

# Первично-множественный рак переходноклеточного эпителия: диагностика и особенности течения заболевания

**А.А. Теплов<sup>1</sup>, А.А. Грицкевич<sup>1</sup>, Ю.А. Степанова<sup>1</sup>, И.В. Мирошкина<sup>1</sup>, С.С. Пьяникин<sup>1</sup>, С.А. Дунаев<sup>2</sup>, А.Г. Аревин<sup>1</sup>, М.В. Морозова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Грозный, Россия

## Сведения об авторах:

Теплов А.А. – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: a.a.teplov@yandex.com

Теплов А.А. – Dr. Sc., professor, Deputy Director of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: a.a.teplov@yandex.com

Грицкевич А.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: grekaa@mail.ru

Gritskovich A.A. – PhD, the senior research of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: grekaa@mail.ru

Степанова Ю.А. – д.м.н., старший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: stepanovaia@mail.ru

Stepanova Y.A. – Dr. Sc., the senior research of radiology methods of diagnostics and treatment department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: stepanovaia@mail.ru

Мирошкина И.В. – младший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: Homa0308@gmail.com

Miroshkina I.V. – junior researcher of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: Homa0308@gmail.com

Пьяникин С.С. – младший научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: sergey.altoshkandy@gmail.com

Pyanikin S.S. – junior researcher of the Urology department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: sergey.altoshkandy@gmail.com

Дунаев С.А. – ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», г. Грозный; e-mail: Dunaev.1974@inbox.ru

Dunaev S.A. – assistant of the Faculty Surgery Department of Chechen State University, Grozny; e-mail: Dunaev.1974@inbox.ru

Аревин А.Г. – ординатор по специальности «хирургия» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: arevin1@yandex.ru

Arevin A.G. – resident in the specialty of "surgery" of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: arevin1@yandex.ru

Морозова М.В. – аспирант отделения ультразвуковых методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва; e-mail: marmuhka87@rambler.ru

Morozova M.V. – graduate student of ultrasound diagnostics department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; e-mail: marmuhka87@rambler.ru

**У**ротелий – высокоспецифическая эпителиальная оболочка мочевого тракта, которая покрывает почечную лоханку, мочеточники, мочевой пузырь и мочеиспускательный канал. Злокачественная трансформация уротелия приводит к развитию уротелиальной карциномы [1]. Уротелиальный рак занимает 4 место по распространенности злокачественных опухолей после рака предстательной железы (или молочных желез), легкого и колоректального рака [2]. Данный вид опухоли может возникать как в нижних мочевыводящих путях (мочевой пузырь или уретра), так и в верхних (чашечно-лоханочная система почки или мочеточник). Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 90-95% среди всех случаев уротелиального рака. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (УРВМП) встречается довольно редко и составляет 5-10%

от всех случаев уротелиального рака [3].

Современная концепция факторов риска развития уротелиального рака пересмотрена по сравнению с прошлыми годами. Пол больного больше не считается независимым прогностическим фактором, влияющим на смертность. Пожилой возраст после хирургического лечения является независимым фактором снижения опухолево-специфической выживаемости. Несмотря на связь с выживаемостью, возраст не должен препятствовать потенциально радикальному подходу в лечении [4].

Исходное расположение уротелиальной карциномы мочеточников является прогностическим фактором в некоторых исследованиях. Пациенты с опухолями мочеточника и/или мультифокальными опухолями мочевого пузыря обладают худшим прогнозом, чем при единичных опухолях мочевого пу-

зья [5,6]. Курение при раке мочеточника увеличивает риск рецидива заболевания и смертности после нефуретерэктомии, а также частоту рецидивов в мочевом пузыре [7].

Уротелиальная карцинома представляет собой злокачественное заболевание, возникающее в различных органах мочевыводящего тракта, имеющих подобную выстилку. Исследования L. Izquierdo с соавт., показали, что у 2-4% пациентов с РМП также диагностируется рак УРВМП [8].

Вследствие значительно более частой встречаемости РМП патогенез его развития изучен более тщательно. Процесс злокачественной трансформации уротелия происходит при нарушении молекулярных взаимодействий, регулирующих клеточный гомеостаз. В настоящее время выделено несколько ключевых молекул и путей, которые вовлечены в регуляцию важнейших

клеточных процессов, а также в онкогенез и прогрессирование РМП. К таковым относятся регуляция клеточного цикла, апоптоз, рост клеток, опухолевый ангиогенез и инвазия. Ключевые молекулярные маркеры являются важными показателями исхода заболевания и чувствительности к проводимому лечению [9-11].

Следует отметить, что авторы, изучающие патогенез развития уротелиального рака различной локализации, пришли к выводу, что, хотя опухоли мочевого пузыря и верхних мочевыводящих путей исходят из одной ткани уротелия, однако они имеют различные биологические и поведенческие особенности [12,13]. Существует несоответствие и в течении заболевания – так, 55-85% опухолей мочевого пузыря неинвазивны при выявлении, а более 60% опухолей верхних мочевыводящих путей являются инвазивными [3,14-17].

Сходства этих опухолей позволяют использовать при их диагностике одни и те же методы исследования. А различия делают необходимым отдельно рассматривать методы лечения и прогноз заболевания [18-20].

Представляем редкое клиническое наблюдение диагностики и лечения на протяжении 4-х лет метастазного уротелиального рака мочевого пузыря и обоих мочеточников.

#### Клиническое наблюдение.

Пациентка Г., 45 лет, проходила лечение в отделении урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в период с 2013 по 2017 гг. с диагнозом: Первично-множественный метастазный рак: Рак мочевого пузыря I ст. pT1N0M0. ТУР мочевого пузыря (2) 2011-13 гг. Внутрипузырная химиотерапия Митомидином С 40 мг 4 курса. Резекция мочевого пузыря 2013 г. Вторично-сморщенный мочевой пузырь. Рецидив. Рак правого мочеточника I ст.

pT1N0M0. Рак левого мочеточника I ст. pT1N0M0.

Анамнез. В 2011 г. пациентка стала отмечать примесь крови в моче. Обратилась к урологу по месту жительства, произведена цистоскопия. При ревизии выявлены папиллярные экзофитные опухоли задней стенки мочевого пузыря. В отделении урологии Липецкого Онкологического диспансера неоднократно выполнялись трансуретральные резекции (ТУР) мочевого пузыря (август 2011 г., март 2012 г.), проводили внутривезикулярную химиотерапию Митомидином (4 курса по 40 мг). В апреле 2013 г., по поводу рецидива произведена открытая резекция мочевого пузыря. Послеоперационный период осложнился формированием мочевого свища передней брюшной стенки. 08.04.2013 г. произведена ревизия мочевого пузыря, биопсия мочевого пузыря, иссечение свища.

В июне 2013 г. пациентка обратилась за консультацией в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». Пациентка была госпитализирована для дообследования и лечения.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и малого таза (05.06.13): изменения стенки мочевого пузыря (в области дна мочевого пузыря два мягкотканых образования размером 8-9 мм, окруженные зоной инфильтрации), нельзя исключить продолженный рост, папиллярные опухоли средней трети правого мочеточника (просвет мочеточника на краниальных сканах 8,4 мм, далее просвет постепенно суживается и на протяжении дистальных 3 см просвет мочеточника не прослеживается), пиелоэктазия с обеих сторон (рис. 1).

29.08.13 г. больной выполнена следующая операция: радикальная цистэктомия, резекция правого мочеточника, резекция левого мочеточника, экстирпация матки с придатками с резекцией передней стенки влагалища, расширенная тазовая

лимфаденэктомия, пластика мочевого пузыря изолированным сегментом подвздошной кишки с формированием уростомы на передней брюшной стенке по Бриккеру, дренирование полости малого таза.

Интраоперационно: выделены наружные подвздошные артерия и вена справа и слева, развилка подвздошных сосудов удалены клетчатка и лимфоузлы окружающие данные сосуды. Выделены, поочередно пересечены между зажимами и лигированы правые и левые маточные сосуды. Выделены правый и левый мочеточники из забрюшинной клетчатки на протяжении

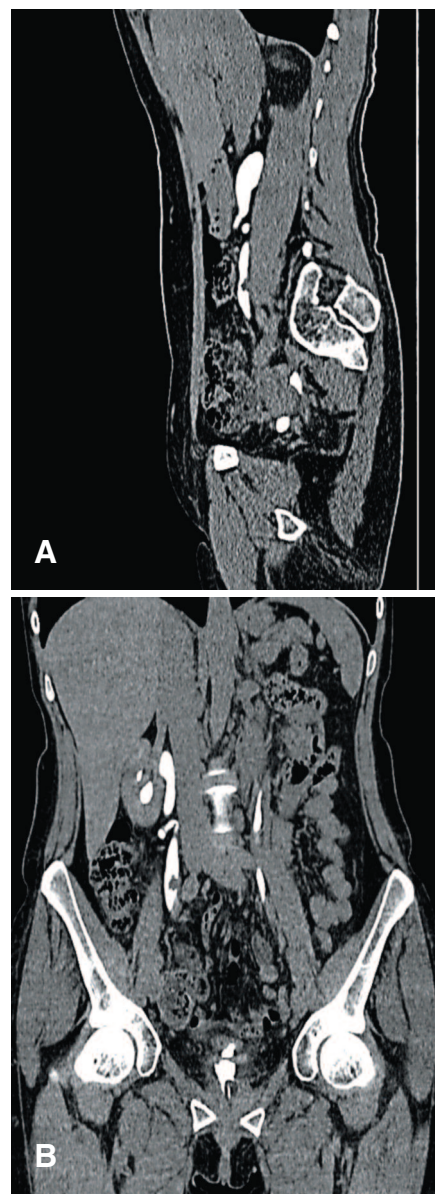


Рис. 1. МСКТ-изображения органов брюшной полости и малого таза (А – сагиттальный срез; Б - фронтальный срез). Опухоль средней трети правого мочеточника, мочевого пузыря

10 см (до терминальной линии таза) (рис. 2). Рассечена задняя стенка

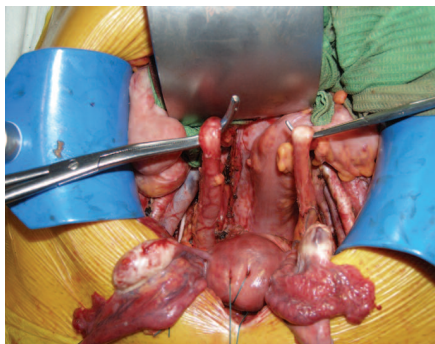


Рис. 2. Интраоперационное фото, область двусторонней подвздошно-обтураторной лимфаденэктомии, диссекция мочеточников

влагалища. Произведена ампутация матки с придатками, а также резекция передней стенки влагалища (рис. 3). Частично острым, частично тупым путем произведена мобили-

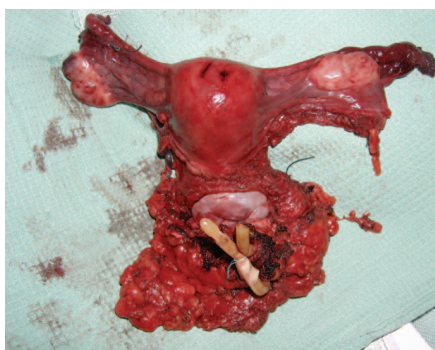


Рис. 3. Макропрепарат, мочевого пузыря, матка с придатками

зация мочевого пузыря. Пересечены и стентированы правый и левый мочеточники на уровне перехода тазовых отделов их в интрамуральные (рис. 4). Отмечается выражен-

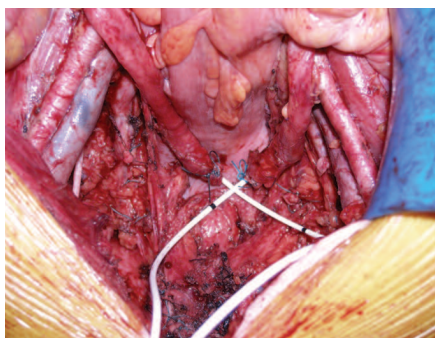


Рис. 4. Интраоперационное фото, стентированы правый и левый мочеточники

ная дилатация обоих мочеточников. При осмотре правого мочеточника определено, что опухолевый узел

располагается на уровне перехода верхней трети мочеточника в среднюю, что исключает возможность двусторонней уретерокутанеостомии (рис. 5). Принято решение о на-



Рис. 5. Интраоперационное фото, опухоль средней трети правого мочеточника

лаживании деривации мочи путем формирования кишечного кондуита (рис. 6). Произведено анастомозирование кондуита с правым мочеточником. При ревизии левого мочеточника пальпаторно определен опухолевый узел на расстоянии 1 см от его дистального конца. Произведена резекция левого мочеточника. Произведено анастомозирование кондуита с левым мочеточником.



Рис. 6. Интраоперационное фото, уростомы на передней брюшной стенке

Данные гистологического заключения: в стенке мочевого пузыря гнойно-некротическое воспаление, обильные микрогрануляции, среди которых множественные комплексы поверхностной уротелиальной карциномы G2 (pT1N0M0). В области прилегания мочевого пузыря к стенке влагалища – рубцовые изменения, хроническая воспалительная инфильтрация, неинвазивные сопочковые карциномы обоих мочеточников. В регионарных лимфа-

тических узлах – реактивная гиперплазия фолликулов.

В послеоперационном периоде проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме GP. Переносимость цитотоксической терапии удовлетворительная.

До декабря 2015 года больная не наблюдалась. При визите в НМИЦ хирургии выявлена обструкция обоих мочеточников в дистальных отделах с явлениями азотемии, в связи с чем больной установлены нефростомы с двух сторон. По данным дообследования проводилась дифференциальная диагностика между стриктурами уретерорезервуарных анастомозов

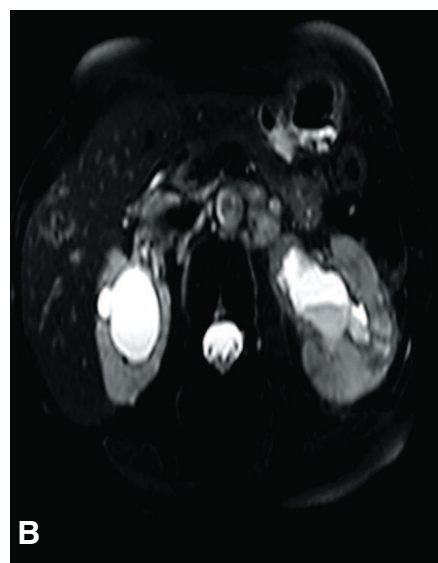


Рис. 7. МРТ-изображения органов брюшной полости и забрюшинного пространства (А - фронтальный срез, Б - поперечный срез). Продолженный рост по правому и левому мочеточникам

и многофокусными опухолевыми рецидивами мочеточников.

В апреле 2016 г. по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МСКТ определено прогрессирование заболевания в форме продолженного роста по мочеточникам (стенки мочеточников практически на всем протяжении муфтообразно утолщены вплоть до лоханочно-мочеточниковых сегментов (ЛМС)), а также развития лимфаденопатии (множественные ретроперитонеальные лимфатические узлы размером до 11 мм) (рис. 7).

Пациентка была третий раз госпитализирована и 11.04.2016 г. произведена операция в объеме: резекция лоханок обеих почек, экстирпация обоих мочеточников, илеум-кондуита, расширенная аортокавальная лимфаденэктомия, двухсторонняя ре-нефростомия.

Интраоперационно: мобилизован илеум-конduit с дистальными отрезками обоих мочеточников. Мочеточники на всем протяжении резко расширены до 2 см. Просвет их от лоханок до уретеро-неоцистоанастомозов заполнен рыхлыми массами множественных экзофитных уротелиальных опухолей. Мочеточники пересечены и перевязаны на уровне анастомозов. Мобилизован илеум-конduit. Дистальный отдел отсечен от кожи и мягких тканей передней брюшной стенки, выведен полностью в рану брюшной полости. Питающая ножка (брыжейка терминального отдела подвздошной кишки) пересечена, перевязана. Гетеротопический резервуар удален, отправлен на морфологическое исследование (рис. 8). Моче-



Рис. 8. Макропрепарат, резецированный гетеротопический резервуар

точник справа мобилизован с параретеральной клетчаткой до лоханки почки. Произведена экстирпация правого мочеточника (рис. 9).



Рис. 9. Макропрепарат, резецированный правый мочеточник

Выполнена резекция лоханки правой почки. В области ЛМС выполнена резекция двух экзофитных образований на широком основании до 3-4 см в диаметре. В полости резецированной лоханки дистальный конец нефростомической трубки. Слизистая лоханки отечна, инфильтрирована с множеством грануляционных разрастаний. Визуально: в полости лоханки множественные мелкие стелющиеся экзофитные разрастания. Лоханка справа ушита наглухо двухрядным моносиновым швом 4/0. Дренаж в правое брюшное пространство. Аналогичная манипуляция проведена в левом брюшном пространстве. Выполнена аортокавальная лимфаденэктомия. С левой стороны ситуация более драматична: лоханка с множественными стелющимися поверхностными экзофитными опухолями размерами от 5 до 15 мм в диаметре. Согласия на выполнение нефрэктомии в настоящее время у больной получено не было. Выполнено удаление рецидивов. После ушивания двухрядным швом лоханки левой почки зона шва дополнительно укрыта прядью паранефральной клетчатки.

По данным гистологического исследования определяется синхронный уротелиальный рак обоих мочеточников (G 2). Метастазов в 23 аортокавальных лимфоузлах не выявлено.

В декабре 2016 г. по данным МСКТ органов брюшной полости и

брюшного пространства отмечена отрицательная динамика заболевания в лоханках обеих почек (правая почка: в лоханке определяется множественные мягкотканые гиперваскулярные образования, размерами от 5 мм до 15 мм в диаметре, также утолщение стенки лоханки до 5 мм; левая почка: в лоханке определяется мягкотканое гиперваскулярное образование, размерами 20x15 мм), выраженное ухудшение перфузии паренхимы обеих почек, нарастание степени расширения чашечек средней и нижней группы (рис. 10).



Рис. 10. МСКТ-изображения органов брюшной полости и брюшного пространства (А - фронтальный срез; Б - сагиттальный срез). Продолженный рост в правой почке, нарастание степени расширения чашечек средней и нижней группы

Учитывая рецидив заболевания, при четвертой госпитализации 13.02.2017 г. в НМИЦ хирургии

им. А.В. Вишневого произведено хирургическое лечение в объёме: правосторонняя нефрэктомия, экстракорпоральная резекция левой почки с доудалением левой почки, формирование артериовенозной фистулы между левой плечевой артерией и левой медиальной подкожной веной.

При ревизии: правая почка увеличена в размерах до 20 см за счет гидронефротической трансформации. Из массивного инфильтрата выделена правая почечная вена и три почечных артерии. Произведена нефрэктомия справа с сохранением правого надпочечника (рис. 11). С учетом абсолютных показаний произведена попытка органосохраняющего лечения: левая почка на пересеченных сосудах перемещена в лоток со льдом, где произведена перфузия ее раствором кустодиола. После вскрытия паренхимы и собирательной системы очевидно, что функционально состоятельны не более 15% паренхимы почки. Остальные участки паренхимы вовлечены в опухолевый и рубцовый процесс. Культы сосудов почки лигированы. Левая почка удалена на морфологическое исследование.

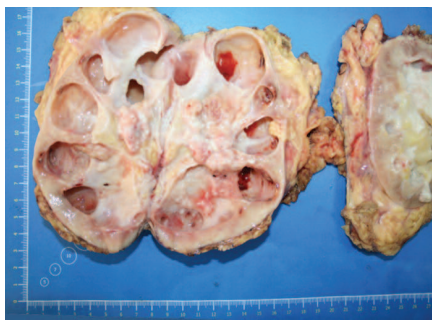


Рис. 11. Макропрепарат, удаленная правая почка

По данным гистологического исследования: синхронный многофокусный уротелиальный рак чашечно-лоханочной системы обеих почек (G-2): папиллярная уротелиальная карцинома с инвазией в основу слизистой оболочки лоханки правой почки и участком начала инвазии в ткань левой почки.

На фоне благополучного послеоперационного периода на 4-е

сутки в процессе сеанса программного гемодиализа развилось внутрибрюшное кровотечение. В экстренном порядке была выполнена операция: релапаротомия, ревизия брюшной полости, забрюшинного пространства, гемостаз, дренирование брюшной полости, забрюшинного пространства. Интраоперационно источником кровотечения являлись мягкие ткани обоих забрюшинных пространств. Возможно присутствовал факт гепарин-индуцированной коагулопатии. В дальнейшем гладкое течение послеоперационного периода. Также в послеоперационном периоде было проведено 2 сеанса гемодиализа: на седьмые и девятые сутки. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана из отделения под наблюдением нефролога.

В сентябре 2017 года при контрольном обследовании не выявлено признаков метастатического прогрессирования, пациентка в настоящее время получает программный гемодиализ. С больной обсуждаются сроки проведения трансплантации донорской почки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представлено клиническое наблюдение лечения пациентки метастатического уротелиального рака мочевого пузыря и обоих мочеточников. Несмотря на динамическое наблюдение за состоянием пациентки в соответствии с клиническими рекомендациями [3], опухоли последующих локализаций выявляли с достаточно большим объемом поражения. Однако при всех оперативных вмешательствах отсутствовал инвазивный рост уротелиальной карциномы как в мочевом пузыре, так и в верхних мочевыводящих путях. А также при таком длительном течении заболевания отсутствовала генерализация заболевания. Уротелиальная карцинома поражала весь уротелий в организме больной, но в пределах слизистой

оболочки. Данное клиническое наблюдение представляет торпидное течение уротелиальной карциномы, которое на протяжении многих лет не привело к генерализации опухолевого процесса.

В настоящее время МСКТ урография с серией изображений в экскреторной фазе (10-15 мин) после введения контрастной среды является стандартным методом визуализации для обнаружения уротелиального рака [20]. Большие сложности возникают при верификации поражения верхних мочевыводящих путей. Сообщалось, что чувствительность МСКТ к выявлению УРВМП составляет 67-100%, в то время как ее специфичность 93% – 99% [21, 22]. Однако точность МСКТ при верификации УРВМП ниже 59% – 88% [23, 24]. Магнитно-резонансная урография демонстрирует широкую изменчивость в отношении ее точности в постановке диагноза УРВМП, поэтому рекомендуется для тех пациентов, у которых имеются противопоказания к проведению МСКТ [18,20]. Непрерывно улучшающиеся методы визуализации обладают потенциалом для преодоления ограничений в диагностике и дифференциальной диагностике уротелиального рака, все большее применение находят такие методы, как эндолюминальное ультразвуковое исследование [25], оптическая когерентная томография [26], конфокальная лазерная эндомикроскопия [27], многопараметрическая МРТ [28], 11С choline PET/CT [29]. Однако, к сожалению, в настоящее время для клинического применения нет методов, которые могут обнаружить раннее системное распространение опухолевых клеток уротелия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При поставке диагноза РМП, а при постоянном его рецидивировании особенно, необходимо быть онконастороженным по отношению к

верхним мочевыводящим путям. Своевременное выявление мышечно-инвазивного и/или распространенного поверхностного уротели-

ального рака имеет решающее значение, поскольку задержка в диагностике и терапии может быть опасной для жизни больного. При ре-

цидивующем РМП надо проявлять онконастороженность в отношении верхних мочевыводящих путей. ■

**Ключевые слова:** уротелиальный рак, первично-множественный рак, верхние мочевыводящие пути, диагностика, лечение.

**Key words:** urothelial cancer, primary multiple cancer, upper urinary tract, diagnosis, treatment.

#### Резюме:

Уротелий – высокоспецифическая эпителиальная оболочка мочевого тракта, которая покрывает почечную лоханку, мочеточники, мочевой пузырь и мочеиспускательный канал. Злокачественная трансформация уротелия приводит к развитию уротелиальной карциномы. Уротелиальный рак занимает 4 место по распространенности злокачественных опухолей после рака предстательной железы (или молочных желез), легкого и колоректального рака. Данный вид опухоли может возникать как в нижних мочевыводящих путях (мочевой пузырь или уретра), так и в верхних (чашечно-лоханочная система почки или мочеточник). Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 90-95% среди всех случаев уротелиального рака. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (УРВМП) встречается довольно редко и составляет 5-10% от всех случаев уротелиального рака. Сходства этих опухолей позволяют использовать при их диагностике одни и те же методы исследования. А различия делают необходимым отдельно рассматривать методы лечения и прогноз заболевания. Представляем редкое клиническое наблюдение диагностики и лечения на протяжении 4-х лет метachронного уротелиального рака мочевого пузыря и обоих мочеточников. Пациентка Г., 45 лет, проходила лечение в отделении урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в период с 2013 по 2017 гг. с диагнозом: Первично-множественный метachронный рак: Рак мочевого пузыря I ст. pT1N0M0. ТУР мочевого пузыря (2) 2011-13 гг. Внутрипузырная химиотерапия Митомycinом С 40 мг 4 курса. Резекция мочевого пузыря в 2013 г. Вторично-сморщенный мочевой пузырь. Рецидив. Рак правого мочеточника I ст. pT1N0M0. Рак левого мочеточника I ст. pT1N0M0. В 2011 г. пациентка стала отмечать примесь крови в моче. Обратилась к урологу по месту жительства, произведена цистоскопия. При ревизии выявлены папиллярные экзофитные опухоли задней стенки мочевого пузыря. В отделении урологии Липецкого Онкологического диспансера неоднократно выполнялись трансуретральные резекции (ТУР) мочевого пузыря (август 2011 г., март 2012 г.), проводились внутрипузырную химиотерапию Митомycinом (4 курса по 40 мг). В апреле 2013 г., по поводу рецидива произведена открытая резекция мочевого пузыря.

Послеоперационный период осложнился формированием мочевого свища передней брюшной стенки. 08.04.2013 г. произведена ревизия мочевого пузыря, биопсия мочевого пузыря, иссечение свища. При постановке диагноза РМП, а при постоянном его рецидивировании особенно, необходимо быть онконастороженным по отношению к верхним мочевыводящим путям. Своевременное выявление мышечно-инвазивного и/или распространенного поверхностного уротелиального рака имеет решающее значение, поскольку задержка в диагностике и терапии может быть опасной для жизни больного. При рецидивующем РМП надо проявлять онконастороженность в отношении верхних мочевыводящих путей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Primary-multiple cancer of transitional epithelium: diagnostics and peculiarities of the disease

A.A. Teplov, A.A. Gritskovich, Yu.A. Stepanova, I.V. Miroshkina, S.S. Pyanikin, S.A. Dunaev, A.G. Arevin, M.V. Morozova

Urothelium is a highly specific epithelial membrane of the urinary tract that covers the renal pelvis, ureters, bladder and urethra. Malignant transformation of urothelium leads to the development of urothelial carcinoma. Urothelial cancer ranks 4th in the prevalence of malignant tumors after prostate cancer (or breast), lung and colorectal cancer. This type of tumor can occur in the lower urinary tract (bladder or urethra), and in the upper (Cup-pelvic system of the kidney or ureter). Bladder cancer is 90-95% of all cases of urothelial cancer. Urothelial cancer of the upper urinary tract is quite rare and accounts for 5-10% of all cases of urothelial cancer. The similarities of these tumors can be used in their diagnosis of the same research methods. And the differences make it necessary to consider separately the methods of treatment and prognosis of the disease [18]. We present a rare clinical case of diagnosis and treatment for 4 years of metachronous urothelial bladder cancer and both ureters. The patient G., 45 years old, was treated in the Department of urology of the national medical research center of surgery. A.V. Vishnevsky" Ministry of health of in the period from 2013 to 2017 with a diagnosis: Metachronous multiple primary cancer: bladder Cancer III. pT1N0M0. Transurethral resection of the bladder (2) 2011-13. Intravesical chemotherapy with Mitomycin 40 mg 4 course. Resection of the bladder 2013. Second-wrinkled bladder. Relapse. Cancer of the right ureter I art. pt1n0m0. Cancer of the left ureter I art. pt1n0m0. In 2011, the patient began to observe an admixture of blood in the urine. Turned to the urologist at the place of residence, cystoscopy was performed. The audit revealed papillary exophytic tumors of the posterior bladder wall. In the Department of urology of the Lipetsk Oncology center, transurethral resections of the bladder were repeatedly performed (August 2011, March 2012), intravesical chemotherapy with Mitomycin (4 courses of 40 mg). In April 2013, on the occasion of the recurrence produced by open resection of the bladder. The postoperative period was complicated by the formation of the urinary fistula of the anterior abdominal wall. 08.04.2013 g. made an audit of the bladder, bladder biopsy, excision of the fistula. Upon delivery of the diagnosis bladder cancer, and with constant recurrence especially, you must be unconstrained in relation to the upper urinary tract. Timely detection of muscle-invasive and / or common superficial urothelial cancer is crucial, as delay in diagnosis and therapy can be life-threatening. With recurrent bladder cancer, it is necessary to be wary cancerin relation to the upper urinary tract.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000;164(5):1523-5. doi: 10.1016/S0022-5347(05)67019-X
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1): 5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
- Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В., Носов Д.А., Хмелевский Е.В., Черняев В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с опухолями верхних мочевыводящих путей. М., 2014; 13 с.
- Клинические рекомендации Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017; 22 с.
- Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, Droller M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010;105(12):1672-1677. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.09072.x.
- Chromecki TF, Ehdaie B, Novara G, Pummer K, Zigeuner R, Seitz C, et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World J Urol* 2011;29(4):473-480. doi: 10.1007/s00345-011-0677-0.
- Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Lee RK, Elghouayel M, Ficarra V, et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2014; 114: 56-61. doi: 10.1111/bju.12400
- Izquierdo L, Truán D, Alvarez-Vijande R, Alcaraz A. Large series of 114 cases with long term follow-up of upper urinary tract urothelial tumors. *Actas Urol Esp* 2010;34: 232-237. doi: 10.1016/j.acuro.2009.11.004.
- Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol* 2011;60(6):1258-65. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.049.
- Yafi FA, Novara G, Shariat SF, Gupta A, Matsumoto K, Walton TJ, et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int* 2012;110(2 Pt 2):E7-13. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10792.x.
- Simsir A, Sarsik B, Cureklibatir I, Sen S, Gunaydin G, Cal C. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. *Int Urol Nephrol* 2011;43(4):1039-1045. doi: 10.1007/s11255-011-9915-z
- Hanahan D, Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100: 57-70.
- Mitra AP, Lin H, Cote RJ, Datar RH. Biomarker profiling for cancer diagnosis. Prognosis and therapeutic management. *Nat Med J India* 2005;18(6):304-312.
- Roupret M, Catto J, Coulet F, Azzouzi A-R, Amira N, Karmouni T, et al. Microsatellite instability as indicator of MSH2 gene mutation in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Med Genet* 2004;41:e91. doi: 10.1136/jmg.2003.017871
- Catto JW, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M, et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol* 2007;177:1715-1720. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.030
- Foresman WH, Messing EM. Bladder cancer: natural history, tumor markers, and early detection strategies. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 299-306.
- Baylin S.B., Ohm J.E. Epigenetic gene silencing in cancer – a mechanism for early oncogenic pathway addiction *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 107-116. doi: 10.1038/nrc1799
- Jacobs LB, Lee TC, Montie JE. Bladder cancer in 2010: how far have we come? *CA Cancer J Clin* 2010;60:244-272. doi: 10.3322/caac.20077.
- Szarvas T, Módos O, Horváth A, Nyirády P. Why are upper tract urothelial carcinoma two different diseases? *Transl Androl Urol* 2016;5(5): 636-647. doi: 10.21037/tau.2016.03.23
- Roupret M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. *Eur Urol* 2015; 68: 868-879. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.044
- Wang LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen HW. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010;183:48-55. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.144
- Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, Sato K, Horiguchi Y, Nishiwaki Y, et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Am J Roentgenol* 2011;196:1102-1109. doi: 10.2214/AJR.10.5249
- Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Resnick M.I. Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2000;56:930-934.
- Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, Quehenberger F, Tillich M. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 2006;16:1244-1252. doi: 10.1007/s00330-005-0078-0
- Matin SF, Kamat AM, Grossman HB. High-frequency endoluminal ultrasonography as an aid to the staging of upper tract urothelial carcinoma: imaging findings and pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2010;29:1277-1284.
- Bus MT, de Bruin DM, Faber DJ, Kamphuis GM, Zondervan PJ, Laguna Pes MP, et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. *J Endourol* 2015;29:113-123. doi: 10.1089/end.2014.0551
- Bui D, Mach KE, Zlatev DV, Rouse RV, Leppert JT, Liao JC. A pilot study of in vivo confocal laser endomicroscopy of upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol* 2015;29:1418-1423. doi: 10.1089/end.2015.0523
- Yoshida S, Kobayashi S, Koga F, Ishioka J, Ishii C, Tanaka H, et al. Apparent diffusion coefficient as a prognostic biomarker of upper urinary tract cancer: a preliminary report. *Eur Radiol* 2013;23:2206-2214. doi: 10.1007/s00330-013-2805-2
- Sassa N, Kato K, Abe S, Iwano S, Ito S, Ikeda M, et al. Evaluation of 11C-choline PET/CT for primary diagnosis and staging of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2232-2241. doi: 10.1007/s00259-014-2871-y

## REFERENCES (9-11, 35)

- Volkova M.I., Matveyev V.B., Medvedev S.V., Nosov D.A., Khmelevskiy Ye.V., Chernyayev V.A. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh s opukholyami verkhnikh mochevyvodyashchikh putey. M., 2014; 13 s. (In Russian)
- Klinicheskiye rekomendatsii Urotelial'nyy rak verkhnikh mochevyvodyashchikh putey. M.: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, 2017; 22 s (In Russian)