



Первично-множественный рак в практике онкоуролога

М. Д. Тер-Ованесов^{1,2}, Д. М. Ягодаев^{1,3}✉, А. А. Грицкевич^{3,4},
Е. В. Аниканова^{1,2}, К. И. Медведев²

¹ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

✉ y.d.m.21@mail.ru

Аннотация

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗНО) определяются как две или более злокачественные опухоли различного патогенного происхождения, выявленные одновременно или последовательно у одного пациента. Несмотря на успехи современной медицины, заболеваемость ПМЗНО растет. По данным мировой статистики, в течение 20 лет частота встречаемости ПМЗНО в онкологической популяции возросла от 2,4 до 8,0 %. Число пациентов с ПМЗНО увеличивается и в Российской Федерации. В 2021 г. в нашей стране впервые выявлены 58 217 ПМЗНО, что составляет 10,0 % всех впервые выявленных злокачественных новообразований. Среди пациентов с ПМЗНО обычно наблюдается две опухоли (у 84–100 % больных), три опухоли встречаются у 9,9–16,0 % пациентов, четыре – у 1,62 %, а пять или более встречается лишь у 0,095 %.

В настоящее время патогенез этого состояния еще не вполне изучен. Существуют гипотезы о том, что в возникновении ПМЗНО задействованы эндогенные, экзогенные, наследственные и терапевтические факторы. Эндогенные факторы включают иммунный статус, эндокринные факторы, наследственную предрасположенность. Экзогенные факторы представлены образом жизни и факторами окружающей среды, такими как курение и алкоголь, низкая физическая активность, а также длительное воздействие ультрафиолетового излучения и промышленного загрязнения. Ятрогенные факторы, в том числе лучевая терапия и химиотерапия, также могут увеличить риск развития ПМЗНО.

В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента 1942 г. рождения, у которого в течение 11 лет наблюдения был верифицирован и подвергнут лечению первично-множественный синхронно-метахронный рак 5 локализаций и 4 гистологических типов. Представленный клинический случай интересен весьма редким количеством новообразований и относительно высокой продолжительностью наблюдения. Авторами подробно описан каждый этап, выбор методов диагностики и определение тактики лечения с оценкой правильности принятия клинических решений.

Ключевые слова:

первично-множественные злокачественные новообразования, синхронный рак, метахронный рак, уротелиальный рак, рак предстательной железы, рак почки, рак желудка, клинический случай

Для цитирования: Тер-Ованесов М. Д., Ягодаев Д. М., Грицкевич А. А., Аниканова Е. В., Медведев К. И. Первично-множественный рак в практике онкоуролога. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(2): 89–100. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-8> EDN: XGNYFU

Для корреспонденции: Ягодаев Даниэль Меерович – д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; заведующий отделением онкоурологии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

E-mail: y.d.m.21@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие участника исследования получено.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 26.05.2023; одобрена после рецензирования 10.04.2024; принята к публикации 20.05.2024.

© Тер-Ованесов М. Д., Ягодаев Д. М., Грицкевич А. А., Аниканова Е. В., Медведев К. И., 2024

Primary multiple cancer in practice of urological oncologist

M. D. Ter-Ovanesov^{1,2}, D. M. Yagudaev^{1,3✉}, A. A. Gritskevich^{3,4}, E. V. Anikanova^{1,2}, K. I. Medvedev²

¹ Central Clinical Hospital «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

⁴ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉ y.d.m.21@mail.ru

Abstract

Primary multiple malignancies (PMMs) are defined as two or more malignant tumors of various pathogenic origin detected simultaneously or sequentially in one patient. Despite the successes of modern medicine, the incidence of PMMs is steadily increasing. According to worldwide statistics, the incidence of PMMs in the oncological population has increased from 2.4 to 8.0 % over the course of the 20 year span. The number of patients with PMMs is also increasing in the Russian Federation. Total of 58,217 PMMs were detected for the first time in our country in 2021, which constitutes 10.0 % of all newly diagnosed malignant neoplasms. Two tumors are usually observed among patients with PMMs (in 84–100 % of patients), three tumors occur in 9.9–16.0 % of these patients, four in 1.62 %, and five or more occur in only 0.095 %.

Currently, the pathogenesis of this condition has not yet been fully studied. There are hypotheses that endogenous, exogenous, hereditary, and therapeutic factors are involved in the occurrence of PMMs. Endogenous factors include immunologic status, endocrine factors, and hereditary predisposition. Exogenous factors are represented by life-style and environmental factors such as smoking and alcohol, low physical activity, as well as prolonged exposure to ultraviolet radiation and industrial pollution. Iatrogenic factors, including radiation therapy and chemotherapy, can also increase the risk of developing PMMs.

This article represents a clinical case of a patient born in 1942, in whom, during 11 years of follow-up care, primary multiple synchronous metachronous cancers of 5 localizations and 4 histological types were verified and treated. The presented clinical case is interesting for a very rare number of neoplasms and a relatively high duration of follow-up period. The authors describe in detail each stage, the choice of diagnostic methods and the definition of treatment tactics with an assessment of the accuracy of clinical decision-making.

Keywords:

multiple primary malignancies, primary multiple synchronous cancer, primary multiple metachronous cancer, urothelial cancer, prostate cancer, renal cell carcinoma, gastric cancer, clinical case

For citation: Ter-Ovanesov M. D., Yagudaev D. M., Gritskevich A. A., Anikanova E. V., Medvedev K. I. Primary multiple cancer in practice of urological oncologist. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(2): 89–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-8> EDN: XGNYFU

For correspondence: Daniel M. Yagudaev – Dr. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, ANO Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation; chief of the Urologic Oncology Department, Central Clinical Hospital «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation

Address: 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

E-mail: y.d.m.21@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The informed consents were obtained from every patient.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 26.05.2023; approved after reviewing 10.04.2024; accepted for publication 20.05.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы число пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗНО) увеличивается. В 2021 г. в Российской Федерации диагноз ПМЗНО установлен у 58 217 пациентов, что составило 10,0 % от всех пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями. В то время как на конец 2021 г. среди пациентов, состоящих на диспансерном учете, количество больных с ПМЗНО составило 236 857. При этом синхронные опухоли встречаются у 26,1 % [1].

ПМЗНО впервые были описаны Billroth T. и соавт. в 1889 г. [2]. В 1932 г. Warren S. и Gates O. предложили три критерия для определения понятия первично-множественных опухолей: 1) опухоли должны иметь разное гистологическое строение; 2) каждая опухоль должна происходить из разных органов и 3) должна быть исключена вероятность того, что одна опухоль является метастатическим поражением от другой опухоли [3]. В 1977 г. Moertel C. предложил разделять ПМЗНО на синхронные и метакронные. Согласно определению, синхронные – это те опухоли, которые возникают в течение 6 мес. после постановки диагноза предыдущего злокачественного новообразования, а метакронные – это те, которые возникают с интервалом более 6 мес. [4].

Таким образом, на данный момент ПМЗНО определяют как две или более неассоциированных первичных злокачественных опухолей, которые возникают в организме синхронно или метакронно. Каждая опухоль происходит из разных тканей и органов, представляет собой отдельный патологический тип и исключает поражения, которые являются вторичными или метастатическими по отношению к другим опухолям. Среди пациентов с ПМЗНО две опухоли встречаются у 84–100 % больных, злокачественные новообразования (ЗНО) трех различных локализаций – у 9,9–16,0 % больных, четырех – у 1,62 % больных, а пять и более опухолей встречается у 0,095 % больных [5]. Среди ПМЗНО аденокарциномы составляют 49,3 %, плоскоклеточный рак – 26,1 %, злокачественное поражение гемопоэтической и лимфоидной ткани – 8,1 %, переходно-клеточный рак – 6,2 % [6].

По сравнению с одной первичной опухолью, ПМЗНО имеют более высокую тенденцию к тяжелому течению и худший прогноз общей выживаемости. Прогноз зависит от стадии каждой опухоли. Простая стратификация риска показывает, что в группе пациентов с более высокой стадией заболевания прогноз хуже [7]. Некоторые авторы считают, что пациенты с метакронным раком имеют более благоприятный прогноз по сравнению с больными с синхронными новообразованиями [8].

В этой работе мы приводим редкое клиническое наблюдение пациента с ПМЗНО, у которого были диагностированы ЗНО в 5 органах и 4 гистологических типов: уротелиальный рак мочевого пузыря, аденокарцинома предстательной железы, хромобластный рак левой почки, уротелиальный рак левого мочеточника и аденокарцинома тела желудка в сочетании с перстневидноклеточным раком.

Клиническое наблюдение

Пациент И., 1942 г. рождения, впервые обратился к урологу по месту жительства в апреле 2012 г. с жалобами на учащенное мочеиспускание (до 5–7 раз в дневные часы, до 3 раз в ночные часы) и однократный эпизод примеси крови к моче. В лабораторных анализах было выявлено повышение значения показателя общего простатического специфического антигена (ПСА) крови до 7,38 нг/мл. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря было выявлено объемное образование на левой стенке мочевого пузыря размерами 15 × 15 мм. По данным трансректального УЗИ (ТРУЗИ) определялась предстательная железа размерами 5,0–3,7–4,2 см, объемом 41 см³, неоднородной эхоструктуры в периферической зоне слева. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (выполнено без контрастного усиления) были отмечены признаки гиперплазии простаты, не исключалось ее опухолевое поражение, тазовой лимфаденопатии выявлено не было. Выполнена цистоскопия: на левой стенке мочевого пузыря определялась папиллярная опухоль размерами 15 × 15 мм (рис. 1). Выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы (6 точек). По результатам гистологического исследования выявлена мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы 8 (4 + 4) баллов по Глиссону. По результатам клинично-инструментального обследования признаков отдаленного метастазирования не выявлено. При исследовании верхних мочевыводящих путей – без признаков злокачественных новообразований.

В условиях урологического отделения по месту жительства пациенту в апреле 2012 г. была выполнена трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью (ТУР) и 1 курс внутривезикулярной химиотерапии (ВПХТ) препаратом Митомидин С. Гистологическое заключение: неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома pTa low grade. Мышечный слой без признаков опухолевого роста.

В мае 2012 г. выполнена простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Гистологическое заключение: мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы 8 (4 + 4) баллов по Глиссону, опухоль занимала обе доли предстательной железы, без признаков ин-

вазии в капсулу предстательной железы, в 6 исследованных лимфатических узлах признаков опухолевого роста не обнаружено.

После проведенного лечения пациенту был установлен следующий клинический диагноз: Первично-множественный синхронный рак: 1) Рак мочевого пузыря 0 ст (pTaN0M0G1). Операция: ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, 1 курс ВПХТ от 20.04.2012 г.; 2) Рак предстательной железы II ст. (pT2N0M0, 8 (4 + 4) баллов по Глисон). Операция: простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией от 28.05.2012 г.

За пациентом осуществлялось динамическое наблюдение онкологом по месту жительства. Пациент впервые обратился в отделение онкоурологии ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» в ноябре 2014 г. в связи с подозрением на рецидив рака мочевого пузыря. По данным цистоскопии: на левой стенке мочевого пузыря выше послеоперационного рубца определялась папиллярная опухоль на широком основании, размерами 10 × 0 мм (рис. 2). 01.12.2014 г. выполнена ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью с 1 курсом ВПХТ препаратом Митомицин С. Гистологическое исследование: неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома pTa low-grade, мышечный слой без признаков опухолевого роста. Амбулаторно пациенту проведено 6 курсов ВПХТ препаратом Митомицин С. При исследовании верхних мочевыводящих путей – без данных за наличие злокачественных новообразований.

За пациентом было продолжено динамическое наблюдение, и при очередном контрольном обследовании в феврале 2018 г. по результатам цистоскопии в области правой полуокружности шейки мочевого пузыря определяется папиллярная опухоль на тон-

ком основании, размерами 10 × 10 мм. 06.03.2018 г. выполнена ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, курс ВПХТ препаратом Доксорубицин. Гистологическое исследование: неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома pTa low grade, мышечный слой без признаков опухолевого роста. При контрольном исследовании верхних мочевыводящих путей злокачественные новообразования не выявлены.

В дальнейшем пациент наблюдался без признаков прогрессирования, однако в августе 2020 г. стал отмечать жалобы на постоянную неинтенсивную боль в левой поясничной области, снижение массы тела до 5 кг за последние 3–4 мес., снижение толерантности к физическим нагрузкам.

В стационаре был проведен комплекс обследований. 1) Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости: почки типичного положения, контуры почек ровные, четкие, толщина паренхимы левой почки равномерно уменьшена, накопление и выведение контрастного препарата замедленно. Расширение чашечно-лоханочной системы почек слева. Мягкотканых включений в собирательной системе почек не выявлено. Единичные простые кисты в правой почке размером до 13 мм. Забрюшинной лимфоаденопатии не выявлено. 2) МРТ органов малого таза. Мочевой пузырь: заполнен, содержимое его однородное и соответствует жидкости. Контур левой боковой стенки неровный. Диаметр правого мочеточника в области устья до 9 мм, в нижней трети до 6,5 мм. Диаметр левого мочеточника в области устья до 6,4 мм, в нижней трети мочеточник неравномерно сужен до 4,5 мм на протяжении 4,4 см, в верхней трети до 10 мм. Учитывая выявленные изменения по данным МСКТ, было при-



Рис. 1. Папиллярная опухоль на левой стенке мочевого пузыря

Fig. 1. Papillary tumor on the left wall of the bladder

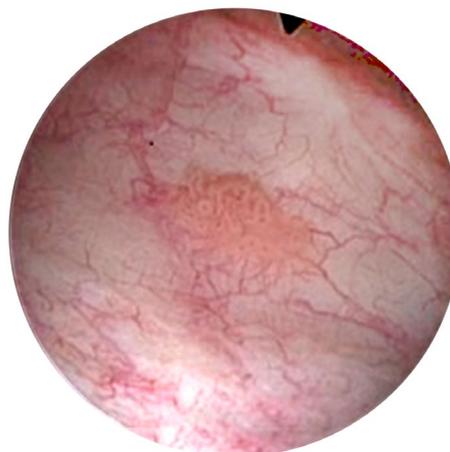


Рис. 2. Рецидивная опухоль на левой стенке мочевого пузыря

Fig. 2. Recurrent tumor on the left wall of the bladder

нято решение о выполнении пациенту цистоуретероскопии: в проекции границы нижней трети и средней трети левого мочеточника визуализировалось папиллярное новообразование на широком основании, протяженностью до 2 см, легко кровоточащая при контакте. Выполнена биопсия (3 фрагмента). Патологических образований в мочевом пузыре не определяется. Гистологическое заключение: папиллярная уротелиальная карцинома high-grade, с микрофокусом прорастания за пределы базальной мембраны.

В плане подготовки к оперативному лечению выполнена эзофагогастродуоденоскопия, по данным которой на границе средней и нижней трети желудка по большой кривизне ближе к передней стенке был обнаружен язвенный дефект до 6 мм с приподнятыми краями, глубиной до 2 мм, прикрытый фибрином. Выполнена биопсия (5 фрагментов). Гистологическое заключение: перстневидноклеточный рак желудка с изъязвлением и прорастанием в мышечную пластинку слизистой оболочки.

Тактика лечения больного обсуждена на онкологическом консилиуме, по решению которого больному рекомендовано поэтапное выполнение хирургического лечения.

На первом этапе 15.09.2020 г. выполнена лапароскопическая нефруретерэктомия слева с резекцией устья левого мочеточника, лимфаденэктомия (рис. 3).

Гистологическое исследование: уротелиальная папиллярная карцинома мочеточника pT1N0, high grade с инвазией в субэпителиальную основу, слабо выраженной перитуморозной лимфоидной инфильтрацией, PD-L1 (SP142) – негативная реакция (рис. 4).

Во время морфологического исследования макропрепарата в кортикальном слое левой почки был обнаружен хромофобный рак pT1a grade 3 до 0,4 см в диаметре (рис. 5). Выполнено иммуногистохимическое

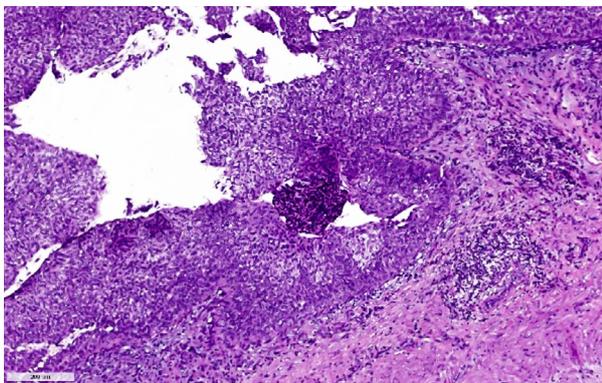


Рис. 4. Микроскопическое исследование: уротелиальная карцинома мочеточника, $\times 400$

Fig. 4. Microscopic examination: urothelial ureteral carcinoma, $\times 400$

исследование (ИГХ): инкапсулированный хромофобный рак pT1a grade 3, без признаков прорастания в собственную капсулу и признаков сосудистой инвазии.

На следующем этапе лечения, 08.10.2020 г., была выполнена субтотальная дистальная резекция желудка. Гистологическое исследование: умеренно дифференцированная аденокарцинома тела желудка в сочетании с перстневидноклеточным раком с изъязвлением. pT1aN0L0V0Pn0R0 (рис. 6). Микроскопическое исследование: аденокарцинома желудка $\times 400$. ИГХ исследование подтвердило гистологический диагноз. Her2neu-статус опухоли негативный. Реакция с антителами к Ki-67 позитивная в 50 % опухолевых клеток.

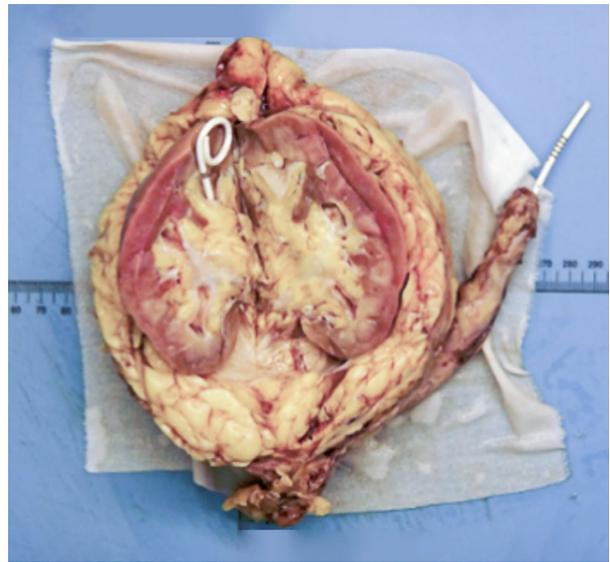


Рис. 3. Макропрепарат удаленной левой почки и мочеточника с резецированным устьем

Fig. 3. Macro specimen of the removed left kidney and ureter with a resected outflow tract

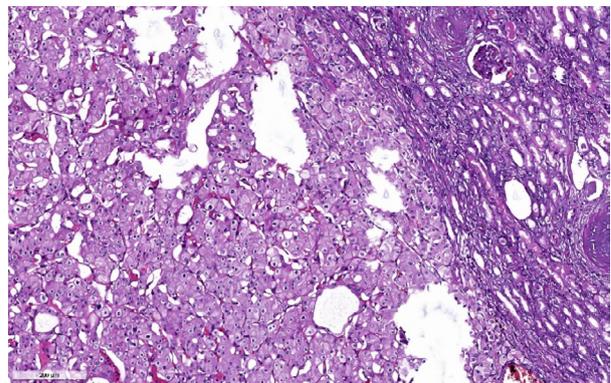


Рис. 5. Микроскопическое исследование: хромофобная опухоль левой почки

Fig. 5. Microscopic examination: chromophobe renal cell carcinoma

После проведенного лечения пациент продолжал динамическое наблюдение у онколога по месту жительства. В срок наблюдения с февраля 2021 по февраль 2022 г. у пациента было зарегистрировано 5 рецидивов рака мочевого пузыря, по поводу которых выполнялись ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью. В каждом случае гистологическая картина соответствовала уротелиальной карциноме мочевого пузыря pTa, low grade, без прорастания в мышечный слой. Рекомендованные курсы внутривезикулярной иммунотерапии не проводились.

В июле 2022 г. по результатам ультразвукового и рентгенологического обследований, выполненных в связи с жалобами на боли в поясничной области справа, выявлено нарушение уродинамики справа. Выполнена чрескожная пункционная нефростомия справа. По данным контрольной цистоскопии выявлен продолженный рост опухоли мочевого пузыря. Учитывая частоту рецидивов и транзиторную гематурию, по решению онкологического консилиума больному 15.07.2022 г. выполнена сальважная цистэктомия. Из протокола операции: по задней поверхности мочевого пузыря определялась ткань хрящевидной плотности, интимно прилежащая к параректальной клетчатке, расцененная как семенные пузырьки. Гистологическое исследование: неинвазивная уротелиальная папиллярная карцинома мочевого пузыря pTa low-grade, без врастания в мышечный слой, без признаков лимфоваскулярной и перинеуральной инвазии. Край резекции правого мочеточника и уретры без признаков опухолевого роста. В лимфатических узлах без признаков опухолевого роста. В ткани семенных пузырьков в мышечном слое мочевого пузыря и паравезикулярной жировой клетчатке был диагностирован рост аци-

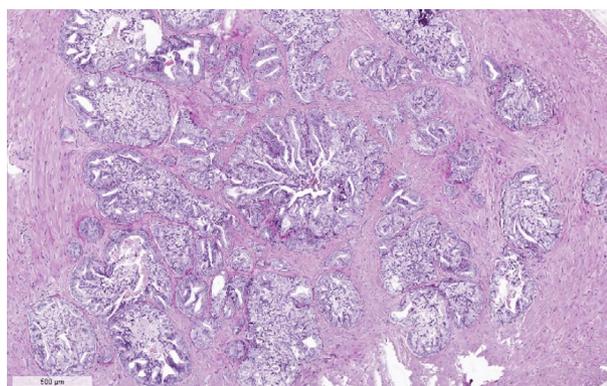


Рис. 6. Микроскопическое исследование: ткань семенных пузырьков с ростом ацинарной аденокарциномы

Fig. 6. Microscopic examination: seminal vesicle tissue with growth of acinar adenocarcinoma

нарной аденокарциномы предстательной железы 9 (4 + 5) баллов по Глисон, с перинеуральной инвазией (рис. 6, 7).

Таким образом, после проведенного лечения пациенту установлен клинический диагноз: Первично-множественный синхронно-метахронный рак: 1) Рак мочевого пузыря 0 ст. (pTaN0M0G1). Операция: ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, 1 курс ВПХТ от 20.04.2012 г. Рецидив рака мочевого пузыря от декабря 2014 г. Операция: ТУР стенки мочевого пузыря от 01.12.2014 г. 6 курсов ВПХТ. Рецидив от марта 2018 г. Операция: ТУР стенки мочевого пузыря, 1 курс ВПХТ от 06.03.2018 г. Рецидив от февраля 2021 г. Операция: ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, 1 курс ВПХТ от 05.02.2021 г. Дальнейшее прогрессирование от октября 2021 г. Операция: ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, 1 курс ВПХТ. Дальнейшее прогрессирование от марта 2022 г. Операция: ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, 1 курс ВПХТ. Дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса: продолженный рост опухоли мочевого пузыря от июля 2022 г. Операция: сальважная цистэктомия от 15.07.2022 г. 2) Рак предстательной железы II стадия (pT2N0M0, 8 (4 + 4) баллов Глисон). Операция: простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией от 28.05.2012 г. 3) Рак левого мочеточника 1 ст. (pT1N0M0G3) 4) Рак левой почки 1 ст. (pT1aN0M0). Операция: Нефруретерэктомия с резекцией устья левого мочеточника, лимфаденэктомия от 15.09.2020 г. 5) Рак тела желудка 1 ст. (pT1aN0M0). Операция: Субтотальная дистальная резекция желудка 08.10.2020 г.

На момент написания данной статьи пациент жив, за ним продолжается динамическое наблюдение – без признаков прогрессирования опухолевого процесса. Период наблюдения составляет 17 мес.

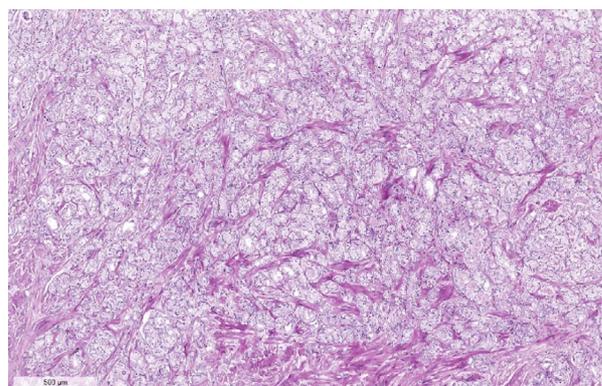


Рис. 7. Микроскопическое исследование: рост ацинарной аденокарциномы в мышечном слое стенки мочевого пузыря

Fig. 7. Microscopic examination: growth of acinar adenocarcinoma into the muscular layer of the bladder wall

ОБСУЖДЕНИЕ

ПМЗНО возникают в любом возрасте, однако в ряде исследований приводятся данные, согласно которым большинство пациентов с ПМЗНО были старше 50 лет. Более 75 % пациентов с ПМЗНО были старше пациентов с единственным впервые выявленным опухолевым поражением [6]. В приведенном нами исследовании на момент установки ПМЗНО наш пациент относился к старшей возрастной группе.

Механизм ПМЗНО до конца не изучен. В ряде исследований сообщалось, что важную роль в возникновении и патогенезе ПМЗНО играют такие гены, как BRCA1/BRCA2, ATM, PABL2, POLD1, VLN. В частности, мутации зародышевой линии BRCA1/BRCA2 были связаны с повышенным риском рака молочной железы, яичников, желудка, прямой кишки, матки и поджелудочной железы. Мутации гена ATM также были обнаружены при многих типах рака, в основном при раке легких, желудка и предстательной железы. PABL2 была связана с повышенным риском развития рака яичников и желудка. Мутация POLD1 также была связана с предрасположенностью к колоректальному раку и раку эндометрия. Отмечается, что мутации зародышевой линии, которые инактивируют ген-супрессор опухоли VHL, вызывают различные опухоли, включая светлоклеточный рак почек, гемангиобластомы и феохромоцитомы [7].

В дополнение к списку генов ранее были отмечены значительные ассоциации между фенотипом микросателлитной нестабильности (MSI) и множественными первичными злокачественными новообразованиями. Генетическая нестабильность может играть важную роль в развитии вторичных ПМЗНО. Таким образом, тестирование на MSI при первичном раке может помочь выявить тех пациентов, которые подвержены высокому риску развития синхронных и метакронных ПМЗНО [8].

Множественный первичный рак мочеполовой системы в виде синхронно-метакронных опухолей является очень редким случаем. Ткани предстательной железы и мочевого пузыря имеют одинаковое эмбриологическое происхождение, но несмотря на многочисленные исследования, канцерогенный путь сосуществования обеих опухолей не был установлен [9].

Возвращаясь к представленному клиническому наблюдению, считаем целесообразным более подробно обсудить выбранные методы диагностики и лечения.

Самым первым симптомом у пациента была гематурия, которая является очень частым симптомом при раке мочевого пузыря (РМП). Цистоскопия рекомендована всем пациентам с симптомами, подозри-

тельными на РМП. Ее нельзя заменить цитологическим исследованием мочи или какими-либо другими неинвазивными методами [10].

В случае обнаружения опухоли, ТУР мочевого пузыря является основной операцией при опухолях стадии Ta, T1, и ее цель заключается в том, чтобы поставить правильный диагноз и полностью удалить все видимые образования. ТУР мочевого пузыря позволяет полностью удалить опухоли стадии Ta, T1, при этом РМП может рецидивировать и прогрессировать в мышечно-инвазивный. По этой причине всем больным необходимо завершать операцию внутрипузырным введением химиопрепарата, а после получения планового гистологического исследования принимать решение о необходимости продолжения химиотерапии. Однократная немедленная ВПХТ действует посредством разрушения циркулирующих опухолевых клеток после ТУР мочевого пузыря и аблативного влияния на резидуальные опухолевые клетки в зоне резекции и мелкие пропущенные опухоли [10]. В крупных метаанализах и систематических обзорах, которые включали от 1476 до 3103 больных, было показано, что однократная немедленная внутрипузырная инстиляция химиопрепарата после ТУР мочевого пузыря снижает частоту рецидива, а также снижает 5-летнюю частоту рецидива на 14 % по сравнению с ТУР мочевого пузыря [11].

Таким образом, на первом этапе нашему пациенту было проведено абсолютно правильное лечение, соответствующее всем клиническим рекомендациям. Однако проведенные методы диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) вызывают вопросы. Проведение биопсии предстательной железы под ТРУЗИ-контролем является стандартным методом диагностики. В настоящее время рекомендована биопсия из 10–12 точек, а проводить биопсию предстательной железы из 6 точек не рекомендуется [12].

Также нужно отметить, что при агрессивных формах РПЖ может прорасти в семенные пузырьки, поэтому с целью соблюдения радикальности необходимо удалять их вместе с предстательной железой [12]. Однако в рандомизированном клиническом исследовании, включающем 140 пациентов, в котором оценивали возможность сохранения семенных пузырьков у больных с локализованным РПЖ с низким риском инвазии семенных пузырьков (Глиссон 6, T1/T2N0M0, ПСА < 106, < 1/2 + столбцов; Глиссон 7, T1c/T2N0M0, ПСА < 6, < 1/3 + столбцов), не выявлено различий в частоте положительного хирургического края, биохимического рецидива, показателях удержания мочи или эректильной функции [13]. В другом исследовании, включавшем 71 радикальную простатэктомию, ни у одного из пациентов не выявлено опухолевых клеток в дистальной части семенных

пузырьков (1 см), включая 12 пациентов с инвазией в семенные пузырьки [14]. И хотя стандартом должно быть полное удаление семенных пузырьков, при низком риске прорастания допустимо сохранять их дистальную часть [15]. Наш пациент относился к группе высокого риска инвазии семенных пузырьков. В последующем у пациента были обнаружены оставленные после радикальной простатэктомии семенные пузырьки с признаками роста опухоли.

Возможной причиной выполнения такого объема хирургического лечения была изначальная недооценка распространенности опухолевого процесса на этапе стадирования. В то время пациенту не была проведена мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) органов малого таза. В последующем было установлено, что мпМРТ обладает высокой чувствительностью в выявлении и определении локализации РПЖ группы ISUP ≥ 2 , особенно при размере очага более 10 мм. В Кохрейновском метаанализе, где сравнивали мпМРТ и систематическую биопсию (≥ 20 точек) в условиях первичной биопсии и при отрицательном результате предыдущей биопсии, общая чувствительность мпМРТ в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 составила 91 % (95 % ДИ 0,83–0,95), а специфичность – 0,37 (95 % ДИ 0,29–0,46). Для РПЖ группы ISUP ≥ 3 объединенная чувствительность и специфичность мпМРТ составили 0,95 (95 % ДИ 0,87–0,99) и 0,35 (95 % ДИ 0,26–0,46) соответственно [16].

Вероятность патоморфологического подтверждения в очагах, характеризующихся МРТ-признаками РПЖ, вначале была стандартизирована с помощью 5-балльной шкалы Ликерта, после чего разработана шкала Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS), которая уже несколько раз подвергалась обновлению. Таким образом, невыполнение данного исследования не позволило адекватно оценить распространенность опухолевого процесса и принять правильное решение в тактике лечения пациента. В настоящее время особое внимание уделяется обязательному выполнению мпМРТ перед выполнением биопсии предстательной железы [17].

Также по результатам гистологического заключения после простатэктомии у пациента было исследовано всего 9 лимфатических узлов, что является недостаточным. У пациентов с высоким риском поражения лимфатических узлов необходимо выполнять расширенную тазовую лимфаденэктомию (ТЛАЭ), включающую удаление лимфатических узлов, располагающихся по ходу наружной подвздошной артерии и вены, в запирающей ямке краниально и каудально до запирающего нерва и медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии. При таком объеме ТЛАЭ позволяет правильно стадировать поражение лимфатических узлов в 94 % случаев [12].

Таким образом, в настоящее время к диагностике и лечению рака предстательной железы у данного пациента мы бы подошли следующим образом: 1) на первом этапе выполнить мпМРТ органов малого таза с использованием шкалы PI-RADSv2; 2) далее выполнение биопсии предстательной железы, которая будет включать 12 точек; 3) на следующем этапе выполнение радикальной простатэктомии с удалением семенных пузырьков, а также выполнение ТЛАЭ с исследованием минимум 15 лимфатических узлов для точного стадирования онкологического процесса.

Следующим новообразованием, обнаруженным у нашего пациента, был уротелиальный рак левого мочеточника, согласно эпидемиологическим данным, РМП в анамнезе повышает риск развития уротелиального рака верхних мочевых путей. В исследовании, включавшем 82 больных РМП, которым через 1–3 года после БЦЖ-терапии (Бацилла Кальметта – Герена или *Bacillus Calmette – Guérin*, BCG) проводилась визуализация верхних мочевых путей, частота переходно-клеточного рака составила 13 %. Все случаи были бессимптомными [18]. В другом исследовании ($n = 307$) без рутинной визуализации верхних мочевых путей показатель достиг 25 % [19]. В многоцентровом когортном исследовании ($n = 402$) с длительностью наблюдения 50 мес. переходно-клеточный рак верхних мочевых путей выявлен у 7,5 % пациентов с неинвазивным РМП, которым проводилась БЦЖ-терапия [20].

Если более детально остановиться на методах диагностики, то выполнение компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением имеет самую высокую диагностическую точность при раке верхних мочевыводящих путей. Согласно данным метаанализа 13 исследований, включавших 1233 пациента, объединенная чувствительность КТ-урографии в диагностике переходно-клеточного рака верхних мочевых путей составляет 92 % (ДИ 0,85–0,96), а объединенная специфичность – 95 % (ДИ 0,88–0,98) [21].

Однако при невозможности выполнения или низкой диагностической эффективности гибкая уретроцистоскопия является важнейшей частью диагностики уротелиального рака верхних мочевых путей для подтверждения наличия опухоли и ее верификации. При биопсии можно определить степень злокачественности в 90 % случаев. Однако по данным метаанализа, посвященного проведению уретероцистоскопии перед радикальной нефроуретерэктомией, риск внутрипузырного рецидива был выше в 8 из 12 исследований. Кроме того, фактором риска внутрипузырного рецидива является и проведение биопсии при уретероскопии [22].

По результатам обследования наш пациент относился к группе высокого риска рака верхних мочевых путей, поэтому ему было показано выполнение

радикальной нефруретерэктомии с резекцией устья мочеточника, которая представляет собой стандарт лечения рака высокой степени злокачественности, вне зависимости от его локализации. Радикальная нефруретерэктомия должна соответствовать онкологическим принципам.

Гистологической находкой было обнаружение хромофобной опухоли почки. Несмотря на то, что КТ или МРТ с контрастным усилением в большинстве случаев позволяют поставить точный диагноз почечно-клеточного рака, данная опухоль не была обнаружена ни на одном из этих исследований.

Таким образом, в нашем учреждении пациенту был выполнен полный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, полностью соответствующий клиническим рекомендациям.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией опухоли (6–8 участков) и подозрительных участков слизистой оболочки желудка для морфологического исследования является наиболее информативным методом исследования для диагностики рака желудка, позволяющим непосредственно визуализировать опухоль, определить ее размеры, локализацию и макроскопический тип, а также оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация). Чувствительность и специфичность ЭГДС при РЖ превышает 90 % [23]. Именно выполнение ЭГДС в предоперационном периоде позволило нам верифицировать еще одно новообразование у данного пациента. По решению онкологического консилиума, учитывая возраст пациента, сопутствующие заболевания и локализацию опухоли, было принято решение о проведении субтотальной дистальной резекции желудка.

После многократных рецидивов РМП с признаками активного кровотечения пациент был вновь госпи-

тализован в наше отделение. На онкологическом консилиуме поднят вопрос о проведении сальважной цистэктомии. Существует несколько причин, по которым ряду пациентов с мышечно-неинвазивным РМП (МНИРМП) показана радикальная цистэктомия: 1) низкая точность стадирования опухолей T1 при ТУР – у 27–51 % пациентов после радикальной цистэктомии выявляется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) [24]; 2) у некоторых пациентов МНИРМП прогрессирует до МИРМП; 3) при прогрессировании МНИРМП до МИРМП прогноз хуже, чем при «первичном» МИРМП [25].

Вместе с пациентом были взвешены все возможные преимущества сальважной цистэктомии, а также риски осложнений и влияние на качество жизни пациента.

Таким образом, проведение сальважной цистэктомии позволило избавить пациента от многократно рецидивирующей опухоли, исключить прогрессирование МНИРМП в МИРМП, а также обнаружить прогрессирование опухоли предстательной железы в удаленных семенных пузырьках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика и лечение пациентов с ПМЗНО является сложной и не до конца решенной проблемой, тем не менее следует соблюдать все стандарты и клинические рекомендации, не пренебрегая персонализированным подходом к пациенту. Правильно выбранные методы диагностики и лечения позволяют выставить диагноз и провести адекватное лечение, что способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости, а также улучшению качества жизни у пациентов с ПМЗНО.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 252 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf
2. Billroth T. Handbuch für Studierende und Ärzte, 14. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie. Berlin: Auflage; 1889.
3. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistic study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358–1414.
4. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. *Cancer*. 1977;40:1786–1792. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197710\)40:4+<1786::aid-cnrcr2820400803>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197710)40:4+<1786::aid-cnrcr2820400803>3.0.co;2-2)
5. Сельчук В. Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития). Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1994.
6. Lv M, Zhang X, Shen Y, Wang F, Yang J, Wang B, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(17):e6799. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006799>
7. Liu Z, Jin C, Zhang Y, Jiang Y, Wang J, Zheng L. Identification of BRAF, CCND1, and MYC mutations in a patient with multiple primary malignant tumors: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2023 May 24;21(1):158. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03036-3>

8. Zheng R, Li H, Ye Y, Guan L, Li H, Ye Z, et al. Clinicopathological features and prognostic analysis of 77 patients with multiple primary cancers. *J BUON*. 2020 Jul-Aug;25(4):2110–2116.
9. Muller J, Grosclaude P, Lapôte-Ledoux B, Woronoff AS, Guizard AV, Bara S, et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. *BJU Int*. 2016 Jul;118(1):53–59. <https://doi.org/10.1111/bju.13351>
10. Гладков О. А., Зуков Р. А., Матвеев В. Б., Митин Т., Носов Д. А., Попов А. М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Практические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли. 2022;12(3S2):589–606. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606>
11. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2016 Feb;69(2):231–244. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050>
12. Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Карабина Е. В., Крылов В. В., Матвеев В. Б., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023;13(3S2-1):640–660. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660>
13. The compilation of the complete Guidelines should be referenced as: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
14. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):2019–2029. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2795-0>
15. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Merten FV, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018 Jan;286(1):186–195. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017152877>
16. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):477–494. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.009>
17. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340–351. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033>
18. Nishiyama N, Hotta H, Takahashi A, Yanase M, Itoh N, Tachiki H, et al. Upper tract urothelial carcinoma following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: Results from a multi-institutional retrospective study. *Urol Oncol*. 2018 Jun;36(6):306.e9–306.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.02.009>
19. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*. 2007 Jun;99(6):1363–1370. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2007.06766.x>
20. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, 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 May;38(5):1165–1175. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02875-8>
21. Sharma V, Miest TS, Juvet TS, Toussi A, Packiam V, Chamie K, et al. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. *J Urol*. 2021 Sep;206(3):558–567. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001834>
22. Ayyathurai R, Soloway MS. Monitoring of the upper urinary tract in patients with bladder cancer. *Indian J Urol*. 2011 Apr;27(2):238–244. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.82844>
23. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):300–309. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.024>
24. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, van Rhijn B, Kortekangas H, Kuk C, et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int*. 2012 Sep;110(6):804–811. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2012.10939.x>
25. Moschini M, Sharma V, Dell'oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*. 2016 Apr;117(4):604–610. <https://doi.org/10.1111/bju.13146>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 252 p. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlo-kachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf
2. Billroth T. Handbuch für Studierende und Ärzte, 14. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie. Berlin: Auflage; 1889.
3. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistic study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358–1414.

4. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. *Cancer*. 1977;40:1786–1792. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197710\)40:4+<1786::aid-cncr2820400803>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197710)40:4+<1786::aid-cncr2820400803>3.0.co;2-2)
5. Selchuk VY. Primary multiple malignant tumors (clinical presentation, treatment, and patterns of development). Diss. Moscow, 1994. (In Russ.).
6. Lv M, Zhang X, Shen Y, Wang F, Yang J, Wang B, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(17):e6799. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006799>
7. Liu Z, Jin C, Zhang Y, Jiang Y, Wang J, Zheng L. Identification of BRAF, CCND1, and MYC mutations in a patient with multiple primary malignant tumors: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2023 May 24;21(1):158. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03036-3>
8. Zheng R, Li H, Ye Y, Guan L, Li H, Ye Z, et al. Clinicopathological features and prognostic analysis of 77 patients with multiple primary cancers. *J BUON*. 2020 Jul-Aug;25(4):2110–2116.
9. Muller J, Grosclaude P, Lapôtre-Ledoux B, Woronoff AS, Guizard AV, Bara S, et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. *BJU Int*. 2016 Jul;118(1):53–59. <https://doi.org/10.1111/bju.13351>
10. Gladkov OA, Zukov RA, Matveev VB, Mitin T, Nosov DA, Popov AM. Practical recommendations for the drug therapy of bladder cancer. *RUSSCO practical recommendations. Malignant tumours*. 2022;12(3S2):589–606. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606>
11. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2016 Feb;69(2):231–244. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050>
12. Nosov DA, Volkova MI, Gladkov OA, Karabina EV, Krylov VV, Matveev VB, et al. Practical recommendations for the drug therapy of prostate cancer. *RUSSCO practical recommendations, part 1. Malignant tumours*. 2023;13(3S2-1):640–660. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660>
13. The compilation of the complete Guidelines should be referenced as: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
14. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):2019–2029. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2795-0>
15. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan FV, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018 Jan;286(1):186–195. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017152877>
16. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):477–494. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.009>
17. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340–351. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033>
18. Nishiyama N, Hotta H, Takahashi A, Yanase M, Itoh N, Tachiki H, et al. Upper tract urothelial carcinoma following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: Results from a multi-institutional retrospective study. *Urol Oncol*. 2018 Jun;36(6):306.e9–306.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.02.009>
19. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*. 2007 Jun;99(6):1363–1370. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2007.06766.x>
20. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, 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 May;38(5):1165–1175. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02875-8>
21. Sharma V, Miest TS, Juvet TS, Toussi A, Packiam V, Chamie K, et al. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. *J Urol*. 2021 Sep;206(3):558–567. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001834>
22. Ayyathurai R, Soloway MS. Monitoring of the upper urinary tract in patients with bladder cancer. *Indian J Urol*. 2011 Apr;27(2):238–244. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.82844>
23. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):300–309. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.024>
24. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, van Rhijn B, Kortekangas H, Kuk C, et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int*. 2012 Sep;110(6):804–811. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2012.10939.x>
25. Moschini M, Sharma V, Dell'oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*. 2016 Apr;117(4):604–610. <https://doi.org/10.1111/bju.13146>

Информация об авторах:

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; заместитель главного врача по онкологии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0042-1150>, SPIN: 5400-1301, AuthorID: 698259, Scopus Author ID: 6507566208

Ягудаев Даниэль Меерович ✉ – д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; заведующий отделением онкоурологии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Грицкевич Александр Анатольевич – д.м.н., заведующий отделением хирургического лечения урологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867, ResearcherID: ABC-4256-2021

Аниканова Екатерина Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; врач отделения онкоурологии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-129X>, SPIN: 6826-7877, AuthorID: 856575, Scopus Author ID: 57225944911

Медведев Кирилл Игоревич – врач-ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-0213>, SPIN: 6194-1471, AuthorID: 1158785

Information about authors:

Mikhail D. Ter-Ovanesov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology and Radiotherapy, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Deputy Chief Physician for Oncology, Central Clinical Hospital» «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0042-1150>, SPIN: 5400-1301, AuthorID: 698259, Scopus Author ID: 6507566208

Daniel M. Yagudaev ✉ – Dr. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, ANO Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation; chief of the Urologic Oncology Department, Central Clinical Hospital» «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Alexander A. Gritskevich – Dr. Sci. (Medicine), Chief of the of Urological Diseases Surgical Treatment Department. A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor at the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of Urologic Oncology, Medical Institute Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867, ResearcherID: ABC-4256-2021

Ekaterina V. Anikanova – Cand. Sci. (Medicine), Assistant of the Department of Oncology and Radiation Therapy, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; physician at the Urological Oncology Department, Central Clinical Hospital «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-129X>, SPIN: 6826-7877, AuthorID: 856575, Scopus Author ID: 57225944911

Kirill I. Medvedev – Resident doctor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-0213>, SPIN: 6194-1471, AuthorID: 1158785

Участие авторов:

Тер-Ованесов М. Д. – научное руководство, концепция исследования;
Ягудаев Д. М. – развитие методологии, итоговые выводы;
Грицкевич А. А. – развитие методологии, доработка текста;
Аниканова Е. В. – итоговые выводы; обработка текста;
Медведев К. И. – написание исходного текста, итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Ter-Ovanesov M. D. – provided with scientific guidance, developed research concept;
Yagudaev D. M. – development of methodology, made up the final conclusions;
Gritskevich A. A. – development of methodology, performed revision of the text;
Anikanova E. V. – making up final conclusions; text processing;
Medvedev K. I. – performed writing the source text, made up final conclusions.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.