

К вопросу о месте первично-множественного рака в онкоурологии

В.И. Широкопад, Д.Г. Лупашко, Л.В. Доронин

ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, пос. Истра, 27

Контакты: Валерий Иванович Широкопад Shirokorad@bk.ru

Введение. Статистический учет первично-множественного рака в России ведется относительно недавно, данные литературы также немногочисленны. Первично-множественные злокачественные новообразования – полинеоплазии онкоурологических локализаций – освещены в литературе в еще меньшей степени. Проблема полинеоплазий с каждым годом становится все более актуальной.

Цель исследования – ретроспективно изучить статистические данные о первично-множественном раке в онкоурологии на примере работы одного отделения.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные историй болезни пациентов, получавших лечение в период с 1997 по 2020 г. в отделениях онкоурологии организаций, в которых работали авторы: Омского областного онкологического диспансера (1997–2005 гг.), Онкологического клинического диспансера № 1 г. Москвы (2003–2005 гг.), Московской городской онкологической больницы № 62 (2005–2020 гг.).

Результаты. За анализируемый период осуществлено 23 299 госпитализаций, в том числе неоднократных, у 19 040 больных. При погодовой обработке данных выявлены 1817 больных полинеоплазиями, среди них 1508 пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями, одна и/или более локализация которых была онкоурологическая патология. Лидирующими нозологиями стали рак мочевого пузыря ($n = 631$), рак почки ($n = 618$), рак предстательной железы ($n = 614$). У достаточно большого числа больных ($n = 125$; 8,29 %) имелись полинеоплазии с включением 3 и более онкоурологических локализаций. Опухоли верхних мочевыводящих путей встретились у 78 пациентов, яичка – у 36, полового члена – у 22, надпочечника – у 10, уретры – у 4. Женщин было 28,05 % ($n = 423$), мужчин – почти 72 % ($n = 1085$). Такое распределение больных по полу связано с тем, что онкоурология включает опухоли как мочевыводящих путей, так и мужской половой сферы.

Заключение. На сегодня остаются открытыми вопросы терминологии: «первичная множественность», «мультилокулярность», «билатеральность» и «смешанность при опухолях». Отсутствует четкая грань между имплантационными метастазами и первичной множественностью при опухолях верхних мочевыводящих путей и мочевого пузыря, метастатичностью или билатеральностью при двухсторонних опухолях почек при одинаковой морфологии и т. д.

Ключевые слова: первично-множественный рак, полинеоплазия, рак предстательной железы, рак почки, рак мочевого пузыря

Для цитирования: Широкопад В.И., Лупашко Д.Г., Доронин Л.В. К вопросу о месте первично-множественного рака в онкоурологии. Онкоурология 2023;19(2):127–32. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-127-132

The place of multiple primary cancers in urologic oncology

V.I. Shirokorad, D.G. Lupashko, L.V. Doronin

Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Valeriy Ivanovich Shirokorad Shirokorad@bk.ru

Background. In Russia, statistical record of multiple primary cancers has been implemented only recently, and there are few scientific publications. Multiple primary malignant neoplasms of the urologic locations are described even less in literature. The problem of multiple tumors becomes more pressing with each passing year.

Aim. To perform retrospective study of statistical data on urologic multiple primary cancer from one department.

Materials and methods. An analysis of retrospective data from medical histories of patients who received treatment between 1997 and 2020 in urologic oncology departments where the authors worked: Omsk Regional Oncological Dispensary (1997–2005), Moscow Oncology Clinical Hospital No. 1 (2003–2005), Moscow City Oncology Hospital No. 62 was performed.

Results. During the analyzed period, 23,299 hospitalizations including repeated were registered for 19,040 patients. Year-by-year data analysis showed 1,817 patients with multiple tumors, among them 1,508 patients with multiple primary malignant tumors, one and/or more of which were urologic pathology. The most common diseases were bladder cancer ($n = 631$), renal cancer ($n = 618$), prostate cancer ($n = 614$). A significant number of patients ($n = 125$; 8.29 %) had multiple tumors in 3 or more urologic locations. Tumors of the upper urinary tract were observed in 78 patients, testicle – in 36, penis – in 22, adrenal gland – in 10, urethra – in 4. Women comprised 28.05 % ($n = 423$) of the patients, men – almost 72 % ($n = 1,085$). This patient distribution by sex reflects the fact that urologic oncology includes both tumors of the urinary tract and male sex organs.

Conclusion. Currently, the questions of terminology of multiple primary tumors remain open: multiple primary, multilocular, bilateral tumors, and mixed tumors. There is a lack of understanding in definition of the border between implantation metastases and multiple primary tumors in upper tract urothelial carcinoma and bladder cancer, between metastatic or bilateral tumors in bilateral renal cell carcinoma of the same morphology, etc.

Keywords: multiple primary tumors, prostate cancer, renal cancer, bladder cancer

For citation: Shirokorad V.I., Lupashko D.G., Doronin L.V. The place of multiple primary cancers in urologic oncology. *Onkourlogiya = Cancer Urology* 2023;19(2):127–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-127-132

Введение

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗНО) – одновременное или поочередное образование очагов злокачественного роста, которые развиваются самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов.

Общепринятые характеристики полинеоплазий:

- биологический потенциал может быть различным или одинаковым (злокачественные, доброкачественные или их комбинации);
- гистогенез может быть различным или одинаковым по тканевому происхождению;
- при морфологическом исследовании может отмечаться различное или одинаковое гистологическое строение;
- локализация может быть в одной системе (или парных органах), разных органах одной системы либо в разных органах различных систем;
- возможность рецидива, местного распространения и/или метастаза исключена [1, 2].

Различают полинеоплазии:

- синхронные, выявленные одновременно (большинство авторов к синхронным относят новообразования, развившиеся одновременно или с интервалом не более 6 мес). Они составляют 20,0–58,7 %;
- метакронные, выявленные через определенный временной интервал (более 6 мес).

Понятия синхронного и метакронного рака являются условными [3–5].

Частота первичных злокачественных новообразований (ЗНО) в мире в зависимости от конкретной нозологии колеблется от 2,4 до 17 % [6].

В среднем у 1 из 110 больных со ЗНО развивается новая опухоль, независимая от первой.

У больных с первично-множественным раком (ПМР) 2 опухоли диагностируются в 84,0–100 % случаев,

3 опухоли – в 9,9–16,0 %, 4 опухоли – в 1,62 %, 5 опухолей – в 0,095 % и 7 опухолей – в 0,095 % [7, 8].

В исследовании М. Lv и соавт. среди проанализированных случаев ПМЗНО самыми частыми типами опухолей являлись аденокарциномы (49,3 %), плоскоклеточный рак (26,1 %), злокачественное поражение гемопоэтической и лимфоидной тканей (8,1 %), переходо-клеточный рак (6,2 %). Среди пациентов с ПМЗНО женщин было 39,1 %, мужчин – 60,9 %. В группе синхронных опухолей наиболее часто встречались ЗНО пищеварительной (48,7 %), урогенитальной (21,8 %) и дыхательной (15,4 %) систем [9].

A. Feller и соавт. продемонстрировали существенную вариацию риска развития второй опухоли в зависимости от типа первичной опухоли. Наибольшая вероятность второй опухоли наблюдалась при раке полости рта, глотки, гортани, пищевода, легкого и лимфоме Ходжкина [10].

R. Zheng и соавт. отметили, что чаще всего ПМЗНО связаны с колоректальным раком. Кроме этого, авторы сделали вывод, что пациенты с метакронным раком чаще имеют более благоприятный прогноз по сравнению с больными с синхронными полинеоплазиями [11].

Кроме колоректального рака, наиболее изучена среди ПМР маммогинекологическая группа ЗНО, при которых доказанным считается факт значимости наследственных онкологических синдромов. BRCA1/2-ассоциированные и dMMR-ассоциированные (синдром Линча) генетические мутации ведут к значительному увеличению частоты ПМР: рака молочной железы и женской половой системы.

Активное изучение ПМР у обеих групп пациентов обусловлено высокой заболеваемостью.

К сожалению, онкоурологические заболевания в плане первичной множественности менее изучены. Также в литературе не так много информации, представ-

ляющей статистику ПМР в онкоурологии. Поэтому мы хотели поделиться собственными ретроспективными данными.

Цель исследования – ретроспективно изучить статистические данные о ПМР в онкоурологии на примере работы одного отделения.

Статистика в России

В 2021 г. в России впервые было выявлено 580 415 случаев ЗНО различных локализаций, у 58 217 пациентов зарегистрирована первичная множественность опухолей, что составляет 10 % (рис. 1).

Из-за пандемии COVID-19 (прежде всего в 2020 г.) и ограничений, в том числе в сфере здравоохранения и, конечно, в онкологии, был отмечен некоторый спад онкологической заболеваемости. Это связано с меньшей обращаемостью здорового населения в медицинские учреждения для профилактических осмотров, а также с активным использованием диагностических служб на нужды пандемии (прежде всего лучевой диагностики и компьютерной томографии). Однако, если взглянуть на долю ПМР и заболеваемости за последние 6 лет, то налицо постоянный и неуклонный рост: с 7,5 % в 2016 г. до 10,03 % в 2021 г. То же самое наблюдалось и среди пациентов, состоящих на диспансерном учете: в 2021 г. ПМР был диагностирован у 6,0 % ($n = 236\ 857$) из 3 940 529 больных, в 2020 г. – у 5,9 % из 3 973 295, в 2019 г. – у 5,7 % из 3 928 338, в 2018 г. – у 5,4 %, в 2017 г. – у 5,3 %, в 2016 г. – у 4,7 % [12, 13].

Рост числа зарегистрированных случаев ПМР прежде всего связан:

- с увеличением онкологической выживаемости больных благодаря колоссальному развитию противоопухолевой лекарственной терапии, совершенствованию высокотехнологичной хирургической помощи и лучевого лечения (больные живут дольше, а значит, могут доживать до второй опухоли);

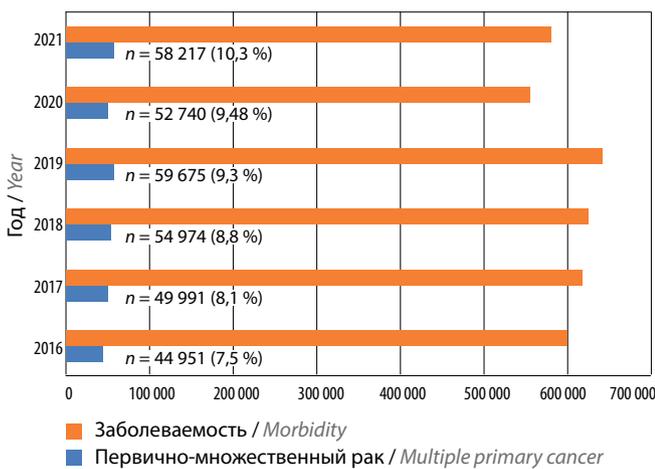


Рис. 1. Доля больных первично-множественным раком в России
Fig. 1. Percentage of patients with multiple primary cancers in Russia

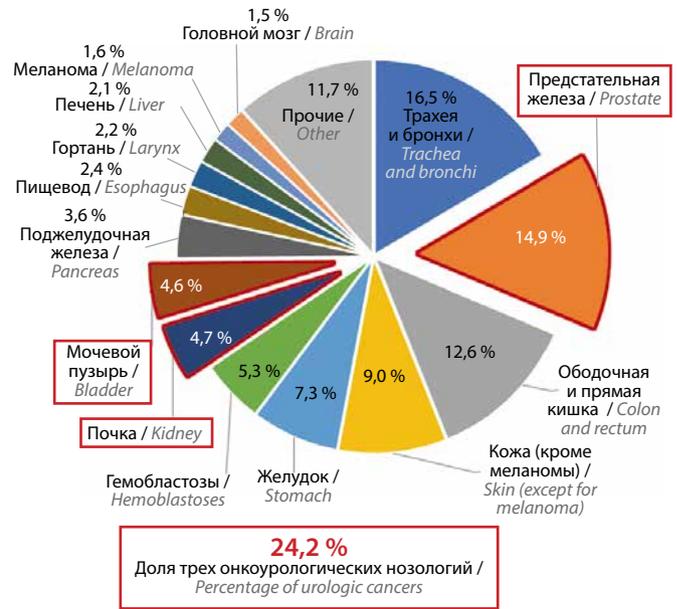


Рис. 2. Структура заболеваемости мужчин злокачественными новообразованиями в России в 2020 г. ($n = 256\ 069$)

Fig. 2. Distribution of malignant tumors among men in Russia in 2020 ($n = 256,069$)

- улучшением ранней диагностики благодаря профилактическим осмотрам и совершенствованию диагностической аппаратуры, квалификации врачей и, следовательно, с выявлением больных с ранними стадиями заболевания, имеющих более хорошие отдаленные результаты лечения.

Безусловно, количество случаев ПМР напрямую связано с заболеваемостью населения по нозологическим формам: пациенты с более распространенными ЗНО при хороших отдаленных результатах имеют и большее количество случаев ПМР в течение жизни. Поэтому более изученными в отношении ПМР являются рак молочной железы (1-е место по заболеваемости – 21,7 % среди женского населения), женской половой системы (рак тела матки – 8,0 %, рак шейки матки – 5,2 %, рак яичников – 4,4 %), колоректальный рак (12,6 % среди мужчин и 12,0 % среди женщин). Крупные исследования ведутся в изучении рака легкого, трахеи и бронхов (16,5 % среди мужчин и 4,0 % среди женщин) (рис. 2).

В онкоурологической практике в силу анатомо-физиологических особенностей мочевыводящих и половых органов у мужчин большую долю заболевших (более 2/3 пациентов) составляет мужское население: доля только 3 нозологий (рак предстательной железы, мочевого пузыря, почки) в 2020 г. составила 24,2 % (1/4 всех мужчин со ЗНО) (см. рис. 2). Этот показатель будет выше, если включить в статистику более редкие локализации, которые также становятся доступными. Поэтому актуальность онкоурологической специальности в изучении ПМР, особенно у мужчин, не вызывает сомнений (см. таблицу).

Статистика онкоурологических злокачественных новообразований в России в 2020 г.
Statistics of urologic malignant tumors in Russia in 2020

Злокачественное новообразование Malignant tumor	Мужчины Men		Женщины Women		Оба пола Both sexes	
	n	%	n	%	n	%
Все злокачественные новообразования All malignant tumors	256 069	100	299 967	100	556 036	100
Рак почки Renal cancer	11 922	4,66	9440	3,14	21 362	3,84
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	11 903	4,65	3389	1,13	15 292	2,75
Рак предстательной железы Prostate cancer	38 223	14,93	—	—	—	—
Рак яичка Testicular cancer	1382	0,54	—	—	—	—
Рак полового члена Penile cancer	637	0,25	—	—	—	—
Всего онкоурологических злокачественных новообразований Total number of urologic malignant tumors	76 896	25,02	12 829	4,28	64 067	13,83

Таким образом, в России более 25 % мужчин со ЗНО имели онкоурологическую патологию, 15 % всех ЗНО у мужчин составлял рак предстательной железы. При расчете на оба пола 13 % ЗНО были представлены онкоурологическими локализациями (см. таблицу) [13].

Материалы и методы

Нами ретроспективно были обработаны результаты лечения больных в онкоурологических стационарах по месту работы авторов: Омском областном онкологическом диспансере (1997–2005 гг.), Онкологическом клиническом диспансере № 1 г. Москвы (с 2003 г. по апрель 2005 г.), Московской городской онкологической больнице № 62 (2005–2020 гг.).

Результаты

За период с 1997 по 2020 г. в отделения онкоурологии указанных учреждений было осуществлено 23 299 госпитализаций 19 040 больных (по годам). При этом количество случаев ПМР на момент госпитализаций по годам зафиксировано у 1817 пациентов. При формировании сводной таблицы у некоторых больных имелись многократные госпитализации: при неоднократных трансуретральных резекциях, в качестве реабилитационных мероприятий после цистэктомий с кишечной пластикой, повторные госпитализации при этапном лечении ПМР, госпитализации по поводу осложнений и др. При окончательной статистической обработке

у 1508 больных на момент последней их госпитализации за указанный период был установлен ПМР.

Доля пациентов с ПМР по годам от числа пролеченных больных (а не госпитализаций) представлена на рис. 3.

Из рис. 3 видно, что за последние 8 лет более 15 % (более 1/6) больных, находившихся на лечении в наших онкоурологических стационарах, имели полинеоплазии. Это еще раз подчеркивает значимость обсуждаемой проблемы.



Рис. 3. Доля больных первично-множественным раком в отделении онкоурологии по годам

Fig. 3. Percentage of patients with multiple primary cancers in urologic oncology department per year

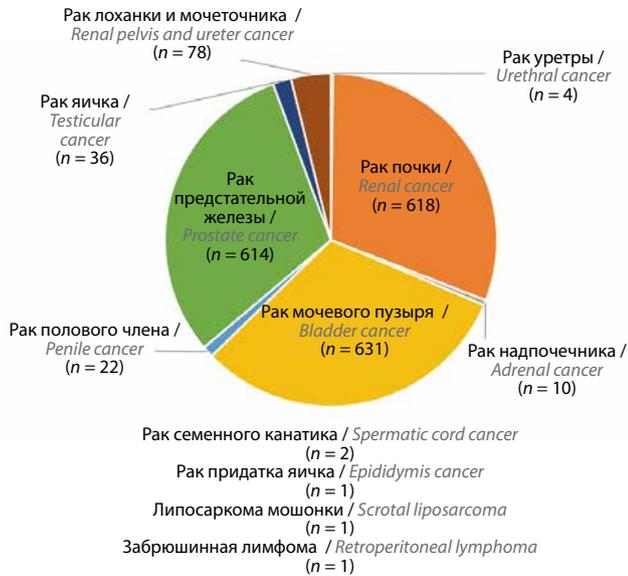


Рис. 4. Статистика первично-множественного рака урологических локализаций в отделении онкоурологии ($n = 1508$)

Fig. 4. Statistics on multiple primary cancers of urologic locations in urologic oncology department ($n = 1,508$)

Статистика ПМР урологических локализаций на собственном материале показала соответствие заболеваемости основными ЗНО в онкоурологии: лидирующими с большим отрывом стали 3 нозологии (рак мочевого пузыря ($n = 631$), почки ($n = 618$) и предстательной железы ($n = 614$)). Опухоли верхних мочевыводящих путей диагностированы у 78 пациентов, яичка — у 36, полового члена — у 22. Единичными случаями были представлены остальные сами по себе редкие локализации: рак надпочечника ($n = 10$), уретры ($n = 4$), семенного канатика ($n = 2$), придатка яичка ($n = 1$). Пограничные по локализации опухоли, которые выявлены при морфологическом исследовании после операции: липосаркома мошонки ($n = 1$) и забрюшинная лимфома, вовлекающая почку ($n = 1$) (рис. 4).

Несоответствие цифр в долях ($n = 2018$) против истинного числа пациентов с ПМР ($n = 1508$) связано с тем, что у одного и того же больного имелись полинеоплазии двух и более онкоурологических локализаций.

Женщин с полинеоплазиями было 28,05 % ($n = 423$), мужчин — почти 72 % ($n = 1085$). Безусловно, это связано с анатомо-физиологическими особенностями мочевыводящих органов у мужчин, в том числе с тем, что

предстательная железа является основной локализацией полинеоплазий в онкоурологии, как мы убедились на нашем материале.

Достаточно большое число больных ($n = 125$; 8,29 %) имели полинеоплазии с включением 3 и более онкоурологических локализаций.

Заключение

Таким образом, проблема полинеоплазий с каждым годом становится все более актуальной в плане как статистики, так и разработки подходов к диагностике и тактике лечения, особенно при синхронных ЗНО. Рост числа пациентов с ПМР связан прежде всего с успехами онкологической службы. Появление целого спектра новых противоопухолевых препаратов, расширение показаний к хирургическим вмешательствам, широкое применение комбинированных и комплексных методов лечения, улучшение ранней диагностики закономерно ведут во многих случаях к значительному росту радикально пролеченных больных и длительным ремиссиям. Соответственно, увеличивается число пациентов, перенесших онкологическое заболевание, которые имеют более высокие риски возникновения нового ЗНО. Онкоурология не является исключением. Доля ЗНО мочеполовой системы у мужчин составляет 1/4 от всех ЗНО у мужчин. Женщины в силу анатомо-физиологических особенностей и отдельной специальности в половой сфере (онкогинекология) болеют опухолями мочевыводящей системы значительно меньше. Однако число больных полинеоплазиями с обязательной онкоурологической локализацией на нашем примере составило 15–16 % на оба пола (более 1/6 части от всех ЗНО), что требует особого внимания.

Необходимо ввести единую терминологию, поскольку во многих случаях мы говорим об одном и том же, но разными словами. На примере опухолей почек мы так и не определились, где граница между первичной множественностью, мультилокулярностью, билатеральностью и смешанностью опухоли.

При синхронных полинеоплазиях требуется определиться с последовательностью лечения нозологий в зависимости от агрессивности течения и возможностей лечения. В лекарственной терапии метастатического и местно-распространенного ПМР возможно применение перекрестных схем лечения, которые будут воздействовать на обе опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Онкология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 537–539. Oncology. National guidelines. Eds.: V.I. Chissov, M.I. Davydov. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. Pp. 537–539. (In Russ.).
2. A review of the definition for multiple primary cancers in the United States. Ed.: H.L. Howe. Workshop proceedings from December 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries, May 2003. 40 p.
3. Волченко Н.Н. Первично-множественный рак молочной железы. Российский онкологический журнал 1999;(2):9–11. Volchenko N.N. Multiple primary breast cancer. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology 1999;(2):9–11. (In Russ.).
4. Соркин В.М., Ефетов В.М., Телькиева Г.Н. Частота выявления и критерии первично множественности ЗНО у больных раком молочной железы. Клиническая хирургия 1998;(5):24–6. Sorkin V.M., Efetov V.M., Telkueva G.N. Frequency and criteria of multiple primary cancer diagnosis in patients with breast cancer. Klinicheskaya khirurgiya = Clinical Surgery 1998;(5):24–6. (In Russ.).
5. Crocetti E., Arniani S., Buiatti E. Synchronous and metachronous diagnosis of multiple primary cancers. Tumori 1998;84(1):9–13. DOI: 10.1177/030089169808400102
6. Copur M.S., Manapuram S. Multiple primary tumors over a lifetime. Oncology (Williston Park) 2019;33(7):629384.
7. Важенин А.В. Особенности иммунитета и гормональной секреции при первичной множественности ЗНО. Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1985. Vazhenin A.V. Characteristics of immunity and hormonal secretion in multiple primary tumors. Dis. ... candidate of medical sciences. Tomsk, 1985. (In Russ.).
8. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. Selchuk V.Yu. Multiple primary malignant tumors (clinical characteristics, treatment and development). Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 1994. (In Russ.).
9. Lv M., Zhang X., Shen Y. et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. Medicine (Baltimore) 2017;96(17):e6799. DOI: 10.1097/MD.0000000000006799
10. Feller A., Matthes K.L., Bordoni A. et al. 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/s12885-020-6584-2
11. Zheng R., Li H., Ye Y. et al. Clinicopathological features and prognostic analysis of 77 patients with multiple primary cancers. J BUON 2020;25(4):2110–6.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
13. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).

Вклад авторов

В.И. Широкоград: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Д.Г. Лупашко: написание текста статьи;
Л.В. Доронин: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.I. Shirokorad: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
D.G. Lupashko: article writing;
L.V. Doronin: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.И. Широкоград / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы». Протокол № 5 от 02.08.2021.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department. Protocol No. 5 dated 02.08.2021.

Статья поступила: 22.01.2023. **Принята к публикации:** 14.04.2023.

Article submitted: 22.01.2023. **Accepted for publication:** 14.04.2023.