

Опухоли верхних мочевыводящих путей

M. Rouprêt, R. Zigeuner, J. Palou, A. Boehle,
E. Kaasinen, R. Sylvester, M. Babjuk, W. Oosterlinck

Перевод: В.А. Черняев
Научное редактирование: С.А. Иванов



**European
Association
of Urology**

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	3
2.	МЕТОДОЛОГИЯ	3
3.	ОПУХОЛИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	3
3.1.	Эпидемиология	3
3.2.	Факторы риска	3
3.3.	Классификация и морфология	4
3.3.1.	Гистологические типы	4
3.3.2.	Классификация	4
3.3.2.1.	ТНМ-классификация	4
3.3.2.2.	Степени дифференцировки опухолевых клеток	5
3.4.	Симптоматика	5
3.5.	Диагностика	5
3.5.1.	Инструментальная диагностика	5
3.5.1.1.	Мультидетекторная компьютерная урография	5
3.5.1.2.	Магнитно-резонансная томография	6
3.5.2.	Цистоскопия и цитологическое исследование мочи	6
3.5.3.	Диагностическая уретероскопия	6
3.6.	Прогностические факторы	6
3.6.1.	Стадия и степень дифференцировки опухоли	6
3.6.2.	Возраст и пол	6
3.6.3.	Расположение опухоли	7
3.6.4.	Лимфоваскулярная инвазия	7
3.6.5.	Другие факторы	7
3.6.6.	Молекулярные маркеры	7
3.7.	Лечение	7
3.7.1.	Локализованный процесс	7
3.7.1.1.	Радикальная нефроуретерэктомия	7
3.7.1.2.	Органосохраняющее лечение	8
3.7.1.2.1.	Уретероскопия	8
3.7.1.2.2.	Сегментарная резекция	9
3.7.1.2.3.	Перкутанные манипуляции	9
3.7.1.3.	Адьювантное местное лечение	9
3.7.2.	Распространенный процесс	9
3.7.2.1.	Нефроуретерэктомия	9
3.7.2.2.	Химиотерапия	9
3.7.2.3.	Лучевая терапия	10
3.8.	Наблюдение	10
4.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	11
5.	ЛИТЕРАТУРА	11
6.	СОКРАЩЕНИЯ	18

1. ВВЕДЕНИЕ

Последние рекомендации Европейской ассоциации урологов (ЕАУ), посвященные уротелиальному раку верхних мочевыводящих путей (УРВМП), были опубликованы в 2004 г. [1]. Группа экспертов ЕАУ по УРВМП подготовила современные рекомендации для обеспечения врачей информацией, полученной согласно принципам доказательной медицины, что необходимо для улучшения качества оказываемой медицинской помощи при таких опухолях. Данное обновление рекомендаций выполнено на основании структурированного литературного поиска.

2. МЕТОДОЛОГИЯ

Поиск литературы на ресурсе Medline по теме УРВМП осуществлялся при использовании следующих терминов: рак мочевых путей, уротелиальные опухоли, верхние мочевыводящие пути (ВМП), карцинома, переходо-клеточный рак, почечная лоханка, мочеточник, рак мочевого пузыря, химиотерапия, нефроуретерэктомия, адьювантное лечение, неoadьювантное лечение, рецидив, факторы риска, выживаемость. Исследования, касающиеся УРВМП, в большинстве случаев были ретроспективными, в том числе несколько больших многоцентровых программ. Из-за недостатка рандомизированных исследований, отбор статей для данных рекомендаций осуществлялся согласно следующим критериям: оценка дизайна исследования, среднесрочные и отдаленные клинические результаты, актуальность. Более ранние публикации были включены выборочно, при условии недостатка данных в современных источниках. Для помощи в оценке качества приводимой информации используются уровни доказательности (УД) и степени рекомендаций (СР), которые были установлены в соответствии с основными принципами доказательной медицины [2].

3. ОПУХОЛИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

3.1. Эпидемиология

Уротелиальный рак занимает 4-е место по распространенности среди злокачественных опухолей после рака простаты (или молочных желез), легкого и колоректального рака [3, 4]. Данный вид опухоли может возникать как в нижних (в мочевом пузыре или уретре), так и в ВМП (в чашечно-лоханочной системе почки или мочеточнике). Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 90–95 % всех случаев уротелиального рака [4] и является наиболее распространенной злокачественной опухолью мочевыводящих путей, занимая 2-е место среди всех злокачественных опухолей мочеполовых органов после рака предстательной железы [5, 6]. УРВМП встречается довольно редко и составляет 5–10 % от всех случаев уротелиального рака [3, 7–9]. Ежегодная заболеваемость УРВМП в западных странах составляет 1 или 2 случая на 100 тыс. населения. Опухоли лоханки почки встречаются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника. В 8–13 % случаев выявляется сочетанный РМП. Рецидив заболевания в мочевом пузыре встречается у 31–50 % пациентов, страдающих УРВМП [10, 11], в то время как рецидив в лоханке с контралатеральной стороны встречается только в 2–6 % [12, 13].

Развитие УРВМП отличается от такового при РМП: 60 % уротелиальных опухолей ВМП являются инвазивными на момент установления диагноза, по сравнению с 15 % при РМП [5, 7, 9]. Пик заболеваемости УРВМП приходится на 7-8-ю декаду жизни; УРВМП в 3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин.

Наследственные случаи УРВМП сочетаются с наследственным непוליпозным колоректальным раком [14]. Среди пациентов с УРВМП эти случаи могут быть определены в ходе сбора анамнеза. Действительно, более вероятным считается наследственный вариант, если пациенту менее 60 лет и/или в анамнезе у него или у его родственников был непוליпозный колоректальный рак [15, 16]. Таким пациентам следует выполнять анализ ДНК для определения наследственной природы заболевания [15, 16].

3.2. Факторы риска

Многие экологические причины способствуют развитию УРВМП. Некоторые из них также ассоциированы с развитием РМП, но есть и специфичные для УРВМП факторы. Курение табака и профессиональная деятельность остаются прямыми факторами риска для развития этих опухолей. Курение увеличивает риск развития УРВМП с 2,5 до 7 [17, 18]. Профессиональная деятельность, связанная с определенными ароматическими аминами, также является фактором риска (лакокрасочная, текстильная, химическая, нефтяная и угольная промышленность). У людей, занятых на таких производствах, реализуется карци-

ногенный эффект определенных химических веществ, таких как бензидин и β -нафталин. Эти 2 вещества были запрещены с 1960-х годов в большинстве индустриальных стран. Средняя продолжительность воздействия этих веществ, необходимая для развития УРВМП, составляет приблизительно 7 лет, с латентным периодом до 20 лет. Риск развития УРВМП после контакта с ароматическими аминами составляет 8,3 [17, 19].

Развитие опухолей верхних мочевыводящих путей в результате употребления фенацетина практически перестало встречаться [17] после того, как данный продукт был запрещен в 1970-х годах.

Хотя заболеваемость Балканской эндемичной нефропатией также снижается [20, 21], предполагается, что в физиопатологии и индукции данного заболевания играют роль аристололическая кислота (aristolochic acid), применяемая в китайской травяной медицине, и употребление трав из Китая (Chinese herbs) [22–24]. Несколько исследований выявило канцерогенный потенциал кислоты, содержащейся в *Aristolochia fangchi* и *Aristolochia clematis* (растениях, произрастающих на Балканах). Эта кислота обладает мощным мутагенным действием, благодаря способности связываться с токсичными производными нитрофенола и образовывать ковалентные связи с ДНК клетки, что приводит к специфической мутации гена p53 в 139-м кодоне. Эта мутация очень редка среди общей популяции, но является преобладающей среди пациентов с Балканской нефропатией, у которых выявляется наличие УРВМП.

Высокая заболеваемость УРВМП также описана на Тайване, особенно у населения юго-западной части острова, что составляет 20–25 % всего уротелиального рака в регионе [16]. Ассоциация УРВМП с редким заболеванием периферических сосудов ног с гангренеподобными симптомами, встречающимся только в провинции Тайвань в Китае, вызываемым соединениями мышьяка, попавшими в питьевую воду, остается неясной в данной популяции пациентов [25].

Различия в способности взаимодействия канцерогенов могут объяснять особенности в восприимчивости и риске развития уротелиального рака. Поскольку определенный полиморфизм генов ассоциирован с увеличением риска развития и прогрессирования болезни, имеет значение вариабельность в индивидуальной восприимчивости к фактору риска. На сегодняшний день описан только 1 полиморфизм, специфичный для УРВМП. Вариант аллеля SULT1A1*2, который уменьшает активность сульфотрансферазы, увеличивает риск развития УРВМП [26]. Эпидермоидный рак ВМП ассоциирован с хроническим воспалением и инфекционными заболеваниями, вызываемыми камнями ВМП [27, 28].

3.3. Классификация и морфология

3.3.1. Гистологические типы

Более чем 95 % случаев уротелиального рака развивается из уротелия и относится к УРВМП или к РМП [1, 5, 28]. Что касается УРВМП, его морфологические варианты описаны как более часто встречаемые при уротелиальных опухолях почки. Они относятся к опухолям высокого злокачественного потенциала (high-grade) и соответствуют 1 из следующих вариантов: микропапиллярному, светлоклеточному, нейроэндокринному и лимфоэпителиальному [9, 27]. Рак собирательных протоков имеет сходные характеристики с УРВМП благодаря общему эмбриональному происхождению [29].

Опухоли ВМП с неуретральной морфологической структурой встречаются довольно редко [30]. Эпидермоидный рак ВМП встречается менее чем в 10 % случаев опухолей чашечно-лоханочной системы и еще реже при опухолях мочеоточника. Другие морфологические типы представлены аденокарциномой (< 1 %), нейроэндокринным раком и саркомой.

3.3.2. Классификация

Классификация и морфология УРВМП сходны с таковыми при РМП [5, 28]. Возможно провести различие между неинвазивными папиллярными опухолями (папиллярными уротелиальными опухолями с низким злокачественным потенциалом, low-grade папиллярным уротелиальным раком, high-grade папиллярным уротелиальным раком), плоскими поражениями (carcinoma *in situ* [CIS]), и инвазивным раком. Все варианты уротелиальных опухолей, описанных для мочевого пузыря, также могут встречаться в ВМП.

3.3.2.1. TNM-классификация

В табл. 1 представлена TNM-классификация Union Internationale Contre le Cancer 2009, используемая в данных клинических рекомендациях [31]. Согласно TNM-классификации в качестве регионарных лимфатических узлов (ЛУ) рассматриваются ЛУ ворот почки, парааортальные, паракавадные, а для мочеоточника – внутритазовые ЛУ. Сторона поражения не влияет на N-классификацию.

Таблица 1. TNM-классификация 2009 г. для УРВМП [31]

Т – первичная опухоль	
Tx	первичная опухоль не может быть оценена
T0	нет данных за наличие первичной опухоли
Ta	неинвазивный папиллярный рак
Tis	carcinoma <i>in situ</i>
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 периуретральную жировую клетчатку
T4	опухоль вовлекает соседние органы или прорастает через почку в паранефральную клетчатку
N – регионарные ЛУ	
Nx	регионарные ЛУ не могут быть оценены
N0	нет метастазов в регионарных ЛУ
N1	метастаз в 1 ЛУ не более 2 см в наибольшем измерении
N2	метастаз в 1 ЛУ более 2 см, но менее 5 см в наибольшем измерении, или несколько метастазов в ЛУ не более 5 см в наибольшем измерении
N3	метастазы в ЛУ более 5 см в наибольшем измерении
M – отдаленные метастазы	
M0	нет отдаленных метастазов
M1	есть отдаленные метастазы

3.3.2.2. Степени дифференцировки опухолевых клеток

До 2004 г. наиболее широко использовалась классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1973 г., в которой использовалось только 3 степени градации опухоли (G¹, G², G³) [32]. В последние годы данные молекулярной биологии выявили больше различий между разными группами опухолей, что позволило разработать новую систему классификации, более точно отражающую возможности их роста [33]. Таким образом, согласно классификации ВОЗ 2004 г., выделяют 3 группы неинвазивных опухолей: папиллярная уротелиальная неоплазия с низким злокачественным потенциалом, рак low-grade и рак high-grade [9, 27, 28].

3.4. Симптоматика

Диагностика УРВМП может быть как случайной, так и основанной на наличии определенных симптомов [1, 6]. Симптоматика очень ограничена [34]. Наиболее распространенным симптомом при УРВМП является макро- или микрогематурия (70–80 %). Боль в зоне опухоли встречается в 20–40 % случаев, пальпируемое образование в поясничной области описано в 10–20 % случаев [1, 7]. Однако системные симптомы (измененное состояние здоровья, включая анорексию, потеря веса, недомогание, тошнота, лихорадка, ночная потливость или кашель) должны служить причиной для более детального обследования с целью поиска регионарных метастазов и оценки необходимости проведения периперационной химиотерапии [34].

3.5. Диагностика

3.5.1. Инструментальная диагностика

3.5.1.1. Мультидетекторная компьютерная урография

Мультидетекторная компьютерная урография (МДКТУ) заняла место экскреторной урографии и считается «золотым стандартом» для обследования ВМП [35–38]. Данное исследование должно выполняться при оптимальных условиях, особенно с включением экскреторной фазы. Необходимо выполнять сканирование в спиральном режиме (с шагом в 1 мм) до и после введения контрастного вещества.

Уровень выявления УРВМП считается достаточным для исследований такого типа: 96 % чувствительности и 99 % специфичности для полиповидных опухолей размером от 5 до 10 мм. Чувствительность снижается до 89 % для полиповидных опухолей < 5 мм и составляет 40 % для опухолей < 3 мм [16, 17]. При помощи МДКТУ также можно оценить толщину стенки лоханки почки или мочеточника при подозрении на УРВМП. Основной сложностью остается идентификация плоских поражений, которые остаются неопределяемыми до тех пор, пока не разовьется массивная инфильтрация.

Было показано, что выявление гидронефроза на этапе дооперационного обследования ассоциировано с распространенным патологическим процессом и худшими онкологическими результатами [39].

3.5.1.2. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана тем пациентам, которым не удастся выполнить МДКТУ [40]. Уровень выявления УРВМП при МРТ составляет 75 % после введения контрастного вещества для опухолей < 2 см [41]. Однако МРТ с контрастным усилением противопоказана некоторым пациентам со сниженной почечной функцией (клиренс креатинина < 30 мл/мин) из-за риска развития нефрогенного системного фиброза. МРТ без контрастного усиления считается менее ценной для диагностики УРВМП по сравнению с МДКТУ.

3.5.2. Цистоскопия и цитологическое исследование мочи

Положительный результат цитологического исследования мочи позволяет заподозрить УРВМП при условии, что цистоскопия не выявила изменений и исключена CIS мочевого пузыря и простатической уретры. При диагностике УРВМП цитологическое исследование обладает меньшей чувствительностью, чем при РМП, даже при опухолях high-grade, и, в идеале, должно выполняться *in situ* (т. е. из полости почки). Положительный результат цитологического исследования может оказать помощь в стадировании, поскольку ассоциирован с мышечной инвазией и распространением опухолевого процесса за пределы органа [42].

Выявление молекулярных нарушений при флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) становится все более и более популярным для скрининга уротелиального рака, однако эти выводы пока не окончательные [43, 44]. Чувствительность FISH для определения УРВМП сопоставима с таковой при РМП; однако преобладание рецидивов опухоли low-grade у пациентов, которым проводилась минимальная инвазивная терапия УРВМП или наблюдение, может снижать полезный эффект FISH [45]. FISH имеет ограниченные возможности при наблюдении за пациентами с УРВМП [46, 47].

3.5.3. Диагностическая уретероскопия

Уретероскопия является лучшим методом для диагностики УРВМП [42, 48, 49]. С помощью гибкого уретероскопа можно макроскопически осмотреть мочеточник и большие чашечки почки в 95 % случаев, можно оценить вид опухоли, взять биопсию, определить степень злокачественности опухоли в 90 % случаев с низким уровнем ложноотрицательных результатов [50]. Также посредством данного метода можно получить материал для цитологического исследования непосредственно из мочеточника и выполнить ретроградную пиелограмму.

Уретероскопия особенно полезна, когда неясен диагноз, когда предполагается проведение консервативного лечения, или у пациента с единственной почкой. Возможность выполнения уретероскопии следует рассматривать для каждого пациента с УРВМП при дооперационном обследовании. Данные о степени злокачественности опухоли (при биопсии во время уретероскопии), ипсилатеральный гидронефроз и результат цитологического исследования мочи могут помочь принять решение в выборе радикальной нефроуретерэктомии (РНУ) или эндоскопического лечения [42]. В табл. 2 приведены рекомендации.

Таблица 2. Рекомендации по диагностике УРВМП

Рекомендации по диагностике УРВМП	СР
Цитологическое исследование мочи	A
Цистоскопия для исключения опухолевого поражения мочевого пузыря	A
МДКТУ	A

СР – степень рекомендации.

3.6. Прогностические факторы

УРВМП с вовлечением мышечного слоя стенки характеризуется плохим прогнозом (5-летняя специфическая выживаемость составляет < 50 % при стадии pT2/pT3 и < 10 % – при pT4 [51, 52]. В данном разделе коротко описаны современные факторы прогноза.

3.6.1. Стадия и степень дифференцировки опухоли

В соответствии с большинством классификаций первичными прогностическими факторами являются стадия опухолевого процесса и степень злокачественности опухолевых клеток [8, 31, 53–55].

3.6.2. Возраст и пол

Влияние пола на смертность от УРВМП недавно оспорено и более не рассматривается в качестве независимого фактора прогноза [56–58]. Напротив, возраст пациента до сих пор считается независимым прогности-

ческим фактором, поскольку более старший возраст на момент выполнения РНУ ассоциирован с уменьшением опухолево-специфической выживаемости (уровень доказательности 3) [59]. Однако пожилой возраст сам по себе не может быть ограничением к агрессивному лечению УРВМП. Большинству пожилых пациентов может быть выполнена РНУ [59]. Это подтверждает тот факт, что возраст сам по себе является неадекватным критерием при оценке отдаленных результатов лечения у пожилых пациентов с УРВМП [59].

3.6.3. Расположение опухоли

В соответствии с последними данными первичное расположение опухоли в пределах ВМП (т. е. в мочеточнике или лоханке почки) более не рассматривается как прогностический фактор [11, 60, 61], в противоположность ранее опубликованным сообщениям (уровень доказательности 3) [62]. Это означает, что расположение опухоли (в мочеточнике или чашечно-лоханочной системе почки) больше не влияет на установление стадии опухолевого процесса [11, 63].

3.6.4. Лимфоваскулярная инвазия

Лимфоваскулярная инвазия встречается приблизительно в 20 % случаев УРВМП и является независимым предиктором выживаемости. Наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии должно быть включено в гистологическое заключение после РНУ (уровень доказательности 3) [64–66]. Однако только у пациентов с отсутствием метастазов в ЛУ лимфоваскулярная инвазия обладает прогностической ценностью [64].

3.6.5. Другие факторы

Распространенный некроз опухоли является независимым предиктором клинических результатов для пациентов, которые подверглись РНУ. Распространенный некроз опухоли определяется как некроз > 10 % объема опухоли (уровень доказательности 3) [67, 68].

Строение опухоли (папиллярная или на широком основании) УРВМП ассоциировано с прогнозом после РНУ. Опухоли на широком основании ассоциированы с худшим прогнозом (уровень доказательности 3) [8, 63, 69].

Наличие сопутствующей CIS у пациентов с УРВМП не распространяющимся за пределы органа ассоциировано с высоким риском рецидива заболевания и опухолево-специфической смертностью (уровень доказательности 3) [70]. Также как и при уротелиальном раке нижних мочевыводящих путей, наличие CIS является независимым предиктором худшего прогноза [71].

3.6.6. Молекулярные маркеры

Несколько групп исследователей ведут работу по определению характеристик опухоли ВМП и путей канцерогенеза. Исследуются специфические маркеры, которые могли бы помочь в диагностике и прогнозе при УРВМП. Микросателлитная нестабильность является независимым молекулярным маркером для определения прогноза опухолевого процесса [72], данный маркер может помочь в определении мутаций в зародышевых клетках, тем самым способствуя определению наследственных форм рака [14, 16, 72].

Было показано, что E-cadherin является независимым прогностическим маркером, поскольку содержит фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 α) и теломеразный компонент РНК [73]. Более того, HIF-1 α достоверно ассоциирован со степенью злокачественности опухоли и особенностями роста. Однако на сегодняшний день ни один из маркеров не показал хорошей эффективности и не обладает достаточными клиническими и статистическими критериями для внедрения в практику.

3.7. Лечение

3.7.1. Локализованный процесс

3.7.1.1. Радикальная нефруретерэктомия

РНУ с резекцией мочевого пузыря является «золотым стандартом» лечения УРВМП, независимо от расположения опухоли в ВМП (уровень доказательности 3) [8]. РНУ должна выполняться в соответствии с онкологическими принципами, избегая выхода опухолевых масс за пределы мочевыводящих путей в ходе операции [8, 69].

Следует выполнять иссечение дистального отдела мочеточника и его устья, поскольку существует риск развития рецидива в этой зоне. Недавние публикации о выживаемости после нефруретерэктомии подтверждают, что удаление дистальной части мочеточника с резекцией мочевого пузыря в области устья имеет преимущество [74–77].

В 1952 г. McDonald et al. представили технику этой операции. В 1995 г. [78] был разработан эндоскопический подход для выделения дистальной части мочеточника, также были предложены различные методики для упрощения удаления дистальной части мочеточника: экстирпация, трансуретральная резекция интрамурального отдела, инвагинационные техники [12]. Кроме экстирпации мочеточника ни одна из предложенных техник не показала преимущества перед резекцией стенки мочевого пузыря в области устья (уровень доказательности 3) [75–77, 79]. Отсрочка более 45 дней от момента установления диагноза до удаления опухоли увеличивает риск прогрессирования заболевания (уровень доказательности 3) [80].

Удаление ЛУ при выполнении РНУ обеспечивает лечебный эффект и оптимальное стадирование заболевания (уровень доказательности 3) [81–83]. Лимфаденэктомия при pN+ имеет циторедуктивный эффект перед адьювантным лечением (уровень доказательности 3) [82]. Однако анатомические границы лимфодиссекции еще до конца не определены. Количество удаляемых ЛУ зависит от расположения опухоли. Пока еще ни одно исследование не продемонстрировало прямого влияния количества удаленных ЛУ на выживаемость [82]. Лимфаденэктомия является необязательной в случаях УРВМП стадии Ta–T1, потому что частота поражения ЛУ, как сообщалось [82], составляет 2,2 % при pT1 против 16 % при pT2–4 опухолях. Кроме того, авторы описывают продолжение увеличения возможности выявления положительных ЛУ в соответствии с pT-классификацией [81]. И наконец, лимфаденэктомия является прогностической величиной для пациентов с гистологически подтвержденным отсутствием поражения ЛУ (pN0) [83]. Однако эти данные являются ретроспективными, невозможно стандартизировать показания к расширенной лимфаденэктомии. Поэтому оказался неясным действительный уровень pN+.

Безопасность лапароскопической РНУ еще не получила необходимых доказательств [84, 85]. В ранних сериях наблюдений сообщалось о диссеминации в забрюшинном пространстве и по ходу расположения портов при удалении больших опухолей лапароскопическим доступом [86, 87].

Однако последние данные продемонстрировали эквивалентность результатов операций, выполненных лапароскопическим и открытым доступами. Лапароскопический доступ имеет преимущество перед открытым вмешательством только в отношении функциональных результатов (уровень доказательности 3) [88–91]. Только 1 проспективное рандомизированное исследование, включившее 80 пациентов, не подтвердило того факта, что лапароскопическая РНУ уступает открытой хирургии при неинвазивном УРВМП (уровень доказательности 2) [92]. Необходимо соблюдать несколько правил для того, чтобы избежать диссеминации опухоли при лапароскопической операции:

- следует избегать нарушения целостности мочевыводящих путей;
- следует избегать прямого контакта инструментов с опухолью;
- для извлечения удаленного препарата следует пользоваться специальными контейнерами;
- почка и мочеточник должны удаляться единым блоком с резецированной стенкой мочевого пузыря в области устья;
- инвазивные, большие (T3/T4 и/или N+/M+) или мультифокальные опухоли являются противопоказанием к лапароскопической РНУ.

В табл. 3 приведены рекомендации.

Таблица 3. Рекомендации по радикальному лечению УРВМП: радикальная нефроуретерэктомия

Показания к РНУ при УРВМП	СР
Подозрение на инфильтрацию УРВМП по данным инструментального обследования	В
High-grade опухоли (цитологические исследование мочи)	В
Мультифокальность (при 2 функционирующих почках)	В
Техника РНУ при УРВМП	
Открытый и лапароскопический доступы являются равноэффективными	В
Резекция стенки мочевого пузыря в области устья является обязательной	А
Приемлемы различные техники для иссечения стенки мочевого пузыря	С
Лимфаденэктомия рекомендована в случае инвазивного УРВМП	С

СР – степень рекомендации.

3.7.1.2. Органосохраняющее лечение

Органосохраняющий подход при low-grade УРВМП позволяет сохранить ВМП [93, 94]. Для органосохраняющего лечения существуют абсолютные показания (почечная недостаточность, единственная функционирующая почка) или элективные показания (т. е., когда контралатеральная почка функционирует) при low-grade, low-stage опухолях (уровень доказательности 3) [76, 95]. Выбор метода зависит от технических ограничений, анатомического расположения опухоли и опыта хирурга.

3.7.1.2.1. Уретероскопия

Эндоскопическое лечение может быть осуществлено у тщательно отобранных пациентов [96–98] в следующих ситуациях:

- при наличии гибкого (а не ригидного) уретероскопа, лазерного генератора, щипцов для биопсии (уровень доказательности 3) [96, 99];
- пациент должен быть информирован о тщательном, более строгом наблюдении;
- рекомендовано полное удаление опухоли.

3.7.1.2.2. Сегментарная резекция

Сегментарная резекция мочеточника с широким иссечением краев обеспечивает, с одной стороны, адекватное лечение, стадирование, а с другой, позволяет сохранить ипсилатеральную почку. Сегментарная резекция возможна при лечении low- и high-grade опухолей дистальной части мочеточника (уровень доказательности 3) [100, 101]. Однако при этом следует быть уверенным, что ткань вокруг опухоли не вовлечена в патологический процесс. Сегментарная резекция подвздошной и поясничной части мочеточника ассоциирована с большими трудностями в послеоперационном периоде, чем резекция дистальной части мочеточника [100, 102].

Открытая резекция опухолей почечной лоханки или чашечек почти не применяется. Резекция опухолей чашечно-лоханочной системы технически сложна, при этом частота рецидивов значительно выше, чем при опухолях мочеточника.

3.7.1.2.3. Перкутанные манипуляции

Перкутанные лечебные манипуляции могут быть методом выбора при low-grade или неинвазивных опухолях полостей почки (уровень доказательности 3) [97, 103, 104]. Подобные лечебные опции могут быть применимы для пациентов с low-grade опухолями нижних чашечек, к которым невозможно или очень сложно добраться при уретеропиелоскопии. При подобных процедурах существует риск перфорации и диссеминации опухоли. Однако данный подход все больше и больше уступает место уретеропиелоскопии в связи с бурным развитием технических возможностей уретеропиелоскопов в последние годы.

3.7.1.3. Адьювантное местное лечение

Инстилляцией VSG или митомицина С через перкутанную нефростому в мочевыводящие пути (после полной эрадикации), или даже через мочеточниковый стент [105], является технически выполнимой манипуляцией после консервативного лечения УРВМП или для лечения CIS. Среднесрочные результаты схожи с таковыми при лечении РМП, однако не подтверждены в долгосрочных исследованиях (уровень доказательности 3) [1, 106, 107]. В табл. 4 приведены рекомендации.

Таблица 4. Рекомендации по консервативному лечению УРВМП

Показания к консервативному лечению УРВМП	СР
Одиночная опухоль (монофокальное поражение)	В
Маленькая опухоль	В
Low-grade опухоль (по данным цитологии или биопсии)	В
Нет данных за инфильтративный рост при МДКТУ	В
Тщательное наблюдение	В
Технические особенности консервативного лечения УРВМП	
При эндоскопическом лечении должен быть использован лазер	С
Гибкий уретероскоп предпочтительнее, чем ригидный	С
Открытая резекция может быть методом выбора при опухолях дистальной части мочеточника	С
Перкутанный доступ остается методом выбора при малых low-grade опухолях, не подходящих для уретеропиелоскопии	С

СР – степень рекомендации.

3.7.2. Распространенный процесс

3.7.2.1. Нефроуретерэктомия

Нет преимуществ РНУ при метастатическом (M+) поражении, хотя данный вариант может быть рассмотрен в качестве паллиативной помощи (уровень доказательности 3) [8, 81].

3.7.2.2. Химиотерапия

Поскольку УРВМП является уротелиальной опухолью, химиотерапия с использованием препаратов платины обеспечивает сходные с лечением РМП результаты. Предлагаются различные схемы химиотерапии на основе препаратов платины [108–111].

Только 1 исследование подтвердило эффективность неоадьювантной химиотерапии. Ожидаются данные о выживаемости при длительных сроках наблюдения. Предварительные данные подтверждают необходимость такого подхода при лечении УРВМП [112].

Адьювантная химиотерапия позволяет добиться снижения рецидива заболевания до 50 %, но на выживаемость влияет незначительно [108–111]. Не все пациенты смогут получить данный вид лечения из-за сопутствующих заболеваний и нарушения почечной функции после радикального хирургического лечения. На сегодняшний день недостаточно данных для предоставления рекомендаций по этому вопросу.

3.7.2.3. Лучевая терапия

Адьювантная лучевая терапия может улучшить местный контроль над болезнью [113]. При условии комбинации с цисплатином возможно добиться увеличения безрецидивной и общей выживаемости [114] (уровень доказательности 3). Лучевая терапия на сегодняшний день рассматривается как важный лечебный подход в качестве адьювантного режима как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией (рис. 1.)

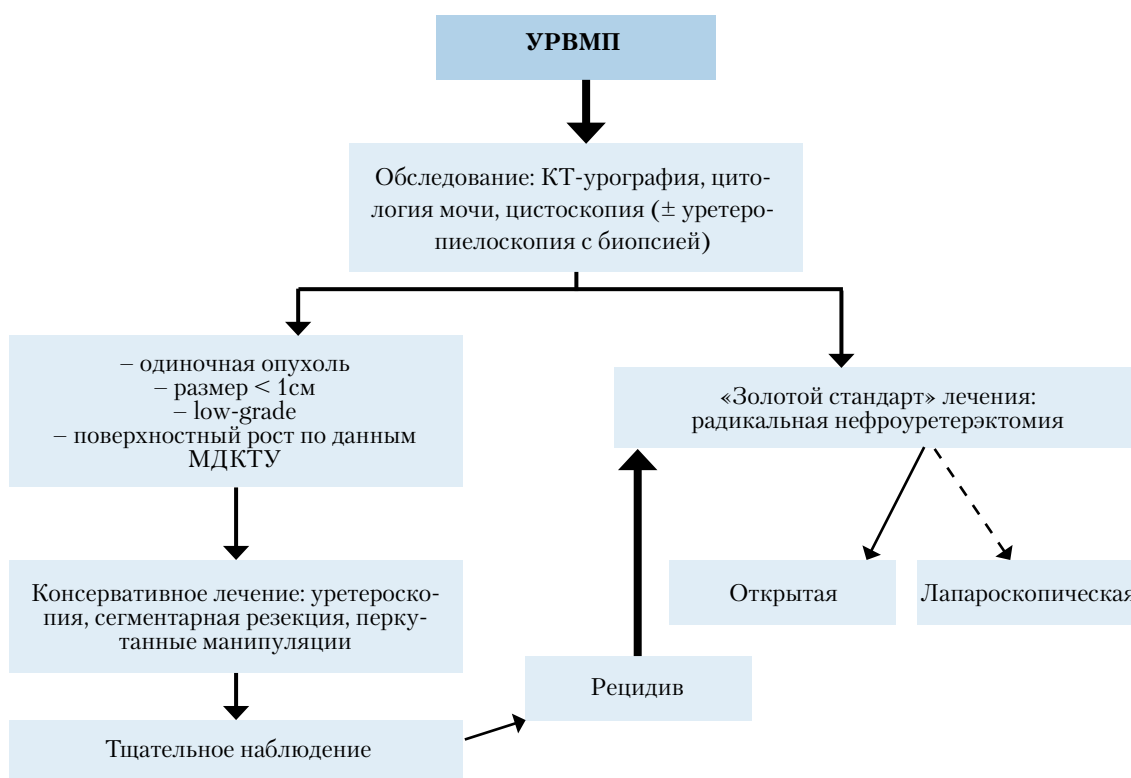


Рис. 1. Алгоритм лечения УРВМП

3.8. Наблюдение

Строгое наблюдение за пациентами с УРВМП после хирургического лечения является обязательным, поскольку позволяет выявить метакронные опухоли мочевого пузыря (во всех случаях), местный рецидив и отдаленные метастазы (в случае инвазивных опухолей).

Если выполнялась РНУ развитие местного рецидива маловероятно, риск возникновения отдаленных метастазов напрямую зависит от факторов риска, которые были упомянуты ранее. Уровень развития рецидива заболевания в мочевом пузыре после лечения первичного УРВМП значительно варьирует от 15 до 50 % [10, 115, 116]. Поэтому обследование мочевого пузыря должно осуществляться во всех случаях. Наличие РМП в анамнезе и мультифокальное поражение УРВМП являются факторами риска развития опухоли мочевого пузыря после УРВМП. Режим наблюдения должен включать цистоскопию и цитологическое исследование мочи по крайней мере в течение 5 лет [10, 115, 116]. Развитие рецидива заболевания в мочевом пузыре не следует рассматривать как появление отдаленных метастазов.

В случае выполнения органосохраняющего лечения требуется тщательный мониторинг состояния ипсилатеральных мочевыводящих путей ввиду высокого риска развития рецидива. Несмотря на постоянное совершенствование эндоурологической техники, наблюдение за пациентами, пролеченными консервативно, остается сложной задачей и часто требует выполнения минимально-инвазивных манипуляций [96, 98, 117, 118]. В табл. 5 приведены рекомендации по наблюдению за пациентами.

Таблица 5. Рекомендации по наблюдению за пациентами с УРВМП после проведенного лечения

После РНУ, в течение 5 лет	СР
<i>Неинвазивные опухоли</i>	
Цистоскопия/цитологическое исследование мочи каждые 3 мес и затем ежегодно	С
МДКТУ каждый год	С
<i>Инвазивные опухоли</i>	
Цистоскопия/цитологическое исследование мочи каждые 3 мес и затем ежегодно	С
МДКТУ каждые 6 мес в течение 2 лет и затем ежегодно	С
После органосохраняющего лечения, в течение 5 лет	
Цитологическое исследование мочи и МДКТУ через 3, 6 мес, затем ежегодно	С
Цистоскопия, уретероскопия и цитология <i>in situ</i> через 3 мес, затем каждые 6 мес в течение 2 лет, затем ежегодно	С

СР – степень рекомендации.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные рекомендации содержат информацию по диагностике и лечению конкретного пациента в соответствии с современным стандартизованным подходом. Определить, какой метод лечения будет оптимальным для конкретного пациента, должен врач, принимая во внимание клинические особенности каждого больного в соответствии с почечной функцией и наличием сопутствующих заболеваний; в зависимости от расположения опухоли, стадии и степени злокачественности; статуса молекулярных маркеров.

5. ЛИТЕРАТУРА

- Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden AP et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):147–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245806>
- Phillips B, Ball C, Sackett D et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – levels of evidence (March 2009). Centre for Evidence Based Medicine Web site.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date January 2011]
- Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1523–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025695>
- Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009 Jun;27(3):289–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219610>
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):303–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468779>
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009 Jul–Aug;59(4):225–49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474385>
- Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI et al. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998 Oct;52(4):594–601.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763077>
- Margulis V, Shariat SF, Matin SF et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009 Mar;115(6):1224–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156917>
- Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2004 Dec;28(12):1545–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577672>
- Azemar MD, Comperat E, Richard F et al. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: Frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2009 Sep. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762256>

11. Raman JD, Ng CK, Scherr DS et al. Impact of Tumor Location on Prognosis for Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma Managed by Radical Nephroureterectomy. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):1072–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19619934>
12. Li WM, Shen JT, Li CC et al. Oncologic Outcomes Following Three Different Approaches to the Distal Ureter and Bladder Cuff in Nephroureterectomy for Primary Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):963–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079965>
13. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol* 2009 Feb;16(2):187–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054165>
14. Rouprêt M, Catto J, Coulet F et al. Microsatellite instability as indicator of MSH2 gene mutation in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Med Genet* 2004 Jul;41(7):e91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15235034>
15. Acher P, Kiela G, Thomas K et al. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010 Aug;106(3):300–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553255>
16. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008 Dec;54(6):1226–36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715695>
17. 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 Nov;104(10):1436–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689473>
18. Pommer W, Bronder E, Klimpel A et al. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant* 1999 Dec;14(12):2892–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570093>
19. Shinka T, Miyai M, Sawada Y et al. Factors affecting the occurrence of urothelial tumors in dye workers exposed to aromatic amines. *Int J Urol* 1995 Sep;2(4):243–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8564742>
20. Markovic N, Ignjatovic I, Cukuranovic R et al. Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic nephropathy region in Serbia. A surgery based study from 1969 to 1998. *Pathol Biol (Paris)* 2005 Feb;53(1):26–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15620606>
21. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 Jul;104(29):12129–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620607>
22. Arlt VM, Stiborova M, vom Brocke J et al. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. *Carcinogenesis* 2007 Nov;28(11):2253–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434925>
23. Laing C, Hamour S, Sheaff M et al. Chinese herbal uropathy and nephropathy. *Lancet* 2006 Jul;368(9532):338.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860704>
24. Lord GM, Cook T, Arlt VM et al. Urothelial malignant disease and Chinese herbal nephropathy. *Lancet* 2001 Nov;358(9292):1515–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705569>
25. Tan LB, Chen KT, Guo HR. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU Int* 2008 Jul;102(1):48–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445081>
26. Rouprêt M, Cancel-Tassin G, Comperat E et al. Phenol sulfotransferase SULT1A1*2 allele and enhanced risk of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Nov;16(11):2500–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006944>
27. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol* 2006 Apr;19(4):494–503.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474378>
28. Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM et al. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int* 2005 Apr;95(6):791–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794784>

29. Orsola A, Trias I, Raventos CX et al. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology* 2005 Jan;65(1):49–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667862>
30. Busby JE, Brown GA, Tamboli P et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology* 2006 Mar;67(3):518–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527570>
31. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. *Urological Tumours. Renal Pelvis and Ureter*. 7th revised edition, Wiley–Blackwell, 2009; pp. 258–261.
<http://www.uicc.org/tnm/>
32. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):257–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036668>
33. Sauter G, Algaba F, Amin M et al. Tumors of the urinary system in: World Health Organisation classification of tumors. *Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs*. Lyon, France: IARC Press, 2004; p. 110–23.
34. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol* 2010 Jan. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056458>
35. Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH et al. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. *Abdom Imaging* 2008 Nov–Dec;33(6):707–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18253780>
36. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008 Jan;18(1):4–17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973110>
37. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. *J Urol* 2009 Feb;181(2):524–31; discussion 531.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100576>
38. Wang LJ, Wong YC, Huang CC 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 Jan;183(1):48–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913253>
39. Ng CK, Shariat SF, Lucas SM et al. Does the presence of hydronephrosis on preoperative axial CT imaging predict worse outcomes for patients undergoing nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? *Urol Oncol* 2011 Jan–Feb;29(1):27–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117771>
40. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010 Apr;183(4):1330–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171676>
41. Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF et al. Small (< 2cm) upper-tract urothelial carcinoma: evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. *Radiology* 2008 May;247(2):451–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18372452>
42. Brien JC, Shariat SF, Herman MP et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010 Jul;184(1):69–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478585>
43. Luo B, Li W, Deng CH et al. Utility of fluorescence *in situ* hybridization in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2009 Mar;189(2):93–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19215789>
44. Mian C, Mazzoleni G, Vikoler S et al. Fluorescence *in situ* hybridisation in the diagnosis of upper urinary Tract Tumours. *Eur Urol* 2010 Aug;58(2):288–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471154>
45. Nieder AM, Soloway MS, Herr HW. Should we abandon the FISH test? *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1469–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17257740>
46. Johannes JR, Nelson E, Bibbo M et al. Voided urine fluorescence *in situ* hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. *J Urol* 2010 Sep;184(3):879–82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643443>

47. Chen AA, Grasso M. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? *J Endourol* 2008 Jun;22(6):1371–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18578665>
48. Lee KS, Zeikus E, DeWolf WC et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. *Clin Radiol* 2010 Mar;65(3):185–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152273>
49. Ishikawa S, Abe T, Shinohara N et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010 sep;184(3):883–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643446>
50. Tavora F, Fajardo DA, Lee TK et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2009 Oct;33(10):1540–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654502>
51. Abouassaly R, Alibhai SM, Shah N et al. Troubling Outcomes From Population-level Analysis of Surgery for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Urology* 2010 Oct;76(4):895–901.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646743>
52. Jeldres C, Sun M, Isbarn H et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010 Feb;75(2):315–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963237>
53. Langner C, Hutterer G, Chromecki T et al. pT classification, grade, and vascular invasion as prognostic indicators in urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol* 2006 Feb;19(2):272–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424895>
54. Lehmann J, Suttman H, Kovac I et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. *Eur Urol* 2007 May;51(5):1281–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125909>
55. Li CC, Chang TH, Wu WJ et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. *Eur Urol* 2008 Nov;54(5):1127–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243511>
56. Fernandez MI, Shariat SF, Margulis V et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology* 2009 Jan;73(1):142–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845322>
57. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology* 2010 Feb;75(2):321–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962727>
58. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2010 Oct. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886219>
59. Shariat SF, Godoy G, Lotan Y et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010 Jun;105(12):1672–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912201>
60. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC et al. The Effect of Tumor Location on Prognosis in Patients Treated with Radical Nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Eur Urol* 2010 Oct;58(4):574–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20637540>
61. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2177–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758662>
62. Van der Poel HG, Antonini N, van Tinteren H et al. Upper urinary tract cancer: location is correlated with prognosis. *Eur Urol* 2005 Sep;48(3):438–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115524>
63. Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010 Aug;184(2):453–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620397>
64. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Feb;27(4):612–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075275>
65. Kim DS, Lee YH, Cho KS et al. Lymphovascular invasion and pT stage are prognostic factors in patients treated with radical nephroureterectomy for localized upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2010 Feb;75(2):328–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018349>

66. Novara G, Matsumoto K, Kassouf W et al. Prognostic Role of Lymphovascular Invasion in Patients with Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract: An International Validation Study. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):1064–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071073>
67. Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V et al. Tumour Necrosis Is an Indicator of Aggressive Biology in Patients with Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):575–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959276>
68. Seitz C, Gupta A, Shariat SF et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. *J Urol* 2010 Nov;184(5):1895–900.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846680>
69. Remzi M, Haitel A, Margulis V et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int* 2009 Feb;103(3):307–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990163>
70. Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS Jr. et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2010 May. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451416>
71. Pieras E, Frontera G, Ruiz X et al. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010 Nov;106(9):1319–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394618>
72. Rouprêt M, Fromont G, Azzouzi AR et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2005 Jun;65(6):1233–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15922421>
73. Eltz S, Comperat E, Cussenot O et al. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008 Aug;102(5):532–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384628>
74. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P et al. Should Bladder Cuff Excision Remain the Standard of Care at Nephroureterectomy in Patients with Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis? A Population-based Study. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):956–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018438>
75. Phé V, Cussenot O, Bitker MO et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int* 2010 Nov.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070580>
76. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008 Apr;53(4):720–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207315>
77. Saika T, Nishiguchi J, Tsushima T et al. Comparative study of ureteral stripping versus open ureterectomy for nephroureterectomy in patients with transitional carcinoma of the renal pelvis. *Urology* 2004 May;63(5):848–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134963>
78. Palou J, Caparros J, Orsola A et al. Transurethral resection of the intramural ureter as the first step of nephroureterectomy. *J Urol* 1995 Jul;154(1):43–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776453>
79. Laguna MP, de la Rosette JJ. The endoscopic approach to the distal ureter in nephroureterectomy for upper urinary tract tumor. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2017–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696698>
80. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010 Mar;105(6):812–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732052>
81. 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 Jan;75(1):118–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864000>
82. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V et al. Impact of lymph node dissection on cancer specific survival in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *J Urol* 2009 Jun;181(6):2482–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371878>
83. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V et al. The extent of lymphadenectomy seems to be associated with better survival in patients with nonmetastatic upper-tract urothelial carcinoma: how many lymph nodes should be removed? *Eur Urol* 2009 Sep;56(3):512–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19559518>

84. Berger A, Haber GP, Kamoi K et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: oncological outcomes at 7 years. *J Urol* 2008 Sep;180(3):849–54; discussion 854. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635229>
85. Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R et al. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? *Eur Urol* 2004 Dec;46(6):690–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548434>
86. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1301. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501747>
87. Rouprêt M, Smyth G, Irani J et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. *World J Urol* 2009 Feb;27(1):81–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020880>
88. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):1–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361911>
89. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC et al. Comparison Between Laparoscopic and Open Radical Nephroureterectomy in a Contemporary Group of Patients: Are Recurrence and Disease-Specific Survival Associated with Surgical Technique? *Eur Urol* 2010 Aug. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724065>
90. Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol* 2009 Jun;55(6):1397–407. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299072>
91. Rouprêt M, Hupertan V, Sanderson KM et al. Oncologic control after open or laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: a single center experience. *Urology* 2007 Apr;69(4):656–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445646>
92. Simone G, Papalia R, Guaglianone S et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur Urol* 2009 Sep;56(3):520–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560259>
93. Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *J Urol* 2000 Oct;164(4):1173–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992360>
94. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ et al. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010 Jun;183(6):2148–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399468>
95. Brown GA, Busby JE, Wood CG et al. Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: Time to change the treatment paradigm? *BJU Int* 2006 Dec;98(6):1176–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125474>
96. Bagley DH, Grasso M 3rd. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World J Urol* 2010 Apr;28(2):143–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229233>
97. Rouprêt M, Hupertan V, Traxer O et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2006 Jun;67(6):1181–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765178>
98. Cornu JN, 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 Apr;28(2):151–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044752>
99. Rouprêt M, Wallerand H, Traxer O et al. Checkup and management of upper urinary tract tumours in 2010: An update from the committee of cancer from the French National Association of Urology. *Prog Urol* 2010 Apr;20(4):260–71. [Article in French]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20380988>
100. 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 Apr;183(4):1324–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171666>
101. Thompson RH, Krambeck AE, Lohse CM et al. Elective endoscopic management of transitional cell carcinoma first diagnosed in the upper urinary tract. *BJU Int* 2008 Nov;102(9):1107–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18522631>
102. Zungri E, Chechile G, Algaba F et al. Treatment of transitional cell carcinoma of the ureter: is the controversy justified? *Eur Urol* 1990;17(4):276–80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2364964>

103. Palou J, Piovesan LF, Huguet J et al. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term follow-up. *J Urol* 2004 Jul;172(1):66–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201739>
104. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007;51:709–13; discussion 714.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911852>
105. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. *Urology* 2002 Jan;59(1):53–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796281>
106. Nonomura N, Ono Y, Nozawa M et al. Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Eur Urol* 2000 Dec;38(6):701–4; discussion 705.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111187>
107. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B et al. Long-term experience with bacillus Calmette-Guérin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1381–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352398>
108. Audenet F, Yates D, Cussenot O et al. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT–UCC). *Urol Oncol* 2010 Sep. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884249>
109. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol* 2009 Sep;182(3):900–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616245>
110. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P et al. Changes in Renal Function Following Nephroureterectomy May Affect the Use of Perioperative Chemotherapy. *Eur Urol* 2010 Oct;58(4):581–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619530>
111. Lane BR, Smith AK, Larson BT et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer* 2010 Jun;116(12):2967–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564402>
112. Matin SF, 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 Jul 1;116(13):3127–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564621>
113. Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG et al. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol* 1998 Sep;160(3 Pt 1):703–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9720526>
114. 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 Oct;172(4 Pt 1):1271–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371822>
115. Raman JD, Ng CK, Boorjian SA et al. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *BJU Int* 2005 Nov;96(7):1031–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225523>
116. Terakawa T, Miyake H, Muramaki M et al. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2008 Jan;71(1):123–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242379>
117. Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol* 2000 Dec;164(6):1901–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061876>
118. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003 Jul;98(1):55–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12833455>

6. СОКРАЩЕНИЯ

Неполный список общепринятых сокращений

CIS – carcinoma *in situ*

FISH – флуоресцентная *in situ* гибридизация

ВМП – верхние мочевыводящие пути

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЕАУ – Европейская ассоциация урологов

ЛУ – лимфатические узлы

МДКТУ – мультидетекторная компьютерная урография

МРТ – магнитно-резонансная томография

РМП – рак мочевого пузыря

РНУ – радикальная нефруретерэктомия

СР – степень рекомендаций

УД – уровень доказательности

УРВМП – уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей

Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по опухолям верхних мочевыводящих путей предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.