

Оглавление

Коллектив авторов	5
Предисловие	9
Список сокращений и условных обозначений	10
Раздел 1. Общие вопросы терапии в урологии	15
Глава 1. Противошоковая терапия (Бычков А.А.)	17
Глава 2. Общие правила назначения и использования антибактериальной терапии (Козлов Р.С., Муравьев А.А.)	38
Глава 3. Периоперационный менеджмент компонентов крови (Мартынов Д.А.)	55
Раздел 2. Инфекционно-воспалительные заболевания	67
Глава 4. Острый пиелонефрит (Ибишев Х.С.)	69
Глава 5. Острый цистит (Косова И.В.)	73
Глава 6. Хронический рецидивирующий цистит (Косова И.В.)	79
Глава 7. Интерстициальный цистит/болевого синдром мочевого пузыря (Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н.)	85
Глава 8. Уросепсис (Косова И.В.)	93
Глава 9. Острый простатит (Исмаилов Р.С.)	108
Глава 10. Хронический простатит и синдром хронической тазовой боли (Исмаилов Р.С.)	127
Глава 11. Острый уретрит (Ильяш А.В.)	154
Глава 12. Туберкулез мочевого и половой систем (Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П.)	161
Глава 13. Лихен склероз (Глухов В.П.)	166
Глава 14. Острый эпидидимит (Коган М.И.)	169
Глава 15. Хроническая болезнь почек (Батюшин М.М.)	171
Раздел 3. Мочекаменная болезнь	185
Глава 16. Общие вопросы (Ахохов З.М.)	187
Глава 17. Метаболический синдром (Ахохов З.М.)	193
Глава 18. Метафилактика (Ахохов З.М.)	199

Глава 19. Лечение при/после дистанционной ударно-волновой литотрипсии и эндоурологических операций (Ахохов З.М.)	210
--	-----

Раздел 4. Опухолевые заболевания

Глава 20. Почечно-клеточный рак (Коган М.И.)	221
Глава 21. Рак верхних мочевых путей (Васильев О.Н.)	226
Глава 22. Рак мочевого пузыря (Васильев О.Н.)	234
Глава 23. Рак простаты (Соколов Е.А., Пушкарь Д.Ю.)	243
Глава 24. Рак яичка (Васильев О.Н.)	259
Глава 25. Рак полового члена (Ильяш А.В.)	267

Раздел 5. Андрологическая урология

Глава 26. Эректильная дисфункция (Коган М.И.)	279
Глава 27. Преждевременная эякуляция (Коган М.И.)	283
Глава 28. Мужская infertility (Корнеев И.А.)	285
Глава 29. Поздний гипогонадизм (Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Маммаев Р.У.)	307
Глава 30. Болезнь Пейрони (Глухов В.П.)	317

Раздел 6. Нарушения мочеиспускания.

Глава 31. Гиперплазия предстательной железы (Ахохов З.М.)	325
Глава 32. Симптомы нижних мочевых путей у женщин (Гаджиева З.К.)	331
Глава 33. Гиперактивный мочевой пузырь (Филиппова Е.С.)	354

Предметный указатель	359
----------------------------	-----

Предисловие

Урологический научно-практический мир в последнее десятилетие развивался невиданными темпами. Новые лекарственные препараты, новые диагностические и хирургические тактики, новые аппараты и инструменты, виртуальные технологии и искусственный интеллект так изменили содержание урологии, что профильным специалистам предстоит многократно повысить свою квалификацию и результативность лечения, чтобы не оказаться на обочине врачевания.

Эта книга как раз дает врачу-урологу возможность быть в курсе новейших достижений фармакотерапии большинства урологических заболеваний.

Новое издание известной серии книг «Схемы лечения в урологии» соответствует и клиническим рекомендациям нашей страны, и новациям, без которых невозможно соответствовать своему времени.

Уважаемые коллеги! Читаем, размышляем, лечим и излечиваем лучше, чем прежде!

*От имени авторского коллектива
М.И. Коган*

Глава 21

Рак верхних мочевых путей

Васильев О.Н.

Уротелиальный рак развивается как в нижних (МП, уретра), так и в верхних (чашечно-лоханочная система, мочеточник) мочевых путях. Уротелиальный рак ВМП встречается редко, занимает 6-е место по распространенности и составляет 5–10% всех случаев уротелиального рака. В целом регистрируется 2 новых случая на 100 тыс. населения в год. Уротелиальный рак встречается в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Около $\frac{2}{3}$ уротелиальных опухолей ВМП на момент установки диагноза являются мышечно-инвазивными, и около 9% пациентов имеют метастазы. Опухоли чашечно-лоханочной системы встречаются в 2 раза чаще опухолей мочеточника и в 10–20% случаев являются многофокусными. В 17% случаев одновременно диагностируется РМП, и в 11–36% случаев — сопутствующий рак «на месте» (carcinoma *in situ*, CIS). Развитие рака ВМП с контрлатеральной стороны отмечается в 2–5% случаев. Развитие метастатического уротелиального рака ВМП после радикальной цистэктомии по поводу мышечно-инвазивного РМП отмечается у 3–5% пациентов.

Факторами риска развития рака ВМП являются факторы окружающей среды: курение табака, которое увеличивает риск развития рака в 2,5–7,0 раза; использование

аристолохиевой кислоты, нитрофенантрен-карболовой кислоты, наличие мышьяка в питьевой воде за счет их мутагенных свойств. Независимым фактором является употребление алкоголя 15 г в сутки. Одним из факторов риска является генетический при синдроме Линча за счет мутаций в ДНК генов, ответственных за ошибки репарации ДНК. Наличие РМП в анамнезе также повышает риск развития уротелиального рака ВМП.

В соответствии со стадированием и классификацией уротелиальный рак ВМП сходен с РМП, его разделяют на немышечно-инвазивный (Ta, T1 и CIS) и мышечно-инвазивный (T2, T3 и T4). В качестве регионарных лимфатических узлов (ЛУ) рассматриваются ЛУ ворот почки, парааортальные, паракавадные и для мочеочника — тазовые ЛУ.

Неуротелиальные опухоли ВМП встречаются довольно редко. Плоскоклеточный рак составляет 15% всех случаев опухолей. Эпидермоидный рак ВМП диагностируется менее чем в 10% случаев. Остальные варианты (саркоматоидная карцинома, аденокарцинома, нейроэндокринный и уротелиальный рак с инвертированным ростом) встречаются менее чем в 1% случаев.

Для диагностики и стадирования РМП следует подробно оценивать жалобы и анамнез заболевания, в 70–80% случаев — макро- или микрогематурию, использовать физикальное обследование (оценка боли и пальпируемого образования), общеклинические лабораторные исследования, цитологическое исследование мочи с использованием флуоресцентной гибридизации *in situ*, мультиспиральную КТ органов малого таза, брюшной полости и грудной клетки с контрастированием или позитронно-эмиссионную томографию с КТ при непереносимости контрастного вещества для поиска метастазов. МРТ малого таза, забрюшинного пространства, брюшной полости проводят при наличии противопоказаний

к введению контрастного вещества или лучевой нагрузке. Уретроцистоскопия выполняется для исключения РМП. В обязательном порядке необходимо проведение гибкой уретеропиелоскопии для оценки опухоли и ее биопсии. Перспективными направлениями являются узкополосная визуализация (narrow-band imaging, NBI), оптическая когерентная томография с конфокальной лазерной микроэндоскопией. Основопологающим методом диагностики РМП признана уретероскопия с «холодной» биопсией опухоли и с последующим морфологическим исследованием биоптатов.

Перед началом лечения всех пациентов с раком ВМП следует обсудить на онкологическом консилиуме, где может быть рассмотрен органосохраняющий подход к пациентам с раком низкого риска рецидивирования и прогрессии. Кроме того, в случаях: почечной недостаточности, единственной функционирующей почки. В рамках органосохраняющего лечения могут быть применены следующие варианты: гибкая уретероскопия с лазерным удалением опухоли, перкутанная хирургия, сегментарная резекция мочеточника, полная уретерэктомия с замещением кишечным сегментом, хемоабляция.

«Золотым стандартом» хирургического лечения рака ВМП является нефруретерэктомия с резекцией МП, преимущественно лапароскопическая или робот-ассистированная.

Адьювантная химио- и иммунотерапия

Пациентам после органосохраняющего лечения рекомендуется проведение инстилляции вакциной для лечения рака МП БЦЖ или митомицина (Митомицина С*) с целью уменьшить число местных рецидивов и рецидива в МП.

Однократная инстилляция через перкутанную нефростому.

- Митомицин (Митомицин С*) — 40 мг в 20 мл 0,9% раствора NaCl.

Клинические исследования показали снижение риска рецидива после хирургического лечения при введении одной послеоперационной внутрипузырной инстилляцией химиотерапевтического препарата.

Индукционный курс БЦЖ-терапии проводится по классической эмпирической 6-недельной схеме:

- вакцина для лечения рака МП БЦЖ: 360 мг в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида;
- введение через нефростомический дренаж со скоростью 1 мл/мин в течение 2 ч;
- вводится еженедельно, в течение 6 нед.

При рефрактерности к БЦЖ-терапии при немышечно-инвазивном раке ВМП пациенту должна быть предложена радикальная нефруретерэктомия или терапия ингибитором контрольных иммунных точек PD₁/PD-L₁.

Рекомендованная доза препарата пембролизумаб у взрослых пациентов составляет 200 мг каждые 3 нед или 400 мг каждые 6 нед, вводимые в/в в виде 30-минутной инфузии.

Неoadъювантная химиотерапия мышечно-инвазивного рака ВМП

Значение неoadъювантной терапии при раке ВМП в настоящее время до конца не определено. В ряде клинических исследований, в которых оценивали роль неoadъювантной химиотерапии, получены перспективные результаты по снижению стадии и частоте полного ответа с прямым влиянием на общую выживаемость. Кроме того, неoadъювантная химиотерапия снижает риск рецидива и смертности в сравнении с хирургическим лечением в режиме монотерапии.

Для неoadъювантной системной химиотерапии, как и при РМП, применяются цисплатинсодержащие схемы:

- **GC:**
 - ◊ гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни;
 - ◊ цисплатин 70 мг/м² в/в в 1-й (2-й) день + гидратация — изотонический раствор натрия хлорида (≈2,5 л);
- **MVAC:**
 - ◊ винбластин 3 мг/м² в/в во 2-й, 15-й, 22-й дни;
 - ◊ доксорубицин 30 мг/м² в/в во 2-й день;
 - ◊ метотрексат 30 мг/м² в/в в 1-й, 15-й, 22-й дни;
 - ◊ цисплатин 70 мг/м² во 2-й день + гидратация;
- **CMV:**
 - ◊ цисплатин 70 мг/м² во 2-й день + гидратация;
 - ◊ метотрексат 30 мг/м² в/в в 1-й, 15-й, 22-й дни;
 - ◊ винбластин 3 мг/м² в/в во 2-й, 15-й, 22-й дни.

Результаты последних исследований подтвердили ранее опубликованные данные, свидетельствуя об абсолютном улучшении пятилетней выживаемости на 8% при проведении неoadъювантной системной химиотерапии.

Лекарственное лечение метастатического рака ВМП

Лечение метастатического рака ВМП в виде адъювантной системной химиотерапии заключается в проведении цисплатинсодержащей химиотерапии как первой линии лечения, обеспечивающей преимущество по общей выживаемости пациентов. Пациентам с противопоказаниями к цисплатину можно проводить карбоплатинсодержащую химиотерапию.

Комбинации препаратов первой линии:

- **GC:**
 - ◊ гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й день;
 - ◊ цисплатин 70 мг/м² в/в в 1-й (2-й) день + гидратация — изотонический раствор натрия хлорида (≈2,5 л). Проведение циклов каждые 3 нед.

- **MVAC:**

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

Проведение циклов каждые 4 нед.

- **CMV:**

- ◇ цисплатин — 70 мг/м² во 2-й день + гидратация;
- ◇ метотрексат — 30 мг/м² в/в в 1-й, 15-й, 22-й дни;
- ◇ винбластин 3 мг/м² в/в во 2-й, 15-й, 22-й дни.

Проведение циклов каждые 4 нед.

- **GemCarbo:**

- ◇ гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
- ◇ карбоплатин: площадь под кривой (area under the curve, AUC) — 5 в 1-й день. Проведение циклов каждые 3 нед.

- **HD-MVAC:**

- ◇ винбластин 3 мг/м² в/в во 2-й день;
- ◇ доксорубицин 30 мг/м² в/в во 2-й день;
- ◇ метотрексат 30 мг/м² в/в в 1-й день;
- ◇ цисплатин 70 мг/м² во 2-й день + гидратация рекомбинантным гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором человека [pчГ-КСФ] 5 мкг/кг п/к или в/в капельно в течение 30 мин в 4–10-й дни. Проведение циклов каждые 2 нед.

- **M-CAVI:**

- ◇ карбоплатин AUC — 4,5 в 1-й день;
 - ◇ метотрексат 30 мг/м² в/в в 1-й, 15-й, 22-й дни;
 - ◇ винбластин 3 мг/м² в/в во 1-й, 15-й, 22-й дни.
- Проведение циклов каждые 4 нед.

- **Винфлунин** — в/в медленно в течение 20 мин, по 320 мг/м². Проведение циклов каждые 3 нед.

При наличии противопоказаний к системной химиотерапии: показатель шкалы общего состояния >2 баллов; СКФ ≤50 мл/мин; потеря слуха по данным аудиометрии

и периферическая невропатия ≥ 2 -й степени; сердечная недостаточность III–IV класса Нью-Йоркской ассоциации сердца — пациентам может быть проведена терапия первой линии иммуноонкологическими препаратами:

- **пембролизумаб** 200 мг каждые 3 нед в/в в виде 30-минутной инфузии;
- **атезолизумаб** 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 нед, или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 нед, или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 нед. Первая доза вводится в течение 60 мин. Все последующие инфузии проводятся в течение 30 мин;
- **ниволумаб** 3 мг/кг или 240 мг в виде в/в инфузии каждые 2 нед либо 480 мг в виде в/в инфузии каждые 4 нед. Первая доза вводится в течение 60 мин. Все последующие инфузии проводятся в течение 30 мин;
- **авелумаб** 800 мг в виде в/в инфузии каждые 2 нед. Препарат вводится в/в в течение 60 мин.

При неэффективности первой линии платиносодержащей терапии, второй линии системной химиотерапии и терапии иммуноонкологическими препаратами, как и при РМП, возможно назначение:

- **эрдафитиниб** 8 мг внутрь ежедневно с возможностью повышения дозы до 9 мг внутрь ежедневно с третьей недели лечения;
- **энфортумаб ведотин** 1,25 мг/кг в/в инфузия свыше 30 мин в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.

При отсутствии противопоказаний к комплексному лечению стандартным лечением в случае как первой, так и второй линии лечения метастатического рака ВМП ставится комбинация:

- **энфортумаб ведотин** 1,25 мг/кг в/в инфузия свыше 30 мин в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед + **пембролизумаб** 200 мг каждые 3 нед, вводимый в/в в виде 30-минутной инфузии.

В случае прогрессирования заболевания после проведенных курсов адъювантной платиносодержащей терапии и иммунотерапии возможно применение комбинации рамуцирумаб + доцетаксел, однако для подтверждения положительных результатов необходимо провести дополнительные исследования.

Таким образом, энфортумаб ведотин + пембролизумаб дают преимущество по общей выживаемости по сравнению с комбинацией гемцитабина и цисплатина в рамках первой линии терапии. Следует отметить, что цисплатин более предпочтителен, чем карбоплатин. В случае противопоказаний к цисплатину показана комбинированная химиотерапия карбоплатином и гемцитабином. При этом комбинированная цисплатинсодержащая терапия повышает медиану выживаемости при местнораспространенном и метастатическом раке ВМП. Альтернативным вариантом терапии, особенно при наличии противопоказаний к платиносодержащей химиотерапии, является лечение ингибиторами иммунных контрольных точек (атезолизумаб или пембролизумаб).

Поддерживающая терапия авелумабом дает преимущество по выживаемости и показана при стабилизации заболевания.

Эрдафитиниб улучшает выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования у пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, рефрактерным к препаратам платины, и мутациями генов ДНК *FGFR* (*FGFR2* или 3, или слияние *FGFR3*).