913253
47. Jinzaki, M., 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: 1102. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512076
48. Rosenthal DL, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Switzerland 2016.
49. Chen, A.A., et al. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? J Endourol, 2008. 22: 1371. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18578665
50. Johannes, J.R., et al. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. J Urol, 2010. 184: 879. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643443
51. Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. BJU Int, 2007. 99: 1363.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251
52. Lee, K.S., et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. Clin Radiol, 2010. 65: 185. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152273
53. Cutress, M.L., et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. BJU Int, 2012. 110: 614. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471401

54. Roupret, M., et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. Eur Urol, 2007. 51: 709. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911852
55. Song, Y. S., Cho, J. S., Cho, K. S., Doo, S. H., Chung, B. H., Kim, S. J., … Hong, S. J. (2010). Efficacy of Adjuvant Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy: A Comparative Study between Locally Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Bladder and Upper Urinary Tract. Urologia Internationalis, 85(1), 47–51. doi:10.1159/000296294
56. Bellmunt, J., de Wit, R., Albanell, J., & Baselga, J. (2001). A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in “unfit” patients with advanced bladder cancer. European Journal of Cancer, 37(17), 2212–2215. doi:10.1016/s0959-8049(01)00295-7
57. https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2015/28.pdf
58. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. on behalf of the keynote-045 investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2017;376:1015–26. doi: 10.1056/NEJMoa1613683.
59. 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;18:312–22. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
60. Rosenberg JE, 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;387:1909–20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
61. Приказ от 24 марта 2016 г. № 179н министерства здравоохранения Российской Федерации О Правилах проведения патолого-анатомических исследований http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?doc_itself=&backlink=1&nd=102396069&page=1&rdk=0#I0
62. Приказ от 10 мая 2017 г. N 203н министерства здравоохранения Российской Федерации Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Каприн Андрей Дмитриевич** – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».
2. **Алексеев Борис Яковлевич** – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **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.
4. **Мухомедьярова Альбина Анатольевна** – врач отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
5. **Филоненко Елена Вячеславовна** заведующий Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
6. **Костин Андрей Александрович**, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Блок по организации медицинской помощи:

1. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
2. **Хайлова Жанна Владимировна** – к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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;

Таблица 1. 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 2. 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 3. 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) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

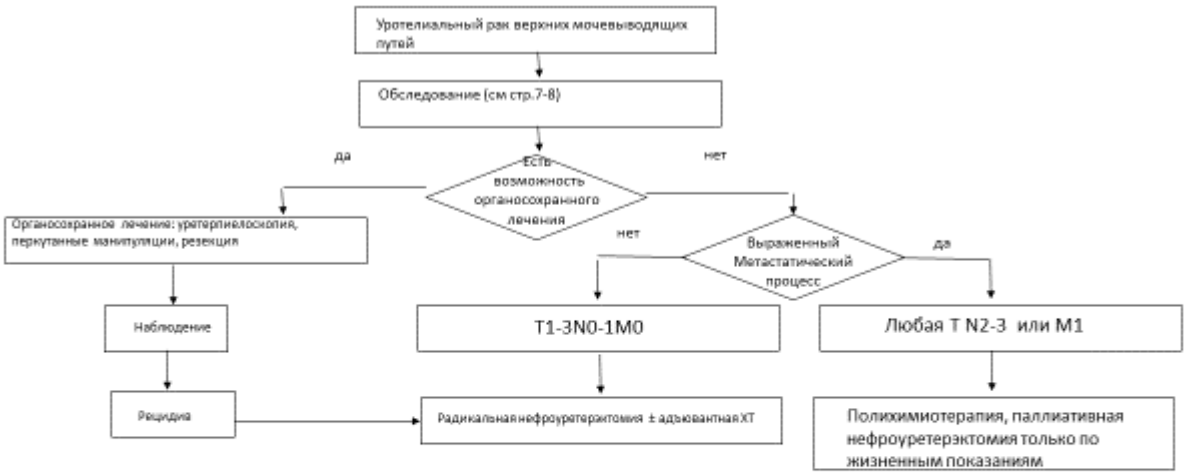
Порядок обновления клинических рекомендаций. Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных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

Приложение А3. Связанные документы

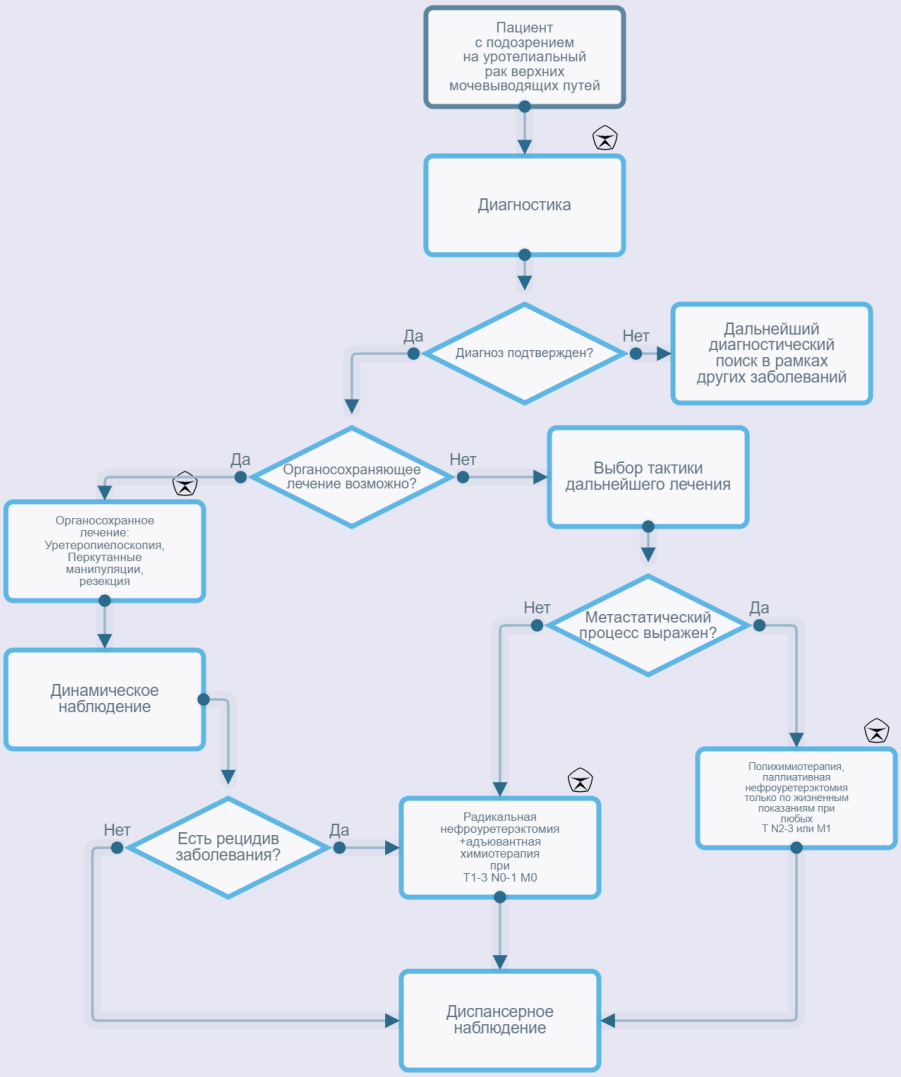
Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов.
2. Приказ Минздрава России от 10 мая 2017 г. N203н«Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. N 915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология».
4. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте http://grls.rosminzdrav.ru

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей


Пациент с подозрением на уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей
Диагностика
Диагноз подтвержден?
Да
Нет
Дальнейший диагностический поиск в рамках других заболеваний
Органосохраняющее лечение возможно?
Да
Нет
Выбор тактики дальнейшего лечения
Органосохранное лечение: Уретеропиелоскопия, Перкутанные манипуляции, резекция
Динамическое наблюдение
Метастатический процесс выражен?
Нет
Да
Полихимиотерапия, паллиативная нефроуретерэктомия только по жизненным показаниям при любых T N2-3 или M1
Есть рецидив заболевания?
Нет
Да
Радикальная нефроуретерэктомия +адъювантная химиотерапия при T1-3 N0-1 M0
Диспансерное наблюдение

Приложение В. Информация для пациентов

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

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

При стоматите:

- диета – 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 химиотерапии).

При диарее:

- диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье;
- принимать препараты по рекомендации врача-онколога (специалиста по химиотерапии).

При тошноте – принимать препараты по рекомендации врача-онколога (специалиста по химиотерапии).

Приложение Г.

Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Название на русском языке: шкала оценки тяжести состояния пациента по версии Всемирной организации здравоохранения/Восточной объединенной группы онкологов (ECOG).

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

- https://ecogacrin.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.).

Содержание (шаблон):

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

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале

Приложение Г2. Шкала Карновского

Название на русском языке: шкала Карновского.

Оригинальное название (если есть): Karnofsky Performance Status.

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, 1949:191–205.

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.).

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	Обсуживает себя самостоятельно, неспособен 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	Инвалид, 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	Умирающий
0	Смерть

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г3. Критерии оценки ответа опухоли на лечение (RECIST 1.1)

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

Оригинальное название (если есть): 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.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка ответа на химиотерапевтическое лечение.

Содержание, ключ и шаблон на русском языке представлены в методических рекомендациях № 46 ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии» Департамента здравоохранения г. Москвы и доступны на сайте http://medradiology.moscow/d/1364488/d/no46_2018_recist_11.pdf. Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения г. Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.