

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 616.61-006.4-08

**О. В. ЛЕОНОВ
В. Т. ДОЛГИХ
Е. И. КОПЫЛЬЦОВ
Н. Н. ГОЛУБЬ**

Омский областной клинический
онкологический диспансер
Омская государственная
медицинская академия

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Проанализированы результаты органосохраняющего (20 мужчин) и органоуносящего (10 мужчин) лечения больных синхронным и метакронным первично-множественным раком предстательной железы и мочевого пузыря. Показана перспективность использования в онкоурологии разработанного авторами оперативного метода лечения — цистпростатэкикулэктомии с двухсторонней тазово-подвздошной лимфодиссекцией с удалением урахуса, мочевого пузыря, предстательной железы, семенных пузырьков и семявыносящих протоков (Патент РФ № 2262308).

В 2003 г. злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России заболело 43 тыс. человек [1], что в структуре онкологической заболеваемости соответствовало 9,4%. При этом около 68,0% составлял рак органов мочевыделительной системы и 32,0% — рак предстательной железы [5]. По данным литературы [9,10], возникновение злокачественного новообразования смежного органа у онкологического больного на порядок выше, чем в обычной популяции [2], в результате чего вероятность

развития полинеоплазии у онкоурологического больного составляет 9 — 10% [2,8,10].

По данным Омского областного клинического онкологического диспансера, злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в 2005 г. заболело 763 человека (в 2003 г. — 791 мужчина). Проблема учета больных первично-множественным раком обусловлена отсутствием единых критериев первичной множественности, в результате в 2005 г. полинеоплазии составили в регионе 4,7%

(2003 г. — 4,0%). Больные метакронным первично-множественным раком в 1,5 раза чаще выявлялись у страдающих синхронной полинеоплазией. Сложности диагностики и отсутствие разработанных технологий лечения больных первично-множественным раком мочеполовой системы требуют разработки новых методик лечения.

Цель исследования — оценить результаты органосохраняющих и органоуносящих технологий лечения больных первично-множественным раком мочеполовой системы.

Материал и методы исследования. Нами проанализированы результаты лечения 30 мужчин синхронным и метакронным первично-множественным раком с поражением предстательной железы и мочевого пузыря. Средний возраст мужчин составлял $69,6 \pm 4,7$ лет. Синхронная полинеоплазия имела место у 20 пациентов, метакронная — у 10 больных (табл. 1). При синхронном первично-множественном раке в 70,0% ($n = 14$) случаев множественные опухоли были выявлены одновременно; в остальных случаях ($n = 6$) на это потребовалось $1,0 \pm 0,15$ мес. Интервал времени при метакронном первично-множественном раке составлял $36,7 \pm 2,5$ мес.

Каждая нозологическая форма, входящая в полинеоплазию (97) — рак предстательной железы (С61) и рак мочевого пузыря (С67) — стадировалась самостоятельно (табл. 1). Локализованные формы рака предстательной железы на диагностическом этапе выявлены у 14 (46,7%) пациентов и рака мочевого пузыря — у 13 (43,3%) больных. В остальных наблюдениях местнораспространенный процесс: рак предстательной железы ($n = 14$) и мочевого пузыря ($n = 13$), либо генерализованный рак предстательной железы ($n = 2$) и мочевого пузыря ($n = 4$). В зависимости от подхода к лечению больных с полинеоплазией мочеполовой системы мы разделили их на две группы:

I группа. Органосохраняющие лечение проведено 20 мужчинам. До 2000 г. в лечении больных первично-множественным раком мочеполовой системы использовались лучевой, гормональный и химиотерапевтический методы. Органосохраняющие технологии лечения позволяли сохранить мочевой пузырь и предстательную железу.

II группа. Органуносящие лечение проведено 10 мужчинам. Выполнялось одномоментное оперативное вмешательство у больных первично-множественным раком мочеполовой системы по примененной нами методике — цистпростатвезикулэктомия с двухсторонней тазово-подвздошной лимфодиссекцией с удалением урахуса, мочевого пузыря, предстательной железы, семенных пузырьков, семяносящих протоков до внутреннего пахового кольца, простатического отдела уретры и тазово-подвздошной клетчатки с двух сторон с лимфатическими узлами (Патент РФ № 2262308 «Способ хирургического лечения синхронного первично-множественного рака мочевого пузыря и предстательной железы» от 20.10.2005 года).

Методы исследования включали: осмотр пациента, пальцевое ректальное исследование, определение в сыворотке крови простатспецифического антигена [7], трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое сканирование, рентгенографию легких, рентгенконтрастные методы исследования (экскреторная урография), остеосцинтиграфию скелета, цистоскопию, компьютерную томографию и/или магниторезонансную томографию, клинические лабораторные анализы [3,6]. С целью определения субъективного состояния больного с симптомами ди-

зурии при раке предстательной железы нами использовалась международная система оценки заболеваний предстательной железы в баллах (I-PSS) и международная система оценки качества жизни (QOL) как при сборе анамнеза и осмотре, так и по ходу проводимого лечения [11]. Результаты клинических исследований подвергнуты вариационно-статистической обработке при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows [4]. Доверительный интервал рассчитан по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования. Разработка персонализированной программы лечения пациента с полинеоплазией мочеполовой системы направлена на попытку радикального излечения от опухолей выявленных локализаций с применением всех существующих противоопухолевых методов лечения. У пациентов I группы синхронная полинеоплазия имела место у 12 мужчин, метакронная — у 8 мужчин. Интервал времени до выявления метакронной первичной множественности составлял $43,9 \pm 3,7$ мес. В I группе больных основным методом лечения рака предстательной железы являлась гормональная терапия, использованная в постоянном и/или интермиттирующем режиме у 90,0% пациентов (у 15 мужчин применены эстрогены, у 3 мужчин — антиандрогены). Комбинированное лечение больных включало сочетание гормональной терапии с дистанционной γ -терапией на предстательную железу и пути регионарного лимфоттока до СОД 60-70 Гр ($n = 6$) и паллиативную γ -терапию на метастатические костные очаги ($n = 1$). При комплексном лечении кроме перечисленных методов воздействия на опухолевый очаг и его метастазы применены цитостатики (эстрацит, цисплатин, винкристин), бисфосфонаты (замета, аредия), эндолумбальная гормонотерапия.

Ведущим методом лечения больных раком мочевого пузыря I группы было хирургическое вмешательство, выполненное 13 (65,0%) пациентам: открытая резекция опухоли мочевого пузыря проведена 8 мужчинам, трансуретральная резекция — 4 мужчинам. У одного пациента оперативное лечение с паллиативной целью по жизненным показаниям в объеме накожной деривации мочи (нефростомия справа и уретерокутанеостомия слева). В комбинированном лечении 2 больных раком мочевого пузыря использовалась в адъювантном режиме системная полихимиотерапия по схемам: CAP и M-VAC. Консервативным методом лечения рака мочевого пузыря у 4 мужчин была дистанционная γ -терапия в самостоятельном варианте на первичный очаг и пути регионарного лимфоттока до СОД 65-80 Гр. Симптоматическое лечение у одного мужчины было обусловлено распространностью злокачественных новообразований обоих локализаций.

У пациентов II группы синхронная полинеоплазия имела место у 8 мужчин, метакронная — у 2 мужчин. При метакронном первично-множественном раке в обоих наблюдениях первично выявлен рак предстательной железы в интервале $8,0 \pm 1,0$ мес., что позволило провести неоадъювантную гормонотерапию антиандрогенами. Показаниями для проведения, предложенного нами оперативного вмешательства служили: морфологически подтвержденный первично-множественный рак мочевого пузыря и предстательной железы; локализованные формы опухолевого процесса каждого заболевания, входящего в первичную множественность.

Длительность операции зависела от метода деривации мочи. При накожном отведении мочи она составляла 120 ± 18 мин; выполнение кишечной плас-

Таблица 1

**Распределение больных первично-множественным раком
мочеполовой системы по группам**

Параметры		Злокачественные новообразования (C97)			
		I группа (органосохраняющее лечение)		II группа (органоуносящее лечение)	
Количество пациентов		20		10	
Возраст		70,4±3,1 лет		67,9±2,4 лет	
По течению опухолевого процесса		метахронное	синхронное	метахронное	синхронное
		8	12	2	8
		43,9±3,7 мес.	2,1±0,4 мес.	8,0±1,0 мес.	1,0±0,15 мес.
St (TNM)		C61	C67	C61	C67
I	T1NoMo	2	1	3	-
II	T2NoMo	3	9	6	3
III	T3NoMo	13	6	1	6
IV	T3NoM1	1	2	-	-
	T3N1Mo	-	1	-	-
	T3N2M1	-	1	-	-
	T3N2Mo	-	-	-	1
	T3N1M1	1	-	-	-

Таблица 2

**Результаты лечения больных первично-множественным раком
мочеполовой системы по группам**

Параметры		Злокачественные новообразования (C97)			
		I группа (органосохраняющее лечение)		II группа (органоуносящее лечение)	
Прогрессирование и/или генерализация рака		8 (40,0%)		1 (10,0%)	
		16,9±4,1 мес.		7,0 мес.	
Локализация опухоли	C61	6 (14,0±3,7 мес.)		-	
	C67	2 (5 и 53 мес.)		1 (7,0 мес.)	
	C61 + C67	1 (10 мес.)		-	
Медиана выживаемости		жив	умер	жив	умер
		9 (45,0%)	11 (55%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)
		34,7±3,3 мес.	20,9±2,1 мес.	32,4±3,1 мес.	22,6±2,5 мес.
Дожитие пациентов	1 год	17		8	
	2 года	11		5	
	3 года	5		4	
	4 года	2		3	

тики увеличивало продолжительность оперативного пособия в среднем на 2,5 часа. Объем кровопотери во время операции составлял 570±58,5 мл. В 8 наблюдениях хирургическое вмешательство завершено двухсторонней уретерокутанеостомией, в 2 случаях — внутрикишечным отведением мочи (уретеросигмо-ректоанастомоз). Заживление послеоперационной раны происходило через 26,3±4,9 суток. Послеоперационной летальности не было.

После проведенного лечения прогрессирование и/или генерализация в I группе встретилось у 8 (40%) пациентов через 16,9±4,1 мес. (табл. 2). Прогрессирование и/или генерализация рака предстательной железы диагностировалось у 6 мужчин через 14,0±3,7 мес., рецидив рака мочевого пузыря у 2 больных через 5 и 53 мес. соответственно. В одном наблюдении имело место прогрессирование рака обеих локализаций через 10 мес. Во II группе, после органуносящего опе-

Таблица 3

**Причины смерти больных первично-множественным раком
мочеполовой системы по группам**

Причины смерти	Количество больных, (абс)	
	I группа органосохраняю- щее лечение	II группа органоуносящее лечение
Генерализация рака предстательной железы	1	-
Прогрессирование рака мочевого пузыря	2	1
Прогрессирование рака предстательной железы	2	-
Прогрессирование рака предстательной железы. Уремия	1	-
Прободная язва желудка, перитонит	1	-
Хроническая почечная недостаточность, уремия, панкреонекроз	1	-
Острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт	-	1
Сердечно-сосудистая недостаточность	-	1
Сердечно-сосудистая недостаточность, уремия	-	1
Общее заболевание	1	1
Прочие	2	-
Итого:	11	5

ративного лечения, генерализация рака мочевого пузыря наступила у 1 (10,0%) мужчины через 7,0 мес.

В результате проведенного лечения больных первично-множественным раком мочеполовой системы на момент контроля:

— в I группе живы 9 мужчин (45,0%), умерло 11 мужчин, медиана выживаемости для умерших больных составила $20,9 \pm 2,1$ мес., в группе живых пациентов $34,7 \pm 3,3$ мес.;

— во II группе живы 5 мужчин (50%), умерло 5 мужчин, медиана выживаемости умерших больных составила $22,6 \pm 2,5$ мес., в группе живых $32,4 \pm 3,1$ мес.

При органосохранном подходе (I группа) к лечению 1 год пережили 17 мужчин, 2 года — 11 мужчин, 3 года — 5 мужчин, 4 года — 2 мужчины (табл. 2). После органуносящей операции (II группа) 1 год пережили 8 мужчин, 2 года — 5 мужчин, 3 года — 4 мужчины, 4 года — 3 мужчин. Причины смерти больных представлены табл. 3. Прогрессирование и/или генерализация одного из злокачественных новообразований у пациентов I группы стала причиной смерти 6 мужчин, что составило 54,5% из всех причин смерти. В то же время для пациентов II группы, пролеченных по оригинальной методике, прогрессирование рака мочевого пузыря отмечено у 1 мужчины (20,0%).

Обсуждение результатов исследования. Для больных с первично-множественным раком возникает необходимость адекватного индивидуального подбора методов противоопухолевого лечения и их последовательного применения для достижения наилучшего результата: в первую очередь, выживаемости, а в последующем и качества жизни.

У пациентов I группы локализованная форма рака предстательной железы встретилась у каждого пятого (25,0%) мужчины, в остальных наблюдениях диагностирован местнораспространенный (65,0%) и диссеминированный (10,0%) процесс. В результа-

те диспансерного наблюдения за больными раком предстательной железы выявлен первично-множественный рак мочеполовой системы с поражением мочевого пузыря у 5 мужчин в интервале $31,2 \pm 3,6$ мес., при этом у 3 мужчин — локализованный характер опухолевого роста (T1-2). Локализованная форма рака мочевого пузыря встретилась у каждого второго мужчины, в остальных наблюдениях диагностирован местнораспространенный (35,0%) и диссеминированный (15,0%) процесс. В результате диспансерного наблюдения за больными раком мочевого пузыря выявлен первично-множественный рак мочеполовой системы с поражением предстательной железы у 3 мужчин в интервале $65,9 \pm 5,4$ мес., при этом во всех наблюдениях местнораспространенная форма (T3a) с инвазией за капсулу предстательной железы. Отказ от проведения органуносящего оперативного лечения у больных первично-множественным раком мочеполовой системы обусловлен: местным распространением опухоли, выявлением больных до 2000 г., преклонным возрастом при наличии сопутствующей патологии, отказом пациента от проведения операции, метахронной множественностью с длительным интервалом времени наблюдения.

У пациентов II группы при органуносящем лечении наиболее часто (60,0%) выявлялась местнораспространенная форма рака мочевого пузыря, а в одном наблюдении региональное (N+) метастазирование. В подавляющем числе наблюдений (90,0%) диагностировалась локализованная форма рака предстательной железы, что обосновано выставленными показаниями к проведению радикального оперативного лечения. Только в одном наблюдении выявлена местнораспространенная форма (T3a) с инвазией за капсулу предстательной железы на ограниченном участке по результатам исследования послеоперационного материала, что при ретроспективном анализе

не повлияло на отдаленные результаты выживаемости. Наиболее простым и воспроизводимым методом отведения мочи после органуносящего хирургического вмешательства являлась уретерокутанеостомия ($n=8$), обеспечивающая возможность выполнения операции у пациентов с выраженной сопутствующей патологией, исходной почечной недостаточностью и блоком почек. В результате пациенты нуждались в постоянном уходе за мочевыми дренажами с заменой их в интервале 3–6 мес. Оптимальным, по нашему мнению, являлся способ отведения мочи с формированием кишечного мочевого резервуара — уретеросигморектоанастомоз, который предпочтительнее в плане социальной реабилитации пациента. В случае кишечной пластики ($n=2$) подтекания мочи из прямой кишки не отмечалось. Мочеиспускание осуществлялось произвольно через 3–4 часа днем и 4–5 часов ночью.

Использование предложенного одномоментного оперативного вмешательства у больных первично-множественным раком мочеполювой системы по примененной нами методике имеет следующие клинико-функциональные и практические преимущества:

- выполнение радикального хирургического вмешательства у больных первично-множественным раком;
- отсутствие необходимости в пожизненной гормональной терапии рака предстательной железы и осложнений, связанных с ней;
- возможность улучшения качества жизни пациентов, используя различные способы отведения мочи.

Таким образом, у мужчин II группы чаще всего выявлялся локализованный рак предстательной железы, а у мужчин I группы — локализованный рак мочевого пузыря. Наличие у больных при органуносящем лечении (II группа) местнораспространенного рака мочевого пузыря (Т3а) и локализованного рака предстательной железы позволило провести радикальное оперативное вмешательство по предлагаемой нами методике. Проведение гормональной терапии у больных раком предстательной железы при органосохранном подходе (I группа) к лечению обеспечивало стабилизацию и/или регресс опухоли на $25,8 \pm 2,4$ мес., что в последующем приводило к гормонорезистентности. При органосохранении пациентов беспокоило прогрессирование одного из опухолевых заболеваний, а гибель наступала более чем в половине случаев по этой причине. При органуносящем подходе к лечению прогрессирование и/или генерализация встретилась в одном случае, а вопрос качества жизни занимал главенствующее место. Медиана выживаемости обеих групп за два первых года сопоставима, с третьего года отмечается почти двукратное улучшение результатов выживаемости больных при органуносящем подходе к лечению.

Библиографический список

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. / Е.М. Аксель // Онкоурология. — 2005. — № 1. — С. 6-9.
2. Алексеев Б.Я. Первично-множественный рак мочевого пузыря и предстательной железы у больных, перенесших радикальную цистэктомию / Б.Я. Алексеев, И.Г. Русаков, Г.А. Франк и др. // Онкоурология. — 2005. — № 2. — С. 40-45.
3. Аль-Шукри С.Х. Опухоли мочеполювых органов / С.Х. Аль-Шукри. — СПб., 2000. — 320 с.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
5. Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель — М., 2005. — 265 с.
6. Лоран О.Б. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей / О.Б. Лоран, Д.Ю. Пушкар, Г.А. Франк. — М.: МЕДпресс, 1999. — 144 с.
7. Попова Т.Н. Диагностика первично-множественных синхронных злокачественных новообразований / Т.Н. Попова // Российский онкологический журнал. — 2002. — № 5. — С. 11-15.
8. Inci O. Multiple primary malignant neoplasms in urologic patients / O. Inci, E. Kaya, B. Alagol et al. // Int. Urol. Nephrol. — 2004. — Vol. 36, No 1. — P. 1-4.
9. Mydlo J.H. Patients with urologic cancer and other nonurologic malignancies: analysis of a sample and review of the literature / J.H. Mydlo, M. Gerstein // Urolog. — 2001. — Vol. 58, No 6. — P. 864-869.
10. Nakata S. Clinical features of multiple primary cancers including prostate cancer / S. Nakata, H. Takahashi, Y. Takezawa et al. // Hinyokika Kyo. — 2000. — Vol. 46, No 6. — P. 385-391.
11. Schnilzer T.J. Non-NSAID pharmacologic treatment options for the management of chronic pain / T.J. Schnilzer // Am. J. Med. — 1998. — Vol. 105. — P. 455-528.

ЛЕОНОВ Олег Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-онкоуролог Омского областного клинического онкологического диспансера.

ДОЛГИХ Владимир Терентьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственной медицинской академии.

КОПЫЛЬЦОВ Евгений Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий урологическим отделением Омского областного клинического онкологического диспансера.

ГОЛУБЬ Наталья Николаевна, врач-онкоуролог Омского областного клинического онкологического диспансера.

Дата поступления статьи в редакцию: 04.09.2008 г.

© Леонов О.В., Долгих В.Т., Копыльцов Е.И., Голубь Н.Н.