

Оригинальная статья | Original article



3.1.6 — Онкология, лучевая терапия

УДК 616-006.62

<https://doi.org/10.52420/umj.23.4.104>

<https://elibrary.ru/TSXIWN>

Влияние немышечно-инвазивного рецидива уротелиального рака верхних мочевых путей на выживаемость пациентов после радикальной нефруретерэктомии

Александр Сергеевич Орлов[✉], Владимир Остапович Магер,
Барвара Петровна Щеглова, Дмитрий Анатольевич Коваленко,
Дмитрий Александрович Сорочкин, Станислав Эдуардович Иванов

Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия.

✉ orlovsood@yandex.ru

Аннотация

Введение. После выполненной радикальной нефруретерэктомии по поводу уротелиального рака верхних мочевых путей (УРВМП) 15–50 % пациентов имеют рецидив УРВМП в мочевом пузыре. Немышечно-инвазивный рецидив (НМИР) УРВМП в мочевом пузыре встречается в 80–90 % случаев от всех типов рецидивов УРВМП.

Цель работы — изучить влияние НМИР на выживаемость пациентов после радикальной нефруретерэктомии, оценить характеристики первичной опухоли и ее влияние на появление НМИР.

Материалы и методы. 157 пациентов подвергнуты хирургическому лечению по поводу УРВМП за период с 2011 по 2021 г. Проанализирована общая (ОВ), прогрессивная (БПВ), раковоспецифическая (РСВ) выживаемость у пациентов с наличием и отсутствием НМИР. Регрессионный анализ Кокса использован для оценки риска возникновения НМИР.

Результаты. НМИР отмечен у 32 пациентов (20,4 %). 5-летняя ОВ, РСВ и БПВ пациентов с НМИР оказалась выше, чем в группе пациентов без наличия НМИР, и составила 92,4 %, 96,6 %, 93,4 % против 61,4 %, 74,9 %, 68,9 % соответственно. При сравнении клинических и патоморфологических характеристик выявлено, что первичная опухоль G3, местно-распространенный характер процесса достоверно реже встречаются в группе НМИР, при этом сопутствующий рак мочевого пузыря, одномоментное поражение опухолью лоханки и мочеточника, а также немышечно-инвазивный характер первичной опухоли достоверно чаще встречаются в группе НМИР. По данным многофакторного регрессионного анализа, установлено, что риск возникновения НМИР увеличивается в 2 раза при одномоментном поражении опухолью лоханки и мочеточника (ОР — 2,93; 95 % ДИ — 1,43–7,13; $p = 0,005$) и сопутствующем раке мочевого пузыря (ОР — 2,89; 95 % ДИ — 1,01–6,11; $p = 0,035$).

Заключение. Выявлены достоверно лучшие показатели выживаемости пациентов с УРВМП при наличии НМИР. У пациентов с НМИР достоверно реже встречаются агрессивные формы первичной опухоли и местно-распространенный характер заболевания.

Ключевые слова: уротелиальный рак, верхние мочевые пути, радикальная нефруретерэктомия, немышечно-инвазивный рецидив, мультифокальное поражение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Все участники подписали информированное согласие об участии в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Свердловского областного онкологического диспансера (протокол № 12 от 18 декабря 2023 г.). Одобрение и процедура проведения протокола получена согласно принципам Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Влияние немышечно-инвазивного рецидива уротелиального рака верхних мочевых путей на выживаемость пациентов после радикальной нефруретерэктомии / А.С. Орлов, В.О. Магер, В.П. Щеглова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 4. С. 104–115. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.4.104>. EDN: <https://elibrary.ru/TSXIWN>.

The Impact of Non-Muscle-Invasive Recurrence of Upper Tract Urothelial Carcinoma on The Survival of Patients After Radical Nephroureterectomy

Alexander S. Orlov✉, Vladimir O. Mager, Varvara P. Shcheglova, Dmitry A. Kovalenko, Dmitry A. Sorochkin, Stanislav E. Ivanov

Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia

✉ orlovsood@yandex.ru

Abstract

Introduction. After radical nephroureterectomy for the upper tract urothelial carcinoma (UTUC), 15–50 % of patients have a relapse in the bladder. Non-muscle invasive relapse in the bladder (NMIR) occurs in 80–90 % of all types of bladder relapses.

The purpose of the study is to evaluate the effect of NMIR on patient survival after RNUE, and study the characteristics of the primary tumor and its effect on the occurrence of NMIR.

Materials and methods. 157 patients underwent surgical treatment for UTUC during the period from 2011 to 2021. Overall (OS), progressive free (PFS), and cancer-specific (CSS) survival in patients with a relapse in the bladder was analyzed. Cox regression analysis was used to estimate the risk of NMIR.

Results. NMIR was observed in 32 patients (20.4 %). 5-year OS, PFS and CSS of patients with NMIR was higher than in the group of patients without NMIR and amounted to 92.4 %, 96.6 %, 93.4 % versus 61.4 %, 74.9 %, 68.9 % respectively. When comparing the clinical and pathomorphological characteristics, it was found that the primary tumor G3, locally advanced tumor are significantly less common in the NMIRC group, while concomitant bladder cancer, simultaneous lesion of the renal pelvis and ureter, as well as non-muscle-invasive cancer are significantly more common in the NMIRC group. According to the multivariate regression analysis, the risk of NMIRC increases by 2 times with simultaneous tumor lesion of the renal pelvis and ureter (HR — 2.93; 95 % CI — 1.43–7.13; $p = 0.005$) and concomitant bladder cancer (HR — 2.89; 95 % CI — 1.01–6.11; $p = 0.035$).

Conclusion. Significantly better survival rates were found for patients with UTUC in the presence of NMIR. Patients with NMIR are significantly less common to have aggressive forms of the primary tumor and a locally advanced disease.

Keywords: urothelial cancer, upper urinary tract, radical nephroureterectomy, non-muscle-invasive relapse, multifocal lesion

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. All participants signed an informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Local Ethical Committee of the Sverdlovsk Regional Oncology Center (protocol No. 12 dated 18 December 2023). Approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

For citation: Orlov AS, Mager VO, Shcheglova VP, Kovalenko DA, Sorochkin DA, Ivanov SE. The impact of non-muscle-invasive recurrence of upper tract urothelial carcinoma on the survival of patients after radical nephroureterectomy. *Ural Medical Journal*. 2024;23(4):104–115. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.4.104>. EDN: <https://elibrary.ru/TSXIWN>.

Введение

Уротелиальный рак верхних мочевых путей (УРВМП) составляет всего 5–10 % от локализаций первичного уротелиального рака и представляет собой более агрессивную по своей природе опухоль, чем уротелиальный рак мочевого пузыря [1]. Около 60 % образований на момент установления диагноза представлено инвазивными формами, а у 7 % пациентов имеются метастазы, в то время как при раке мочевого пузыря инвазивные формы встречаются в 15–25 % случаев. После выполненной радикальной нефруретерэктомии (РНУЭ) 15–50 % пациентов имеют рецидив в мочевом пузыре [2]. Немышечно-инвазивный рецидив уротелиального рака верхних мочевых путей в мочевом пузыре (НМИР) встречается в 80–90 % случаев от всех типов рецидивов УРВМП и в большинстве случаев возникает в течение первых двух лет наблюдения после РНУЭ [3].

Основная теория появления рецидива включает механизм интраэпителиальной имплантации опухолевых клеток в слизистую мочевого пузыря с последующей отсроченной реализацией рецидивной опухоли после хирургического лечения [4]. Другая теория предполагает наличие в слизистой мочевых путей генетических изменений, вызванных наследственными мутациями, как например при синдроме Линча, или действиями канцерогенов, вызывающих появление уротелиального рака [5, 6].

Большинство исследований показывает прямую зависимость частоты рецидивов в мочевом пузыре от более высокой стадии и агрессивности первичного процесса [7, 8], однако ряд работ обнаруживает обратную тенденцию, где низкая стадия первичной опухоли и менее агрессивные гистологические варианты уротелиального рака способствуют возникновению рецидива в мочевом пузыре [9].

Многие работы демонстрируют негативное влияние курения на риск возникновения рецидива УРВМП в мочевом пузыре после радикального хирургического лечения, т. к. наличие канцерогена в моче способствует появлению новых мутаций в слизистой мочевого пузыря [10–12].

Цель работы — изучить влияние НМИР в мочевом пузыре на выживаемость пациентов после радикальной РНУЭ, оценить характеристики первичной опухоли и ее влияние на появление НМИР.

Материалы и методы

Произведен анализ электронных историй болезни и амбулаторных карт 157 пациентов, которые были подвергнуты хирургическому лечению по поводу УРВМП на базе отделения онкоурологии Свердловского областного онкологического диспансера за период с 2011 по 2021 г. Данные о выживаемости получены из системы мониторинга онкологических пациентов ОНКОР (Бизнескомпьютер, Россия). В анализе участвовали пациенты мужского и женского полов в возрасте от 19 до 83 лет. Медиана возраста составила 65,0 (57,0–70,0) лет.

Все пациенты перед хирургическим лечением подвергнуты проведению компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и грудной клетки с контрастным усилением, диагностической уретроцистоскопии с трехкратным цитологическим исследованием осадка мочи. Уретероскопия с биопсией проводилась только в случае невозможности верификации процесса цитологически или при сомнении в диагнозе УРВМП.

Послеоперационное динамическое наблюдение включало в себя контрольную цистоскопию 1 раз в 3 месяца на протяжении 2 лет с последующим цистоскопическим контролем 1 раз в 6 месяцев на протяжении последующих 3 лет с дальнейшим ежегодным контролем. КТ брюшной полости с контрастным усилением или экскреторная урография для оценки верхних мочевых путей проводилась с периодичностью 1 раз в 6 месяцев на протяжении 2 лет, а далее ежегодно.

РНУЭ являлась основным методом хирургического лечения и составила 96,2 % ($n = 151$) от всех видов операций. Органосохраняющее лечение получили 3,8 % пациентов ($n = 6$), во всех случаях представлено в виде резекции мочеточника. Открытым способом выполнено 82,8 % операций ($n = 130$). Лапароскопический доступ осуществлен у 13,4 % пациентов ($n = 21$).

Курящими считались больные, у которых имело место употребление табака на момент госпитализации. Некурящими расценивались пациенты, кто не курил ранее или как минимум в течение 5 лет до госпитализации.

Одиночный характер поражения опухолью верхних мочевых путей расценивался как наличие одиночной опухоли в лоханке или любого отдела мочеточника. Мультифокальное поражение верхних мочевых путей включало в себя расположение опухоли на протяжении более одной трети длины мочеточника или имелось одномоментное поражение опухолью лоханки и мочеточника.

Под первично-множественным раком (ПМР) подразумевалось одномоментное наличие УРВМП и злокачественного новообразования другой локализации. Сопутствующий рак мочевого пузыря (РМП) рассматривался отдельно от ПМР в связи с тем, что такая локализация имеет общую природу происхождения заболевания с УРВМП. Характеристики пациентов с УРВМП представлены в табл. 1.

Стадирование опухолей лоханки и мочеточника осуществлялось в соответствии с классификацией TNM AJCC/UICC 8 пересмотра [13]. Патоморфологическая оценка степени злокачественности опухоли осуществлена согласно трехуровневой классификации Всемирной организации здравоохранения [14].

Проанализирована общая (ОВ), раковоспецифическая (РСВ) и беспрогрессивная (БПВ) выживаемость у пациентов с наличием и отсутствием НМИР.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics 23. Оценка нормальности распределения выборки оценивалось с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Непрерывные параметрические переменные представлены как среднее значение (*англ.* Mean, M) с определением стандартного отклонения (*англ.* Standard Deviation, SD), а непрерывные непараметрические переменные представлены как медиана (*англ.* Median, Me) с определением первой и третьего квартилей (*англ.* First and Third Quartiles, Q_1 , Q_3). Для сравнения непрерывных переменных в зависимости от нормальности распределения использовались t -критерий Стьюдента и U -критерий Манна — Уитни, а для сравнения категориальных переменных — χ^2 -критерий Пирсона. С помощью метода Каплана — Майера производился анализ выживаемости пациентов. Log-rank тест использован для оценки достоверности различий выживаемости. Для определения пропорциональных рисков возникновения НМИР, а также влияния независимых переменных на его возникновение использован одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Статистическая значимость определена при $p < 0,05$.

Таблица 1

Характеристика пациентов с уротелиальным раком верхних мочевых путей (n = 157)

Характеристика	Абс./общ.	%
Пол:		
мужской	97/157	61,8
женский	60/157	38,2
Сторона поражения:		
правая	79/157	50,3
левая	78/157	49,7
Курение:		
курит	64/157	40,8
не курит	93/157	59,2
Локализация первичной опухоли:		
рак лоханки	78/157	49,7
рак мочеточника	63/157	40,1
одномоментное поражение опухолью лоханки и мочеточника	16/157	10,2
Характер поражения опухолью верхних мочевых путей:		
одиночное поражение	129/157	82,2
мультифокальное поражение	30/157	19,1
Сопутствующий рак мочевого пузыря	28/157	17,8
Рак мочевого пузыря в анамнезе	11/157	7,0
Характеристики по TNM:		
категория T:		
Ta	3/157	1,9
T1	49/157	31,2
T2	44/157	28,0
T3	56/157	35,7
T4	5/157	3,2
категория N:		
N1	5/157	3,2
N2	14/157	8,9
N3	5/157	3,2
категория M:		
M0	147/157	93,6
M1	10/157	6,4
грейд опухоли:		
grade 1	30/157	19,1
grade 2	77/157	49,0
grade 3	50/157	31,8
Первично-множественный рак	32/157	20,4
Локализация первично-множественного рака:		
рак толстой кишки	11/157	7,0
рак предстательной железы	8/157	5,1
рак легкого	4/157	2,5
рак эндометрия	3/157	1,9
рак почки	1/157	0,6
рак молочной железы	1/157	0,6
рак поджелудочной железы	1/157	0,6
меланома сетчатки	1/157	0,6
меланома кожи	1/157	0,6
рак плевры	1/157	0,6

Результаты

Медиана времени наблюдения составила 48 (28,5–82,0) месяцев. НМИР отмечен у 20,4 % больных ($n = 32$) от всех включенных в анализ пациентов. Медиана времени появления НМИР составила 14 (12,0–47,7) месяцев. НМИР встречался в 78,0 % случаев от всех видов рецидивов и был представлен Та-рецидивами у 75,0 % ($n = 24$), Т1-рецидивами у 25,0 % ($n = 8$). Категория G1 выявлена у 62,5 % ($n = 20$), G2 у 25,0 % ($n = 8$), G3 у 12,5 % ($n = 4$). Мышечно-инвазивный рецидив в мочевом пузыре и рецидив в ложе удаленной опухоли встречался всего у 4,5 % ($n = 7$) и 1,2 % ($n = 2$) от всей группы пациентов соответственно.

НМИР выявлен в виде одиночной опухоли в мочевом пузыре у 34,3 % ($n = 11$), а в виде множественного поражения мочевого пузыря у 65,6 % ($n = 21$).

В качестве первой линии хирургического лечения НМИР выполнены трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря у 81,2 % ($n = 26$) и радикальная цистэктомия (РЦЭ) у 8,8 % ($n = 6$).

5-летняя ОВ пациентов с НМИР составила 92,4 % против 61,4 % в группе его отсутствия ($p = 0,001$). 5-летняя РСВ в группе пациентов с НМИР составила 96,6 % против 74,9 % в группе его отсутствия ($p = 0,002$). 5-летняя БПВ составила 93,4 % при наличии НМИР против 68,9 % при его отсутствии ($p = 0,004$) (рис.).

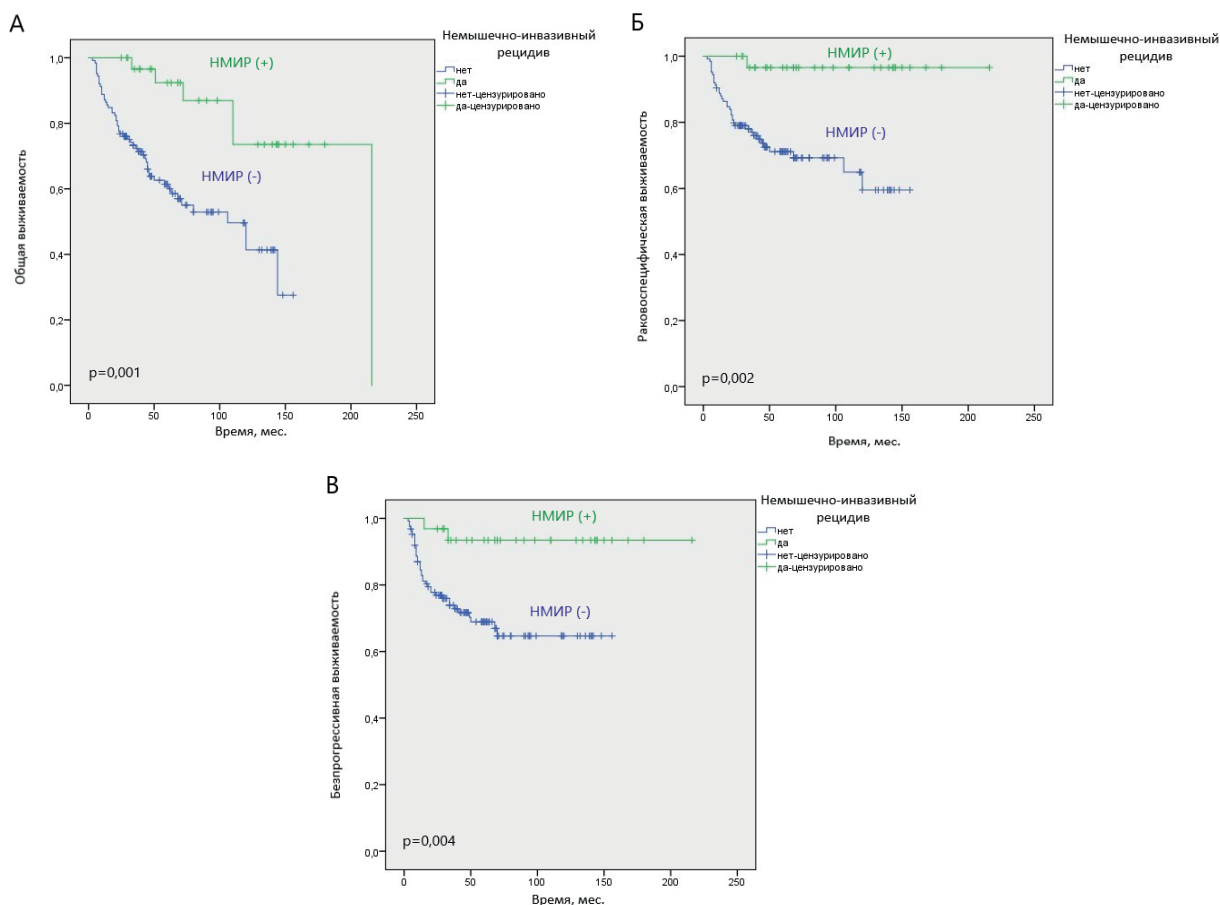


Рис. Кривые Каплана — Майера, отображающие ОВ (А), РСВ (Б) и БПВ (В) у пациентов с наличием и отсутствием немышечно-инвазивного рецидива в мочевом пузыре

При сравнении клинических и патоморфологических характеристик выявлено, что первичная опухоль G3 и местно-распространенный характер процесса достоверно реже встречается в группе НМИР, при этом сопутствующий рак мочевого пузыря, одномоментное поражение лоханки и мочеточника, а также немышечно-инвазивный характер первичной опухоли достоверно чаще встречаются при наличии НМИР (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнение клинических и патоморфологических характеристик пациентов
с наличием и отсутствием немышечно-инвазивного рецидива в мочевом пузыре, абс. (%)**

Показатели	Все пациенты (n = 157)	Наличие НМИР (n = 32)	Отсутствие НМИР (n = 125)	P
Пол:				
мужской	97 (61,8)	20 (62,5)	77 (61,6)	0,921
женский	60 (38,2)	2 (37,5)	48 (38,4)	
Сторона поражения:				
правая	79 (50,3)	16 (50,0)	63 (50,4)	0,963
левая	78 (49,7)	16 (50,0)	62 (49,6)	
Курение:				
курит	64 (40,8)	10 (31,3)	54 (42,2)	0,224
не курит	93 (59,2)	22 (68,8)	71 (56,8)	
Поражение лоханки:				
наличие	75 (47,8)	11 (34,4)	64 (51,2)	0,085
отсутствует	82 (52,2)	21 (65,6)	61 (48,8)	
Поражение мочеточника:				
наличие	64 (40,8)	13 (40,6)	51 (40,8)	0,984
отсутствует	93 (59,2)	19 (59,4)	74 (59,2)	
Одномоментное поражение опухолью лоханки и мочеточника:				
наличие	18 (11,5)	8 (25,0)	10 (8,0)	0,007
отсутствует	139 (88,5)	24 (75,0)	115 (92,0)	
Характер поражения опухолью верхних мочевых путей:				
одиночное поражение	127 (80,9)	23 (71,9)	104 (83,2)	0,145
мультифокальное поражение	30 (19,1)	9 (28,1)	21 (16,8)	
Сопутствующий рак мочевого пузыря:				
наличие	28 (17,8)	9 (29,0)	19 (15,1)	0,048
отсутствует	129 (82,2)	22 (71,0)	107 (84,9)	
Рак мочевого пузыря в анамнезе:				
наличие	11 (7,0)	4 (12,5)	7 (5,6)	0,174
отсутствует	146 (93,0)	28 (87,5)	118 (94,4)	
Немышечно-инвазивный характер первичной опухоли:				
наличие	50 (31,8)	17 (53,1)	33 (26,4)	0,001
отсутствует	107 (68,2)	15 (46,9)	93 (73,6)	
Местно-распространенный характер первичной опухоли:				
наличие	61 (38,9)	7 (21,9)	54 (43,2)	0,023
отсутствует	96 (61,1)	25 (78,1)	71 (56,8)	

Окончание табл. 2

Показатели	Все пациенты (n = 157)	Наличие НМИР (n = 32)	Отсутствие НМИР (n = 125)	p
Поражение регионарных лимфоузлов:				
наличие	24 (15,3)	2 (6,3)	22 (17,6)	0,112
отсутствует	133 (84,7)	30 (93,8)	103 (82,4)	
Grade 3 первичной опухоли:				
наличие	50 (31,8)	5 (15,6)	45 (36,0)	0,022
отсутствует	107 (68,2)	27 (84,4)	80 (64,0)	
Первично-множественный рак:				
наличие	32 (20,4)	6 (18,8)	26 (20,8)	0,794
отсутствует	125 (79,6)	26 (81,3)	99 (79,2)	

Одно- и многофакторный регрессионный анализ показал статистически достоверное двукратное увеличение риска возникновения НМИР при наличии сопутствующего рака мочевого пузыря и одномоментного поражения опухолью лоханки и мочеточника (табл. 3).

Таблица 3

**Результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа риска
немышечно-инвазивного рецидива в мочевом пузыре**

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95 % ДИ	p	ОР	95 % ДИ	p
Возраст	1,00	0,96–1,03	0,953	1,02	0,95–1,03	0,861
Пол (жен./муж.)	0,86	0,42–0,77	0,684	0,90	0,37–2,01	0,433
Курение (да/нет)	0,69	0,32–0,46	0,391	0,70	0,28–1,74	0,452
Поражение лоханки (да/нет)	0,53	0,25–1,11	0,094	0,42	0,10–1,65	0,213
Поражение мочеточника (да/нет)	1,00	0,49–2,04	0,098	0,98	0,12–1,47	0,179
Одномоментное поражение опухолью лоханки и мочеточника (да/нет)	2,87	1,33–6,63	0,008	2,93	1,43–7,13	0,005
Мультифокальное поражение (да/нет)	2,15	0,99–4,67	0,059	1,36	0,36–5,04	0,642
Сопутствующий рак мочевого пузыря (да/нет)	2,31	1,06–5,00	0,039	2,89	1,01–6,11	0,035
Рак мочевого пузыря в анамнезе (да/нет)	1,72	0,60–4,91	0,309	1,81	0,58–4,11	0,413
Немышечно-инвазивный характер первичной опухоли (да/нет)	1,92	0,95–3,88	0,067	2,31	0,89–3,11	0,071
Местно-распространенный характер первичной опухоли (да/нет)	0,47	0,20–1,09	0,086	0,37	0,19–1,11	0,098
Поражение регионарных лимфоузлов (да/нет)	0,75	0,16–2,98	0,634	0,80	0,21–2,83	0,712
Grade 3 первичной опухоли (да/нет)	0,67	0,25–1,76	0,422	0,71	0,31–1,81	0,514
Первично-множественный рак (да/нет)	0,90	0,37–2,19	0,818	0,85	0,27–2,40	0,891

Обсуждение

В настоящем исследовании мы оценили влияние стадии и характеристик первичной опухоли на особенности рецидива УРВМП в мочевом пузыре, а также показатели выживаемости пациентов с НМИР после РНУЭ. Результаты исследования показывают, что 5-летние показатели всех указанных выше видов выживаемости лучше у пациентов с НМИР в мочевом пузыре. Этот факт связан в основном с тем, что пациенты с НМИР имеют более благоприятную биологию первичного процесса, соответственно, меньшие риски смерти от прогрессии заболевания. Существует ряд исследований, где показано влияние начальной стадии первичного процесса, отсутствие лимфоваскулярной инвазии, а также менее агрессивной биологии опухоли на более высокий риск возникновения НМИР в мочевом пузыре [2, 4]. Некоторые работы показывают, что пациенты с более благоприятной биологией первичного процесса имеют больше шансов дожить до рецидива заболевания [9, 15]. В нашем исследовании продемонстрировано, что НМИР встречается достоверно чаще при наличии немышечно-инвазивной первичной опухоли и достоверно реже при местно-распространенном УРВМП, а также низкодифференцированной опухоли, что обуславливает лучшие показатели выживаемости.

Как и в нашем исследовании, множество других работ демонстрирует, что 80–90 % рецидивов в мочевом пузыре имеют немышечно-инвазивный характер [16–19]. Многими авторами показана более чем 80 % клональная связь между первичной опухолью и рецидивом заболевания, что говорит в большинстве случаев в пользу имплантационной теории возникновения рецидива [20–24]. При этом теория, где причина рецидива кроется в формировании общего зачатка в слизистой мочевых путей, вызванного наличием экзогенного фактора или генетическими предпосылками, в некоторых случаях также имеет место.

Одно- и многофакторные регрессионные анализы показали увеличение риска НМИР при одномоментном поражении опухолью лоханки и мочеточника. Несколько исследований показывает подобную тенденцию, указывая на увеличение риска рецидива в мочевом пузыре при одномоментном поражении лоханки и мочеточника, что косвенно может свидетельствовать о наличии у некоторых пациентов более существенного объема мутаций в уротелии верхних и нижних мочевых путей [8, 9, 25, 26]. Ряд работ также указывает на более высокий риск рецидива при сопутствующем раке мочевого пузыря, что объяснимо с точки зрения существования в слизистой уже сформированных предпосылок для возникновения рецидива, что отражено и в настоящем исследовании в виде двукратного увеличения риска НМИР [27, 28].

Заключение

В представленной работе выявлены лучшие показатели выживаемости пациентов с УРВМП при наличии НМИР в мочевом пузыре. У пациентов с НМИР достоверно реже встречаются агрессивные формы первичной опухоли и местно-распространенный характер заболевания. Одномоментное поражение опухолью лоханки и мочеточника, а также сопутствующий рак мочевого пузыря статистически значимо влияют на повышение риска возникновения НМИР.

Список источников | References

1. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, Fritsche H, Rink M, Kassouf W, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma. *World Journal of Urology*. 2017; 35(3):379–387. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1928-x>.

2. Azémar M, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Rouprêt M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: Frequency, risk factors, and surveillance. *Urologic Oncology*. 2011; 29(2):130–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.06.003>.
3. Kauffman E, Raman JD. Bladder cancer following upper tract urothelial carcinoma. *Expert Review Anticancer Therapy*. 2008;8(1):75–85. DOI: <https://doi.org/10.1586/14737140.8.1.75>.
4. Shigeta K, Matsumot K, Ogihara K, Murakami T, Anno T, Umeda K, et al. The clinicopathological characteristics of muscle-invasive bladder recurrence in upper tract urothelial carcinoma. *Cancer Science*. 2021; 112(3):1084–1094. DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.14782>.
5. Catto J, Hartmann A, Stoehr H, Bolderson E, Rehman I, Rosario D, et al. Multifocal urothelial cancers with the mutator phenotype are of monoclonal origin and require panurothelial treatment for tumor clearance. *The Journal of Urology*. 2006;175(6):2323–2330. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00256-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00256-4).
6. Habuchi T. Origin of multifocal carcinomas of the bladder and upper urinary tract: Molecular analysis and clinical implications. *International Journal of Urology*. 2005;12(8):709–716. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2005.01155.x>.
7. Kates M, Badalato M, Gupta M, McKiernan M. Secondary bladder cancer after upper tract urothelial carcinoma in the US population. *British Journal of Urology International*. 2012;110(9):1325–1329. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11108.x>.
8. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: Location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World Journal of Urology*. 2013;31(1):141–145. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-012-0877-2>.
9. Ishioka J, Saito K, Kijima T, Nakanishi Y, Yoshida S, Yokoyama M, et al. Risk stratification for bladder recurrence of upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *British Journal of Urology International*. 2015;115 (5):705–712. DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.12707>.
10. Rink M, Xylinas E, Margulis V, Cha E, Ehdaie B, Raman J, et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *European Urology*. 2013;63(6): 1082–1090. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.06.029>.
11. Shigeta K, Kikuchi E, Abe T, Hagiwara M, Ogihara K, Anno T, et al. A novel risk-based approach simulating oncological surveillance after radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial carcinoma. *European Urology Oncology*. 2020;3(6):756–763. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.06.021>.
12. Xylinas E, Kluth L, Rieken M, Lee R, Elghouayel M, Ficarra V, et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *British Journal of Urology International*. 2014;114(1):56–61. DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.12400>.
13. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds.). TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2016. 272 p.
14. Soukup V, Capoun O, Cohen D, Hernandez V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic performance and reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in non-muscle-invasive bladder cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *European Urology*. 2017;72(5). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.04.015>.
15. Terakawa T, Miyake H, Muramaki M, Takenaka A, Hara I, Fujisawa M. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology*. 2008; 71(1):123–127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.08.054>.
16. Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Yoshimura K, Terai A, et al. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology*. 2005;65(2):279–283. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.09.021>.
17. Kang C, Yu T, Hsieh H, Yang J, Shu K, Huang C, et al. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer*. 2003;98(8):1620–1626. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.11691>.
18. Raman J, Sosa E, Vaughan D, Scherr D. Pathologic features of bladder tumors after nephroureterectomy or segmental ureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 2007;69(2):251–254. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.065>.
19. Kim KH, You D, Jeong IG, Hong JK, Ahn H, Kim CS. Muscle-invasive bladder cancer developing after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urologic Oncology*. 2013;31(8):1643–1649. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.04.014>.
20. Belhadj Y, Grande P, Seisen T, Gobert A, Gomez FD, Cussenot O, et al. Bladder mapping of tumour recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and its influence on oncological outcomes. *British Journal of Urology International*. 2019;123(4):618–623. DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.14647>.

21. Audenet F, Isharwal F, Cha EK, Donoghue T, Drill E, Ostrovnaya I, et al. Clonal relatedness and mutational differences between upper tract and bladder urothelial carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2019; 25(3):967–976. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2039>.
22. Sharma V, Mies T, Juvet T, Matin SF, Boorjian SA, Potretzke AM. The impact of upper tract urothelial carcinoma diagnostic modality on intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: A single institution series and updated meta-analysis. *The Journal of Urology*. 2021;206(3):558–567. DOI: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001834>.
23. Shigeta K, Matsumoto K, Tanaka N, Mikami S, Kosaka T, Yasumizu Y, et al. Profiling the biological characteristics and transitions through upper tract tumor origin, bladder recurrence, and muscle-invasive bladder progression in upper tract urothelial carcinoma. *International Journal of Molecular Science*. 2022;23(9):5154. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23095154>.
24. van Doeveren T, van de Werken HJG, van Riet J, Aben KKH, van Leeuwen PJ, Zwarthoff EC, et al. Synchronous and metachronous urothelial carcinoma of the upper urinary tract and the bladder: Are they clonally related? A systematic review. *Urologic Oncology*. 2020;38(6):590–598. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.01.008>.
25. Somiya S, Kobori G, Ito K, Nakagawa H, Takahashi T, Koterazawa S, et al. Preoperative risk classification for intravesical recurrence after laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma in a multi-institutional cohort. *International Journal of Urology*. 2023;30(10):853–858. DOI: <https://doi.org/10.1111/iju.15214>.
26. Xylinas E, Rink M, Margulis M, Karakiewicz P, Novara G, Shariat SF, et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *European Urology*. 2012;61(5):1069–1070. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.042>.
27. Raman JD, Casey K, Boorjian SA, Vaughan ED, Sosa RE, Scherr DS. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: Predictive factors and pathology. *British Journal of Urology International*. 2005;96(7):1031–1035. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05804.x>.
28. 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. *European Urology*. 2011;60(6):1258–1265. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.049>.

Информация об авторах

Александр Сергеевич Орлов  — онколог отделения онкоурологии, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия.

E-mail: orlovsood@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2359-8351>

Владимир Остапович Магер — кандидат медицинских наук, заведующий отделения онкоурологии, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия.

E-mail: senior.mager@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-4457>

Варвара Петровна Щеглова — онколог отделения онкоурологии, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия.

E-mail: scheglovavp@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9957-0050>

Дмитрий Анатольевич Коваленко — онколог отделения онкоурологии, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kovalenko.sood@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5960-9958>

Дмитрий Александрович Сорочкин — онколог отделения онкоурологии, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия.

E-mail: sorochkin.urologist@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2472-4914>

Станислав Эдуардович Иванов — онколог отделения онкоурологии, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия.

E-mail: stanislavvv3579@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5789-4532>

Information about the authors

Alexander S. Orlov✉ — Oncologist of the Department of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: orlovsood@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2359-8351>

Vladimir O. Mager — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: senior.mager@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-4457>

Varvara P. Shcheglova — Oncologist of the Department of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: scheglovavp@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9957-0050>

Dmitry A. Kovalenko — Oncologist of the Department of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kovalenko.sood@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5960-9958>

Dmitry A. Sorochkin — Oncologist of the Department of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: sorochkin.urologist@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2472-4914>

Stanislav E. Ivanov — Oncologist of the Department of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: stanislavvv3579@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5789-4532>

Рукопись получена: 11 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 26 августа 2024. Принята к публикации: 27 августа 2024.

Received: 11 April 2024. Revised: 26 August 2024. Accepted: 27 August 2024.