

Для цитирования: Хланта Д.А., Генс Г.П. Особенности ведения пациентов с первично-множественными злокачественными опухолями в практике современного онколога. Клинический пример и обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 147–155. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-147-155

For citation: Khlanta D.A., Gens G.P. Management of patients with multiple primary cancer in the practice of a modern oncologist. Case report and literature review. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(4): 147–155. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-147-155

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННОГО ОНКОЛОГА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.А. Хланта, Г.П. Генс

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1. E-mail: daianakhlanta@gmail.com

Аннотация

Цель исследования – рассмотреть наиболее актуальные позиции медицины в отношении первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО), которые представляют собой феномен туморогенеза и одну из малоизученных категорий в современной клинической онкологии. Увеличение распространенности онкологических заболеваний в популяции, полинеоплазий в частности, а также необходимость принятия непростых решений о дальнейшей тактике лечения усиливают актуальность изучения ПМЗО. В обзоре показаны современные взгляды на данную категорию злокачественных заболеваний, а также представлен клинический пример. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов международных исследований по проблеме первично-множественного рака. Поиск соответствующих источников производился в системах Web of Science, Scopus, MedLine, в фокусе нашего внимания были работы 2016–21 гг. Из проанализированных исследований 60 наиболее актуальных и информативных использованы для составления систематического обзора с клиническим примером. **Результаты.** Своевременный диагностический поиск, совершенствование скрининговых онкологических программ, а также адекватный уровень онкологической настороженности среди врачей первичного звена являются условиями, необходимыми для совершенствования контроля ПМЗО. Психологическая работа с пациентом, усиление его приверженности к терапии и выполнению врачебных рекомендаций относительно сроков наблюдения в период ремиссии и диспансерное наблюдение – неотъемлемые составляющие совершенствования онкологической помощи. **Заключение.** Всесторонний анализ первично-множественных злокачественных опухолей требует длительного наблюдения за большой популяцией, учета генетических факторов, факторов окружающей среды, воздействия курения и питания, а также коморбидной патологии. Своевременный диагностический поиск, совершенствование скрининговых онкологических программ, а также адекватный уровень онкологической настороженности среди врачей первичного звена являются необходимыми условиями контроля ПМЗО.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные образования, рак почки, рак мочевого пузыря, рак мочеточника, рак предстательной железы, рак желудка, генетика, наследственность.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH MULTIPLE PRIMARY CANCER IN THE PRACTICE OF A MODERN ONCOLOGIST. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

D.A. Khlanta, G.P. Gens

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20/1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia. E-mail: daianakhlanta@gmail.com

Abstract

The purpose of the study. Multiple primary malignant neoplasms or polyneoplasia are a phenomenon of tumorigenesis and one of the little-studied categories in modern clinical oncology. The increase in the cancer incidence, as well as the need to make difficult decisions about further treatment strategy, enhance the relevance of studying multiple primary malignant neoplasms. This review discusses the current positions of medicine in relation to this category of malignant neoplasms, and presents a case report of a patient with this disease. **Material and Methods.** We have analyzed the results of international studies on the management of patients with multiple primary cancer. The search for relevant sources was carried out in the Web of Science, Scopus, MedLine systems with a chronological interval of 2016–2021. Of the analyzed studies, 60 were used to compile a systematic review with a case report. **Results.** The analysis showed that timely diagnosis and improvement of cancer screening programs are necessary to improve the control of these tumors. Psychological work with a patient, strengthening of his commitment to therapy and the implementation of medical recommendations are integral parts of improving cancer care for patients with such disease. **Conclusion.** A comprehensive analysis of multiple primary malignant tumors requires long-term follow-up of a large population, taking into account genetic factors, environmental factors, exposure to smoking and nutrition, and comorbid pathology. Timely diagnosis and improvement of cancer screening programs are necessary to improve the control of multiple primary malignant tumors.

Key words: multiple primary malignancies, kidney cancer, bladder cancer, ureteral cancer, prostate cancer, stomach cancer, genetics, heredity.

Введение

Онкологические заболевания представляют собой одну из самых обширных областей исследования современной медицины, однако до сих пор являются малоизученной и сложнейшей патологией. Развитие первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) – сложный процесс, характеризующийся одномоментным или поочередным возникновением очагов злокачественного роста, развивающихся независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов (парные органы, органы различных систем, мультицентрическое поражение одного органа). Теория о существовании множественных злокачественных новообразований была изложена Т. Billroth в 1889 г. [1] и в подробном исследовании S. Warren, O. Gates в 1932 г. [2]. Задолго до этого множеством ученых были высказаны предположения о существовании подобного вида онкологического процесса. Так, еще в X веке Абу Али ибн Сина (Авиценна) описал случай двустороннего злокачественного поражения молочных желез у женщины [3]. Спустя столетия, вместе с улучшением диагностического поиска и нарастающим количеством факторов риска ПМЗО прочно обосновались в мировой статистике онкологических заболеваний и представляют значимую проблему для онкологов, генетиков и врачей смежных специальностей.

Этиопатогенез

Изучение этиопатогенеза ПМЗО привело ученых к выводу о важности влияния различных канцерогенных агентов и их комбинаций на развитие злокачественного процесса. Так, теория «опухолевого поля», представленная R.A. Willis в 1967 г., подразумевает, что во всем объеме ткани, подвергающейся канцерогенному влиянию, могут возникнуть множественные очаги, представленные

одной или группой клеток потенциального опухолевого роста [4]. Кроме того, ряд авторов считают, что ПМЗО возникают на фоне воспалительных и дистрофических изменений в тканях, а также в результате метаболических, гормональных изменений, повышающих способность клеток к опухолевой трансформации [5, 6].

Существует мнение о том, что дополнительным фактором риска является наличие онкологического заболевания в анамнезе. Подтверждение этого факта нашлось в нескольких исследованиях [7, 8]. Недавно было показано, что пациенты хотя бы с одним типом рака имели на 23 % более высокий риск возникновения следующей опухоли по сравнению с больными без онкологической патологии в анамнезе, а у тех, у кого было, по крайней мере, два рака, риск последующего развития злокачественной опухоли повышался на 47 % по сравнению с больными с наличием в анамнезе одной опухоли [9].

Этиологические факторы, лежащие в основе развития ПМЗО, можно разделить на несколько групп: факторы образа жизни, окружающей среды, генетические факторы, возраст пациента, предшествующее противоопухолевое лечение. Еще одна связь между первичным онкологическим процессом и развитием «второй» опухоли прослеживается в общности факторов риска последних. Например, таких как курение и употребление алкоголя: данные факторы приводят к развитию синхронного или метасинхронного рака в полости рта или/и пищевода [10, 11]. Общеизвестным и значимым фактором риска развития ПМЗО является пожилой возраст [12]. Совершенствование противоопухолевой терапии является причиной улучшения показателей выживаемости онкологических больных, что вкупе с увеличением общей продолжительности жизни в популяции увеличивает возможность развития «второй» злокачественной опухоли. Кроме того,

противоопухолевая терапия сама по себе связана с увеличением риска развития ПМЗО. Росту случаев ПМЗО в статистике опухолей способствует и совершенствование современных методов диагностики. Улучшение диагностических возможностей в визуализации опухолей [13, 14], а также достижения в области генетики [15] способствуют раннему обнаружению ПМЗО и предрасположенности к ним.

Основным критерием ПМЗО считается градация последних на основании временного промежутка возникновения опухолей. Выделяют синхронные опухоли, выявленные до 6 мес с момента обнаружения первичной опухоли; метакронные – выявленные спустя 6 мес и позднее от диагностирования первой опухоли; сочетанные – если речь идет о наличии трех и более опухолей у одного больного (синхронно-метакронный и метакронно-синхронный типы ПМЗО) [2, 16].

ПМЗО и генетика

Значимость генетического, или наследственного, фактора в развитии ПМЗО активно изучается в настоящее время. Одни из первых исследований в этой области принадлежат В.Ю. Сельчук и соавт. [17] и J. Schildkraut et al. [18]. В сравнении генетических корреляций между раком толстой кишки, раком яичников и желудка в семьях больных ПМЗО с соответствующими показателями в семьях пациентов с единственным раком толстой кишки [17] продемонстрировано, что развитие ПМЗО в этих семьях обусловлено участием значительно большей доли общих генов, чем у семей второй группы без полинеоплазии в анамнезе. В семьях больных ПМЗО по сравнению с семьями с единственным раком молочных желез прослеживается подобная корреляция и относительно яичников, что свидетельствует о большей генетической отягощенности в семьях с полинеоплазией [18]. Более 20 лет назад стало известно, что микросателлитная нестабильность (MSI) играет важную роль в развитии злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [19]. Целью исследования Y.B. Kim et al. явилась оценка MSI в качестве маркера для прогноза развития синхронных новообразований желудка и толстой кишки. Исследователи пришли к выводу, что при колоректальном раке (КРР) наличие синхронной опухоли ЖКТ связано со стадией процесса и типам последнего, статус MSI не имел отношения к синхронным новообразованиям ЖКТ. Вместе с тем, распространенность синхронного КРР была выше при раке желудка MSI-L, чем при раке желудка MSI-H или MSS. При этом распространенность синхронной колоректальной аденомы существенно не различалась среди пациентов с колоректальным раком, будь то MSI-H, MSI-L или MSS. Эти данные свидетельствуют о том, что роль MSI в канцерогенезе опухолей желудка

и толстой кишки различается. Авторами показано, что рак желудка с MSI сочетается не только с большей распространенностью синхронного колоректального рака, но и с более высокой распространенностью синхронной аденомы желудка, чем у больных без MSI [20]. Изучение наследственного компонента РПЖ привело P.G. Pilié et al. к секвенированию ДНК зародышевой линии 102 больных раком предстательной железы (РПЖ) с наличием в анамнезе по крайней мере еще одного злокачественного новообразования. Критериями включения в исследование были возраст до 55 лет включительно на момент диагностики первого злокачественного заболевания; редкая опухоль; три и более злокачественных новообразования. Мутации, предрасполагающие к развитию онкологического процесса, у отобранной когорты пациентов составили 10,8 %. При этом большинство пациентов – 74,5 % (76/102) – имели в анамнезе два онкологических заболевания, 21,5 % – три и 4 % – четыре злокачественных новообразования. Для пациентов с РПЖ и их родственников важно выявить наследственные патогенные варианты, которые будут определять скрининг РПЖ [21].

Эпидемиология

Частота первичных злокачественных опухолей в мире, в зависимости от конкретной нозологии, колеблется в пределах от 2,4 до 17 % [22]. Заболеваемость и показатели выживаемости при ПМЗО, как и методы лечения последних, в зависимости от географических и экономических факторов, безусловно, разнообразны [23]. Данные колебания связаны с различными климатическими условиями той или иной страны, с поведенческими особенностями и генетической предрасположенностью [24]. Недавнее исследование продемонстрировало соотношение проявления ПМЗО в зависимости от пола, возраста и локализации злокачественного процесса. Среди проанализированных случаев ПМЗО самым частым типом опухолей являются аденокарциномы (49,3 %), плоскоклеточный рак (26,1 %), злокачественное поражение гемопоэтической и лимфоидной ткани (8,1 %), переходноклеточный рак (6,2 %). Из пациентов с ПМЗО женщины составили 39,1 %, мужчины – 60,9 %. В группе синхронных опухолей в тройку ведущих входят злокачественные новообразования пищеварительной (48,7 %), урогенитальной (21,8 %), дыхательной (15,4 %) систем [25]. В России на данный момент частота ПМЗО находится в диапазоне от 7 до 9 % [26]. Исследование, проведенное в Швейцарии и направленное на изучение риска развития «вторых» опухолей, продемонстрировало существенную вариацию риска в зависимости от типа первичной опухоли. Наиболее высокая вероятность «второй» опухоли наблюдалась у пациентов с такими первичными процессами, как рак полости рта, глотки, гортани, пищевода, легких и

лимфома Ходжкина [10]. По данным R. Zheng et al., чаще всего ПМЗО связаны с колоректальным раком. Кроме того, авторы сделали вывод, что пациенты с метастатическим раком чаще имеют более благоприятный прогноз по сравнению с больными с синхронными полинеоплазиями [27].

Клинические особенности ПМЗО, факторы диагностики, лечения и прогноза

Выбор тактики лечения ПМЗО зависит от стадии каждой отдельной опухоли, ее гистотипа и соматического состояния пациента, наличия у него сопутствующей патологии. При морфологическом подтверждении ПМЗО каждая опухоль оценивается независимо. В первую очередь лечение рассматривается в отношении наиболее опасной для выживания и угрожающей качеству жизни пациента опухоли. Лечение ПМЗО в послеоперационном периоде обычно проводится в соответствии с рекомендациями для патологоанатомической стадии опухоли. Существует мнение, что синхронная или поэтапная резекция обеих опухолей дает наилучшие перспективы долгосрочной выживаемости у пациентов с синхронными опухолями. В недавнем систематическом обзоре проанализированы результаты резекции пищевода в сочетании с резекциями желудка, поджелудочной железы, легких, толстой кишки, почек и печени с определением послеоперационных исходов в конкретном случае [28]. При лекарственной терапии, когда один режим химиотерапии (ХТ) не подходит для лечения ПМЗО, как правило, прибегают к выбору более эффективной комбинации, предусмотренной для опухолей большей злокачественности. Лучевая терапия, применяемая самостоятельно или в рамках комбинированного лечения, может эффективно повлиять на улучшение прогноза пациентов с ПМЗО [29]. Однако не теряет своей значимости проблема постлучевых осложнений, которые необходимо учитывать в терапии ПМЗО [30, 31], принимая во внимание комбинацию различных по токсичности методов лечения.

Диагностика и лечение синхронных множественных опухолей представляют большую сложность по сравнению с метастатическими ПМЗО, в первую очередь из-за наличия процессов, для которых применяются разные методики лечения, а также из-за коморбидной патологии. На данный момент не существует универсального диагностического метода, равно как и диагностических рекомендаций по выявлению ПМЗО, поскольку выбор между КТ, МРТ, ПЭТ/КТ и УЗИ зависит от типа опухоли и ее локализации. Н. Kurose et al. представлено клиническое наблюдение синхронного рака почек, предстательной железы, мочевого пузыря, позиционируемое как «эффект скрининга». Скрининговый эффект возникает в случае диагностики и лечения одного рака, что служит возможностью для обнаружения других бессимптомных опухо-

лей. Иммуногистохимическое исследование *p53* и *HER2*, проведенное для оценки генетических факторов канцерогенеза, показало отрицательный результат во всех полученных материалах. Эти мутации признаны факторами, негативно влияющими на выживаемость и степень злокачественности опухолей, и их отсутствие во всех образцах демонстрирует собой редкий случай множественного злокачественного процесса [32].

Методика ПЭТ/КТ может быть рассмотрена как одна из самых перспективных для обнаружения ПМЗО. Однако, принимая во внимание особенности проведения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, а именно, отсутствие качественного различия между воспалительной и неопластической тканью, а также особенности некоторых опухолей (почечно-клеточный рак, РПЖ и др.), которые не имеют тенденции к концентрации ФДГ, необходимо учитывать возможность ложноотрицательных результатов [33].

В исследовании M. Lv et al. при выборке в 161 пациента с синхронными и метастатическими ПМЗО в группе метастатических опухолей 28,9 % пациентов проводилось хирургическое лечение, 27,7 % – операции в сочетании с ХТ или лучевой терапией. 41 % пациентов получали ХТ или лучевую терапию после диагностирования «первого» первичного рака. Кроме того, 27,8 % пациентов подверглись хирургическому лечению после диагностирования «второго» первичного рака. При оценке выживаемости из 161 пациента под наблюдением находились 138, в среднем в течение 36 мес с момента выявления первой опухоли 78 пациентов умерли. Пациенты с синхронными опухолями показали более низкую выживаемость, чем пациенты с метастатическими опухолями, медиана выживаемости составила 12 мес и 96 мес соответственно. Кроме того, у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, «первыми» или «вторыми» по очередности, выживаемость была хуже, чем у больных с ПМЗО других локализаций. На основании этих данных можно прийти к выводу о том, что пациенты, получавшие хирургическое лечение в сочетании с химиотерапией или лучевой терапией, имели более благоприятный прогноз по сравнению с группой пациентов, которым проводилась только операция [25].

Следует принять во внимание многообразие существующих на данный момент методов хирургического лечения. При РПЖ в последние годы применяются малоинвазивные методы лечения, в число которых входят криотерапия, терапия высокочастотным сфокусированным ультразвуковым излучением, электропорация и др. [23].

В исследовании A. Godara et al., включающем пациентов с аденокарциномой желудка и поджелудочной железы, было освещено влияние ХТ, в частности способность к повреждению ДНК, на развитие синхронного злокачественного про-

цесса. Алкилирующие агенты и ингибиторы топоизомеразы наиболее часто демонстрируют свою причастность к развитию миелодиспластического синдрома [34]. Принимая во внимание общее токсическое воздействие ХТ на организм, а также побочное действие каждого применяемого в терапии препарата, возможно предположить вероятность развития ПМЗО у пациента, получавшего ХТ.

Рак желудка

Рак желудка (РЖ) является одной из самых значимых проблем современной онкологии. Занимая 3-е место в статистике смертности от рака во всем мире [35], данная патология ставит перед онкологами задачу совершенствования скрининга и методов диагностики. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), вошедшая в скрининговую программу рака желудка в Японии, несомненно, привела к улучшению его выявляемости на ранних стадиях. Около 50 % случаев РЖ в Японии выявляется, когда опухоль ограничена слизистой или подслизистой оболочкой, что значительно улучшило отдаленные результаты лечения [36, 37]. Большинство пациентов с ранним РЖ подвергается резекции желудка. При выборе данной хирургической методики желудок сохраняет свою функцию, существенно не страдает качество жизни пациента [38]. Недостатком резекции желудка является риск развития МРЖ в нерезецированной части органа, частота которого составляет 2,7–15,6 % [36, 39, 40]. Основными факторами риска данного процесса являются пожилой возраст, неоднократный ранний рак желудка в анамнезе, а также персистенция *H. pylori* [39]. В 1994 г. *H. pylori* официально признана канцерогеном 1-й группы для рака желудка. *H. pylori* проявляет свой канцерогенный эффект, подвергая слизистую оболочку желудка изменениям в следующем порядке: хронический активный гастрит, атрофия, кишечная метаплазия и дисплазия с последующим развитием аденокарциномы желудка [41]. Считается, что эрадикация *H. pylori* является потенциально благоприятным профилактическим фактором, препятствующим развитию МРЖ.

Хромофобный почечно-клеточный рак

Хромофобные почечно-клеточные опухоли (ХПКО) составляют около 6–8 % почечно-клеточного рака [24]. Хотя хромофобный рак почки обладает низкой степенью злокачественности, в недавнем исследовании продемонстрированы некоторые исключения. Если у пациентов изначально фиксируется опухоль большого размера или имеются признаки саркоматоидной трансформации, прогноз заболевания значительно ухудшается из-за возрастания риска метастазирования [42]. Зачастую хромофобные опухоли могут быть случайной находкой, поскольку чаще всего протекают доброкачественно и без выраженной клинической симптоматики [43]. По этой причине внимание

исследователей сосредоточено не только на морфологических способах верификации диагноза, но и на различных молекулярных маркерах данного типа опухоли. Доброкачественную опухоль, такую как онкоцитома, легко спутать с ХПКО, поскольку морфологическая характеристика этих новообразований весьма схожа, а методы визуализации не всегда помогают их точно дифференцировать. В связи с этим необходимо исследование молекулярных маркеров, позволяющих произвести дифференциальную диагностику. Основными опухолевыми маркерами иммуногистохимической диагностики ХПКО являются CD117 (KIT), сверхэкспрессия которого описана в клетках различных сарком, рака легкого, ХПКО, а также кадгерина, в частности E-кадгерин (эпителиальный) и N-кадгерин (нейрональный) [44]. В будущем генетическое исследование основных молекулярных маркеров у пациентов с ХПКО может способствовать применению таргетной терапии.

ПМЗО верхних мочевыводящих путей

Уротелиальные карциномы (УК) занимают 4-е место по распространенности в мире [24]. УК верхних мочевыводящих путей (ВМП) представляют собой редкий, но агрессивный тип опухолей, отличающийся неблагоприятным прогнозом, составляя 5–10 % от всех УК. Золотым стандартом лечения уротелиальных карцином верхних мочевыводящих путей является радикальная нефруретерэктомия [45] и иммунотерапия [46]. В связи с возрастающей эффективностью методов лечения и, как следствие, увеличением продолжительности жизни у пациентов с данной патологией современная онкология столкнулась с увеличением риска развития метакронного контрлатерального рака ВМП. По данным недавнего исследования, 30-летняя кумулятивная частота развития метакронного контрлатерального рака ВМП составила 2,6 % [47]. Также результаты исследования показывают, что пожилой возраст при первичном диагнозе и больший размер опухоли связаны со снижением риска метакронного контрлатерального рака. Однако наличие первичного рака ВМП является важнейшим фактором риска развития контрлатерального злокачественного новообразования. Кроме того, развитие последнего не связано с ухудшением выживаемости по сравнению с односторонней УК ВМП. Возникновение контрлатерального рака у 70,1 % пациентов происходит в течение 5 лет, а у 10,4 % – в течение 10 и более лет после выявления первичной УК ВМП [47], что необходимо учитывать при разработке грамотной концепции наблюдения пациентов после лечения.

Клиническое наблюдение

Пациент И.В., 1942 г.р. В 2007 г. обратился в поликлинику с жалобами на учащенное мочеиспускание и тупые боли в области поясницы, был установлен диагноз: хронический простатит,

доброкачественная гиперплазия предстательной железы. В мае 2012 г. выявлена опухоль мочевого пузыря. Выполнена трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря с последующей ХТ: митомицин-веро 40 мг. По данным гистологического исследования (ГИ) – неинвазивная папиллярная уротелиальная опухоль. Выставлен диагноз: рак мочевого пузыря pT1N0M0. В сентябре 2013 г. обратился вновь в связи с повышением уровня общего ПСА до 2,12 нг/мл, свободного ПСА до 17,9 %. По данным МРТ малого таза: предстательная железа размерами 4,5×3,9×4,7 см с небольшим интрапузырным ростом в виде вдающегося до 0,9 см узелка с четкими контурами, структура железы неоднородная. Произведена мультифокальная биопсия простаты. Гистологическое заключение: мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы 8 баллов по Глиссону (4 + 4). В октябре 2013 г. выполнена радикальная простатэктомия. Учитывая данные ГИ выставлен диагноз: рак предстательной железы pT1cN0M0, G3, II стадия. По результатам контрольной цистоскопии признаков рецидива рака мочевого пузыря не выявлено. В мае 2014 г. выполнена операция по Винкельману с двух сторон по поводу гидроцеле. Выписан под наблюдение онколога и уролога по месту жительства. Однако в течение последующих 2 нед возник рецидив гидроцеле справа. В июле 2014 г. выполнена операция по Бергману справа. При контрольном обследовании в ноябре 2014 г. выявлен рецидив рака мочевого пузыря, проявляющийся неинвазивной папиллярной уротелиальной опухолью с низкой степенью анаплазии. В декабре 2014 г. выполнена ТУР мочевого пузыря с лазерной абляцией ложа опухоли с внутрипузырной инстилляцией 40 мг митомицина-веро. На II этапе лечения проведено 8 курсов внутрипузырной ХТ. При контрольном обследовании в декабре 2015 г. данных за рецидив и прогрессирование опухоли не выявлено (ПСА – 0,02 нг/мл), но обнаружены лигатурные конкременты в зоне везикулоуретрального анастомоза. В декабре 2015 г. произведена ТУР вышеуказанной зоны вместе с лигатурами и конкрементами. По данным ГИ опухолевых клеток в пределах удаленных тканей не обнаружено. В дальнейшем по результатам контрольного обследования прогрессирования не выявлено. По результатам контрольной цистоскопии от февраля 2018 г. в области правой полукружности шейки выявлен участок слизистой диаметром около 1,0×1,0 см с ворсинчатыми разрастаниями. По данным ГИ: неинвазивная уротелиальная папиллярная карцинома (G1). В марте 2018 г. выполнена ТУР мочевого пузыря и проведен I-й курс внутрипузырной ХТ митомицином-веро. В дальнейшем наблюдался без признаков прогрессирования. При обследовании в июле 2020 г. выявлена опухоль левого мочеточника. По данным МРТ:

двусторонний гидроуретер, гидронефроз слева. По данным экскреторной урографии: накопительная функция правой почки не изменена, но несколько замедлена экскреторная функция; слева – снижение концентрационно-выделительной функции почки. В августе 2020 г. выполнена ТУР-биопсия опухоли. По данным ГИ: папиллярный уротелиальный рак с фокусом микроинвазии (high-grade). СКФ – 60 мл/мин/1,73 м². Онкомаркеры: РЭА – 0,537 нг/мл (0–3,8); АФП – 3,21 МЕ/мл (0–5,8); СА19–9 – 2,11 Ед/мл, ПСА (общий) – 0,11 нг/мл (0–4,4); СА 72–4 – 0,8 Ед/мл (0–6,9). На основании клинической картины и результатов обследования принято решение об установке стента-катетера в мочеточник. В августе 2020 г. по результатам ЭГДС в рамках контрольного обследования выявлена язва желудка, проведена биопсия. Количественное определение антител класса IgG к *Helicobacter pylori* >200 Ед/мл (>1,1-обнаружено). По данным ГИ: перстневидноклеточный рак желудка. На первом этапе лечения, с учетом тяжести злокачественного процесса, принято решение об урологическом оперативном вмешательстве, с последующим решением вопроса о гастрэктомии. В сентябре 2020 г. выполнена лапароскопическая нефруретерэктомия с резекцией стенки мочевого пузыря. По данным ГИ: уротелиальная папиллярная карцинома мочеточника высокой степени злокачественности с инвазией в субэпителиальную основу, слабо выраженной перитуморозной лимфоидной инфильтрацией; хромофобная опухоль кортикального слоя почки (0,4 см) без признаков сосудистой и периневральной инвазии. На основании полученных данных поставлен диагноз: рак мочеточника pT1N0M0 G3Pn0L0. Рак почки pT1aN0M0 Pn0L0. В октябре 2020 г. произведена субтотальная дистальная резекция желудка. По данным ГИ: умеренно дифференцированная аденокарцинома тела желудка в сочетании с перстневидноклеточным раком с изъязвлением (pT1aM0M0 G2 L0V0Pn0, R0, классификация по Lauren: смешанный тип). На основании анамнеза, лабораторной и инструментальной диагностики выставлен диагноз: Основное заболевание: ПМЗО, метакронно-синхронный рост. Рак тела желудка pT1aN0M0 G2 L0V0Pn0 R0, классификация по Lauren: смешанный тип, I стадия. Хирургическое лечение (10.2020): субтотальная дистальная резекция желудка. Рак левого мочеточника pT1N0M0 G3Pn0L0, I стадия. Хромофобная опухоль левой почки pT1N0M0 Pn0L0, I стадия. Хирургическое лечение (09.2020): нефруретерэктомия слева. Рак мочевого пузыря pT1N0M0, I стадия. Комбинированное лечение (2012–18): ТУР мочевого пузыря, ХТ митомицин-веро. Стабилизация процесса. Рак предстательной железы pT1cN0M0 G3, II стадия. Хирургическое лечение (10.2013): радикальная простатэктомия. Стабилизация процесса.

Обсуждение

В представленном наблюдении больного, 78 лет, имеется ряд особенностей, заслуживающих клинического разбора. Обращает на себя внимание полиорганность поражения: злокачественные новообразования обнаружены в пяти органах, большинство из которых относится к уротелиальным опухолям. Кроме того, клинические проявления заболевания носили весьма стертый характер, из чего следует вывод, что нельзя пренебрегать скринингом в отношении пациентов с первичной злокачественной опухолью, особенно в случае, если скрининг – единственный способ обнаружения «вторых» опухолей. Современные методы диагностики, в частности МРТ с контрастированием, позволяют детально оценить патологический очаг, оценить эффективность проводимой терапии. Также продемонстрирован случай синхронной хромофобной опухоли почки, явившийся примером случайной находки после радикальной нефруретерэктомии по поводу злокачественного новообразования мочеоточника. Данный пример указывает на сложность диагностики этого вида опухолей, несмотря на применение высокотехнологичных методов визуализации.

Заключение

Проблема лечения первично-множественных злокачественных новообразований становится актуальнее с каждым годом. Вместе с развитием медицины увеличивается число пациентов, переживших онкологическое заболевание, которые подвержены повышенному риску развития нового злокачественного процесса. Всесторонний анализ ПМЗО требует длительного наблюдения за большой популяцией, учета генетических факторов, факторов окружающей среды, воздействия курения и питания, а также коморбидной патологии. Своевременный диагностический поиск, совершенствование скрининговых онкологических программ, а также адекватный уровень онкологической настороженности среди врачей первичного звена являются условиями, необходимыми для контроля ПМЗО. Психологическая работа с пациентом, усиление его приверженности к терапии и выполнению врачебных рекомендаций относительно сроков наблюдения, а также диспансерное наблюдение – неотъемлемые части совершенствования онкологической помощи. Результатом выполнения данных условий является своевременная диагностика метастазирования, а также развития нового онкологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Billroth T. Die allgemeine Chirurgie, Pathologie und Therapie. Berlin, 1889. 908 p.
2. Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumours. Am. J. Cancer. 1932; 16: 1358–414.
3. Zarshenas M.M., Mohammadi-Bardbori A. A medieval description of metastatic breast cancer; from Avicenna's view point. Breast. 2017; 31: 20–1. doi: 10.1016/j.breast.2016.10.019.
4. Willis R.A. Pathology of Tumors. London: Butterworth & Co, 1967.
5. Matsuo K., Blake E.A., Machida H., Mandelbaum R.S., Roman L.D., Wright J.D. Incidences and risk factors of metachronous vulvar, vaginal, and anal cancers after cervical cancer diagnosis. Gynecol Oncol. 2018; 150(3): 501–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.016.
6. Jayasekara H., Reece J.C., Buchanan D.D., Rosty C., Dashti S.G., Ait Ouakrim D., Winship I.M., Macrae F.A., Boussioutas A., Giles G.G., Ahnen D.J., Lowery J., Casey G., Haile R.W., Gallinger S., Le Marchand L., Newcomb P.A., Lindor N.M., Hopper J.L., Parry S., Jenkins M.A., Win A.K. Risk factors for metachronous colorectal cancer following a primary colorectal cancer: A prospective cohort study. Int J Cancer. 2016; 139(5): 1081–90. doi: 10.1002/ijc.30153.
7. Donin N., Filson C., Drakaki A., Tan H.J., Castillo A., Kwan L., Litwin M., Charnie K. Risk of second primary malignancies among cancer survivors in the United States, 1992 through 2008. Cancer. 2016; 122(19): 3075–86. doi: 10.1002/encr.30164.
8. Li R., Zhang Y., Ma B., Tan K., Lynn H.S., Wu Z. Survival analysis of second primary malignancies after cervical cancer using a competing risk model: implications for prevention and surveillance. Ann Transl Med. 2021; 9(3): 239. doi: 10.21037/atm-20-2003.
9. Finkelstein D.M., Horick N.K., Ramchandani R., Boyd K.L., Rana H.Q., Bychkovsky B.L. Are rare cancer survivors at elevated risk of subsequent new cancers? BMC Cancer. 2019; 19(1): 166. doi: 10.1186/s12885-019-5358-1.
10. Feller A., Matthes K.L., Bordoni A., Bouchardy C., Bulliard J.L., Herrmann C., Konzelmann I., Maspoli M., Mousavi M., Rohrmann S., Staehelin K., Arndt V.; NICER Working Group. The relative risk of second primary cancers in Switzerland: a population-based retrospective cohort study. BMC Cancer. 2020; 20(1): 51. doi: 10.1186/s12885-019-6452-0.
11. Sato A., Matsubayashi K., Morishima T., Nakata K., Kawakami K., Miyashiro I. Increasing trends in the prevalence of prior cancer in newly diagnosed lung, stomach, colorectal, breast, cervical, and corpus uterine cancer patients: a population-based study. BMC Cancer. 2021; 21(1): 264. doi: 10.1186/s12885-021-08011-3.
12. Spratt J.S. Jr, Hoag M.G. Incidence of multiple primary cancers per man-year of follow up: 20-year review from the Ellis Fischel State Cancer Hospital. Ann Surg. 1966; 164(5): 775–84. doi: 10.1097/0000658-196611000-00001.
13. Panebianco V., Narumi Y., Altun E., Bochner B.H., Efstathiou J.A., Hafeez S., Huddart R., Kennish S., Lerner S., Montironi R., Muglia V.F., Salomon G., Thomas S., Vargas H.A., Witjes J.A., Takeuchi M., Barentsz J., Catto J.W.F. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol. 2018; 74(3): 294–306. doi: 10.1016/j.eururo.2018.04.029.
14. Escorcia F.E., Steckler J.M., Abdel-Atti D., Price E.W., Carlin S.D., Scholz W.W., Lewis J.S., Houghton J.L. Tumor-Specific Zr-89 Immuno-PET Imaging in a Human Bladder Cancer Model. Mol Imaging Biol. 2018; 20(5): 808–15. doi: 10.1007/s11307-018-1177-z.
15. Kamps R., Brandão R.D., Bosch B.J., Paulussen A.D., Xanthoulea S., Blok M.J., Romano A. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. Int J Mol Sci. 2017; 18(2): 308. doi: 10.3390/ijms18020308.
16. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Паукер В., Сельчук В.Ю., Кузубская Т.П. Полинеоплазия органов женской репродуктивной системы и наследственность. Акушерство и гинекология. 2016; 9: 68–72. [Payanidi Yu.G., Zhordania K.I., Pauker V., Selchuk V.Yu., Kuzubskaya T.P. Polyneoplasia of the female reproductive system and heredity. Obstetrics and Gynecology. 2016; 9: 68–72. (in Russian)]. doi:10.18565/aig.2016.9.68-72.
17. Сельчук В.Ю., Кузубская Т.П., Белев Н.Ф. Первично-множественные злокачественные опухоли. Вестник ВОИЦ АМН СССР. 1990. 1: 28–31. [Selchuk V.Yu., Kuzubskaya T.P., Belev N.F. Primary-multiple malignant tumors. Bulletin of the All-Union Oncological Scientific Center of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1990. 1: 28–31. (in Russian)].
18. Schildkraut J.M., Risch N., Thompson W.D. Evaluating genetic association among ovarian, breast, and endometrial cancer: evidence for a breast/ovarian cancer relationship. Am J Hum Genet. 1989; 45(4): 521–9.
19. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman J.R., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez-Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N., Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res. 1998; 58(22): 5248–57.
20. Kim Y.B., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Shim C.S., Han H.S. Microsatellite Instability of Gastric and Colorectal Cancers as

a Predictor of Synchronous Gastric or Colorectal Neoplasms. Gut Liver. 2016; 10(2): 220–7. doi: 10.5009/gnl14310.

21. Pilié P.G., Johnson A.M., Hanson K.L., Dayno M.E., Kapron A.L., Stoffel E.M., Cooney K.A. Germline genetic variants in men with prostate cancer and one or more additional cancers. Cancer. 2017; 123(20): 3925–32. doi: 10.1002/cncr.30817.

22. Copur M.S., Manapuram S. Multiple Primary Tumors Over a Lifetime. Oncology (Williston Park). 2019; 33(7).

23. Анисанова Е.В., Колонтарев К.Б., Генс Г.П., Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Пушкар Д.Ю. Электрохимический лизис в терапии рака предстательной железы (экспериментальное исследование). Экспериментальная и клиническая урология 2020; (2): 58–66. [Anikanova E.V., Kolontarev K.B., Guens G.P., Prilepskaya E.A., Kovylyina M.V., Pushkar D.Yu. Electrochemicallysis in the therapy of prostate cancer (experimental study). Experimental and Clinical Urology 2020; (2): 58–66. (in Russian)]. doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-58-66.

24. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020; 70(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21590.

25. Lv M., Zhang X., Shen Y., Wang F., Yang J., Wang B., Chen Z., Li P., Zhang X., Li S., Yang J. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. Medicine (Baltimore). 2017; 96(17). doi: 10.1097/MD.00000000000006799.

26. Бехтерева С.А., Доможирова А.С., Аксенова И.А., Пищенко С.В. Первично-множественный рак яичников. Исследования и практика в медицине. 2018; 5s: 1–20. [Bekhtereva S.A., Domozhirova A.S., Akse-nova I.A., Pshichenko S.V. Primary-multiple ovarian cancer. Research'n Practical Medicine Journal. 2018; 5s: 1–20. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-51.

27. Zheng R., Li H., Ye Y., Guan L., Li H., Ye Z., Yuan G., Zhang X., Wang G., Cao M., Zhang R., Jiang B. Clinicopathological features and prognostic analysis of 77 patients with multiple primary cancers. J BUON. 2020; 25(4): 2110–6.

28. Papaconstantinou D., Tsilimigras D.I., Moris D., Michalinos A., Mastoraki A., Mpaili E., Hasemaki N., Bakopoulos A., Filippou D., Schizas D. Synchronous resection of esophageal cancer and other organ malignancies: A systematic review. World J Gastroenterol. 2019; 25(26): 3438–49. doi: 10.3748/wjg.v25.i26.3438.

29. Dosanjh M., Cirilli M., Myers S., Navin S. Medical Applications at CERN and the ENLIGHT Network. Front Oncol. 2016; 6: 9. doi: 10.3389/fonc.2016.00009.

30. Zuppone S., Bresolin A., Spinelli A.E., Fallara G., Lucianò R., Scarfò F., Benigni F., Di Muzio N., Fiorino C., Briganti A., Salonia A., Montorsi F., Vago R., Cozzarini C. Pre-clinical Research on Bladder Toxicity After Radiotherapy for Pelvic Cancers: State-of-the Art and Challenges. Front Oncol. 2020; 10. doi: 10.3389/fonc.2020.527121.

31. Matta R., Chapple C.R., Fisch M., Heidenreich A., Herschorn S., Kodama R.T., Koontz B.F., Murphy D.G., Nguyen P.L., Nam R.K. Pelvic Complications After Prostate Cancer Radiation Therapy and Their Management: An International Collaborative Narrative Review. Eur Urol. 2019; 75(3): 464–76. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.003.

32. Kurose H., Ueda K., Nakiri M., Matsuo M., Suekane S., Igawa T. Synchronous primary triple urogenital malignant tumors of kidney, prostate and bladder. Urol Case Rep. 2020; 33. doi: 10.1016/j.eurcr.2020.101277.

33. Corvino A., Setola S.V., Sandomenico F., Corvino F., Catalano O. Synchronous tumours detected during cancer patient staging: prevalence and patterns of occurrence in multidetector computed tomography. Pol J Radiol. 2020; 85: 261–70. doi: 10.5114/pjr.2020.95781.

34. Godara A., Kumar A., Miller K.B., Saif M.W. Myelodysplastic Syndrome in Patients with Gastro-Pancreatic Malignancies: A Case Series and Review of Literature. Cancer Med J. 2021; 4(2): 52–9.

35. Kim Y.I., Park J.Y., Kim B.J., Hwang H.W., Hong S.A., Kim J.G. Risk of metachronous gastric neoplasm occurrence during intermediate-term follow-up period after endoscopic submucosal dissection for gastric dysplasia. Sci Rep. 2020; 10(1): 6747. doi: 10.1038/s41598-020-63722-0.

36. Inaba S., Hirayama H., Nagata C., Kurisu Y., Takatsuka N., Kawakami N., Shimizu H. Evaluation of a screening program on reduction of gastric cancer mortality in Japan: preliminary results from a cohort study. Prev Med. 1999; 29(2): 102–6. doi: 10.1006/pmed.1999.0507.

37. Abe S., Oda I., Minagawa T., Sekiguchi M., Nonaka S., Suzuki H., Yoshinaga S., Bhatt A., Saito Y. Metachronous Gastric Cancer Following Curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. Clin Endosc. 2018; 51(3): 253–9. doi: 10.5946/ce.2017.104.

38. Tae C.H., Shim K.N., Kim B.W., Kim J.H., Hong S.J., Baik G.H., Song H.J., Kim Y.S., Jang S.H., Jung H.K. Comparison of subjective quality of life after endoscopic submucosal resection or surgery for early gastric cancer. Sci Rep. 2020; 10(1). doi: 10.1038/s41598-020-62854-7.

39. Hahn K.Y., Park J.C., Kim E.H., Shin S., Park C.H., Chung H., Shin S.K., Lee S.K., Lee Y.C. Incidence and impact of scheduled endoscopic surveillance on recurrence after curative endoscopic resection for early gastric cancer. Gastrointest Endosc. 2016; 84(4): 628–38. doi: 10.1016/j.gie.2016.03.1404.

40. Kim J.L., Kim S.G., Kim J., Park J.Y., Yang H.J., Kim H.J., Chung H. Clinical Outcomes of Metachronous Gastric Cancer after Endoscopic Resection for Early Gastric Cancer. Gut Liver. 2020; 14(2): 190–8. doi: 10.5009/gnl18575.

41. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: some industrial chemicals. Lyon, 15–22 February 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994; 60: 1–560.

42. Casuscelli J., Becerra M.F., Seier K., Manley B.J., Benfante N., Redzematovic A., Stief C.G., Hsieh J.J., Tickoo S.K., Reuter V.E., Coleman J.A., Russo P., Ostrovnya I., Hakimi A.A. Chromophobe Renal Cell Carcinoma: Results From a Large Single-Institution Series. Clin Genitourin Cancer. 2019; 17(5): 373–9. doi: 10.1016/j.clgc.2019.06.011.

43. Yang F., Zhao Z.C., Hu A.J., Sun P.F., Zhang B., Yu M.C., Wang J. Synchronous sporadic bilateral multiple chromophobe renal cell carcinoma accompanied by a clear cell carcinoma and a cyst: A case report. World J Clin Cases. 2020; 8(14): 3064–73. doi: 10.12998/wjcc.v8.i14.3064.

44. Badowska-Kozakiewicz A.M., Budzik M.P., Koczkodaj P., Przybylski J. Selected tumor markers in the routine diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. Arch Med Sci. 2016; 12(4): 856–63. doi: 10.5114/aoms.2015.51188.

45. Kenigsberg A.P., Meng X., Ghandour R., Margulis V. Oncologic outcomes of radical nephroureterectomy (RNU). Transl Androl Urol. 2020; 9(4): 1841–52. doi: 10.21037/tau.2019.12.29.

46. Yang H.Y., Yang C.C., Wu C.Y., Wang L.J., Lu K.L. Aristolochic Acid and Immunotherapy for Urothelial Carcinoma: Directions for unmet Needs. Int J Mol Sci. 2019; 20(13): 3162. doi: 10.3390/ijms20133162.

47. Wu K., Liang J., Lu Y. Risk factors and survival outcomes of metachronous contralateral upper tract urothelial carcinoma. Sci Rep. 2020; 10(1). doi: 10.1038/s41598-020-73699-5.

Поступила/Received 30.05.2021
Одобрена после рецензирования/Revised 21.09.2021
Принята к публикации/Accepted 12.10.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хланта Даяна Арсеновна, ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2672-8124. ORCID: 0000-0002-9106-5277.

Генс Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 3867-9491. Author ID (Scopus): 26537295500. ORCID: 0000-0001-8708-2712.

ВКЛАД АВТОРОВ

Хланта Даяна Арсеновна: получение и анализ данных, составление черновика рукописи, подготовка иллюстраций, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Генс Елена Петровна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Daiana A. Khlanta, MD, Resident of the Department of Oncology and Radiation Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9106-5277.

Gelena P. Gens, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 26537295500. ORCID: 0000-0001-8708-2712.

AUTHOR CONTRIBUTION

Daiana A. Khlanta: data acquisition and analysis, drafting of the manuscript, preparation of illustrations, final approval of the published version of the manuscript.

Gelena P. Gens: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.