Клинические рекомендации

Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	C65, C66, D09.1, D41.1, D41.2
Возрастная группа:	взрослые
Год утверждения:	2026

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»
- Общероссийская общественная организация «Российское общество урологов».
- Общероссийский союз общественных объединений «Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов»

«Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации.»

Оглавление

Список сокращений

Термины и определения

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

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

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

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

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

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

1.5.1. Классификация опухолей мочевыводящих путей МКБ-О (ВОЗ, 2022) [21]

1.5.2. Классификация TNM (9-е издание)

1.5.3. Гистологическая градация

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

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

2.1. Жалобы и анамнез

2.2. Физикальное обследование

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.5 Эндоскопическое исследование

2.6 Морфологические методы диагностики

2.7 Иные диагностические исследования

2.8 Дифференциальная диагностика

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

3.1 Лечение неметастатического уротелиального рака верхних мочевыводящих путей

3.1.1 Хирургическое лечение

3.1.2. Периоперационное лечение

3.1.2.1. Внутрипузырная и внутриполостная адъювантная терапия

3.1.2.2. Периоперационная системная терапия

3.2. Лечение больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП

3.2.1. Хирургическое лечение олигометастатического УРМВП

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

3.2.2.1. Первая линия лекарственной терапии

3.2.2.2. Вторая и последующие линии лекарственной терапии

3.2.2.3. Оценка эффективности системной противоопухолевой лекарственной терапии при неоперабельном МИРМП и метастатическом РМП

3.3. Лучевая терапия

3.4. Обезболивающая терапия

3.5. Сопроводительная терапия больных УРВМП

3.6. Диетотерапия

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

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

5.1. Профилактика

5.2. Диспансерное наблюдение

5.2.1. Наблюдение после радикального лечения пациентов с УРВМП

5.2.2. Наблюдение в процессе лечения пациентов с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП

6. Организация оказания медицинской помощи

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

Список литературы

Приложение А

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение В. Информация для пациентов

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

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

Приложение Г2. Шкала Карновского

Приложение Г3. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение

Приложение Г4. Шкалы для определения показаний к методам реабилитации пациентов с УРВМП

Список сокращений

АИТ – адъювантная иммунотерапия

АХТ – адъювантная химиотерапия

БРВ – безрецидивная выживаемость

БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена

в/в – внутривенно

ВБМ – выживаемость без метастазов

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВМП – верхние мочевыводящие пути

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Гр - Грей

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО – злокачественное новообразование

ИГХ – иммуногистохимический

ИМП – инфекция мочевых путей

ИТ – иммунотерапия

ИХТ – иммуно-химиотерапия

КИ – клиническое исследование

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатический(ие) узел(узлы)

ЛФК – лечебная физическая культура

МКБ – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем

МП – мочевой пузырь

МРТ – магнитно-резонансная томография

НОС – наследственный онкологический синдром

НХТ – неоадъювантная химиотерапия

НЯ – нежелательное явление

ОВ – общая выживаемость

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РМП – рак мочевого пузыря

РНУ – радикальная нефроуретерэктомия

РОД – разовая очаговая доза

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (группа колониестимулирующих факторов согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации)

СВ – специфическая выживаемость

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СЛ – синдром Линча

СОД – суммарная очаговая доза

ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия

УД – уровень доказательности

УЗИ – ультразвуковое исследование

УР – уротелиальный рак

УРВМП – уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей

ХБП – хроническая болезнь почек

ХТ – химиотерапия

ЦИ – цитологическое исследование

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ЧОО – частота объективных ответов

ШРМ - шкала реабилитационной маршрутизации

AUC – area under curve – площадь под фармакологической кривой; расчет дозы #карбоплатина** по площади под фармакологической кривой производится по формуле Calvert (1989): доза #карбоплатина** = AUC × (клиренс креатинина + 25)

CDK-EP – коллаборация по эпидемиологии хронической болезни почек (англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

CI (англ. confidence interval) – доверительный интервал

CIS (англ. carcinoma *in situ*) – карцинома *in situ*

CPS (англ. combined positive score) - комбинированная шкала оценки экспрессии PD-L1

ECOG – PS (англ. Eastern Cooperative Oncology Group performance status) – оценка общего состояния онкологического пациента по шкале Восточной объединенной группы онкологов

FGFR – (англ. Fibroblast Growth Factor Receptor) - рецептор фактора роста фибробластов

HG (англ. high grade) – высокая градация

HR (англ. hazard ratio) – отношение рисков

IC (англ. immune competent) - шкала оценки экспрессии PD-L1 на иммунокомпетентных клетках

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

LG (англ. low grade) – низкая градация

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

NYHA (англ. New-York Cardiology Association) - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

PD-1 – белок программируемой смерти лимфоцитов 1

PD-L1 – рецептор белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов 1

****** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

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

Термины и определения

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

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

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

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

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

Уровни достоверности доказательств – отражают степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинской технологии является истинным. Согласно эпидемиологическим принципам, достоверность доказательств определяется по трем основным критериям: качественной, количественной характеристикам и согласованности доказательств**.**

Уровни убедительности рекомендаций – в отличие от уровней достоверности доказательств, отражают не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет в конкретной ситуации больше пользы, чем негативных последствий.

Состав рабочей группы, методология (табл. 1-4) и справочные материалы, использованные при разработке и пересмотре клинических рекомендаций, отражены в Приложении А.

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

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

УР - тяжелое, в ряде случаев инвалидизирующее заболевание, для которого не разработаны системы активного выявления, требующее тщательной дифференциальной диагностики, характеризующееся склонностью к рецидивированию и прогрессированию.

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

По распространенности среди злокачественных опухолей уротелиальный рак (УР) занимает 4-е место [1]. УР способен развиваться из слизистой любых отделов мочевых путей, чаще всего выявляется в мочевом пузыре (90-95%) и гораздо реже – в верхних мочевых путях (5-7%) и уретре (1%) [17-19].

УР верхних мочевых путей (УРВМП) - полиэтиологическое заболевание. Значительная доля случаев УРВМП связана с влиянием канцерогенных веществ, выделяемых с мочой, на

уротелий. Факторами риска УРВМП являются курение (увеличение риска в 2,5-7 раз) [10], потребление алкоголя (увеличение риска в 1,2 раза) [10], профессиональная деятельность, связанная с ароматическими аминами (лакокрасочная, текстильная, химическая, нефтяная и угольная промышленность) [9], потребление мышьяка (в странах с высоким содержанием мышьяка в питьевой воде), употребление метаболитов растения аристолохия (аристолоховая кислота, нитрофенантренкарбоновая кислота) за счет загрязнения сельскохозяйственных продуктов или приема травяных сборов на основе аристолохии [11,12]. Имеются указания на связь УРВМП с балканской нефропатией.

В редких случаях УРВМП может быть проявлением наследственных онкологических синдромов, из которых наиболее распространен синдром Линча. Этот синдром обусловлен мутацией в одном из генов, кодирующих ключевые участники системы репарации ошибочно спаренных оснований: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*. В опухолевых клетках пациентов с синдромом Линча развивается дефицит репарации неспаренных оснований (dMMR – mismatch repair deficiency). Состояние dMMR в свою очередь приводит к развитию микросателлитной нестабильности (MSI – microsatellite instability) в области простых тандемных повторов в геномной ДНК, определение которой используют в качестве первого этапа диагностики синдрома Линча. Отметим, что основными проявлениями синдрома Линча являются колоректальный и эндометриоидный раки, наиболее часто мутации локализованы в *MLH1*, тогда как УРВМП чаще развивается у носителей мутации в гене *MSH2* [5-8].

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

УРВМП – редкое злокачественное новообразование. Ежегодная заболеваемость УРВМП составляет около 2 случаев на 100 тыс. населения. За последние десятилетия этот показатель вырос за счет широкого внедрения современных методов визуализации [2,3]. Пик заболеваемости приходится на пациентов в возрасте 70-90 лет. Мужчины болеют УРВМП в 3 раза чаще, чем женщины [4]. Опухоли чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почки встречаются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника. Двухстороннее поражение верхних мочевых путей (ВМП) регистрируется в 2-6% случаев, мультифокальные опухоли – у 10-20% пациентов. На момент первичного выявления заболевания у 11-36% пациентов имеется сопутствующая *carcinoma in situ* (CIS), около 2/3 опухолей представлено инвазивными формами УР, и 7% больных имеют метастазы [2,3]. Опухоли ВМП часто сочетаются с раком мочевого пузыря: на момент диагноза УРВМП у 17% пациентов выявляют РМП, а рецидивы опухолей ВМП в мочевом пузыре развиваются у 22-47% больных. УРВМП после лечения РМП диагностируют реже: при мышечно-неинвазивном РМП – в 7,5%, при мышечно-инвазивном – в 3-5% случаев [20-22].

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

По МКБ-10 опухоли классифицируются в соответствии с органом первичного происхождения новообразования [21]:

D41.1 - новообразование неопределенного или неизвестного характера почечной лоханки;

D41.2 - новообразование неопределенного или неизвестного характера мочеточника;

D09.1 – карцинома in situ других и неуточненных мочевых органов. Применяется для неинвазивных поражений, включая уротелиальную карциному in situ («плоскую») и неинвазивный папиллярный уротелиальный рак (pTa);

C65–злокачественное новообразование почечных лоханок;

C66–злокачественное новообразование мочеточника.

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

1.5.1. Классификация опухолей мочевыводящих путей МКБ-О (ВОЗ, 2022) [21]

Неинвазивные уротелиальные опухоли

8120/0	Уротелиальная папиллома
8121/0	Инвертированная уротелиальная папиллома
8130/1	Папиллярная уротелиальная опухоль низкого потенциала злокачественности
8130/1	Инвертированная папиллярная уротелиальная опухоль низкого потенциала злокачественности
8130/2	Неинвазивный папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности
8130/2	Неинвазивный папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности с инвертированным типом роста
8130/2	Неинвазивный папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности
8130/2	Неинвазивный папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности с инвертированным типом роста
8120/2	Уротелиальная карцинома in situ

Инвазивные уротелиальные опухоли

8120/3	Инвазивная уротелиальная карцинома
8120/3	Типичная уротелиальная карцинома
8120/3	Уротелиальная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой

8120/3 Уротелиальная карцинома с железистой дифференцировкой

8120/3 Уротелиальная карцинома с трофобластической дифференцировкой

8120/3 Гнездная уротелиальная карцинома

8120/3 Крупно-гнездная уротелиальная карцинома

8120/3 Тубулярная и микрокистозная уротелиальная карцинома

8131/3 Микропапиллярная уротелиальная карцинома

8082/3 Лимфоэпителиомаподобная уротелиальная карцинома

8122/3 Плазмоцитоидная уротелиальная карцинома

8031/3 Гигантоклеточная уротелиальная карцинома

8120/3 Уротелиальная карцинома богатая липидами

8120/3 Обогащенная гликогеном уротелиальная карцинома

8120/3 Саркоматоидная уротелиальная карцинома

8020/3 Плохо дифференцированная уротелиальная карцинома

Плоскоклеточные опухоли мочевыводящих путей

8052/0 Плоскоклеточная папиллома

Плоскоклеточная карцинома мочевыводящих путей

8051/3 Веррукозная карцинома

8070/3 Чистая плоскоклеточная карцинома мочевыводящих путей

Железистые опухоли

Аденомы

8261/0 Виллезная аденома

8211/0 Тубулярная аденома

8263/0 Тубуло-виллезная аденома

Аденокарциномы

8140/3 Аденокарцинома неспецифическая

8144/3 Аденокарцинома кишечного типа

8480/3	Муцинозная аденокарцинома
8323/3	Смешанная аденокарцинома
8490/3	Перстневидноклеточная аденокарцинома
8140/2	Аденокарцинома in situ

Опухоли Мюллерова типа

8310/3	Светлоклеточная карцинома
8380/3	Эндометриоидная карцинома

1.5.2. Классификация TNM (9-е издание)

Классификация TNM 2009 года, утвержденная Международным союзом по борьбе с раком (UICC), обновлена в 2025 г. (9-е издание), вступила в силу с 1 января 2026 г. [74]. Стадирование заболевания.

- Критерий T (первичная опухоль)
  - Tx – первичная 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 окружающую жировую клетчатку;
  - T4 – опухоль вовлекает соседние органы или прорастает через почку в паранефральную клетчатку.
- Критерий N (регионарные лимфатические узлы)
  - Nx – регионарные лимфоузлы (ЛУ) не могут быть оценены;
  - N0 – без наличия регионарных метастазов;
  - N1 – метастаз в 1 ЛУ размером 2 см и менее в наибольшем измерении;
  - N2 – метастаз в 1 ЛУ размером более 2 см или несколько метастазов в ЛУ.
- Критерий M (отдаленные метастазы)
  - M0 – нет отдаленных метастазов;
  - M1 – есть отдаленные метастазы.

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

Таблица 1. *Соответствие стадий опухолевого процесса категориям TNM*

Стадия	Категория		
	T	N	M
0is, 0a	Tis, Ta	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0
	Любая T	N1, N2	M0
	Любая T	Любая N	M1

1.5.3. Гистологическая градация

Степень злокачественности (градация) определяется для папиллярных, инвертированных и инвазивных поражений. Плоские поражения мочевыводящих путей (дисплазия и карцинома in situ) не градируются. Для градации остальных карцином используют системы ВОЗ 1973 г. и 2022 г. При этом подходы определения степени злокачественности различаются для неинвазивных папиллярных (pTa) опухолей и для инвазивной уротелиальной карциномы [75]. Целесообразно указывать в патологоанатомическом заключении обе (двухступенчатую и трёхступенчатую) градации.

Трехступенчатая градация (ВОЗ 1973):

- G1: высокодифференцированный рак;
- G2: умеренно дифференцированный рак;
- G3: низкодифференцированный рак.

Двухступенчатая градация (2022):

- Low-grade: низкая степень злокачественности (соответствует опухолям G1 и некоторым опухолям G2);
- High-grade: высокая степень злокачественности (соответствует большей части опухолей G2 и опухолям G3).

Неинвазивные папиллярные уротелиальные карциномы (pTa) могут быть как высоко-, так и низкодифференцированными. Для присвоения категории низкодифференцированной (high grade) карциномы достаточно 5% низкодифференцированного компонента от площади поражения. Если high grade компонент в составе карциномы low grade составляет менее 5%, это должно отражаться в заключении формулировкой «опухоль low grade, имеется high grade компонент, занимающий менее 5% площади опухоли». При гетерогенности опухоли целесообразно указывать % низкодифференцированного компонента [76].

Инвазивные уротелиальные карциномы (pT1-4), как правило, относятся к низкодифференцированным, high grade (G2 или G3), по классификации ВОЗ 2022. Уротелиальные карциномы low grade (G1) pT1 встречаются редко. Мышечноинвазивные опухоли (≥T2) всегда относятся к категории high grade [21].

Опухоли с дивергентной дифференцировкой (плоскоклеточной или железистой) относятся к низкодифференцированным, high grade, по правилам классификации ВОЗ 2022 [21].

Специфические подтипы уротелиальной карциномы относятся к низкодифференцированным опухолям.

Плоскоклеточная карцинома градируется 3-х ступенчато, по аналогии с плоскоклеточным раком других локализаций.

Аденокарцинома верхних мочевыводящих путей встречается редко, градируется 3-х ступенчато, в зависимости от способности к формированию железистых структур и наличия деструктивной инвазии. Светлоклеточная аденокарцинома (мюллерова типа) не градируются.

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

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

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

Критерии установления диагноза/состояния по данным:

- Жалобы и анамнез.
- Результаты физикального обследования.
- Результаты лабораторных исследований.
- Результаты инструментального обследования.
- Результаты эндоскопического исследования.
- Результаты морфологических методов диагностики (патолого-анатомического исследования измененной ткани почечной лоханки и/или мочеточника и/или цитологического исследования мочи на опухолевые (атипичные) клетки).

Жалобы пациента, анамнез заболевания, результаты физикального обследования и лабораторных тестов позволяют заподозрить УРВМП.

Обнаружение опухоли ЧЛС и/или мочеточника методом ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) является показанием для дальнейшего обследования и не является основанием для установки окончательного диагноза.

Визуализация опухоли при уретеропиелоскопии позволяет обоснованно предположить диагноз УРВМП. В процессе уретеропиелоскопии выполняется биопсия опухоли и производится забор мочи и промывных вод для цитологического исследования. Отсутствие визуально определяемой опухоли не исключает наличие плоского очага уротелиальной карциномы (carcinoma in situ) у пациентов с наличием опухолевых клеток в моче или промывных водах, выявленных при цитологическом исследовании.

Верификация диагноза УРВМП должна быть осуществлена гистологическим методом. При технической невозможности выполнения биопсии опухоли или риске развития жизнеугрожающих неконтролируемых осложнений биопсии опухоли допустима верификация диагноза цитологическим методом.

Патолого-анатомическое исследование биопсийного материала не используется для стадирования опухолевого процесса. Патолого-анатомическое исследование материала, полученного при полном удалении сегмента пораженных ВМП (сегментарная резекция мочеточника, радикальная нефруретерэктомия) – метод оценки категорий pT и pN.

Радиологическое обследование позволяет провести оценку категорий cT, cN и M.

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор жалоб и анамнеза у пациентов с наличием клинических симптомов, характерных для УРВМП, с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор методов диагностики, тактики лечения и дальнейшего наблюдения [23-27,78].

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

Комментарий: *наиболее распространенным клиническим симптомом УРВМП являются гематурия (51,6%), боль в пояснице (22,1%), дизурия (14,7%), слабость (12,6%), реже встречаются лихорадка (8,4%), пальпируемая увеличенная почка (8,4%), боль в животе (4,2%), червеобразные кровяные сгустки в моче (2,1%). Средняя длительность наблюдения симптомов от момента их возникновения до обращения к врачу составила 5 месяцев [78].*

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на УРВМП проводить

физикальное обследование для оценки общего состояния и определения распространенности опухолевого процесса [25].

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

Комментарии*: при физикальном обследовании у пациентов с подозрением на УРВМП должен быть оценен соматический статус (приложения Г1, Г2) и локальный статус (при глубокой пальпации живота, области почек с определением симптома поколачивания, осмотре и пальпации периферических лимфатических узлов). У пациентов с ранними формами УРВМП физикальное обследование не выявляет клинически значимых отклонений. При местно-распространенных формах УРВМП пальпаторно может быть выявлено образование в проекции мочеточника или почки. При массивных метастазах в лимфоузлах возможно обнаружение пальпируемых конгломератов. При блоке опухолью устья мочеточника и развитии гидронефроза может быть положителен симптом поколачивания. При диссеминированном УРВМП могут пальпироваться опухолево-пораженные периферические лимфоузлы [23-27,78]*.

Информация для пациента отражена в Приложении В.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование ВМП выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, включающий исследование уровня общего гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, исследование скорости оседания эритроцитов в крови, исследование уровня креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, общего билирубина, калия и общего кальция в крови, определение активности лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в крови, коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор методов диагностики, тактики лечения и вторичной профилактики [105,109,110,113,183-185,227-231,268-271].

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

Комментарий: *отклонение в показателях лабораторных исследований позволяют провести комплекс дополнительных диагностических мероприятий с целью своевременного выявления и коррекции патологических состояний, препятствующих началу специального противоопухолевого лечения, а также снижения риска возможных осложнений [227-231]*.

- С целью выявления лабораторных отклонений, способных повлиять на дальнейший диагностический поиск и тактику лечения, **рекомендуется** всем пациентам при подозрении на злокачественное новообразование УРВМП выполнить общий (клинический) анализ мочи [232].

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

Комментарий: *микрогематурия является симптомом УРВМП. В случае лейкоцитурии, бактериурии рекомендовано выполнить микробиологическое (культуральное) исследование мочи на на бактериальные патогены с целью таргетного назначения противомикробной терапии [232].*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) почек и мочевого пузыря всем пациентам с макрогематурией для первичного выявления признаков, характерных для УРВМП [26,37,38,244,247].

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

Комментарий: *УЗИ эффективно для первичного скрининга, оценки расширения чашечно-лоханочной системы и состояния регионарных лимфатических узлов при подтвержденном диагнозе УРВМП [26,37,38,244,247].*

- **Рекомендуется** выполнение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости, брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным контрастированием пациентам с подозрением на УРВМП и пациентам с установленным диагнозом УРВМП для выявления и первичного стадирования опухолевого процесса (оценка категорий T, N и M), сохранность почечной функции и определения эвакуационной способности мочевыводящих путей со стороны поражения [1,2,24,25,37,244,245].

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

Комментарий: *выделительная фаза КТ является «золотым стандартом» диагностики УРВМП. Исследование должно включать обязательную экскреторную фазу и сканирование в спиральном режиме с шагом 1 мм [25,244]. Чувствительность метода составляет 96 %, специфичность — 99 % для опухолей более 5–10 мм [244,245]. Выявление гидронефроза на дооперационном этапе является независимым предиктором категории ≥pT2 и неблагоприятного прогноза [2,248]. Исследование позволяет не только выявить первичную опухоль, но и оценить состояние регионарных лимфоузлов и других органов и тканей, включая кости скелета, входящие в область сканирования [1,2,24,25,244,245].*

- **Рекомендуется** выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) живота и таза с контрастированием в качестве альтернативы КТ для пациентов с подозрением на УРВМП и пациентам с установленным диагнозом УРВМП для выявления и первичного стадирования опухолевого процесса (оценка категорий T, N и M), сохранность почечной функции и определения эвакуационной способности мочевыводящих путей со стороны поражения, имеющих противопоказания к рентгеноконтрастным средствам, содержащим йод [39].

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

***Комментарий**: МРТ показана при противопоказаниях к рентгеноконтрастным средствам, содержащим йод (аллергические реакции, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин). При СКФ <30 мл/мин исключено применение линейных контрастных средств для МРТ из-за риска нефрогенного системного фиброза, необходимо использовать только макроциклические контрастные средства [250]. МРТ без внутривенного контрастирования обладает более низкой диагностической ценностью [39,244].*

- **Рекомендуется** сцинтиграфия почек пациентам с подтвержденным диагнозом УРВМП, имеющим нарушение почечной функции и(или) единственную функционирующую почку или билатеральное поражение верхних мочевыводящих путей (двухсторонние опухоли лоханки, мочеточников) и(или) риск нарушения почечной функции вследствие сопутствующих заболеваний или состояний с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения, методов диагностики и вторичной профилактики [25,244].

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

- Отобранным пациентам с УРВМП, имеющим симптомы (боль, новообразование, патологический перелом) и/или лабораторные признаки (повышение активности щелочной фосфатазы) костных метастазов в анатомических областях, не входящих в область сканирования КТ, для определения распространённости костного метастазирования **рекомендуется** сцинтиграфия костей всего тела [1,24,25,244,247].

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

***Комментарий:** учитывая низкую специфичность сцинтиграфии костей скелета и преимущественно литический тип костных метастазов при УРВМП, необходимо уточнять единичные находки при помощи прицельной КТ (компьютерная томография костей, либо ОФЭКТ/КТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография костей,*

совмещенная с компьютерной томографией), либо при помощи МРТ (магнитно-резонансная томография костей) [247].

- Отобранным пациентам с УРВМП и неврологическими симптомами **рекомендуется** выполнение МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием с целью исключения метастазов в головном мозге [25, 244, 247].

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

***Комментарии**: метастазы в головном мозге при УРВМП встречаются редко [25,244,247]. Особое внимание следует уделять пациентам с агрессивными гистологическими подтипами, например, мелкоклеточным раком [69]. При наличии противопоказаний к проведению МРТ (наличие неотключаемых и МР-несовместимых имплантированных электронных устройств или металлических предметов) возможно выполнение компьютерной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием [247].*

- **Рекомендуется** отобранным пациентам с УРВМП cT2-4aN0-N2M0, являющимся потенциальными кандидатами для радикального лечения, с сомнительными результатами МРТ и КТ выполнение позитронной эмиссионной томографии всего тела, совмещённой с компьютерной томографией костей всего тела (ПЭТ-КТ) с флудезоксиглюкозой [18F] (V09IX Другие радиофармацевтические средства для диагностики новообразований) для уточнения состояния лимфатических узлов и поиска отдаленных метастазов [247, 251].

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

***Комментарии:** ПЭТ/КТ обладает более высокой чувствительностью в выявлении метастазов в лимфоузлах по сравнению со стандартной КТ и может изменить тактику лечения, позволяя выявить оккультные метастазы перед радикальной операцией. Кроме того, высокая чувствительность метода позволяет использовать его также для диагностики костных метастазов [251]. При проведении ПЭТ/КТ с дополнительным внутривенным рентгеновским контрастированием (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с контрастированием) нет необходимости дополнительно назначать КТ других областей.*

2.4.1 Эндоскопическое исследование

- С целью визуализации и, по показаниям, биопсии опухоли мочевых путей **рекомендуется** выполнение уретроцистоскопии, уретероскопии, пиелоскопии следующим категориям пациентов:

- пациентам без анамнестических указаний на УК:
  - при наличии радиологических признаков новообразования ВМП;
  - при гематурии и отсутствии опухоли в мочевом пузыре или иного явного источника гематурии независимо от наличия радиологических признаков новообразования ВМП;
  - при цитологическом выявлении клеток УК в моче и отсутствии опухоли в мочевом пузыре независимо от наличия радиологических признаков новообразования ВМП;
- пациентам с УК в анамнезе:
  - при цитологическом выявлении клеток УК в моче и отсутствии опухоли в мочевом пузыре;
  - при УК мочевого пузыря в области устья мочеточника, особенно, рецидивирующей;
  - через 8 недель после эндоскопического удаления УРВМП;
  - в процессе динамического наблюдения за пациентами, подвергнутыми органосохраняющему хирургическому лечению УРВМП (согласно графику) [25, 41-47, 244].

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

Комментарий: *уретеропиелоскопия выполняется в условиях анестезии, производится с помощью ригидного или гибкого уретеропиелоскопа и включает осмотр всей слизистой уретры, мочевого пузыря, мочеточника и ЧЛС со стороны предполагаемого поражения [41-44]. Гибкий уретеропиелоскоп имеет преимущества в отношении осмотра нижней группы чашечек [44]. Использование узкоспектральной визуализации (narrow band imaging, NBI), увеличивающей контрастность между неизмененной слизистой и гиперваскулярной опухолевой тканью, позволяют повысить диагностическую эффективность метода [45-47].*

В протоколе уретеропиелоскопии отражается состояние слизистой, расположение устьев мочеточников и выделение из них мочи с указанием цвета, количество, размеры, локализация и внешний вид опухолей, наличие участков измененной слизистой.

При выявлении опухоли и/или участков слизистой, подозрительных в отношении опухолевого поражения, во время эндоскопического исследования требуется выполнение биопсии всех измененных участков стенки ВМП и направление их на патогистологическое исследование. Во время уретеропиелоскопии по решению врача может быть выполнен забор мочи и промывных вод из мочевых путей для цитологического исследования.

Есть данные о повышении частоты рецидивов УК в мочевом пузыре у пациентов, которым выполнили диагностическую уретероскопию до радикальной нефруретерэктомии, поэтому у кандидатов для органоуносящего лечения с цитологическим подтверждением диагноза и/или однозначными радиологическими признаками местно-распространенного УРВМП допустим отказ от эндоскопического исследования [42, 43].

2.4.2 Морфологические методы диагностики

- С целью верификации диагноза, стадирования опухолевого процесса и выявления факторов прогноза, влияющих на выбор тактики лечения и наблюдения, **рекомендуется** проводить патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала всем пациентам с подозрением на УРВМП, пациентам с первичным и рецидивным УРВМП. Патолого-анатомическое исследование биопсийного материала не используется для стадирования опухолевого процесса [21, 25, 69, 75, 76].

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

Комментарий: *на патолого-анатомическое исследование направляются все образцы тканей, полученные при биопсии или операции у пациентов с УРВМП. Препараты, полученные во время разных биопсий и резекционных этапов, направляются врачу-патологоанатому в отдельно маркированных контейнерах с указанием диагноза, анамнеза (включая предшествующее лечение), результатов радиологического обследования, методов получения тканей для исследования (протокол биопсии и/или операции).*

Отчет о патолого-анатомическом исследовании должен содержать обязательную информацию, перечисленную ниже:

- *гистологический тип опухоли;*
- *процент дивергентной дифференцировки (плоскоклеточной/железистой/трофобластической и т.п.) и/или специфического подтипа уротелиальной карциномы при наличии;*
- *гистологическую степень злокачественности опухоли (для уротелиальных опухолей по критериям ВОЗ 1973 года и ISUP/WHO 2022 года);*

- *глубину инвазии (с учетом различий строения стенки ВМП в разных отделах)*
    - *наличие инвазии в субэпителиальную строму*
    - *наличие инвазии в мышечный слой*
    - *наличие инвазии за пределы мышечного слоя в перипельвикальную жировую ткань или паренхиму почки (только для почечной лоханки)*
    - *наличие инвазии за пределы мышечного слоя в периуретеральную жировую ткань (только для мочеточника)*
    - *наличие инвазии в соседние органы или через почку в перинефральную жировую ткань*
- *наличие или отсутствие карциномы in situ;*
- *статус краев резекции с детализацией описания при позитивном крае (фокальность, протяженность);*
- *количество удаленных и метастатически измененных лимфатических узлов;*
- *стадию pTNM;*
- *гистологический код по МКБ-О.*

Для патологоанатомического исследования материала необходимо использовать классификацию ВОЗ 2022 г. Стоит помнить, что неинвазивная уротелиальная карцинома имеет два важнейших проявления: папиллярная и плоская, при этом термины «неинвазивная» и «in situ» не равнозначны.

Плоские поражения (дисплазия, карцинома in situ) не градируются.

Степень дифференцировки неинвазивной папиллярной уротелиальной карциномы необходимо определять по критериям ВОЗ 1973 года и ISUP/WHO 2022 года (указывать два значения, см раздел 1.5).

Необходимо указывать стадию и степень злокачественности опухолевого процесса при исследовании рецидивов (стадирование с префиксам «r») [21, 25, 75, 76].

● **Рекомендуется** выполнять патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с определением экспрессии белка PDL1 иммуногистохимическим методом для планирования проведения иммунотерапии в адъювантном режиме после радикального хирургического лечения пациентам с распространенным УРВМП, а также для планирования проведения иммунотерапии ингибиторами PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1) пациентам с распространенным УРВМП в первой линии самостоятельного системного лечения [104, 111, 170, 171].

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

***Комментарий**: при планировании адъювантной терапии ниволумабом** оценка экспрессии PD-L1 должна производиться на опухолевых клетках (позитивной считается экспрессия ≥1%). [93-95]. При планировании терапии пембролизумабом** оценка экспрессии PD-L1 должна производиться на опухолевых и иммунокомпетентных клетках по шкале CPS с использованием клона 22C3 (позитивной считается экспрессия ≥10) [110, 108]. При планировании терапии атезолизумабом** оценка экспрессии PD-L1 должна производиться на иммунокомпетентных клетках с использованием клона SP 142 (позитивной считается экспрессия ≥5%) [104].*

- **Рекомендуется** проведение цитологического исследования мочи (исследования мочи для выявления клеток опухоли) или промывных вод из мочевых путей со стороны поражения и мочевого пузыря для верификации первичного или рецидивного УРВМП у пациентов, которым невозможно произвести получение опухолевой ткани при биопсии мочевого пузыря, а также в процессе наблюдения за всеми радикально пролеченными пациентами [28, 45, 234].

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

***Комментарии:** наиболее адекватным материалом являются промывные воды, полученные при цистоскопии [233]. Цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность при T1 и G3 (84%), в случае Ta и G1 – низкую (16%) [234]. Чувствительность при CIS составляет 28–100% [235]. Положительные результаты цитологического исследования могут указывать на наличие опухоли в любом отделе мочевыводящих путей [236]. Однако, негативные результаты не исключают наличие опухоли [237].*

2.5 Иные диагностические исследования

● **Рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани пациентов с местно-распространенным и метастатическим УРВМП с целью выявления мутаций гена рецептора фактора роста фибробластов тип 3 (*FGFR3*) для планирования таргетной терапии эрдафитинибом при прогрессировании на фоне или после терапии ингибиторами PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1 [185].

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

***Комментарии** у пациентов с распространенным уротелиальным раком, прогрессирующим после иммунотерапии ингибиторами PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1), имеющих перечисленные*

выше мутации гена FGFR3, в РКИ III фазы THOR (1 когорта) доказано значимое преимущество таргетной терапии эрдафитинибом по сранению с монохимиотерапией [185]. Перечень тестируемых нарушений в гене FGFR3 должен включать точковые мутации R248C, S249C, G370C и Y373C, и желательно – транслокации FGFR3 с образованием химерных генов FGFR3::TACCv1/3 и FGFR3::BAIAP2L1. Мутации могут быть с помощью полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени или высокопроизводительным секвенированием (NGS – next generation sequencing) [238-241]. Диагностический тест для определения указанных аберраций генов FGFR при уротелиальном раке, основанный на обратной транскрипции и ПЦР, доказал сопоставимую с данными NGS высокую диагностическую эффективность в клиническом исследовании BLC2001 (частота совпадений – 93,5%) [243]. Определение предиктивной (клинической) значимости выявленой мутации следует проводить согласно рекомендациям профессиональных медицинских ассоциаций, в частности, AMP/ASCO/CAP [242].

- С целью своевременного выявления и формирования адекватной тактики лечения злокачественных новообразований **рекомендуется** проводить диагностику и динамическое наблюдение пациента с УРВМП как проявлением наследственного онкологического синдрома (НОС) или с подозрением на НОС с участием врача-генетика (прием (осмотр, консультация) врача-генетика, медико-генетическое консультирование пробанда, а также его родственников – возможных носителей патогенной мутации) [244, 245].

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

Комментарии: *наследственный УРВМП относится, в основном, к проявлениям синдрома Линча – НОС, который обусловлен мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных нуклеотидов (MMR – mismatch repair deficiency): MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 или EPCAM [5]. При этом синдроме в порядке убывания по частоте встречаемости описаны колоректальный рак, эндометриоидный рак, рак яичников, рак желудка, уротелиальные карциномы различных отделов мочевыделительной системы, рак предстательной железы и некоторые другие типы опухолей. УРВМП чаще развивается при мутации в MSH2. На наследственный характер заболевания может указывать молодой возраст пациента, неблагоприятный семейный онкологический анамнез, первично-множественные опухоли, в анамнезе пациента - новообразования в других органах-мишенях синдрома Линча. Молекулярно-генетическая диагностика заключается в анализе микросателлитной нестабильности, наличие которой (статус MSI) рассматривают как вероятное подтверждение заболевания [6, 7, 48, 245]. Минимальная панель из 5*

мононуклеотидных STR-маркеров, зачастую используемая при колоректальном раке, в опухолях других типов обладает недостаточной чувствительностью. В связи с этим статус MSI в уротелиальных карциномах следует определять либо в ходе NGS-тестирования, либо проводить ИГХ-анализ и выявлять потерю экспрессии одного из ключевых участников системы репарации неспаренных оснований MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2 на уровне белка (dMMR – mismatch repair deficiency) [246]. В случае выявления MSI/dMMR наиболее информативным генетическим исследованием является определение герминальной мутации в генах-кандидатах синдрома Линча с помощью NGS панели генов MMR. Если молодой пациент не удовлетворяет диагностическим критериям синдрома Линча, то ему может быть выполнено ВПС генома, экзома или мультигенной онкологической панели [6, 49, 245].

2.5.1 Дифференциальная диагностика

Дифференицальная диагностика рака ЧЛС проводится со следующими заболеваниями (состояниями): рак паренхимы почки, метастазы злокачественных опухолей, папилломы и другие доброкачественные опухоли почечной лоханки и чашечек, мочекаменная болезнь, кровяной сгусток, образовавшийся из-за гематурии другой этиологии, специфические (туберкулез) и неспецифические воспаления, вызывающие папиллит или гранулематозные изменения, папиллонекроз с отторжением сосочков в просвет ЧЛС.

Дифференицальная диагностика рака мочеточника проводится со следующими заболеваниями (состояниями): доброкачественные опухоли мочеточника, мочекаменная болезнь, кровяной сгусток, образовавшийся из-за гематурии другой этиологии, воспалительные заболевания (туберкулез, неспецифический уретерит) и стриктуры мочеточника, сдавление мочеточника извне опухолями забрюшинного пространства или за счет ретроперитонеального фиброза (болезнь Ормонда).

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

Тактика лечения УРВМП, прежде всего, определяется наличием метастазов, глубиной инвазии первичной опухоли и ее градацией. Важными факторами, влияющими на лечебную тактику, являются наличие гидронефроза, обусловленного опухолью, локализация и количество опухолевых очагов. При индивидуальном выборе метода лечения больных УРВМП также принимаются во внимание функциональная сохранность почек, коморбидный фон и ожидаемая продолжительность жизни.

Клинически УРВМП можно разделить на 3 категории, которые принципиально различаются по прогнозу, видам и целями лечения. К первой категории относятся немышечно-инвазивные опухоли, лечение которых направлено на радикальное удаление новообразования и снижение риска рецидива.

Вторая группа включает мышечно-инвазивные уротелиальные карциномы. Целью их лечения является радикальное удаление опухоли, снижение риска метастазирования и поддержание качества жизни за счет сохранения пораженного органа. Органосохраняющее лечение возможно только в случаях, когда это не приведет к снижению выживаемости. В зависимости от индивидуального риска диссеминации мышечно-инвазивного уротелиального рака принимается решение о необходимости назначения периоперационной системной противоопухолевой терапии.

К третьей группе УРВМП относятся неоперабельные местно-распространенные и диссеминированные формы заболевания. Целью лечения этой категории больных является увеличение продолжительности и сохранение качества жизни за счет последовательного применения противоопухолевых препаратов различного механизма действия и их комбинаций.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата, отражены в приложении А3. Алгоритм лечения пациентов с уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей изображен на рисунке 1 приложения Б.

3.1 Лечение неметастатического уротелиального рака верхних мочевыводящих путей

3.1.1 Хирургическое лечение

Алгоритм выбора хирургической тактики у пациентов с неметастатической уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей изображен на рисунке 2 приложения Б.

- **Рекомендуется** с целью излечения пациентам с УРВМП, не имеющим отдаленных метастазов, проводить хирургическое лечение. Для выбора объема хирургического вмешательства требуется стратификация пациентов в группы риска в соответствии со следующими критериями:

Группа низкого риска (наличие всех перечисленных критериев)

- солитарная опухоль;
- размер опухоли <2 см;
- отсутствие УК HG при цитологическом исследовании мочи;

• УК LG при биопсии опухоли;

• отсутствие радиологических признаков инвазивной УК.

Группа высокого риска (любой из основных критериев с или без дополнительных критериев)

Основные критерии:

• УК HG при цитологическом исследовании мочи;

• УК HG при биопсии опухоли;

• наличие радиологических признаков инвазивной УК;

• вариантное гистологическое строение УК;

Дополнительные критерии:

• множественные опухоли;

• размер опухоли ≥2 см;

• гидронефроз, обусловленный опухолью.

Лечебная тактика может быть скорректирована в зависимости от наличия облигатных показаний к органосохраняющему лечению и коморбидного фона пациента [25, 36, 50, 127, 137-139, 191-200].

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

Комментарий: *данные группы риска выработаны на основании данных, полученных в клинических исследованиях УРВМП [36, 69, 127, 137-139, 191-200].*

• **Рекомендуется** пациентам с УРВМП, не имеющим отдаленных метастазов, выполнять хирургическое лечение в течение 45 дней от момента установления диагноза для снижения риска прогрессирования заболевания [50].

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

Комментарий: *согласно систематическому обзору клинических исследований (КИ), хирургическое вмешательство через 45 дней и более от момента установления диагноза увеличивает риск прогрессирования заболевания [50].*

● **Рекомендуется** с целью излечения и сохранения почечной функции при технической возможности выполнять органосохраняющее хирургическое лечение в объеме эндоскопической трансуретральной или перкутанной электрорезекции или электрокоагуляции опухоли ВМП следующим категориям пациентов с УРВМП, не имеющих отдаленных метастазов:

- группа низкого риска;
- с двухсторонними опухолями ВМП, опухолями ВМП единственной почки или

единственной функционирующей почки, тяжелой хронической болезнью почек (ХБП), наследственными синдромами, ассоциированными с высоким риском развития опухолей верхних мочевыводящих путей (прежде всего, с синдромом Линча).

При планировании тотальной электрокоагуляции или лазерной коагуляции опухолей ВМП необходимо получение опухолевой ткани для патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала почечной лоханки и/или мочеточника [25,50-52,54,55,201-204].

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

Комментарий: *выбор метода органосохраняющего лечения (ОСЛ) осуществляется с учетом технических ограничений и опыта врача-хирурга. Для ОСЛ опухолей лоханки, средней и верхней групп чашечек наиболее удобной методикой служит трансуретральная резекция, для которой требуется гибкий уретеропиелоскоп [52, 54]. Опухоли лоханки и нижней чашечки могут рассматриваться как показание к перкутанной резекции. Перкутанный доступ ассоциирован с большим риском диссеминации опухоли по сравнению с эндоскопическим [52, 55]. Эндоскопическое ОСЛ при УРВМП группы низкого риска снижает частоту развития тяжелой ХБП, не ухудшая показателей ОВ по сравнению с радикальной нефроуретерэктомией, [50,201,202]. Эндоскопическое ОСЛ ассоциировано с высоким риском местных рецидивов, требующих частых повторных вмешательств. Частота развития ипсилатеральных рецидивов УРВМП в течение 2 лет после эндоскопического ОСЛ составляет 50% [203]. Кумулятивное негативное влияние частых уретеропиелоскопий и резекций/абалций постепенно приводит к нарастанию почечной дисфункции со стороны поражения [204].*

- **Рекомендовано** всем пациентам с УРВМП, подвергнутым первичному эндоскопическому органосохраняющему лечению, для исключения остаточной опухоли выполнение повторной уретеропиелоскопии в течение 8 недель после эндоскопической электрорезекции или электрокоагуляции опухоли ВМП [203, 205].

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

Комментарий*: почти у 50% пациентов во время повторной уретеропиелоскопии выявляются остаточные или рецидивные опухоли [203, 205].*

- **Рекомендуется** с целью излечения и сохранения почечной функции при технической возможности выполнять органосохраняющее хирургическое лечение в объеме резекции мочеточника следующим категориям пациентов:
  - с УР мочеточника группы низкого риска, которым невозможно выполнить

эндоскопическое органосохраняющее хирургическое вмешательство;

- с двухсторонними опухолями мочеточников, опухолями мочеточника единственной почки или единственной функционирующей почки, тяжелой ХБП, наследственными синдромами, ассоциированными с высоким риском развития опухолей верхних мочевыводящих путей (прежде всего, с синдромом Линча) [25, 51, 52, 70, 71, 202, 206].

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

Комментарий: *резекция проксимальных двух третей мочеточника связана с более высокой частотой рецидивов по сравнению с резекцией дистального отдела мочеточника [70,71]. Частота ипсилатеральных рецидивов УРВМП после резекции дистального отдела мочеточника составляет 0-18% [206], что ниже 25-85% после эндоскопических резекций [202].*

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

- Для достижения оптимальных онкологических и функциональных результатов **рекомендуется** выполнение органосохраняющего лечения больных УРВМП только в учреждениях, обладающих необходимым опытом подобных вмешательств и соответствующим техническим оснащением [25,50].

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

- С целью излечения **рекомендуется** выполнение радикальной нефроуретерэктомии (РНУ) с резекцией устья мочеточника следующим категориям пациентов с УРВМП:
  - группа высокого риска;
  - опухоли группы низкого риска, локализация и размеры которых не позволяют выполнить органосохраняющую операцию [50].

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

- Для достижения оптимальных результатов **рекомендовано** выполнение РНУ в стандартном объеме, включающем удаление почки единым блоком с мочеточником

и частью стенки мочевого пузыря с устьем мочеточника со стороны поражения. Трафаретная лимфодиссекция в соответствии с локализацией опухоли ВМП показана пациентам группы высокого риска. Допустимы варианты технического выполнения РНУ у отобранных пациентов [25, 76, 68, 207-211].

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

Комментарии: *трафареты лимфодиссекции и допустимые варианты технического выполнения РНУ отражены в приложении Б1.*

3.1.2. Периоперационное лечение

3.1.2.1. Внутрипузырная и внутриполостная адъювантная терапия

● **Рекомендуется** с целью снижения риска местного рецидива однократное внутрипузырное введение противоопухолевого препарата больным УРВМП, подвергнутым РНУ с резекцией устья мочеточника или органосохраняющему хирургическому лечению в одном из следующих режимов:

- #гемцитабин** 2000 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида** [214];

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

- #доксорубицин** 50 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида** [79, 80];
- #митомицин** 40 мг в 50 мл раствора 0,9% раствора натрия хлорида** [173, 174].

Вводить внутрипузырно, перед удалением уретрального катетера, установленного после РНУ, экспозиция – 1–2 часа [79-81, 173-175, 214]

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

Комментарии: *частота рецидивов УРВМП в мочевом пузыре после хирургического лечения достигает 22–47 %. Доказано, что однократная инстилляция противоопухолевого препарата в мочевой пузырь в течение 2–10 сут после РНУ с резекцией устья мочеточника значимо снижает риск рецидива в течение 1-го года наблюдения. До инстилляции желательно выполнение цистографии для исключения риска попадания противоопухолевого препарата в брюшную полость [79–81].*

● В связи с недоказанной эффективностью **не рекомендуется** рутинная внутриполостная адъювантная терапия (введение противоопухолевых препаратов в собирательную систему почки и мочеточник) пациентам с УРВМП, подвергнутым радикальному хирургическому органосохраняющему лечению [82].

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

Комментарий: *адъювантная внутриполостная антеградная (через нефростому) и ретроградная (через мочеточниковый катетер) БЦЖ-терапия и химиотерапия (ХТ) у больных, подвергнутых органосохраняющему лечению УРВМП не снижает частоту рецидивов после ОСЛ по сравнению с наблюдением [82].*

3.1.2.2. Периоперационная системная терапия

Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с неметастатической уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей после радикального хирургического лечения изображен на рисунке 3 приложения Б.

- С целью определения тактики лечения пациентов с распространенным УРВМП, являющихся кандидатами для периоперационной или самостоятельной системной противоопухолевой терапии, **рекомендуется** проведение оценки состояния для выявления противопоказаний к ХТ, основанной на #цисплатине**, по следующим критериям:
    - статус ECOG> 1;
    - скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤60 мл/мин/1,73 м^2 по формуле CDK-EP;
    - снижение слуха ≥2 степени;
    - периферическая нейропатия ≥ 2 степени
    - сердечная недостаточность класса III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [181].

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

Комментарии: *данные критерии выработаны консенсусом экспертов по лечению рака мочевого пузыря [181].*

- С целью определения тактики лечения пациентов с распространенным УРВМП, являющихся кандидатами для периоперационной или самостоятельной системной противоопухолевой терапии, **рекомендуется** проведение оценки состояния для выявления противопоказаний к ХТ, основанной на #карбоплатине**, по следующим критериям:
    - статус ECOG >2;
    - СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 по формуле CDK-EP;
    - статус ECOG 2 и СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 по формуле CDK-EP [265].

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

Комментарий: *данные критерии выработаны консенсусом экспертов по лечению уротелиальной карциномы на основании модифицированных критериев включения в РКИ с применением #карбоплатина** [181].*

- Рекомендуется введение #цисплатина** в составе любого режима ХТ на фоне в/в гидратации 0,9% раствором натрия хлорида** или других растворов суммарным объемом

объем ≥ 2,5 л [177]. Назначение магния сульфата** в/в в дозе 1000–1250 мг (5 мл 25% раствора магния сульфата**) перед введением #цисплатина** рекомендуется для снижения риска развития нефротоксичности [178].

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

- Рекомендуются для периоперационного лечения пациентов с УРВМП следующие режимы системной лекарственной терапии:

- **ddMVAC** [102, 107]

  #метотрексат** – 30 мг/м^2 в/в 1-й день;

  винбластин** – 3 мг/м^2 в/в 2-й день;

  #доксорубицин** – 30 мг/м^2 в/в 2-й день;

  #цисплатин** – 70 мг/м^2 2-й день;

  Г-КСФ (препарат из группы Колониестимулирующих факторов).

  Цикл каждые 14 дней, 6 циклов

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

- **GC** [73, 92, 176, 218]:

  гемцитабин** – 1000 мг/м^2 в/в 1-й, 8-й дни;

  #цисплатин** – 70 мг/м^2 в/в 1-й день.

  Цикл каждый 21 день, 3-6 циклов.

- **GC с разделенной дозой цисплатина (**Split GC) [73, 176, 218, 219]:

  гемцитабин** – 1000 мг/м^2 в/в 1-й, 8-й дни;

  #цисплатин** – 35 мг/м^2 в/в 1-й, 8-й дни.

  Цикл каждый 21 день, 3-6 циклов.

- **GemCarbo** [92, 100]:

  гемцитабин** – 1000 мг/м^2 в/в 1-й и 8-й дни

  #карбоплатин** – AUC 4-5 1-й день.

  Цикл каждый 21 день, 3-6 циклов.

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

- В связи с недоказанной эффективностью **не рекомендуется** рутинное назначение неоадъювантной терапии пациентам с УРВМП T2–T4 и/или N1-2, являющихся кандидатами для РНУ [215].

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

Комментарий: *влияние НХТ, НИТ, НИХТ на выживаемость пациентов с УРВМП не доказано [215-217].*

- С целью увеличения вероятности полного удаления первичной опухоли **рекомендуется** проведение индукционной ХТ, основанной на препаратах платины, отобранным пациентам с массивными местно-распространенными УК верхних мочевых путей и/или с метастазами в регионарных лимфоузлах, радикальное удаление которых представляется сомнительным [83–87, 253].

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

Комментарий: *получены данные о возможности достижения полного патоморфологического ответа у 63%, полного патоморфологического ответа – у 19% пациентов с неметастатическим УРВМП, получавших ХТ, основанную на #цисплатине** до хирургического лечения [83]. Патологически полный и частичный ответы связаны с улучшением показателей БРВ и ОВ [253]. С низким УД показано снижение риска смерти от УРВМП при проведении ХТ у кандидатов для хирургического лечения [83].*

- С целью увеличения продолжительности жизни, обусловленной УК, **рекомендуется** проведение 3-4 циклов АХТ гемцитабином** и препаратом платины, выбранным на основании наличия противопоказаний к #цисплатину** (GC или GemCarbo), пациентам с УРВМП pT3–T4 и/или pN1-2, подвергнутых радикальному хирургическому лечению [92].

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

Комментарий: *адъювантная ХТ, основанная на препарате платины (#цисплатине** или #карбоплатине** при противопоказаниях к #цисплатину**) и гемцитабине**, увеличивала БРВ, СВ и безметастатическую выживаемость (БМВ) при УРВМП T2–T4 и/или N+ по сравнению с наблюдением. Преимущество выживаемости у пациентов с категорией pT2 не достигло статистической значимости. У пациентов, получавших #цисплатин**, по сравнению с пациентами, у которых использовался #карбоплатин**, отмечается больший клинический выигрыш в отношении выживаемости [50].*

- С целью увеличения продолжительности жизни без рецидива **рекомендуется** проведение адъювантной терапии ниволумабом** (240 мг в/в капельно 1 раз в 2 нед в течение 1 года) пациентам УРВМП pT3–4N0/+M0R0, подвергнутым радикальному хирургическому лечению, при экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками ≥1%, при противопоказаниях к АХТ, основанной на препарате платины, или после использования индукционной ХТ [93, 94].

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

***Комментарий*:** *у радикально оперированных пациентов с уротелиальной карциномой всех локализаций АИТ ниволумабом** достоверно увеличивал БРВ, выживаемость без*

*рецидива за пределами мочевыводящих путей и БМВ независимо от статуса PD-L1 в опухоли и проведения НХТ. Наибольший клинический выигрыш достигался при экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками ≥1%. У малочисленных пациентов с УРВМП явное преимущество ниволумаба** перед плацебо по БРВ отсутствует. АИТ ассоциирована с благоприятным профилем безопасности и не ухудшает качество жизни пациентов. [93–95].*

- В связи с недоказанной эффективностью **рекомендуется** избегать рутинного назначения адъювантной лучевой терапии (ЛТ) больным УРВМП после хирургического лечения [96, 97].

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

Комментарий: *предположительно, адъювантная ЛТ может снизить частоту местных рецидивов после хирургического лечения, однако данные разных исследований противоречивы [96, 97], поэтому данный метод не является стандартным.*

3.2. Лечение больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП

3.2.1. Хирургическое лечение олигометастатического УРМВП

- С целью увеличения времени до назначения системной противоопухолевой терапии **рекомендуется** удаление солитарных метастазов отобранным больным УРВМП [98].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств - 4).

Комментарий: *данных, подтверждающих роль метастазэктомии у пациентов с диссеминированным УРВМП, нет. Тем не менее, существует скудная доказательная база, продемонстрировавшая, что удаление метастатических очагов может увеличить время жизни без системной противоопухолевой терапии у строго отобранных пациентов с предполагаемой большой продолжительностью жизни [98]. Целесообразность метастазэктомии должна оцениваться на индивидуальной основе.*

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

Алгоритм выбора режима самостоятельной лекарственной противоопухолевой терапии у пациентов с неоперабельным местно-распространенным или диссеминированным уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей изображен на рисунке 4 приложения Б.

Схемы системной противоопухолевой терапии, применяемые при неоперабельном местно-распространенном и диссеминированном УРВМП, и приведенные в данном разделе, описаны ниже.

- С целью увеличения выживаемости при местно-распространенном и диссеминированном УРВМП **рекомендуется** проводить лекарственную противоопухолевую терапию с применением следующих режимов:

Химиотерапия

- **Рекомендуется введение:**

○ #цисплатина** в составе любого режима ХТ на фоне в/в гидратации 0,9% раствором натрия хлорида** или других растворов суммарным объемом объем ≥ 2,5 л [177]. Назначение магния сульфата** в/в в дозе 1000–1250 мг (5 мл 25% раствора магния сульфата**) перед введением #цисплатина** рекомендуется для снижения риска развития нефротоксичности [178].

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

○ **ddMVAC** [102, 107]

#метотрексат** – 30 мг/м^2 в/в 1-й день;

винбластин** – 3 мг/м^2 в/в 2-й день;

#доксорубицин** – 30 мг/м^2 в/в 2-й день;

#цисплатин** – 70 мг/м^2 2-й день;

Г-КСФ (препарат из группы колониестимулирующих факторов).

Цикл каждые 14 дней, 6 циклов.

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

○ **GC** [73, 176]

гемцитабин** – 1000 мг/м^2 в/в 1-й, 8-й дни;

#цисплатин** – 70 мг/м^2 в/в 1-й день.

Цикл каждый 21 день, 3-6 циклов.

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств - 4).

○ **GC с разделенной дозой цисплатина (**Split GC) [219]

гемцитабин** – 1000 мг/м^2 в/в 1-й, 8-й дни;

#цисплатин** – 35 мг/м^2 в/в 1-й, 8-й дни.

Цикл каждый 21 день, 3-6 циклов.

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

○ **GemCarbo** [100]:

#гемцитабин** – 1000 мг/м^2 в/в 1-й и 8-й дни

карбоплатин** – AUC 4-5 1-й день.

Цикл каждый 21 день, 3-6 циклов.

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств - 4).

- **винфлунин** – 320 мг/м^2 каждый 21 день [103].

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

- **#паклитаксел**** 80 мг/м^2 1, 8, 15-й дни; цикл каждые 28 дней [162].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств - 4).

- или **#паклитаксел**** 175 мг/м^2 1-й день, цикл каждый 21 день [161, 163].

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

- **#доцетаксел**** 75 мг/м^2 1-й день, цикл каждый 21 день [161, 163].

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

- или **#доцетаксел**** 100 мг/м^2 1-й день, цикл каждый 21 день [165].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств - 4).

- **#гемцитабин**** 1200–1250 мг/м^2 в/в 1, 8, 15-й дни, цикл каждые 28 дней [166-168].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств - 4).

Иммуноонкологические препараты (моноклональные антитела) и основанные на них комбинации

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

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств - 4).

- **атезолизумаб**** – 840 мг (в/в инфузия каждые 2 нед), или 1200 мг (в/в инфузия каждые 3 нед), или 1680 мг (в/в инфузия каждые 4 нед), или 1875 мг в виде п/к инъекции каждые 3 недели. При использовании внутривенного пути введения препарата первую дозу атезолизумаба** необходимо вводить в течение 60 мин. При хорошей переносимости 1-й инфузии все последующие введения можно проводить в течение 30 мин [104,254,266].

Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств - 2) – для дозы 1875 мг.

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств - 4) – для доз 840 мг и 1200 мг.

- **ниволумаб**** – 3 мг/кг или 240 мг (в/в инфузия каждые 2 нед), либо 480 мг (в/в инфузии каждые 4 нед). Первое введение должно идти в течение 60 мин, при хорошей переносимости все последующие – в течение 30 мин [95,267].

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств - 4).

- **#ниволумаб с #гемцитабином** и #цисплатином**** [183]

ниволумаб** 360 мг, в/в, каждые 3 недели в течение 6 циклов, далее, после завершения химиотерапии, - 480 мг, в/в, каждые 4 недели, до 2 лет.

#гемцитабин** – 1000 мг/м^2 в/в 1-й, 8-й дни;

#цисплатин** – 70 мг/м^2 в/в 1-й день;

Циклы ХТ каждый 21 день, до 6 циклов.

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

- **пембролизумаб**** – 200 мг (в/в инфузия в течение 30 мин каждые 3 нед) или 400 мг 1 раз в 6 нед [105,180].

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

Конъюгаты (АТХ L01FX Другие моноклональные антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство)

- **Энфортумаб ведотин –** 1,25 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин, 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Допускается редукция дозы при развитии индивидуально непереносимой токсичности 2 степени или отдельных нежелательных явлениях 3 степени тяжести, зарегистрированных во время предыдущих циклов конъюгатной терапии (1 уровень – 1 мг/кг, 2 уровень – 0,75 мг/кг, 3 уровень – 0,5 мг/кг) [184].

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

Таргетные препараты (АТХ L01EN Ингибиторы тирозинкиназы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR))

- **Эрдафитиниб -** 8 мг 1 раз в сутки, перорально с осмотром и контролем уровня фосфата в сыворотке крови через 14 дней; при концентрации фосфата <9 мг/дл, отсутствии нежелательных явлений со стороны глаз и любых нежелательных явлений степени 2 и выше – эскалация дозы до 9 мг 1 раз в сутки перорально; при концентрации фосфата ≥9 мг/дл и/или нежелательных явлениях со стороны глаз и/или любых нежелательных явлений степени 2 и выше – приостановка терапии и возможная деэскалация дозы (1 уровень – до 6 мг/сут, 2 уровень – 5 мг/сут, 3 уровень – 4 мг/сут) с назначением фосфат-связывающего препарата [185].

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

3.2.2.1. Первая линия лекарственной терапии

Режимы первой линии системной противоопухолевой терапии, применяемые при УРВМП, приведены в таблице 5 приложения Б3, описание режимов - в начале раздела 2.2.

- С целью увеличения выживаемости пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, не имеющим противопоказаний к назначению #цисплатина**, в первой линии терапии **рекомендуется** назначать полихимиотерапию в режимах ddMVAC или GC (описание режимов - в начале раздела 2.2) [107, 108, 186].

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

Комментарий: *режимы GC и M-VAC в первой линии терапии распространенного УР продемонстрировали сопоставимые частоту объективного ответа, время до прогрессирования и 18-месячную общую выживаемость. Наиболее значимыми видами токсичности являлись миелотоксичность, сепсис на фоне фебрильной нейтропении и мукозит. У больных, получавших GC, чаще отмечались тяжелая анемия и тромбоцитопения; у пациентов, получавших M-VAC, чаще регистрировались тяжелая, фебрильная нейтропения, а также тяжелые мукозиты [109].*

Режим ddMVAC с поддерживающей терапией ГКСФ по сраванению со стандартным MVAC увеличивал частоту объективного ответа, однако не приводил к значимому увеличению медианы общей выживаемости. У пациентов, получавших DD-MVAC с ГКСФ, наблюдалась меньшая общая токсичность [107].

Исторические режимы MCV и MVAC в настоящее время в реальной практике не применяются [101, 107, 179, 186].

- С целью увеличения выживаемости пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, не имеющим противопоказаний к назначению #цисплатина**, в первой линии терапии **рекомендуется** назначать терапию #ниволумабом** в дозе 360 мг внутривенно каждые 3 недели в сочетании с химиотерапией в режиме GC (до 6 циклов) (описание режима - в начале раздела 2.2) с последующей монотерапией #ниволумабом** в дозе 480 мг внутривенно, каждые 4 недели, до 2 лет или прогрессирования или непереносимой токсичности [183].

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

Комментарий: *у пациентов с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным уротелиальным раком комбинация #ниволумаба** с GC по сравнению с GC обеспечивала преимущество общей выживаемости, выживаемости без, частоты объективного ответа и полного ответа, а также длительности достигнутого полного ответа. Частота нежелательных явлений ≥3 степени на фоне #ниволумаба** с GC составила 61,8% [178].*

*Интенсификация ХТ, основанной на #цисплатине**, путем введения в схему лечения #ниволумаба** целесообразна у пациентов со значительной распространенностью опухолевого процесса и осложненным течением опухолевого процесса, способных перенести ИХТ и нуждающихся в реализации максимально возможного ответа на первую линию терапии.*

- Пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, имеющим противопоказания к назначению #цисплатина**,

с целью увеличения выживаемости **рекомендовано** проведение химиотерапии в режиме GemCarbo (описание режима - в начале раздела 2.2) [100].

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

Комментарий: *ХТ в режиме GemCarbo у пациентов с такими противопоказаниями к цисплатину**, как СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и/или соматический статус ECOG 2, обеспечивает частоту объективного ответа 42%. Частота тяжелых нежелательных явлений достигает 13,6% [100].*

- Пациентам неоперабельным местно-распространенным или диссеминированным УРВМП, достигшим контроля над опухолью (полный, частичный ответ или стабилизация опухолевого процесса) после 4-6 циклов химиотерапии, основанной на препаратах платины, с целью увеличения выживаемости **рекомендовано** проведение поддерживающей терапии авелумабом** до прогрессирования или непереносимой токсичности (описание режима - в начале раздела 2.2) [106, 113].

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

Комментарий: *поддерживающая терапия авелумабом** после первой линии лечения комбинацией препарата платины и гемцитабина** у больных распространенным уротелиальным раком с объективным ответом или стабилизацией опухолевого процесса после 4–6 циклов химиотерапии по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией значимо увеличивала общую выживаемость с 14,3 до 21,4 месяца. Нежелательные явления ≥3 степени тяжести наблюдались у 47% больных, получающих авелумаб**. Иммуно-опосредованные нежелательные явления отмечались в 29% случаев и достигали ≥3 степени тяжести у 7% больных. При УРВМП авелумаб** обеспечивал значимое снижение риска прогрессирования и смерти, но не улучшал показатели ОВ по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением [106, 113].*

- Пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, имеющим противопоказания к назначению #цисплатина** и гиперэкспрессию PD-L1 в опухолевой ткани, с целью увеличения выживаемости **рекомендуется** проведение иммунотерапии:
  - при гиперэкспрессии PD-L1 по CPS ≥10 - монотерапии пембролизумабом** (описание режимов - в начале раздела 2.2) [110, 180];
  - при гиперэкспрессии PD-L1 ≥5% – монотерапии атезолизумабом** (описание режимов - в начале раздела 2.2) [104, 172, 254, 266].

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

Комментарий: *пембролизумаб** применяется в первой линии терапии распространенного уротелиального рака у больных, имевших противопоказания к*

*терапии #цисплатином** и экспрессией PD-L1 по шкале CPS ≥10, частота объективного ответа составила 38%. Медиана времени до ответа равнялась 2 месяца, при медиане наблюдения 5 месяцев 83% ответов продолжались**,** медиана длительности ответа не достигнута. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3-4 степени тяжести, связанными с лечением, являлись слабость (2%), повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы (1%) и снижение мышечной силы (1%) [110].*

*Атезолизумаб** в первой линии терапии распространенного уротелиального рака у больных с противопоказаниями к терапии #цисплатином** и экспрессией PD-L1 на инфильтрирующих лимфоцитах в микроокружении опухоли IC2/3 (что соответствует ≥1%) обеспечил частоту объективного ответа 28%. При медиане наблюдения 17,2 мес медиана длительности ответа не достигнута. Нежелательные явление, связанные с лечением, наблюдались у 66% (3-4 степени тяжести – у 16%) больных [104].*

- С целью увеличения выживаемости пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, имеющим противопоказания к назначению #карбоплатина**, **рекомендуется** проведение иммунотерапии независимо от гиперэкспрессии PD-L1 в опухолевой ткани:
    - монотерапии пембролизумабом** (описание режимов - в начале раздела 2.2) [110, 180];
    - монотерапии атезолизумабом** (описание режимов - в начале раздела 2.2) [104,172, 104, 254, 266].

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

Комментарий: *у данной категории больных в первой линии терапии распространенного уротелиального рака доказана безопасность атезолизумаба**, а также описаны случаи хорошей переносимости и умеренной эффективности пембролизумаба** [104,110].*

- Пациентам с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП, имеющим противопоказания к назначению #карбоплатина**, с целью увеличения выживаемости **рекомендовано** проведение монохимиотерапии препаратами других фармакологических групп (#доцетаксел**, #паклитаксел**, #гемцитабин**); описание режимов приведено в начале раздела 2.2 [115, 116, 187, 188].

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

Комментарий: *данные о возможностях лекарственного противоопухолевого лечения у данной группы пациентов ограничены отдельными однорукавными исследованиями, показавшими приемлемую эффективность и безопасность монотерапии*

*таксанами [187, 188] и гемцитабином** [115, 116]. Имеющейся доказательной базы недостаточно для формирования клинических рекомендаций.*

3.2.2.2. Вторая и последующие линии лекарственной терапии

Режимы второй и последующих линий системной противоопухолевой терапии, применяемые при УРВМП, приведены в таблице 6 приложения Б3, описание режимов - в начале раздела 2.2.

- С целью увеличения выживаемости **рекомендуется** в качестве режима предпочтения назначение монотерапии пембролизумабом** больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВМП с прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины (описание режимов – в начале раздела 2.2) [105].

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

***Комментарий**: пембролизумаб** по сравнению с монохимиотерапией (паклитаксел**, доцетаксел** или винфлунин) у больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УР, прогрессирующим на фоне или в течение 12 мес после завершения ХТ, основанной на #цисплатине**, значимо увеличивал медиану общей выживаемости с 7,4 до 10,3 месяца, но не беспрогрессивной выживаемости. На фоне терапии пембролизумабом** ЧОО и частота полного ответа составили 21,1% и 7,8%, соответственно, что было выше, чем при использовании ХТ – 11,0% и 2,9%, соответственно. Экспрессия PD-L1 не оказывала влияния на ЧОО и показатели выживаемости. Иммунотерапия лучше переносилась пациентами [105].*

- С целью увеличения выживаемости **рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии ниволумабом** больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВМП с прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины (описание режимов – в начале раздела 2.2) [95, 117].

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

***Комментарий**: ниволумаб** в качестве монотерапии при диссеминированном у пациентов, получавших не менее 1 предшествующей линии лечения, включавшего препараты платины, обеспечивал ЧОО 19,6-24,4% [95, 117], медиану БПВ - 2 мес (1,87 месяца – при экспрессии PD-L1 менее 1% и 3,6 месяца – от 1% и более), медиану ОВ - 8,74 месяца (5,95 месяца – при экспрессии PD-L1 менее 1% и 11,3 месяца – при экспрессии PD-L1 от 1% и более). Связанные с лечением НЯ 3–4-й степени тяжести имели место в 18% наблюдений [95].*

- С целью увеличения выживаемости **рекомендуется** больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВМП с прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины или препаратах других фармакологических групп, в качестве альтернативного режима назначение монотерапии атезолизумабом** (описание режимов – в начале раздела 2.2) [118–120].

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

***Комментарий**: атезолизумаб** у больных диссеминированным УР, прогрессирующим на фоне или после ХТ, основанной на препаратах платины, обеспечивает ОВ, сопоставимую с ХТ винфлунином или паклитакселом** или доцетакселом** (медиана – 8,6 vs 8,0 месяца соответственно [119].*

- С целью увеличения выживаемости **рекомендована** реиндукция ХТ, основанной на препаратах платины, пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВМП, с прогрессированием на фоне или после проведения системной терапии, основанной не на препаратх платины, ранее достигшим контроля над опухолью на фоне ХТ, основанной на препаратах платины, завершенной ≥6 месяцев назад. Выбор препаратов комбинации осуществляется индивидуально, в зависимости от ранее использованных режимов терапии (описание режимов – в начале раздела 2.2) [220].

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

***Комментарий:** у пациентов с уротелиальной карциномой, прогрессирующей на фоне второй и последующих линий терапии, ранее получавших ХТ, основанную на препаратах платины, последующая терапия, основанная на препаратах платины, значимо увеличивала ОВ и ЧОО по сравнению с альтернативными режимами лекарственного лечения, включавшими, в основном, ХТ (96,7%) [220].*

- С целью увеличения выживаемости **рекомендуется** в качестве альтернативного режима назначение монотерапии винфлунином пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВМП, с прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины, и противопоказаниями к ИТ (описание режимов – в начале раздела 2.2) [103].

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

***Комментарий**: при распространенном УР у больных с прогрессированием после проведения ХТ, основанной на #цисплатине**, винфлунин продемонстрировал преимущество ЧОО, частоты контроля над болезнью и медианы БПВ по сравнению с поддерживающим лечением [103].*

- В качестве альтернативного режима пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП и прогрессированием после или на фоне проведения ХТ, основанной на препаратах платины, с целью увеличения выживаемости **рекомендуется** назначение монотерапии #паклитакселом** или #доцетакселом** (описание режимов – в начале раздела 2.2) [162,188,164,165].

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

***Комментарий**: ХТ винфлунином, паклитакселом** или доцетакселом** у пациентов диссеминированным уротелиальным раком, получаших ХТ, основанную на препаратах платины, не уступала моноиммунотерапии атезолизумабом** в отношении общей выживаемости [119].*

- В качестве альтернативного режима пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМП и прогрессированием после или на фоне проведения химиотерапии, основанной на препаратах платины, с целью увеличения выживаемости **рекомендуется** назначение монотерапии #гемцитабином** (описание режимов – в начале раздела 2.2) [221-225].

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

***Комментарий**: #гемцитабин** при резистентном УР продемонстрировал частоту ответов в диапазоне от 23% до 28% [223-225].*

- С целью увеличения выживаемости **рекомендуется** назначение терапии энфортумабом ведотином (описание режима – в начале раздела 2.2) пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВМП, имеющим противопоказания к назначению препаратов платины, с прогрессированием на фоне или после проведения иммунотерапии ингибиторами PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1) [226].

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

***Комментарий**: энфортумаб ведотин во второй линии терапии распространенного уротелиального рака у пациентов с противопоказаниями к терапии #цисплатином**, имевших прогрессирование заболевания после лечения ингибитором PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1), обеспечивал ЧОО, составляющую 52%, из них полных ответов – 20% и частичных ответов – 31%. Медиана времени до ответа равнялась 1,8 месяца, медиана длительности ответа составила 10,9 мес. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3-4 степени тяжести, связанными с лечением, являлись нейтропения (9%), кожная сыпь (8%), усталость (7%) [226].*

● С целью увеличения выживаемости **рекомендуется** монотерапия энфортумабом ведотином (описание режима – в начале раздела 2.2) больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВМП с прогрессированием после или на фоне проведения химиотерапии, основанной на препаратах платины, и иммунотерапии ингибиторами PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1) [184].

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

***Комментарий**: энфортумаб ведотин по сравнению с ХТ таксанами или винфлунином у пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком мочевого пузыря, ранее получавших ХТ, основанную на препаратах платины, и ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1), продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования. Наиболее частые НЯ, связанные с лечением энфортумабом ведотином, включали алопецию (45%), периферическую нейропатию (34%), утомляемость (31%), снижение аппетита (31%), диарею (24%), тошноту (23%) и кожную сыпь (16%) [184].*

● С целью увеличения выживаемости **рекомендуется** проведение таргетной монотерапии эрдафитинибом (описание режима – в начале раздела 2.2) больным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВМП с патогенными мутациями гена *FGFR3* с прогрессированием после или на фоне проведения иммунотерапии ингибиторами PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1) [185].

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

***Комментарий**: у пациентов с прогрессирующим распространенным уротелиальным раком, получавших ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1) и имеющих патогенные мутации гена FGFR3 в опухолевой ткани, эрдафитиниб по сравнению с ХТ (#доцетаксел** или винфлунин) продемонстрировал значимое увеличение медианы общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа. Нежелательные явления 3-4 степеней тяжести на фоне таргетной терапии отмечены в 45,9% наблюдений. Нежелательными явлениями, представляющими интерес, в группе эрдафитиниба являлись: гиперфосфатемия (78,5%), центральная серозная ретинопатия (17,0%) и онихолизис (23,0%) [185].*

3.3. Лучевая терапия

● С целью улучшения качества жизни **рекомендуется** проведение паллиативной лучевой терапии пациентам с УРВМП для купирования или уменьшения интенсивности симптомов метастазов [96, 121, 122]. Режим фракционирования определяется конкретной клинической ситуацией. Допустима реализация режимов экстремального гипофракционирования, применяющихся при IG-IMRT (SBRT) и предусматривающих подведение РОД ≥7 Гр за несколько фракций, для достижения лучшего анальгезирующего эффекта [272].

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

Комментарий: *данный режим радиотерапии возможен только в специализированных центрах, обладающих соответствующим уровнем технического оснащения, подготовленным персоналом и клиническим опытом выполнения данной технологии.*

3.4. Обезболивающая терапия

Принципы обезболивания и оптимального выбора противоболевой терапии больных УРВМП с хроническим болевым синдромом соответствуют принципам обезболивания, изложенным в клинических рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» [261].

3.5. Сопроводительная терапия больных УРВМП

● Для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития **рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию препаратами с эметогенным побочным действием, проведение профилактики и лечения тошноты и рвоты [273, 274].

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

Комментарий: *принципы диагностики, профилактики и лечения тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой лекарственной терапии изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [123].*

● **Рекомендуется** профилактика и лечение костных осложнений у пациентов с метастатическим поражением костей для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [275].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: *принципы диагностики, профилактики и лечения костных осложнений изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [124].*

- **Рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [276-278].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: *принципы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [130].*

- **Рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, проведение профилактики и лечения фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [280, 281].

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

Комментарий: *детальный алгоритм диагностики, профилактики и лечения фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, принципы антибактериальной терапии изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [125].*

- **Рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, проведение коррекции гепатотоксичности для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [283].

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

Комментарий: *принципы диагностики, профилактики и лечения гепатотоксичности изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [126].*

- **Рекомендуется** профилактика и лечения кардиоваскулярных осложнений пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [284-287].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий: *прринципы диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой терапии изложены в Рекомендациях Российского общества по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [127].*

- **Рекомендуется** профилактика и лечение дерматологических реакций пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [288].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: *принципы диагностики, профилактики и лечения кожных осложнений изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [128].*

- **Рекомендуется** нутритивная поддержка пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для поддержания метаболических резервов организма онкологического пациента и повышения его устойчивости к лечению (хирургическому, лекарственному, лучевому). Выбор метода нутритивной поддержки определяется различными видами нарушений питания у пациента**.** Может быть рекомендована установка назогастральной, назоинтестинальной, чрескожной, эндоскопической, лапароскопической, лапаротомной стомы, эндоскопическое стентирование при опухолевом стенозе, паллиативная лучевая терапия [289, 290].

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

Комментарий: *принципы проведения нутритивной поддержки представлены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [133].*

- **Рекомендуется** профилактика и лечение нефротоксичности пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [291-293].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: *алгоритм диагностики, профилактики и лечения нефротоксичности представлен в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [129].*

- **Рекомендуется** профилактика и лечение иммуноопосредованных нежелательных явлений пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для

предотвращения развития проявлений токсичности и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [294-297].

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

Комментарий: *алгоритм диагностики, профилактики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений изложен в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [132].*

- **Рекомендуется** профилактика и лечение мукозитов пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, для предотвращения развития нежелательных явлений и снижения степени их тяжести [298, 299].

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

Комментарий: *алгоритм диагностики, профилактики и лечения мукозитов изложен в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [257].*

- Для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития **рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, лечение анемии, которая возникает как симптом злокачественного новообразования и как нежелательное явление [300, 301].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 1).

Комментарий: *принципы профилактики и лечения анемии соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «Анемия при злокачественных новообразованиях» (ID: КР624, год утверждения 2024) [256] и в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [258].*

- **Рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую лекарственную терапию, лечение синдрома анорексии-кахексии для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [302].

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

Комментарий: *алгоритм диагностики и лечения синдрома анорексии-кахексии изложен в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [259].*

- Для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития при проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам **рекомендуется** профилактика и лечение экстравазатов противоопухолевых препаратов. При

планировании противоопухолевой лекарственной терапии важен выбор сосудистого доступа для профилактики экстравазации противоопухолевых препаратов [303].

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

Комментарий: *принципы использования центрального венозного доступа изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [260].*

- С целью снижения интенсивности боли и улучшения качества жизни **рекомендуется** лечение хронического болевого синдрома пациентам, получающим противоопухолевую терапию [304].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий: *алгоритмы диагностики и лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [261].*

- **Рекомендуется** профилактика и лечение инфузионных реакций пациентам, получающим противоопухолевую терапию для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [305].

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

Комментарий: *алгоритмы профилактики, диагностики и лечения инфузионных реакций изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [262].*

- Для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития **рекомендуется** мониторинг и лечение реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов пациентам, получающим противоопухолевую терапию [306].

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

Комментарий: *принципы мониторинга и лечебной тактики у онкологических пациентов с хроническим вирусным гепатитом изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [263].*

- **Рекомендуется** пациентам, получающим противоопухолевую терапию, профилактика и лечение неврологических осложнений для предотвращения развития НЯ и снижения степени тяжести НЯ в случае их развития [307].

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

Комментарий: *принципы диагностики, профилактики и лечения неврологических осложнений противоопухолевой терапии изложены в Рекомендациях Российского общества клинической онкологии по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии [264].*

3.6. Диетотерапия

- **Не рекомендуются** какие-либо изменения в привычном рационе пациентов, если только они не продиктованы необходимостью коррекции коморбидных состояний или купирования/профилактики осложнений проводимого лечения (хирургического, лекарственного или лучевого) [134, 290].

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

Комментарий: *к настоящему времени не получены надежные сведения о влиянии пищевого поведения на риск рецидива или прогрессирования этого заболевания у лиц с уже установленным диагнозом.*

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

Специфических методов реабилитации не разработано. Шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ) для соматических пациентов с включением пациентов с ЗНО приведена в таблице 7 приложения Г4.

Реабилитация после химиотерапии

● С целью улучшения переносимости ХТ **рекомендуется** сочетание аэробной нагрузки и силовой [135].

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

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

• **Рекомендуются** упражнения на тренировку баланса – они более эффективны для коррекции полинейропатии на фоне проведения ХТ, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [136].

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

• Пациентам с УРВМП, получающим ХТ, ассоциированную с риском развития алопеции, **рекомендуется** охлаждение кожи головы до инфузии противоопухолевого препарата, что позволяет проводить профилактику алопеции на фоне ХТ [141].

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

Шкала скрининга нутритивного риска для определения показаний к нутритивной поддержке приведена в таблице 8 приложения Г4.

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

5.1. Профилактика

Эффективные меры профилактики УРВМП не разработаны.

5.2. Диспансерное наблюдение

- **Рекомендуется с целью** осуществления дипансерного наблюдения у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, включенными в рубрики С00–D09 МКБ-10, организовать диспансерный прием (осмотр, консультацию) врача-онколога в центре амбулаторной онкологической помощи, либо в первичном онкологическом кабинете медицинской организации, онкологическом диспансере (онкологической больнице) или иных медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями [25, 244].

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

Комментарии: *в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04 июня 2020 г. № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями» для пациентов с уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей устанавливается группа диспансерного наблюдения (2-ДН-онко). Категория наблюдаемых пациентов – лица с подтвержденным диагнозом ЗНО.*

5.2.1. Наблюдение после радикального лечения пациентов с УРВМП

- С целью раннего выявления рецидива **рекомендуется** наблюдение за излеченными пациентами с УРВМП. Интенсивность наблюдения различается в зависимости от риска и ожидаемых сроков развития рецидива [25, 41-43, 50-62, 202-206, 244].

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

- С целью раннего выявления рецидива пациентам с неметастатическим УРВМП после РНУ группы низкого риска **рекомендуется** выполнение цистоскопии каждые 3 месяца в течение 1 года, далее – ежегодно в течение 5 лет [25, 41, 42, 50, 51, 53, 59-62, 202-204, 244].

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

Комментарий: *график наблюдения основан на частоте и локализации рецидивов заболевания у пациентов с УРВМП, получавших радикальное лечение, с учетом рекомендаций международных групп экспертов [25,41,42,50,51,53,59-62,202-204, 244]*.

- С целью раннего выявления рецидива пациентам с неметастатическим УРВМП после РНУ группы высокого риска с раком мочевого пузыря в анамнезе **рекомендуется** цистоскопия, цитологическое исследование мочи каждые 3 месяца в течение 2 лет, далее – каждые 6 месяцев до 5 лет, далее – ежегодно; КТ органов грудной полости, брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным контрастированием (с оценкой урографической фазы) каждые 6 месяцев в течение 2 лет, далее – ежегодно [25, 41, 42, 50, 51, 53, 59-62, 202-204, 244].

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

Комментарий: *график наблюдения основан на частоте и локализации рецидивов заболевания у пациентов с УРВМП, получавших радикальное лечение, с учетом рекомендаций международных групп экспертов [25, 41, 42, 50, 51, 53, 59-62, 202-204, 244]*.

- С целью раннего выявления рецидива пациентам с неметастатическим УРВМП после РНУ высокого риска, без рака мочевого пузыря в анамнезе **рекомендуется** цистоскопия, цитологическое исследование мочи через 3 месяца, далее – каждые 6 месяцев в течение 2 лет, далее – каждые 12 месяцев до 5 лет; КТ органов грудной полости, брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным контрастированием (с оценкой урографической фазы) каждые 6 месяцев в течение 2 лет, далее – ежегодно [25, 41, 42, 50, 51, 53, 59-62, 202-204, 244].

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

Комментарий: *график наблюдения основан на частоте и локализации рецидивов заболевания у пациентов с УРВМП, получавших радикальное лечение, с учетом рекомендаций международных групп экспертов [25, 41, 42, 50, 51, 53, 59-62, 202-204, 244]*.

- С целью раннего выявления рецидива пациентам с неметастатическим УРВМП после органосохраняющего лечения группы низкого риска **рекомендуется** контрольная уретеропиелоскопия через 8 недель, цистоскопия, КТ органов грудной полости, брюшной полости и малого таза с болюсным внутривенным контрастированием (с оценкой урографической фазы) через 3 и 6 месяцев, далее – ежегодно в течение 5 лет. По решению

лечащего врача в качестве альтернативы или дополнения к КТ в рамках динамического наблюдения может использоваться уретеропиелоскопия [25, 50, 52, 54, 55, 202-204, 205, 206, 244].

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

Комментарий: *график наблюдения основан на частоте и локализации рецидивов заболевания у пациентов с УРВМП, получавших радикальное лечение, с учетом рекомендаций международных групп экспертов [25, 50, 52, 54, 55, 202-204, 205, 206, 244]*.

- С целью раннего выявления рецидива пациентам с неметастатическим УРВМП после органосохраняющего лечения группы высокого риска с раком мочевого пузыря в анамнезе **рекомендуется** контрольная уретеропиелоскопия через 8 недель, цистоскопия, цитологическое исследование мочи каждые 3 месяца в течение 2 лет, далее – каждые 6 месяцев до 5 лет, далее – ежегодно; КТ органов грудной полости, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (с оценкой урографической фазы) и уретеропиелоскопия через 3 и 6 месяцев, далее – каждые 6 месяцев в течение 2 лет. Далее, по истечении данного срока, - КТ органов грудной полости, брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным контрастированием (с оценкой урографической фазы) – ежегодно; по решению лечащего врача в качестве альтернативы или дополнения к КТ в рамках динамического наблюдения в данный период может использоваться уретеропиелоскопия [25, 50, 52, 54, 55, 202-204, 205, 206, 244].

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

Комментарий: *график наблюдения основан на частоте и локализации рецидивов заболевания у пациентов с УРВМП, получавших радикальное лечение, с учетом рекомендаций международных групп экспертов [25, 50, 52, 54, 55, 202-204, 205, 206, 244]*.

- С целью раннего выявления рецидива пациентам с неметастатическим УРВМП после органосохраняющего лечения группы высокого риска, без рака мочевого пузыря в анамнезе **рекомендуется** контрольная уретеропиелоскопия через 8 недель, цистоскопия, цитологическое исследование мочи через 3 месяца, далее – каждые 6 месяцев в течение 2 лет, далее – каждые 12 месяцев до 5 лет; КТ органов грудной полости, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (с оценкой урографической фазы) и уретеропиелоскопия через 3 и 6 месяцев, далее – каждые 6 месяцев в течение 2 лет. Далее, по истечении данного срока КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным контрастированием (с оценкой урографической фазы) – ежегодно; по решению лечащего врача в качестве альтернативы или дополнения к КТ в рамках динамического наблюдения в данный период может использоваться уретеропиелоскопия [25, 50, 52, 54, 55, 202-204, 205, 206, 244].

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

Комментарий: *график наблюдения основан на частоте и локализации рецидивов заболевания у пациентов с УРВМП, получавших радикальное лечение, с учетом рекомендаций международных групп экспертов [25, 50, 52, 54, 55, 202-204, 205, 206, 244]*.

5.2.2. Наблюдение в процессе лечения пациентов с неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным УРВМП

- С целью оценки эффективности и токсичности системной противоопухолевой терапии пациентам с распространенным УРВМП в процессе лечения **рекомендовано** проводить осмотр врачом-онкологом и выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый, включающий исследование уровня общего гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в крови, и анализ крови биохимический общетерапевтический, включающий исследование уровня креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, общего билирубина, калия в крови, определение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в крови, коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) перед каждым циклом лечения или чаще, при появлении клинических показаний [105, 109, 110, 113, 183-185, 227-231, 268-271].

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

Комментарии: *данный режим наблюдения заимствован из РКИ режимов лекарственной терапии, имеющих доказанную эффективность при УК.*

- С целью оценки эффективности системной противоопухолевой терапии пациентам с распространенным УРВМП в процессе лечения **рекомендовано** выполнять КТ органов грудной, брюшной полостей, забрюшинного пространства и таза с внутривенным контрастированием каждые 3 месяца или, в случае появления клинических признаков прогрессирования заболевания, раньше намеченного срока [109, 110,183-185].

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

Комментарий: *необходимо проводить радиологическое обследование с использованием методов визуализации, применявшихся на старте данной линии терапии. Объем и методика радиологического обследования могут быть изменены по решению лечащего врача в зависимости от клинической ситуации. У пациентов с неудаленной первичной опухолью при необходимости обследование может быть дополнено цитологическим исследованием мочи на опухолевые (атипичные) клетки.*

- **Рекомендуется** проводить оценку эффективности проводимой лекарственной терапии пациентам с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим УРВМП и измеряемыми опухолевыми очагами, получающим ХТ, конъюгатную терапию

или таргетную терапию, по критериям RECIST (приложение Г3); пациентам, получающим ингибиторы PD-1/PD-L1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд смерти 1), − по критериям iRECIST (приложение Г3) [109, 110, 183-185].

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

Комментарий: *данный режим наблюдения заимствован из РКИ режимов лекарственной терапии, имеющих доказанную эффективность при УК.*

- **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом синдрома Линча медико-генетическое консультирование для формирования индивидуального плана динамического наблюдения и возможного тестирования родственников – предполагаемых носителей патогенного (вероятно, патогенного варианта), или для проведения сегрегационного анализа с целью реклассификации варианта с неизвестным клиническим значением [7, 48, 252].

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

6. 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 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

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

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

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

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

Факторы, влияющие на исход заболевания у пациентов с УРВМП, включают опухоль-ассоциированные, пациент-ассоциированные признаки, вид и сроки лечения, а также приверженность пациента к лечению и соблюдению графика диспансерного наблюдения.

Основными опухоль-ассоциированными неблагоприятными факторами прогноза являются категория T> T1, высокая градация УК, CIS, вариантное гистологическое строение,

метастазы в лимфоузлах и отдаленные метастазы. Также с ухудшением прогноза связаны двухсторонние, множественные, крупные опухоли, гидронефроз, поражение мочеточника (по сравнению с опухолями ЧЛС) [25, 244].

Пациент-ассоциированные факторы неблагоприятного прогноза включают низкий соматический статус, анемию, тяжелая ХБП, мочевую инфекцию [25, 244].

Факторы неблагоприятного прогноза, связанные с лечением, включают отсрочку радикального лечения на 45 дней после установки диагноза, выбор неадекватной лечебной тактики без учета группы риска и неполное удаление опухоли при неметастатическом УРВМП, отсутствие лечения или использование неоптимального режима самостоятельной лекарственной терапии при метастатическом УРВМП [25, 149–152, 244].

Показания к использованию перечисленных факторов риска при принятии клинических решений отражены в разделе 3.

В ряде исследований изучалось прогностическое влияние молекулярных маркеров, связанных с клеточной адгезией (E-кадгерин [153] 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) [147, 154]. Микросателлитная нестабильность служит независимым молекулярным прогностическим маркером [155]. У больных низкодифференцированным УРВМП высока прогностическая ценность экспрессии PD-1 и PDL-1 [156]. Из-за низкой встречаемости УРВМП основные ограничения молекулярных исследований – их ретроспективный дизайн, а также для большинства исследований – небольшой размер выборки. Ни один из маркеров еще не соответствовал критериям, необходимым для поддержки их внедрения в ежедневную клиническую практику.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерий качества	Оценка выполнения
1	Выполнена КТ органов грудной полости, брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным контрастированием пациентам с подозрением на УРВМП и пациентам с установленным диагнозом УРВМП.	Да/Нет
2	Выполнена уретроцистоскопия, уретероскопия, пиелоскопия пациентам без УК в анамнезе (при наличии радиологических признаков новообразования ВМП; при гематурии и отсутствии опухоли в мочевом пузыре или иного явного источника гематурии независимо от наличия радиологических признаков новообразования ВМП; при цитологическом выявлении клеток УК	Да/Нет

	в моче и отсутствии опухоли в мочевом пузыре независимо от наличия радиологических признаков новообразования ВМП) и пациентам с УК в анамнезе (при цитологическом выявлении клеток УК в моче и отсутствии опухоли в мочевом пузыре; при УК мочевого пузыря в области устья мочеточника, особенно, рецидивирующей; через 8 недель после эндоскопического удаления УРВМП), в процессе динамического наблюдения пациентам, подвергнутым ОСЛ УРВМП.	
3	Выполнено хирургическое лечение пациентам с УРВМП, не имеющим отдаленных метастазов.	Да/Нет
4	Выполнено патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала всем пациентам с подозрением на УРВМП, пациентам с первичным и рецидивным УРВМП.	Да/Нет
5	Выполнено проведение лекарственной противоопухолевой терапии пациентам с местно-распространенным неоперабельным или диссеминированным УРВМП с применением режимов, перечисленных в клинических рекомендациях.	Да/Нет

Список литературы

1. Siegel, R.L., et al. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin, 2023. 73: 17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36633525
2. Soria F., Shariat S.F., Lerner S.P. et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol 2017;35(3):379–87. DOI: 10.1007/s00345-016-1928-x.
3. Margulis V., Shariat S.F., Matin S.F. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: A series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer 2009;115(6):1224–33. DOI: 10.1002/cncr.24135.
4. Shariat S.F., Favaretto R.L., Gupta A. et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. World J Urol 2011;29(4):481–6. DOI: 10.1007/s00345-010-0594-7.
5. Цуканов А.С., Кашников В.Н., Пикунов Д.Ю., Чернышов С.В. Учебно-методическое пособие: Синдром Линча. Диагностика, мониторинг и лечение; ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. – Москва: 2021. – 40 с.
6. Lonati C, Necchi A, Gómez Rivas J, Afferi L, Laukhtina E, Martini A, Ventimiglia E, Colombo R, Gandaglia G, Salonia A, Briganti A, Montorsi F, Mattei A, Simeone C, Carlo MI, Shariat SF, Spiess PE, Moschini M; European Association of Urology Young Academic Urologists EAU-YAU: Urothelial Carcinoma Working Group, the Global Society of Rare Genitourinary Tumors GSRGT. Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Lynch Syndrome Tumour Spectrum: A Comprehensive Overview from the European Association of Urology - Young Academic Urologists and the Global Society of Rare Genitourinary Tumors. Eur Urol Oncol. 2022 Feb;5(1):30-41. doi: 10.1016/j.euo.2021.11.001. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34896051.
7. Lonati C, Moschini M, Simeone C, Spiess PE, Necchi A. Lynch syndrome in urological practice: diagnosis, therapeutic strategies, and screening for upper tract urothelial carcinoma. Curr Opin Urol. 2022 Jan 1;32(1):40-47. doi: 10.1097/MOU.0000000000000936. PMID: 34608026.
8. Therkildsen C., Eriksson P., Höglund M. et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. Mol Oncol 2018;12(8):1286–95. DOI: 10.1002/1878-0261.12325.

9. Colin P., Koenig P., Ouzzane A. et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. BJU Int 2009;104(10):1436–40. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08838.x.
10. Crivelli J.J., Xylinas E., Kluth L.A. et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: A systematic review of the literature. Eur Urol 2014;65(4):742–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.010.
11. Cosyns J.P. Aristolochic acid and "Chinese herbs nephropathy": A review of the evidence to date. Drug Saf 2003;26(1):33–48. DOI: 10.2165/00002018-200326010-00004.
12. Grollman A.P. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. Environ Mol Mutagen 2013;54(1):1–7. DOI: 10.1002/em.21756.
13. Rosenquist T.A., Grollman A.P. Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease. DNA Repair (Amst) 2016;44:205–11. DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.05.027.
14. Jelakovic B., Karanović S., Vuković-Lela I. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. Kidney Int 2012;81(6):559–67. DOI: 10.1038/ki.2011.371.
15. Chen C.H., Dickman K.G., Moriya M. et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109(21):8241–6. DOI: 10.1073/pnas.1119920109.
16. Nortier J.L., Martinez M.C., Schmeiser H.H. et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi). N Engl J Med 2000;342(23):1686–92. DOI: 10.1056/NEJM200006083422301.
17. Gontero, P., et al., EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (T1, T1 and CIS), in EAU Guidelines, Edn. presented at the 40th EAU Annual Congress Madrid, 2025. https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer
18. Almas, B., et al. Higher than expected and significantly increasing incidence of upper tract urothelial carcinoma. A population based study. World J Urol, 2021. 39: 3385. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33420812
19. Soria, F., et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol, 2017. 35: 379. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604375
20. Aziz, A., et al. Stage Migration for Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2021. 19: e184. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33153919
21. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumors series, 5th ed.; vol. 8). https://publications.iarc.fr/610
22. Audenet, F., et al. Clonal Relatedness and Mutational Differences between Upper Tract and Bladder Urothelial Carcinoma. Clin Cancer Res, 2019. 25: 967. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352907
23. Inman B.A., Tran V.-T., Fradet Y., Lacombe L. Carcinoma of the upper urinary tract: Predictors of survival and competing causes of mortality. Cancer 2009;115(13):2853–62. DOI: 10.1002/cncr.24339.
24. Cowan N.C. CT urography for hematuria. Nat Rev Urol 2012;9(4):218–26. DOI: 10.1038/nrurol.2012.32.
25. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress London 2026. ISBN 978-94-92671-32-5.
26. Ito Y., Kikuchi E., Tanaka N. et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2011;185(5):1621–6. DOI: 10.1016/j.juro.2010.12.035.
27. Raman J.D., Shariat S.F., Karakiewicz P.I. et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? Urol Oncol 2011; 29(6):716–23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.11.007.

28. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. Eds.: E.M. Wojcik, D.F.I. Kurtycz, D.L. Rosenthal. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2022.
29. Chen A.A., Grasso M. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? J Endourol 2008;22(6):1371–4. DOI: 10.1089/end.2008.0096.
30. Johannes, J.R., Nelson E., Bibbo M., Bagley D.H. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. J Urol 2010;184(3):879–82. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.023.
31. Sudakoff G.S., Dunn D.P., Guralnick M.L. et al. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. J Urol 2008;179(3):862–7. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.061.
32. Wang, L.J., Wong Y.-C., Chuang C.-K. et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. J Urol 2009;181(2):524–31. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.024.
33. Wang L.J., Wong Y.-C., Huang C.-C. et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. J Urol 2010;183:48–55. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.144.
34. Jinzaki M., Matsumoto K., Kikuchi E. et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. AJR Am J Roentgenol 2011;196(5):1102–9. DOI: 10.2214/AJR.10.5249.
35. Hurel S., Rouprêt M., Seisen T. et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. World J Urol 2015;33(3):335–41. DOI: 10.1007/s00345-014-1311-8.
36. Verhoest G., Shariat S.F., Chromecki T.F. et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. World J Urol 2011;29(4):495–501. DOI: 10.1007/s00345-011-0710-3.
37. David R.A., James B., Adeloye D. et al. Accuracy of ultrasound vs computed tomography scan for upper urinary tract malignancies and development of a risk-based diagnostic algorithm for haematuria in a UK tertiary centre. Int Urol Nephrol 2021 Jan;53(1):49–57. DOI: 10.1007/s11255-020-02615-7.
38. Dana A., Hélénon O. Urinary tract imaging: conventional radiology and ultrasound. J Radiol 2004;85(2 Pt 2):159–68. (In Fr.). DOI: 10.1016/s0221-0363(04)97564-6.
39. Takahashi N., Glockner J.F., Hartman R.P. et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography forupper urinary tract malignancy. J Urol 2010;183(4):1330–65. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.031.
40. Lee K.S., Zeikus E., DeWolf W.C. et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. Clin Radiol 2010;65(3):185–92. DOI: 10.1016/j.crad.2009.11.003.
41. Walton T.J., Novara G., Matsumoto K. et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. BJU Int 2011;108(3):406–12. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09826.x.
42. Marchioni M., Primiceri G., Cindolo L. et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis. BJU Int 2017;120(3):313–9. DOI: 10.1111/bju.13935.
43. Guo R.Q., Hong P., Xiong G.-Y. et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: A meta-analysis. BJU Int 2018;121(2):184–93. DOI: 10.1111/bju.14053.
44. Bus M.T., de Bruin D.M., Faber D.J. et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. J Endourol 2015;29(2):113–23. DOI: 10.1089/end.2014.0551.

45. Brien J.C., Shariat S.F., Herman M.P. et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2010;184(1):69–73. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.030.
46. Abouassaly R., Alibhai S.M.H., Shah N. et al. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. Urology 2010;76(4):895–901. DOI: 10.1016/j.urology.2010.04.020.
47. Kata S.G., Aboumarzouk O.M., Zreik A. et al. Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: A valuable tool in the detection of upper urinary tract tumour. Photodiagnosis Photodyn Ther 2016;13:255–60. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2015.08.002.
48. Lindner A.K., Schachtner G., Tulchiner G. et al. Lynch syndrome: its impact on urothelial carcinoma. Int J Mol Sci 2021;22(2):531. DOI: 10.3390/ijms22020531.
49. Mikhaylenko D.S., Tanas A.S., Zaletaev D.V., Nemtsova M.V. Application areas of traditional molecular genetic methods and NGS in relation to hereditary urological cancer diagnosis. J Oncol 2020;7363102. DOI: 10.1155/2020/7363102.
50. Seisen T., Peyronnet B., Dominguez-Escrig J.L. et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the EAU Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. Eur Urol 2016;70(6):1052–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.014.
51. O'Brien T., Ray E., Singh R. et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). Eur Urol 2011;60(4):703–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.064.
52. Cutress, M.L., Stewart G.D., Zakikhani P. et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. BJU Int 2012;110(5):614–28. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11068.x.
53. Seisen T., Granger B., Colin P. et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol 2015;67(6):1122–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.035.
54. Cornu J.N., Rouprêt M., Carpentier X. et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. World J Urol 2010;28(2):151–6. DOI: 10.1007/s00345-009-0494-x.
55. Roupret M., Traxer O., Tligui M. et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. Eur Urol 2007;51(3):709–13; discussion 714. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.019.
56. Ni S., Tao W., Chen Q. et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2012;61(6):1142–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.019.
57. Ariane M.M., Colin P., Ouzzane A. et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. Ann Surg Oncol 2012;19(1):301–8. DOI: 10.1245/s10434-011-1841-x.
58. Simone G., Papalia R., Guaglianone S. et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomized prospective study. Eur Urol 2009;56(3):520–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.013.
59. Adibi M., Youssef R., Shariat S.F. et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. Int J Urol 2012;19(12):1060–6. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.03110.x.
60. Clements M.B., Krupski T.L., Culp S.H. Robotic-assisted surgery for upper tract urothelial carcinoma: a comparative survival analysis. Ann Surg Oncol 2018;25(9):2550–62. DOI: 10.1245/s10434-018-6557-8.

61. Rodriguez J.F., Packiam V.T., Boysen W.R. et al. Utilization and outcomes of nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma by surgical approach. J Endourol 2017;31(7):661–5. DOI: 10.1089/end.2017.0086.
62. Aboumohamed A.A., Krane L.S., Hemal A.K. et al. Oncologic outcomes following robot-assisted laparoscopic nephroureterectomy with bladder cuff excision for upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2015;194(6):1561–6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.07.081.
63. Fajkovic H., Cha E.K., Jeldres C. et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2012;187(3):845–51. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.158.
64. Roscigno M., Brausi M., Heidenreich A. et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. Eur Urol 2011;60(4):776–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.009.
65. Lughezzani G., Jeldres C., Isbarn H. et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Urology 2010;75(1):118–24. DOI: 10.1016/j.urology.2009.07.1296.
66. Moschini M., Foerster B., Abufaraj M. et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. World J Urol 2017;35(10):1541–7. DOI: 10.1007/s00345-017-2026-4.
67. Dominguez-Escrig J.L., Peyronnet B., Seisen T. et al. Potential benefit of lymph node dissection during radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel on non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol Focus 2019:5(2):224–41. DOI: 10.1016/j.euf.2017.09.015.
68. Kondo T., Hashimoto Y., Kobayashi H. et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Impact on patient survival. Int J Urol 2010;17(10):848–54. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02610.x.
69. Mori K. et al. Prognostic value of variant histology in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: a systematic review and meta-analysis //The Journal of Urology. – 2020. – Т. 203. – №. 6. – С. 1075-1084.
70. Jeldres C., Lughezzani G., Sun M. et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. J Urol 2010;183(4):1324–9. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.018.
71. Colin P., Ouzzane A., Pignot G. et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. BJU Int 2012;110(8):1134–41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10960.x.
72. Lopez-Beltran A., Sauter G., Gasser T. et al. Tumours of the urinary system. In: World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Eds.: J.N. Eble, G. Sauter, J. Epstein, I. Sesterhenn. Lyon: IARC Press, 2004.
73. Song Y.S., Cho J.S., Cho K.S. et al. Efficacy of adjuvant gemcitabine-cisplatin chemotherapy: A comparative study between locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. Urol Int 2010;85(1):47–51. DOI:10.1159/000296294.
74. TNM Classification of Malignant Tumours, 9th Edition/ James D. Brierley (Editor), Meredith Giuliani (Editor), Brian O'Sullivan (Editor), Brian Rous (Editor), Elizabeth Van Eycken (Editor) ISBN: 978-1-394-21687-1
75. Downes MR, van der Kwast TH, Lopez-Beltran A, Cheng L. Grading of bladder cancer: updates, controversies and practical solutions. Histopathology. 2026 Jan;88(1):86-107. doi: 10.1111/his.15559. PMID: 41384703; PMCID: PMC12700064
76. Paner GP, Kamat A, Netto GJ, Samaratunga H, Varma M, Bubendorf L, van der Kwast TH, Cheng L; Members of the ISUP Bladder Tumor Consensus Panel. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Current Issues in Bladder Cancer. Working Group 2: Grading of Mixed Grade, Invasive Urothelial Carcinoma Including

Histologic Subtypes and Divergent Differentiations, and Non-Urothelial Carcinomas. Am J Surg Pathol. 2024 Jan 1;48(1):e11-e23. doi: 10.1097/PAS.0000000000002077. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37382156.
77. Yossepowitch O., Lifshitz D.A., Dekel Y. et al. Assessment of vesicoureteral reflux in patients with self-retaining ureteral stents: implications for upper urinary tract instillation. J Urol 2005;173(3):890–3. DOI: 10.1097/01.ju.0000147747.89028.64.
78. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Афонин С.В., Романов В.А. ОПУХОЛИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: 23-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ОДНОЙ КЛИНИКИ // Онкоурология. - 2011. - Т. 7. - №2. - С. 39-45..
79. Tom-Régis Dobé et al. Postoperative Chemotherapy Bladder Instillation After Radical Nephroureterectomy: Results of a European Survey from the Young Academic Urologist Urothelial Cancer Group European Urology Open Science Volume 22, December 2020, Pages 45-50.
80. Miyamoto K., Ito A., Wakabayashi M. et al. A Phase III trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin to prevent bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma (JCOG1403, UTUC THP Phase III). Jpn J Clin Oncol 2018;48(1):94–7. DOI: 10.1093/jjco/hyx158.
81. Fang D., Li X.S., Xiong G.Y. et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: A systematic review and meta-analysis. Urol Int 2013;91(3):291–6. DOI: 10.1159/000350508.
82. Foerster B., D'Andrea D., Abufaraj M. et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. Urol Oncol 2019;37(7):430–6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.02.004.
83. Leow J.J., Martin-Doyle W., Fay A.P. et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol 2014;66(3):529–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.003.
84. Matin S.F., Margulis V., Kamat A. et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. Cancer 2010;116(13):3127–34. DOI: 10.1002/cncr.25050.
85. Liao R.S., Gupta M., Schwen Z.R. et al. Comparison of pathological stage in patients treated with and without neoadjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2018;200(1):68–73. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.054.
86. Porten S., Siefker-Radtke A.O., Xiao L. et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. Cancer 2014;120(12):1794–9. DOI: 10.1002/cncr.28655.
87. Kubota Y., Hatakeyama S., Tanaka T. et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: A multicenter study. Oncotarget 2017;8(60):101500–8. DOI: 10.18632/oncotarget.21551.
88. Herr H.W. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. J Clin Oncol 1998;16(3):1099–102. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.1099.
89. Goldberg H., Klaassen Z., Chandrasekar T. et al. Does perioperative chemotherapy improve survival in upper tract urothelial carcinoma? A population based analysis. Oncotarget 2018;9(27):18797–810. DOI: 10.18632/oncotarget.24694.
90. Necchi A., Vullo S.L., Mariani L. et al. Adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy does not improve survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a joint study by the European Association of Urology-Young Academic Urologists and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. BJU Int 2018;121(2):252–9. DOI: 10.1111/bju.14020.
91. Fujita K., Taneishi K., Inamoto T. et al. Adjuvant chemotherapy improves survival of patients with high-risk upper urinary tract urothelial carcinoma: a propensity score-matched analysis. BMC Urol 2017;17(1):110. DOI: 10.1186/s12894-017-0305-4.

92. Birtle A.J., Chester J.D., Jones R.J. et al. Results of POUT: A phase III randomized trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). J Clin Oncol 2018;36(6 Suppl):407. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.407.
93. D.F. Bajorin, Witjes J.A., Gschwend J.E. et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021;384(22):2102–14. DOI: 10.1056/NEJMoa2034442.
94. FDA approves nivolumab for adjuvant treatment of urothelial carcinoma. Доступно по: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-adjuvant-treatment-urothelial-carcinoma (дата обращения: 17.02.2022).
95. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): A multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
96. Czito B., Zietman A., Kaufman D. et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol 2004;172(4 Pt 1):1271–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000137910.38441.8a.
97. Iwata T., Kimura S., Abufaraj M. et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Urol Oncol 2019;37(10):659–71. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.05.021.
98. Faltas B.M., Gennarelli R.L., Elkin E. et al. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. Urol Oncol 2018;36(1):9.e11–17. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.009.
99. Приказ от 10 мая 2017 г. № 203н Минздрава России «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Доступно по: https://docs.cntd.ru/document/436733768 (дата обращения: 17.02.2022).
100. Bellmunt J., de Wit R., Albanell J., Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in “unfit” patients with advanced bladder cancer. Eur J Cancer 2001;37(17), 2212–5. DOI:10.1016/s0959-8049(01)00295-7.
101. Bamias A., Aravantinos G., Deliveliotis C. et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colonystimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: A multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2004;22(2):220–8. DOI: 10.1200/JCO.2004.02.152.
102. Choueiri T.K., Jacobus S., Bellmunt J. et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: Pathologic, radiologic, and biomarker correlates. J Clin Oncol 2014;32(18):1889–94. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4785.
103. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winquist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534. Epub 2009 Aug 17. Erratum in: J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):182.
104. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2017;389(10064):67–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2.
105. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.
106. Novakovic AM, Wilkins JJ, Dai H, Wade JR, Neuteboom B, Brar S, Bello CL, Girard P, Khandelwal A. Changing Body Weight-Based Dosing to a Flat Dose for Avelumab in

Metastatic Merkel Cell and Advanced Urothelial Carcinoma. Clin Pharmacol Ther. 2020 Mar;107(3):588-596.
107. Sternberg C.N., de Mulder P.H., Schornagel J.H. et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001;19(10):2638–46. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.10.2638.
108. Пембролизумаб. Инструкция к лекарственному препарату. ЛП-003972, 2021.
109. von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18(17):3068–77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068.
110. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): A multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18(11):1483–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2.
111. Атезолизумаб. Инструкция к лекарственному препарату. ЛП-004652-030620. Изм. № 1 к ЛП-004652-030620.
112. De Santis M., Bellmunt J., Meadet G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II – results of EORTC study 30986. J Clin Oncol 2009;27(33):5634–9. DOI:10.1200/JCO.2008.21.4924.
113. Powles T., Park S.H., Voog E. et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. J Clin Oncol 2020;38(18 Suppl):LBA1. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1.
114. Galsky M.D., Arija J.A.A., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2020; 395(10236):P1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
115. Moore M.J., Tannock I.F., Ernst D.S. et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 1997;15(12):3441–5. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.12.3441.
116. Albers P., Siener R., Härtlein M. et al. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma – prognostic factors for response and improvement of quality of life. Onkologie 2002;25(1):47–52. DOI: 10.1159/000055202.
117. Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): A multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17(11):1590–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X.
118. Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10031):1909–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
119. Powles T., Durán I., van der Heijden M.S. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. Lancet 2018;391(10122):748–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
120. Sternberg C.N., Loriot Y., James N. et al. Primary results from SAUL, a multinational ingle-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. Eur Urol 2019;76(1):73–81. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.03.015.

121. Hahn A.W., Giri S., Pathak R. et al. Effect of adjuvant radiotherapy on survival in patients with locoregional urothelial malignancies of the upper urinary tract. Anticancer Res 2016;36(8):4051–5.
122. Huang Y.C., Chang Y.-H., Chiu K.-H. et al. Adjuvant radiotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma. Sci Rep 2016;6:38175. DOI: 10.1038/srep38175.
123. Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Королева И. А. и соавт. Тошнота и рвота. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):33–49. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nausea_vomiting
124. Багрова С. Г., Атрушкевич В. Г., Борзов К. А. и соавт. Патология костной ткани. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):50–63. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=bone_pathology
125. Сакаева Д. Д., Борисов К. Е., Булавина И. С. и соавт. Фебрильная нейтропения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):64–73. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=febrile_neutropenia
126. Ткаченко П. Е., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Гепатотоксичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):2-06. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=hepatotoxicity
127. Виценя М. В., Полтавская М. Г., Потиевская В. И., Агеев Ф. Т. и соавт. Кардиоваскулярная токсичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):104–132. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=cardiovascular_toxicity
128. Королева И. А., Болотина Л. В., Гладков О. А. и соавт. Дерматологические реакции. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):133–175. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=dermatological_reactions
129. Громова Е. Г., Бирюкова Л. С., Курмуков И. А. и соавт. Нефротоксичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):199–217. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nephrotoxicity
130. Сомонова О. В., Антух Э. А., Варданян А. В. и соавт. Тромбоэмболические осложнения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):218–232. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=thromboembolism
131. Буйденок Ю. В., Обухова О. А. Экстравазация противоопухолевых препаратов. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):233–244. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=extravasation_antitumor_drugs
132. Новик А. В., Баллюзек М. Ф., Васильев Д. А. и соавт. Иммуноопосредованные нежелательные явления. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):271–329. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=immunerelated_adverse_events
133. Сытов А. В., Зузов С. А., Кукош М. Ю. и соавт. Нутритивная поддержка. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):176–185. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support
134. Ploussard G., Xylinas E., Lotan Y. et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. Eur Urol 2015;67(4):803–12. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.003.
135. Stout N.L., Baima J., Swisher A.K. et al. A systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005–2017). PM R. 2017;9(9 S2):S347–84. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.07.074.
136. Streckmann F., Zopf E.M., Lehmann H.C. et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: A systematic review. Sports Med 2014;44(9):1289–304. DOI: 10.1007/s40279-014-0207-5.

137. Lee M.J., Look R.M., Turner C. et al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Clin Oncol 2012;30(15 Suppl):9019. DOI:10.1200/jco.2012.30.15_suppl.9019.
138. Rick O., von Hehn U., Mikus E. et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase – III study. Bioelectromagnetics 2017;38(2):85–94. DOI: 10.1002/bem.22005.
139. Kılınç M., Livanelioğlu A., Yıldırım S.A., Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. J Rehabil Med 2014;46(5):454–60. DOI: 10.2340/16501977-1271.
140. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J. et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9(9):e107418. DOI: 10.1371/journal.pone.0107418.
141. Ross M., Cartlidge F.E. Scalp cooling: A literature review of efficacy, safety, and tolerability for chemotherapy-induced alopecia. Clin J Oncol Nurs 2017;21(2):226–33. DOI: 10.1188/17.CJON.226-233.
142. Avci P., Gupta G.K., Clark J. et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) fortreatment of hair loss. Lasers Surg Med 2014;46(2):144–51. DOI: 10.1002/lsm.22170.
143. Visser W.S., Te Riele W.W., Boerma D. et al. Pelvic floor rehabilitation to improve functional outcome after a low anterior resection: A systematic review. Ann Coloproctol 2014;30(3):109–14. DOI: 10.3393/ac.2014.30.3.109.
144. Shigeta K., Kikuchi E., Hagiwara M. et al. The conditional survival with time of intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2017;198(6):1278–85. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.073.
145. Matsumoto K., Novara G., Gupta A. et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: An international study. BJU Int 2011;108(8 Pt 2):E304–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10188.x.
146. Singla N., Fang D., Su X. et al. A multi-institutional comparison of clinicopathological characteristics and oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma in China and the United States. J Urol 2017;197(5):1208–13. DOI: 10.1016/j.juro.2016.11.094.
147. Simsir A., Sarsik B., Cureklibatir I. et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: Stage, grade, and smoking status. Int Urol Nephrol 2011;43(4):1039–45. DOI: 10.1007/s11255-011-9915-z.
148. Rink M., Xylinas E., Margulis V. et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. Eur Urol 2013;63(6):1082–90. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.029.
149. Sundi D., Svatek R.S., Margulis V. et al. Upper tract urothelial carcinoma: Impact of time to surgery. Urol Oncol 2012;30(3):266–72. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.04.002.
150. Gadzinski A.J., Roberts W.W., Faerber G.J., Wolf J.S. Jr. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Endourol 2012;26(5):566–73. DOI: 10.1089/end.2011.0220.
151. Lee J.N., Kwon S.Y., Choi G.-S. et al. Impact of surgical wait time on oncologic outcomes in upper urinary tract urothelial carcinoma. J Surg Oncol 2014;110(4):468–75. DOI: 10.1002/jso.23589.
152. Waldert M., Karakiewicz P.I., Raman J.D. et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. BJU Int 2010;105(6):812–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08821.x.
153. Favaretto R.L., Bahadori A., Mathieu R. et al. Prognostic role of decreased E-cadherin expression in patients with upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study. World J Urol 2017;35(1):113–20. DOI: 10.1007/s00345-016-1835-1.
154. Scarpini S., Rouprêt M., Renard-Penna R. et al. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. Urol Oncol 2012;30(2):182–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.12.003.

155. Roupret M., Fromont G., Azzouzi A.-R. et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology 2005;65(6):1233–7. DOI: 10.1016/j.urology.2005.01.019.
156. Krabbe L.M., Heitplatz B., Preuss S. et al. Prognostic value of PD-1 and PD-L1 expression in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. J Urol 2017;198(6):1253–62. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.086.
157. Афонин С.В. Современная диагностика и лечение уротелиального рака верхних мочевых путей. Дисс. ...канд. мед. наук. М. – 2010.
158. Stellato, M.; Santini, D.; Cursano, M.C.; Foderaro, S.; Tonini, G.; Procopio, G. Bone metastases from urothelial carcinoma. The dark side of the moon. J. Bone Oncol. 2021, 31, 100405.
159. O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: An update. World J Radiol. 2015 Aug 28;7(8):202-11. doi: 10.4329/wjr.v7.i8.202. PMID: 26339464; PMCID: PMC4553252.
160. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). Neuro Oncol. 2017 Feb 1;19(2):162-174.
161. Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma.NEngl J Med, 2017. 376: 1015.
162. Sideris S. et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer //Molecular and Clinical Oncology. – 2016. – Т. 4. – №. 6. – С. 1063-1067.
163. Powles T. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. Lancet 2018;391:748.
164. Galsky M. D. The role of taxanes in the management of bladder cancer //The oncologist. – 2005. – Т. 10. – №. 10. – С. 792-798.
165. McCaffrey J. A. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma //Journal of Clinical Oncology. – 1997. – Т. 15. – №. 5. – С. 1853-1857.
166. Lorusso V, Pollera CF, Temi M, et al: A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Eur J Cancer 34:1208-1212, 1998
167. Stadler WM, Kuzer T, Roth B, et al: A phase II trial of single agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 15:3394-3398, 1997.
168. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al: Gemcitabine: A promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 15:3441-3445, 1997.
169. Bellmunt J. et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987 //Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Т. 30. – №. 10. – С. 1107.
170. Arriola A. G. P. et al. PD-L1 expression reveals significant association with squamous differentiation in upper tract urothelial carcinoma //American Journal of Clinical Pathology. – 2019. – Т. 151. – №. 6. – С. 561-573.
171. Miyama Y. et al. The prognostic value of PD-L1 expression in upper tract urothelial carcinoma varies according to platelet count //Cancer medicine. – 2018. – Т. 7. – №. 9. – С. 4330-4338.

172. Morrissey K. M. et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting //Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2019. – Т. 84. – №. 6. – С. 1257-1267.
173. O'Brien T. et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial) //European urology. – 2011. – Т. 60. – №. 4. – С. 703-710.
174. van Doeveren T. et al. Reduce bladder cancer recurrence in patients treated for upper urinary tract urothelial carcinoma: The REBACARE-trial //Contemporary Clinical Trials Communications. – 2018. – Т. 9. – С. 121-129.
175. Moriarty M. A. et al. Evaluating the safety of intraoperative instillation of intravesical chemotherapy at the time of nephroureterectomy //BMC urology. – 2015. – Т. 15. – С. 1-6.
176. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, Guillot A, Joly F, Soulie M, Allory Y, Harter V, Culine S; VESPER Trial Investigators. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2024 Feb;25(2):255-264
177. Sikking C, Niggebrugge-Mentink KL, van der Sman ASE, Smit RHP, Bouman-Wammes EW, Beex-Oosterhuis MM, van Kesteren C. Hydration Methods for Cisplatin Containing Chemotherapy: A Systematic Review. Oncologist. 2024 Feb 2;29(2):e173-e186.
178. Li J, Wu Y, Chen C, Zhang W, Yue L, Liu T. A systematic review for prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity using different hydration protocols and meta-analysis for magnesium hydrate supplementation. Clin Exp Nephrol. 2024 Jan;28(1):1-12.
179. Finnbladder N. B. C. S. G. et al. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial //The Lancet. – 1999. – Т. 354. – №. 9178. – С. 533-540.
180. Lala M., Li T.R., de Alwis D.P. et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. Eur. J. Canc. 2020 May; 131:68-75.
181. Galsky, M.D., et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol, 2011. 12: 211.500
182. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, Guillot A, Joly F, Soulie M, Allory Y, Harter V, Culine S; VESPER Trial Investigators. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2024 Feb;25(2):255-264
183. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, Sade JP, Bamias A, Beuzeboc P, Bedke J, Oldenburg J, Chatta G, Ürün Y, Ye D, He Z, Valderrama BP, Ku JH, Tomita Y, Filian J, Wang L, Purcea D, Patel MY, Nasroulah F, Galsky MD; CheckMate 901 Trial Investigators. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2023 Nov 9;389(19):1778-1789
184. Powles, T., et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2021. 384: 1125
185. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, Banek S, Guadalupi V, Ku JH, Valderrama BP, Tran B, Triantos S, Kean Y, Akapame S, Deprince K, Mukhopadhyay S, Stone NL, Siefker-Radtke AO; THOR Cohort 1 Investigators. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1961-1971
186. Finnbladder N. B. C. S. G. et al. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial //The Lancet. – 1999. – Т. 354. – №. 9178. – С. 533-540.

187. Sideris S. et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer //Molecular and Clinical Oncology. – 2016. – Т. 4. – №. 6. – С. 1063-1067.
188. Albany C., Sonpavde G. Docetaxel for the treatment of bladder cancer //Expert opinion on investigational drugs. – 2015. – Т. 24. – №. 12. – С. 1657-1664.
189. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, Dogliotti L, Dreicer R, Sonpavde G. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2012 Feb;23(2):406-10.
190. Sonpavde GP, Mariani L, Lo Vullo S, Raggi D, Giannatempo P, Bamias A, Crabb SJ, Bellmunt J, Yu EY, Niegisch G, Vaishampayan UN, Theodore C, Berthold DR, Srinivas S, Sridhar SS, Plimack ER, Rosenberg JE, Powles T, Galsky MD, Necchi A. Impact of the Number of Cycles of Platinum Based First Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma. J Urol. 2018 Dec;200(6):1207-1214.
191. Rosiello, G., et al. Contemporary conditional cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with nonmetastatic urothelial carcinoma of upper urinary tract. J Surg Oncol, 2020. 121: 1154
192. Zamboni, S., et al. Incidence and survival outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma diagnosed with variant histology and treated with nephroureterectomy. BJU Int, 2019. 124: 738.
193. Yu, J., et al. Impact of squamous differentiation on intravesical recurrence and prognosis of patients with upper tract urothelial carcinoma. Ann Transl Med, 2019. 7: 377.
194. Krajewski, W., et al. Impact of Histological Subtypes/Divergent Differentiation on Clinicopathological and Oncological Outcomes for Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Radical Nephroureterectomy: A Comprehensive Updated Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol, 2025. 8: 1126.
195. Janisch, F., et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2020. 38: 1165.
196. Messer, J.C., et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2013. 31: 904.
197. 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.
198. Ye, T., et al. Prognostic Value of Preoperative Hydronephrosis in Patients Undergoing Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urinary Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol, 2020. 10: 600511.
199. Ma, R., et al. Prognostic Value of Tumor Size in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Open Sci, 2022. 42: 19.
200. Foerster, B., et al. The Performance of Tumor Size as Risk Stratification Parameter in Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). Clin Genitourin Cancer, 2021. 19: 272 e1.
201. Slusarczyk, A., et al. Oncologic outcomes of patients treated with kidney-sparing surgery or radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial cancer: a population-based study. Urol Oncol, 2024. 42: 22 e1.
202. Kawada, T., et al. Oncologic and Safety Outcomes for Endoscopic Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2023. 9: 236.
203. Gallioli, A., et al. Oncologic Outcomes of Endoscopic Management of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis from the EAU-YAU Urothelial Working Group. Eur Urol Focus, 2025.

204. Vemana, G., et al. Survival Comparison Between Endoscopic and Surgical Management for Patients With Upper Tract Urothelial Cancer: A Matched Propensity Score Analysis Using Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Data. Urology, 2016. 95: 115.
205. Villa, L., et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. World J Urol, 2016. 34: 1201.
206. Abrate, A., et al. Segmental Ureterectomy Versus Radical Nephroureterectomy in Older Patients Treated for Upper Tract Urothelial Carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2022. 20: 381.
207. Rajan, K., et al. Oncological Efficacy of Robotic Nephroureterectomy vs. Open and Laparoscopic Nephroureterectomy for Suspected Non-Metastatic UTUC-A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel), 2023. 15(20): 4926
208. Veccia, A., et al. Robotic vs Laparoscopic Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Multicenter Propensity-Score Matched Pair "tetrafecta" Analysis (ROBUUST Collaborative Group). J Endourol, 2022. 36: 752.
209. Zhu, P.Y., et al. Perioperative and oncologic outcomes of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and pooled analysis of comparative outcomes. World J Surg Oncol, 2023. 21: 163.
210. Ji, R., et al. Robot-assisted vs. laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis based on comparative studies. Front Oncol, 2022. 12: 964256
211. Xylinas, E., et al. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. Eur Urol, 2014. 65: 650.
212. Dong, F., et al. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study. Int J Clin Oncol, 2019. 24: 296.
213. Lenis, A.T., et al. Role of surgical approach on lymph node dissection yield and survival in patients with upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2018. 36: 9 e1.
214. Said MA, Warner H, Stout TE, Harrison R, Loeffler B, Stifelman MD, Packiam VT, Tracy CR, Gellhaus PT. Immediate gemcitabine bladder instillation following bladder closure during robotic-assisted radical nephroureterectomy: a multi-institutional report of feasibility and initial outcomes. Transl Androl Urol. 2023 Aug 31;12(8):1229-1237.
215. Ali Deb, A., et al. Role of Neoadjuvant Chemotherapy on Pathological, Functional, and Survival Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Urol Res Pract, 2024. 50: 13.
216. Necchi, A., et al. A feasibility study of preoperative pembrolizumab before radical nephroureterectomy in patients with high-risk, upper tract urothelial carcinoma: PURE-02. Urol Oncol, 2022. 40: 10 e1.
217. Houede, N., et al. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Durvalumab Plus Gemcitabine/Cisplatin or Carboplatin in Patients With Operable High-Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma: The iNDUCT-GETUG V08 Trial. J Clin Oncol, 2025. 43: 1578.
218. Holmsten K, Omland LH, Als AB, Agerbæk M, Dohn LH, Lindberg H, Jensen NV, Carus A, Moe M, Hosseini A, Radkiewicz C, Pappot H, Ullén A. Implications for Efficacy and Safety of Total Dose and Dose-Intensity of Neoadjuvant Gemcitabine-Cisplatin in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Three-Week Versus Four-Week Regimen. Bladder Cancer. 2022 Mar 11;8(1):71-80.
219. O'Dwyer R, Musat MG, Gulas I, Hubscher E, Moradian H, Guenther S, Kearney M, Sridhar SS. Split-Dose Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Clin Genitourin Cancer. 2024 Dec;22(6):102176. doi: 10.1016/j.clgc.2024.102176. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39260094.

220. Wong RL, Ferris LA, Do OA, Holt SK, Ramos JD, Crabb SJ, Sternberg CN, Bellmunt J, Ladoire S, De Giorgi U, Harshman LC, Vaishampayan UN, Necchi A, Srinivas S, Pal SK, Niegisch G, Dorff TB, Galsky MD, Yu EY. Efficacy of Platinum Rechallenge in Metastatic Urothelial Carcinoma After Previous Platinum-Based Chemotherapy for Metastatic Disease. Oncologist. 2021 Dec;26(12):1026-1034.
221. Carmichael J. The role of gemcitabine in the treatment of other tumours //British Journal of Cancer. – 1998. – Т. 78. – №. 3. – С. 21-25.
222. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, et al: Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: A preliminary report of a phase I study. Ann Oncol 5:182-184, 1994.
223. Lorusso V, Pollera CF, Temi M, et al: A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Eur J Cancer 34:1208-1212, 1998.
224. Stadler WM, Kuzer T, Roth B, et al: A phase II trial of single agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 15:3394-3398, 1997.
225. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, et al: Gemcitabine: A promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 15:3441-3445, 1997.
226. Yu, E.Y., et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2021. 22: 872-882
227. Farag CM, Antar R, Akosman S, Ng M, Whalen MJ. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. Oncotarget. 2023 Feb 25;14:153-172. doi: 10.18632/oncotarget.28367.
228. Xia L, Guzzo TJ. Preoperative Anemia and Low Hemoglobin Level Are Associated With Worse Clinical Outcomes in Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: A Meta-Analysis. Clin Genitourin Cancer. 2017 Apr;15(2):263-272.e4. doi: 10.1016/j.clgc.2016.08.017. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27665259.
229. Hackemer P, Małkiewicz B, Menzel F, Drabik A, Tupikowski K, Zdrojowy R. Determinants of survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: The impact of serum creatinine level. Adv Clin Exp Med. 2021 Jan;30(1):77-82. doi: 10.17219/acem/130597.
230. Wu J, Chen L, Wang Y, Tan W, Huang Z. Prognostic value of aspartate transaminase to alanine transaminase (De Ritis) ratio in solid tumors: a pooled analysis of 9,400 patients. Onco Targets Ther. 2019 Jul 2;12:5201-5213. doi: 10.2147/OTT.S204403. eCollection 2019.
231. Zareba P, Duivenvoorden WCM, Pinthus JH. Thromboembolism in Patients with Bladder Cancer: Incidence, Risk Factors and Prevention. Bladder Cancer. 2018 Apr 26;4(2):139-147. doi: 10.3233/BLC-170146.
232. Azuma T, Nagase Y, Oshi M. Pyuria predicts poor prognosis in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. Clin Genitourin Cancer. 2013 Sep;11(3):331-6. doi: 10.1016/j.clgc.2013.04.002. Epub 2013 May 9.
233. Yafi F.A. et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urol Oncol 2015. 33: 66. e25.
234. Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. Mod Pathol 2009. 22 Suppl 2: S53.
235. Raitanen M.P. et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. Eur Urol 2002. 41: 284.
236. Karakiewicz P.I. et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int 2006. 97: 997.
237. Soria F. et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. World J Urol 36: 1981.
238. Mansinho A, Machado JC, Faustino C, Figueiredo A, Moreira Pinto J, Vau N, Ramalho-Carvalho J, Teixeira MR. FGFR Testing in Metastatic Urothelial Carcinoma-Who, When, and

How to Test. Cancers (Basel). 2026 Jan 29;18(3):444. doi: 10.3390/cancers18030444. PMID: 41681916; PMCID: PMC12896470.
239. Mazzaschi G, Giudice GC, Corianò M, Campobasso D, Perrone F, Maffezzoli M, Testi I, Isella L, Maestroni U, Buti S. Upper Tract Urinary Carcinoma: A Unique Immuno-Molecular Entity and a Clinical Challenge in the Current Therapeutic Scenario. Technol Cancer Res Treat. 2023 Jan-Dec;22:15330338231159753. doi: 10.1177/15330338231159753. PMID: 36855829; PMCID: PMC9983117
240. Song Y, Jiang S, Peng Y, Du Y, Qin C, Xu T. FGFR3 alteration sites and response rate to FGFR inhibitors in urothelial carcinoma. Pharmacol Res. 2025 Nov;221:107968. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107968. Epub 2025 Sep 24. PMID: 41005586
241. Guercio BJ, Sarfaty M, Teo MY, Ratna N, Duzgol C, Funt SA, Lee CH, Aggen DH, Regazzi AM, Chen Z, Lattanzi M, Al-Ahmadie HA, Brannon AR, Shah R, Chu C, Lenis AT, Pietzak E, Bochner BH, Berger MF, Solit DB, Rosenberg JE, Bajorin DF, Iyer G. Clinical and Genomic Landscape of FGFR3-Altered Urothelial Carcinoma and Treatment Outcomes with Erdafitinib: A Real-World Experience. Clin Cancer Res. 2023 Nov 14;29(22):4586-4595. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1283. PMID: 37682528; PMCID: PMC11233068
242. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 2017 Jan;19(1):4-23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002. PMID: 27993330; PMCID: PMC5707196
243. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, Fleming M, Rezazadeh A, Mellado B, Varlamov S, Joshi M, Duran I, Tagawa ST, Zakharia Y, Zhong B, Stuyckens K, Santiago-Walker A, De Porre P, O'Hagan A, Avadhani A, Siefker-Radtke AO; BLC2001 Study Group. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Jul 25;381(4):338-348.
244. Nacional Comprehensive Cancer Network Guidelines. Bladder Cancer. Version 3.2025
245. Somoto T, Utsumi T, Ikeda R, Ishitsuka N, Noro T, Suzuki Y, Iijima S, Sugizaki Y, Oka R, Endo T, Kamiya N, Suzuki H. Precision Care for Hereditary Urologic Cancers: Genetic Testing, Counseling, Surveillance, and Therapeutic Implications. Curr Oncol. 2025 Dec 11;32(12):698. doi: 10.3390/curroncol32120698. PMID: 41440226; PMCID: PMC12731482
246. Nádorvári ML, Kenessey I, Kiss A, Barbai T, Kulka J, Rásó E, Tímár J. Comparison of standard mismatch repair deficiency and microsatellite instability tests in a large cancer series. J Transl Med. 2024 Feb 13;22(1):150. doi: 10.1186/s12967-024-04960-y. PMID: 38350968; PMCID: PMC10863158], [Kwak Y, Bae JM, Lee HS. Diagnostic Challenges and Clinical Implications of Microsatellite Instability/Mismatch Repair Deficiency in Solid Tumors. Cancer Res Treat. 2026 Jan;58(1):1-14. doi: 10.4143/crt.2025.1161. Epub 2025 Dec 26. PMID: 41472355; PMCID: PMC12813303
247. ACR Appropriateness Criteria®. Pretreatment staging of Upper urinary tract urothelial cancer / American College of Radiology. – 2024. – URL: https://acsearch.acr.org/list.
248. Cowan, N. C. CT urography for hematuria / N. C. Cowan // Nature Reviews Urology. – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 218–226.
249. Takahashi, N. MR urography for suspected upper tract urothelial carcinoma / N. Takahashi, A. Kawashima, J. F. Glockner [et al.] // European Radiology. – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 912–923.
250. Sean A. Woolen, MD, MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent. A Systematic Review and Meta-analysis. Sean A. Woolen, MD, MS, JAMA Intern Med Published Online: December 9, 2019-2020;180;(2):223-230.
251. Voskuilen, C. S. Diagnostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography for lymph node staging in patients with upper tract

urothelial carcinoma / C. S. Voskuilen, D. Schweitzer, J. B. Jensen [et al.] // European Urology Oncology. – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. 73–79.
252. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
253. Coleman JA, Yip W, Wong NC, et al. Multicenter Phase II Clinical Trial of Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Clin Oncol. 2023 Mar 10;41(8):1618-1625.
254. Kari M. etal. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. Cancer Chemother Pharmacol. 2019; 84(6): 1257–1267.
255. Клинические рекомендации по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии Российского общества клинической онкологии. https://www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy
256. Клинические рекомендации «Анемия при злокачественных новообразованиях» (ID: КР624, год утверждения 2024) https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/624_2
257. Семиглазова Т. Ю., Беляк Н. П., Владимирова Л. Ю. и соавт. Мукозиты. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):352–364. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=mucositis
258. Орлова Р. В., Гладков О. А., Кутукова С. И. и соавт. Анемия. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):23–32. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anemia
259. Сытов А. В., Зузов С. А., Кукош М. Ю. и соавт. Синдром анорексии-кахексии. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):186–192. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=anorexia-cachexia
260. Исянгулова А. З., Шин А. Р., Петкау В. В. Центральный венозный доступ. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):387–400. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=central_venous_access
261. Когония Л. М., Новиков Г. А., Орлова Р. В. и соавт. Хронический болевой синдром у взрослых онкологических больных. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):245–270. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_pain_syndrome
262. Орлова Р. В., Жабина А. С., Иванова А. К. и соавт. Инфузионные реакции. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):365–386. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=infusion_reactions
263. Феоктистова П. С., Винницкая Е. В., Нурмухаметова Е. А., Тихонов И. Н. Реактивация / обострение хронических вирусных гепатитов во время противоопухолевой терапии. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):401–409. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_viral_hepatitis
264. Латипова Д. Х., Андреев В. В., Маслова Д. А. и соавт. Неврологические осложнения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):410–425. https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=neurological_complication

265. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, Gil T, Marreaud S, Daugaard G, Skoneczna I, Collette S, Lorent J, de Wit R, Sylvester R. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):191-9.
266. Cappuzzo F, Zvirbule Z, Korbenfeld E, Kolb-Sielecki J, Isla D, Szczesna A, Castro Sanchez AY, Bustillos A, Liu X, Young F, Tosti N, Monteiro MF, Majem M. Primary Results from IMscin002: A Study to Evaluate Patient Preferences and Perceptions of Health Care Professionals for Atezolizumab Subcutaneous Versus Intravenous for the Treatment of NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2025 Feb 19;6(5):100815.
267. Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, Agrawal S, Grigoryeva E, Bello A, Roy A, Rollin L, Zhao X. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. Ann Oncol. 2018 Nov 1;29(11):2208-2213.
268. Łaszkiewicz J, Krajewski W, Sójka A, Nowak Ł, Chorbińska J, Subiela JD, Tomczak W, Del Giudice F, Małkiewicz B, Szydełko T. Blood-, Tissue- and Urine-Based Prognostic Biomarkers of Upper Tract Urothelial Carcinoma. Diagnostics (Basel). 2024 Aug 31;14(17):1927.
269. Mahyoub MA, Yousef BM, Ghaleb RAM, Obad S, Mothanna A, Al-Yousofy F, Elhoumed M, Abbas M, Alnaggar M, Ren M, He S. Vesicoureteral reflux postoperative radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: A case report. Heliyon. 2024 Apr 26;10(9):e30294.
270. Fikri J, Almalki AM, Almalki SA, Murad M, Makhdoum S, Hassan F. Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma With Squamous, Glandular, and Sarcomatoid Variants in a Horseshoe Kidney: A Novel Case Report and Literature Review. Cureus. 2021 Nov 16;13(11):e19627.
271. Asao K, McHugh JB, Miller DC, Esfandiari NH. Hypercalcemia in upper urinary tract urothelial carcinoma: a case report and literature review. Case Rep Endocrinol. 2013;2013:470890.
272. A. Sahgal, S.D. Myrehaug, S. Siva et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jul;22(7):1023-1033.
273. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. J Support Oncol 2011;9(5):188–95
274. Piechotta V, Adams A, Haque M, et al. Antiemetics for adults for prevention of nausea and vomiting caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2021;11(11):CD012775
275. Chen C, Li R, Yang T. Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Prevention of Skeletal-related Events in Vulnerable Cancer Patients: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. Clinical Therapeutics 2020;42(8):1494–1507.e1
276. Krishan S, Panditaratne N, Verma R, Robertson R. Incremental value of CT venography combined with pulmonary CT angiography for the detection of thromboembolic disease: systematic review and meta-analysis. AJR Am J Roentgenol 2011;196(5):1065–72.
277. Samaranayake CB, Anderson J, McCabe C, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolisms: a systematic review and network meta-analysis, Intern Med J 2022;52(2):272-281.
278. Knoll W, Fergusson N., Ivankovic V, et al. Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: A systematic review and meta-analysis of the literature, Thromb Res 2021;204:114-122.

279. NCCN Guidelines. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. v.1, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.
280. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. Support Care Cancer 2015;23(4):1137–43.
281. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2006;57(2):176–189.
282. Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, et al. The use of SAMe in chemotherapy-induced liver injury. Crit Rev Oncol Hematol 2018;130:70–77.
283. Remash D, Prince DS, McKenzie C, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. World J Gastroenterol 2021;27(32):5376–5391.
284. Mao Z, Shen K, Zhu L, et al. Comparisons of Cardiotoxicity and Efficacy of Anthracycline-Based Therapies in Breast Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Oncol Res Treat 2019;42(7-8):405–413.
285. Albakri A. Systolic heart failure: A review of clinical status and metaanalysis of diagnosis and clinical management methods. Trends in Res 2018;1(4).
286. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network-Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail 2022 Feb;10(2):73-84.
287. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2013;49(13):2900–9.
288. Li J, Yan H. Skin toxicity with anti-EGFR monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 65 randomized controlled trials. Cancer Chemother Pharmacol 2018;82(4):571–583.
289. Martin EJ, Bruggeman AR, Nalawade VV, et al. Palliative Radiotherapy Versus Esophageal Stent Placement in the Management of Patients With Metastatic Esophageal Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2020;18(5):569–574.
290. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. Ann Onc Perazella MA. Onco-Nephrology. Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents.
291. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2012;7(10):1713-1721. ol 2018;29(5):1141–1153.
292. Li H, Xu J, Bai Y, et al. Nephrotoxicity in patients with solid tumors treated with anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis. Investigational New Drugs 2021;39:860–870.
293. Li S, He X, Ruan L, et al. Protective Effect of Mannitol on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol 2021;11:804685
294. NCCN guidelines. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 4, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
295. Johnson DH, Zobniw CM, Trinh VA, et al. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. J Immunother Cancer 2018;6(1):103.
296. De Velasco G, Je Y, Bossé D, et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients. Cancer Immunol Res 2017;5(4):312–318
297. Zhang H, Li X, Huang X, et al. Impact of corticosteroid use on outcomes of non–small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2021;46(4):927-935

298. Bossi P, Antonuzzo A., Cherny NI, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29(4):iv126-iv142.
299. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v261–v265.
300. Ohashi Y, Uemura Y, Fujisaka Y, et al. Meta-analysis of epoetin beta and darbepoetin alfa treatment for chemotherapy-induced anemia and mortality: Individual patient data from Japanese randomized, placebo-controlled trials. Cancer Sci 2013;104(4):481–5.
301. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia — systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Acta Oncol 2013;52(1):18–29.
302. Zhang F, Shen A, Jin Y, Qiang W. The management strategies of cancer-associated anorexia: a critical appraisal of systematic reviews. BMC Complement Altern Med 2018;18:236.
303. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. World J Clin Oncol 2016;7(1):87–97.
304. Evenepoel M, Haenen V, De Baerdemaecker T, et al. Pain Prevalence During Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pain Symptom Manage 2022;63(3):e317-e335
305. Rosello S, Blasco I, Fabregat LG, et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2017;28 (Suppl 4):iv100–iv118.
306. Mustafayev K, Torres H. Hepatitis B virus and hepatitis C virus reactivation in cancer patients receiving novel anticancer therapies. Clin Microbiol Infect 2022;28(10):1321-1327.
307. Alberti P, Salvalaggio A, Argyriou AA, et al. Neurological Complications of Conventional and Novel Anticancer Treatments. Cancers (Basel) 2022; 14(24): 6088.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Каприн Андрей Дмитриевич,** академик РАН, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена, главный внештатный онколог Минздрава России
2. **Волкова Мария Игоревна**, д.м.н., Онкологический центр №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России
3. **Алексеев Борис Яковлевич,** д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Носов Дмитрий Александрович,** д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Российское общество клинической онкологии.

5. **Андреева Юлия Юрьевна,** д.м.н., врач-патологоанатом, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.
6. **Белохвостова Анна Сергеевна,** к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А. Ф. Цыба, доцент кафедры радионуклидной медицины ИАТЭ НИЯУ МИФИ.
7. **Головащенко Максим Петрович,** к.м.н., научный сотрудник, врач-онколог урологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
8. **Горбань Нина Андреевна,** к.м.н., врач - патологоанатом отдела патоморфологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба.
9. **Климов Алексей Вячеславович**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.
10. **Михайленко Дмитрий Сергеевич,** к.м.н., доц., заведующий кафедрой онкогенетики ИВиДПО ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».
11. **Москвина Лариса Вячеславовна**, к.м.н., врач-патологоанатом, заведующая отделением патологической анатомии ФГБУ «Клиническая больница №1» (Волынская) Управления делами Президента РФ.
12. **Нюшко Кирилл Михайлович,** д.м.н, врач-онколог, ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина.
13. **Пайчадзе Анна Александровна,** к.м.н., заведующая отделением комбинированных методов лечения №1 МНИОИ им. П.А. Герцена, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
14. **Смолярчук Максим Ярославович**, врач-радиолог, заместитель директора института ядерной медицины по научно-организационной работе, президент МОО «Общество ядерной медицины».
15. **Шевчук Ирина Мусаевна,** к.м.н, врач-онколог, ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина.
16. **Харчилава Реваз Ревазович,** к.м.н., директор учебного Центра врачебной практики "Пракси Медика".

Блок по сопроводительной терапии

1. **Гладков Олег Александрович,** профессор, д.м.н., директор медицинского центра ООО “ЭВИМЕД”.

Блок по организации медицинской помощи

1. **Иванов Сергей Анатольевич,** д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава России.
2. **Хайлова Жанна Владимировна,** к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Комаров Юрий Игоревич,** к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.
4. **Геворкян Тигран Гагикович,** заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБНУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».
5. **Фоменко Юрий Александрович,** к.м.н., заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России.

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций по уротелиальному раку верхних мочевыводящих путей:

1) врачи-онкологи;
2) врачи-урологи;
3) врачи-радиологи;
4) врачи-радиотерапевты;
5) врачи-хирурги;
6) врачи-анестезиологи-реаниматологи;
7) врачи-терапевты;
8) врачи общей практики (семейные врачи);
9) врачи-неврологи;
10) врачи-генетики;
11) врачи-патологоанатомы;

12) студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

Таблица 2. *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 3. *Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, 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 4. *Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)*

Уровень убедительност	Расшифровка

и рекомендаций	
A	Сильная рекомендация: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) важные, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам согласованные
B	Условная рекомендация: не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) важные, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не согласованные
C	Слабая рекомендация: отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) неважные, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не согласованные

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

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

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

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.02.2021 № 116н (ред. от 04.09.2025) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 04.06.2020 № 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями».

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 № 404н (ред. от 19.07.2024) «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14.04.2025 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.06.2022 № 376н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке молочной железы».

5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 18.12.2025 г. № 3867-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.02.2019 № 103н (ред. от 28.09.2023) «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации»

7. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте http://grls.rosminzdrav.ru.

8. Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019 г.

Приложение А3.1. Трафареты лимфодиссекции и допустимые варианты технического выполнения РНУ.

1) Хирургический доступ

Допустимо использование открытого, лапароскопического, лапароскопического робот-ассистированного и ретроперитонеоскопического доступов для выполнения РНУ. Все перечисленные доступы обеспечивают сопоставимые онкологические результаты. В историческом исследовании лапароскопическая РНУ уступала открытой при местнораспространенном УРВМП [58]. В последующих КИ этот факт не был подтвержден [207]. Эндоскопические вмешательства ассоциированы с большим риском местных рецидивов УК в мочевом пузыре [207], однако обеспечивают периоперационные преимущества, такие как снижение риска осложнений и сокращение длительности госпитализации [208,209]. Метаанализ шести ретроспективных КИ показал, что использование ретроперитонеального доступа обеспечивает периоперационные и онкологические результаты, сопоставимые с лапароскопическим, за исключением более длительного времени операции и более короткого времени восстановления функции кишечника [210].

2) Резекция мочевого пузыря с устьем мочеточника

Резекция дистального отдела мочеточника и его устья выполняется для снижения риска рецидива УК в мочевом пузыре [211]. Стандартным методом является иссечение части стенки мочевого пузыря с устьем. Описано несколько альтернативных методик иссечения

устья, включая «выщипывание», стриппинг, трансуретральную резекцию интрамурального отдела мочеточника и инвагинацию, обеспечивающих сопоставимые показатели СВ. Сравнительных данных о частоте рецидивов в мочевом пузыре нет. Было предложено несколько других методик для упрощения резекции дистального отдела мочеточника, включая технику, но ни одна из этих методик убедительно не доказала свою эффективность по сравнению с полным иссечением мочевого пузыря [211]. С целью снижения риска диссеминации УК по брюшине необходимо избегать вскрытия просвета ВМП на этапе резекции мочевого пузыря [25].

3) Лимфодиссекция

Частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при УРВМП зависит от категории Т и градации УК, составляя 2,2 % при категориях Та–Т1 и 0 % при LG [63, 66]. Лечебная роль лимфодиссекции у больных УРВМП окончательно не доказана, тем не менее, трафаретная лимфодиссекция может снизить риск местного рецидива и улучшить БРВ [67]. Показано, что у пациентов с клинически [212] и патоморфологически [213] отрицательным статусом лимфатических узлов лимфодиссекция может улучшить выживаемость. Кроме того, адекватное стадирование опухолевого процесса при гистологическом исследовании препаратов, полученных во время лимфодиссекции, дает возможность отобрать кандидатов для адъювантного лечения, имеющего доказанную эффективность (см. ниже).

Показано, что соблюдение трафарета имеет большее влияние на прогноз по сравнению с количеством удаленных лимфоузлов [68]. Трафареты для лимфаденэктомии, предложенные на основании результатов относительно небольших исследований, различаются в зависимости от локализации первичной опухоли [67,68]:

• при УР собирательной системы правой почки целесообразно удаление паракавальных лимфатических узлов от ножек диафрагмы до уровня устья нижней брыжеечной артерии;

• при УР собирательной системы левой почки – парааортальных лимфатических узлов от ножек диафрагмы до уровня устья нижней брыжеечной артерии [68];

• при раке верхней и средней третей мочеточника от ножек диафрагмы до уровня бифуркации аорты (паракавальных – при правостороннем, парааортальных - при левостороннем поражениии);

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

Приложение А3.2. Режимы лекарственной терапии, применяемые у пациентов с распространенным раком верхних мочевыводящих путей

Таблица 5. Первая линия системной противоопухолевой терапии

Группа	**Режим предпочтения**	**Альтернативный режим**
Нет противопоказаний к #цисплатину**[1]	Химиотерапия, 4-6 циклов в режиме ddMVAC [102, 107] GC [73,176] с поддерживающей терапией авелумабом** при достигнутом контроле над опухолью[3] [106]	Ниволумаб** + GC [183]
Есть противопоказания к #цисплатину**, нет противопоказаний к #карбоплатину**[2], PD-L-	Химиотерапия, 4-6 циклов (GemCarbo) [100] с поддерживающей терапией авелумабом** при достигнутом контроле над опухолью[3] [106]	#Доцетаксел** [161,163,165] #Паклитаксел** [161-163] #Гемцитабин** [166-168]
Есть противопоказания к #цисплатину**, нет противопоказаний к #карбоплатину**[2], PD-L+	Химиотерапия, 4-6 циклов (GemCarbo) [100] с поддерживающей терапией авелумабом** при достигнутом контроле над опухолью[3] [106]	Атезолизумаб**[4] [104] Пембролизумаб**[5][110]
Есть противопоказания к препаратам платины	#Доцетаксел** [161,163,165] #Паклитаксел** [161-163] #Гемцитабин** [166-168]	Атезолизумаб**[4] [104] Пембролизумаб** [110]

[1]ECOG PS> 1; СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м$^{2;}$ снижение слуха ≥ 2 степени; периферическая нейропатия ≥ 2 степени; СН класса IIINYHA.

[2] PS ECOG>2; СКФ <30 мл/мин/1,73 м$^{2;}$ ECOGPS 2 и СКФ <60 мл/мин/1,73 м^{2}).

[3]Контроль над опухолью – отсутствие прогрессирования (полный или частичный ответ или стабилизация опухолевого процесса).

[4]Для атезолизумаба** положительной является экспрессия PD-L1 на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, ≥5%

[5]Для пембролизумаба** положительной является экспрессия PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, ≥10

Таблица 6. Вторая и последующие линии системной противоопухолевой терапии

Лечение 1 линии	Режим предпочтения	Альтернативный режим
Химиотерапия, основанная на препаратах платины	Пембролизумаб** [105]	Атезолизумаб**[119] Ниволумаб** [95] Химиотерапия, основанная на препаратах платины[a] [118-120] Винфлунин [103] #Паклитаксел**[161-163] #Доцетаксел** [161,163,165] #Гемцитабин** [166-168]
Химиотерапия, основанная не на препаратах платины	#Атезолизумаб** [119]	Винфлунин [103]
Иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек	Энфортумаб ведотин [226]	Режимы химиотерапии, не использованные ранее или

(АТХ L01FX Другие моноклональные антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство) при противопоказаниях к химиотерапии, основанной на препаратах платины		использованные за 12 и более месяцев до прогрессирования, с достигнутым эффектом или стабилизацией [73,100,102,107,161-163,165-168,176]
Иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек (АТХ L01EN Ингибиторы тирозинкиназы рецептора фактора роста фибробластов (FGFR)), носители мутаций гена FGFR3	Эрдафитиниб [185]	Винфлунин [103] #Паклитаксел**[161-163] #Доцетаксел** [161,163,165] #Гемцитабин** [166-168]
Химиотерапия, основанная на препаратах платины, и иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек (АТХ L01FX Другие моноклональные антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство)	Энфортумаб ведотин [184]	Режимы химиотерапии, не использованные ранее или использованные за 12 и более месяцев до прогрессирования, с достигнутым эффектом или стабилизацией Режимы химиотерапии, не использованные ранее или использованные за 12 и более месяцев до прогрессирования, с достигнутым эффектом или стабилизацией [73,100,102,107,161-163,165-168,176]

[a]реиндукция химиотерапии, основанной на препаратах платины, допустима при ранее достигнутом контроле над опухолью на фоне химиотерапии, основанной на препаратах платины, завершенной ≥6 месяцев назад.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача.

Рисунок 1. Алгоритм лечения пациентов с уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей.



Рисунок 2. Алгоритм выбора хирургической тактики у пациентов с неметастатической уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей.

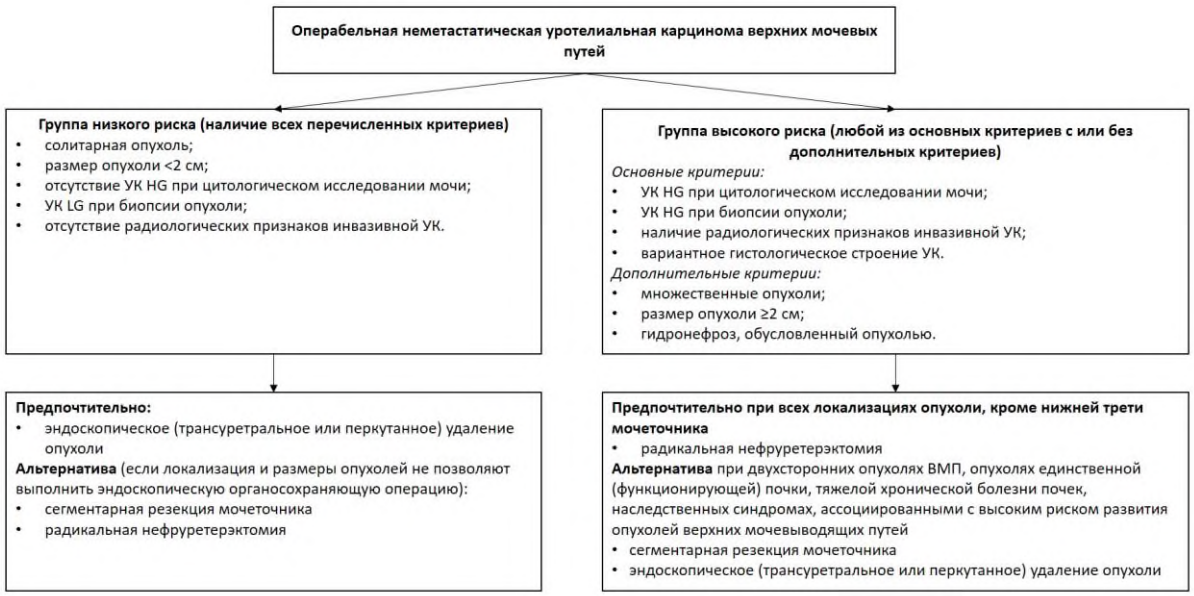
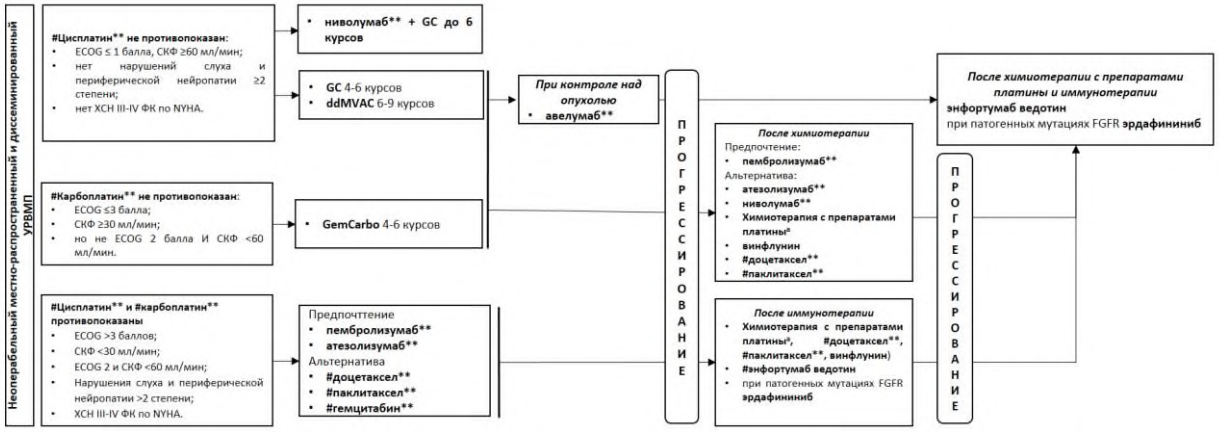


Рисунок 3. Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с неметастатической уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей после радикального хирургического лечения.



Рисунок 4. Алгоритм выбора режима самостоятельной лекарственной противоопухолевой терапии у пациентов с неоперабельным местно-распространенным или диссеминированным уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей.



УРВМП – уротелиальный рак верхних мочевых путей; ECOG – Easten Cooperative Oncology Group; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК по NYHA – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПХТ – полихимиотерапия; FGFR – рецептор фактора роста фибробластов.

*реиндукция ПХТ, основанной на препаратах платины, допустима при ранее достигнутом контроле над опухолью на фоне ПХТ, основанной на препаратах платины, завершенной ≥6 месяцев назад.

Рисунок 5. Алгоритм лечения распространенного УРВМП.

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 следвать рекомендациям врача-онколога (специалиста по ХТ).

При стоматите показано:

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

При диарее показано:

- соблюдение диеты:
  - исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку;
  - можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар;
  - обильное питье;
- принимать препараты по рекомендации врача-онколога (специалиста по ХТ).

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

Приложение Г-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

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

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

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS) [249].

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
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Пациент мертв

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г2. Шкала Карновского

Название на русском языке: Шкала Карновского

Оригинальное название: KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS [249].

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):

Шкала Карновского

100 – Состояние нормальное, жалоб нет 90 – Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80 – Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания 70 – Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе
60 – Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять бóльшую часть своих потребностей 50 – Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40 – Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. 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 солидных опухолей на лечение

Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение RECIST 1.1

Название на русском языке: Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение 1.1.

Оригинальное название (если есть): Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 (RECIST).

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): [252].

Тип: шкала оценки.

Назначение: унификация оценки ответа солидных опухолей на лечение.

Содержание (шаблон):

Ответ на лечение	RECIST 1.1
Полный ответ	Отсутствие всех целевых образований или лимфоузлов ≥10 мм по короткой оси
Частичный ответ	Уменьшение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥30 %
Прогрессирование	Увеличение сумм наибольших диаметров целевых очагов на ≥20 % с абсолютным приростом ≥5 мм Появление новых очагов
Стабилизация	Ничего из перечисленного

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию iRECIST

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

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

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): [237].

Тип: шкала оценки.

Назначение: унификация оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию.

Содержание (шаблон):

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

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале.

Приложение Г4. Шкалы для определения показаний к методам реабилитации пациентов с УРВМП

Таблица 7. Шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ) для соматических пациентов с включением пациентов с ЗНО.

№ п/п	Значения показателя ШРМ (баллы) /	Описание состояния функционирования и ограничения жизнедеятельности (функции и структуры организма, активность и участие пациента)
	0	Отсутствие нарушений функционирования и ограничения жизнедеятельности. Функции, структуры организма сохранены полностью.
	1	Отсутствие проявлений нарушений функционирования и ограничения жизнедеятельности при наличии симптомов заболевания: а) может вернуться к прежнему образу жизни (работа, обучение, другое), поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; тратит столько же времени на выполнение дел, как и до болезни; б) может выполнять физическую нагрузку выше обычной без слабости, сердцебиения, одышки/
	2	Легкое нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности: а) не может выполнять виды деятельности (управление транспортным средством, чтение, письмо, танцы, работа и другие) с той степенью активности, которая была до болезни, но может справляться с ними без посторонней помощи;

		б) обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения. Стенокардия развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии). ТШМ[1]> 425 м. ТФН[2] (велоэргометрия или спироэргометрия) 125 Вт/7 МЕ; в) может требоваться периодический мониторинг лабораторных показателей и объективного состояния пациента без дополнительных медицинских вмешательств; г) может самостоятельно себя обслуживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит еду, может совершать небольшие путешествия и переезды, самостоятельно передвигается); д) не нуждается в наблюдении; е) может проживать один дома от недели и более без посторонней помощи
	3	Умеренное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности: а) может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи; б) патологические симптомы в покое отсутствуют, обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку, стенокардия развивается при ходьбе на расстояние> 500 м по ровной местности, при подъеме на> 1 пролет обычных ступенек в среднем темпе в нормальных условиях. ТШМ = 301 - 425 м. ТФН = 75 - 100 Вт/ 4 - 6,9 МЕ; в) требуется регулярный мониторинг лабораторных показателей и объективного состояния пациента либо незначительная медикаментозная коррекция; г) самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет другие виды повседневной активности, не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу; д) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборке дома, похода в магазин за покупками, более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении; е) может проживать один дома без посторонней помощи от 1 суток до 1 недели/
	4	Выраженное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности: а) умеренное ограничение возможностей передвижения; б) стенокардия возникает при ходьбе от 100 до 500 м по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек в среднем темпе в нормальных условиях. ТШМ= 150-300 м, ТФН = 25 -50 Вт/2-3,9 МЕ; в) изменения в состоянии могут быть опасными для жизни при отсутствии лечения; г) требуется постоянный мониторинг витальных функций, медикаментозная коррекция; в) способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели 50% и более времени бодрствования; г) в обычной жизни нуждается в ухаживающем, нуждается в посторонней помощи при выполнении повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и других; д) может проживать один дома без посторонней помощи до 1 суток/

	5	Грубое нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности: а) больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, минимальные физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки, болям в сердце. ТШМ <150 м; б) не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи, прикован к креслу или постели; в) полностью инвалидизирован, совершенно не способен к самообслуживанию, нуждается в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и других; г) круглосуточно нуждается в уходе, требуется мониторинг витальных функций, медикаментозная коррекция, в том числе в отделении интенсивной терапии; д) не может быть оставлен один дома без посторонней помощи; е) возможны опасные для жизни осложнения.

[1] Тест шестиминутной ходьбы

[2] Тесты с физической нагрузкой

Таблица 8. Шкала скрининга нутритивного риска (NRS 2002)

Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендовано использовать шкалу NRS-2002 ((Nutritional Risk Screening, NRS) для скрининговой оценки нутриционного риска, состоящую из двух этапов. Рекомендована для оценки нутритивного статуса пациентов, находящихся в стационаре [499].

Первичный скрининг

1	Индекс массы тела менее 20,5	ДА	НЕТ
2	Наблюдалась ли у пациента потеря веса на протяжении предыдущих 3 месяцев?	ДА	НЕТ
3	Было ли снижено питание на предыдущей неделе?	ДА	НЕТ
4	Страдает ли пациент серьезным заболеванием (например, проходит интенсивную терапию или противоопухолевое лечение)?	ДА	НЕТ
Заключение			
Ответ "Нет" на все вопросы - повторный скрининг проводится через неделю		При наличии ответа "Да" на любой вопрос продолжается скрининг по следующему блоку	

Финальный скрининг

Нарушение питательного статуса	**Тяжесть заболевания**

Нет нарушений - 0 баллов	Нормальный питательный статус	Нет нарушений - 0 баллов	Нормальная потребность в нутриентах
1 балл - легкое	Потеря массы более 5% за последние 3 мес или потребление пищи в объеме 50 - 75% от обычной нормы в предшествующую неделю	1 балл - легкая	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет
2 балла - умеренное	Потеря массы более 5% за последние 2 мес или ИМТ 18,5 - 20,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 25 - 60% от обычной нормы в предшествующую неделю	2 балла - средняя	Инсульт, тяжелая пневмония, радикальная абдоминальная хирургия, гемобластоз
3 балла - тяжелое	Потеря массы тела более 5% за 1 мес Или ИМТ 18,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи 0 - 25% от обычной нормы за предшествующую неделю	3 балла - выраженная	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (оценка по шкале APACHE-II > 10)

Примечания:

1. Возраст пациента 70 и более лет - прибавить 1 балл к общей сумме.

2. Более 3 балов - высокий риск питательной недостаточности, требующий разработки программы нутритивной поддержки.

3. Менее 3 баллов - повторный скрининг каждую неделю. Если планируется оперативное лечение, то необходима программа предоперационной подготовки.

Универсальный инструмент скрининга недостаточности питания MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)

Рекомендован для оценки нутритивного статуса пациентов на амбулаторном этапе [253].

1. Индекс массы тела, кг/м2

- >20.0 – 0 баллов
- 18.5-20.0 – 1 балл
- <18.5 – 2 балла

2. Непреднамеренное снижение массы тела за предшествующие 3-6 месяцев

- <5% - 0 баллов
- 5-10% - 1 балл
- >10% - 2 балла

3. Наличие у пациента острого заболевания И отсутствие приема пищи> 5 дней/вероятность отсутствия приема пищи> 5 дней 2 балла

Ключ (интерпретация):

0 баллов – низкий риск недостаточности питания. Обычный уход. Повторный скрининг: при находждении в стационаре – еженедельно при независимом проживании дома – ежегодно для групп риска.

1 балл – средний риск недостаточности питания. Наблюдение: стационар, – контроль приема пищи и воды в течение 3 дней, далее повторный скрининг (при необходимости – коррекция диеты). Повторный скрининг: стационар – еженедельно, дома –каждые 2-3 мес.

≥ 2 балла – высокий риск недостаточности питания. Коррекция недостаточности питания: консультация врача-диетолога/врача по медицинской реабилитации, дополнительное введение белка и нутриентов (сипинг) по необходимости, коррекция диеты

Документ подписан и передан через систему разработки и ведения стандартов медицинской помощи

Владелец сертификата: организация, сотрудник	Сертификат: серийный номер, период действия	Дата и время подписания
OID.1.2.643.100.4=7704278213, СНИЛС=03499811996, ОГРН=1117799001462, ИНН=701802145259, E=svasileva@russco.org, C=RU, S=77 г. Москва, L=Г.МОСКВА, STREET="ул ТРУБНАЯ, Д. 25, К. 1", O="ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ	03dd77ce002eb4669c45c50aab5b84835a С 2026.04.16 по 2027.07.16	2026.10.01 09:14:16
OID.1.2.643.100.4=7724295792, СНИЛС=07920654380, ОГРН=1067799011378, ИНН=772458357024, C=RU, S=77 г Москва, L=г Москва, STREET="пр-кт Вернадского, Д.29, ЭТАЖ 15 ПОМЕЩ. 1Н", O="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ""", CN="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО	02c240fe005ab37c814994c2ae77a3b813 С 2025.09.16 по 2026.12.16	2026.09.30 12:58:00
OID.1.2.643.100.4=7724295792, СНИЛС=07920654380, ОГРН=1067799011378, ИНН=772458357024, C=RU, S=77 г Москва, L=г Москва, STREET="пр-кт Вернадского, Д.29, ЭТАЖ 15 ПОМЕЩ. 1Н", O="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ""", CN="ООО ""РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО	02c240fe005ab37c814994c2ae77a3b813 С 2025.09.16 по 2026.12.16	2026.09.30 12:57:32
ИНН=500907755303, СНИЛС=02682711856, E=gazimiev_m_a@staff.sechenov.ru, C=RU, G=Магомед-салах Алхазурович, SN=Газимиев, CN=Газимиев Магомед-салах Алхазурович	2fcc135a94bd9f9044b0e78d019adec4 С 2025.12.02 по 2026.12.02	2026.09.30 10:16:17
OID.1.2.643.100.4=7714210165, СНИЛС=07941850801, ОГРН=1037714022060, ИНН=772150787987, C=RU, S=77 г. Москва, L=МОСКВА, STREET="2-Й БОТКИНСКИЙ,3", O=РАТРО, CN=РАТРО, T=ПРЕЗИДЕНТ, G=СЕРГЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, SN=ИВАНОВ	03560f8b012eb47498469b63a580b7deda С 2026.04.17 по 2027.07.17	2026.09.30 10:14:05
OID.1.2.643.100.4=7714190568, СНИЛС=02153054900, ОГРН=1057700011082, ИНН=773133300683, C=RU, S=77 г. Москва, L=МОСКВА, STREET="ПРИЧАЛЬНЫЙ,8,1,431/1-8", O=АОР, CN=АОР, T=ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР, G=ОЛЕГ ВАСИЛЬЕВИЧ, SN=ЛЕВКОВСКИЙ	033f787000c2b4219f403d16bd43295456 С 2026.09.11 по 2027.12.11	2026.09.30 09:59:29
OID.1.2.643.100.4=7714190568, СНИЛС=02153054900, ОГРН=1057700011082, ИНН=773133300683, C=RU, S=77 г. Москва, L=МОСКВА, STREET="ПРИЧАЛЬНЫЙ,8,1,431/1-8", O=АОР, CN=АОР, T=ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР, G=ОЛЕГ ВАСИЛЬЕВИЧ, SN=ЛЕВКОВСКИЙ	033f787000c2b4219f403d16bd43295456 С 2026.09.11 по 2027.12.11	2026.09.30 09:59:07