

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

О.В. Леонов¹, Е.М. Слонимская², В.Т. Долгих³

*Омский областной клинический онкологический диспансер¹
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»²
Омская государственная медицинская академия³*

Проанализированы результаты лечения больных с первично-множественным раком мочеполовой системы при использовании органосохраняющих и органонусящих технологий. Показано, что выбор адекватного объема лечения для этого сложного контингента пациентов, в первую очередь, должен определяться распространенностью опухолевых процессов. При наличии локализованных форм рака мочевого пузыря и предстательной железы, а также отсутствии выраженной сопутствующей патологии целесообразно выполнение цистпростатвезикулэктомии с двухсторонней тазово-подвздошной лимфодиссекцией (патент № 2262308), поскольку это хирургическое вмешательство может обеспечить более радикальное излечение пациентов. При обширных местно-распространенных процессах выбор следует делать в пользу более консервативных методов лечения.

Ключевые слова: опухоли мочевого пузыря и предстательной железы, лечение.

APPROACHES TO TREATMENT OF PRIMARY-MULTIPLE UROGENITAL SYSTEM CANCER

O.V. Leonov¹, E.M. Slonimskaya², V.T. Dolgikh³
*Omsk Regional Clinical Cancer Center¹
Cancer Research Institute, Tomsk²
Omsk State Medical Academy³*

Treatment results for patients with primary-multiple urogenital system cancer using organ-preserving technologies have been analyzed. The adequate treatment method for these patients has been shown should be chosen considering the extent of tumor involvement. In cases with local bladder and prostate cancers, it is advisable to perform cystprostatvesicectomy with bilateral pelvic-iliac lymphodissection because these surgical procedures can result in more effective treatment results. In cases with locally advanced tumors, the choice should be made in favor of more conservative treatment methods.

Key words: bladder and prostate tumors, treatment.

В структуре онкологических заболеваний среди мужчин на долю злокачественных новообразований мочеполовых органов приходится 9,4 %. При этом около 68 % составляет рак органов мочевогоделительной системы и 32 % – предстательной железы [1, 3]. Данные литературы свидетельствуют о том, что у онкоурологических больных достаточно высока вероятность развития полинеоплазий смежных органов – 9–10 % [2, 5]. Выбор адекватного объема лечения для этого контингента пациентов представляет собой серьезную медицинскую проблему. Сложности диагностики, разнообразие форм проявления заболеваний, отсутствие единых стандартов и технологий, а также неудовлетворительные результаты лечения диктуют необходимость разработки новых, более эффективных методик [4, 6, 7]. Все вышесказанное свидетельствует об актуальности рассматриваемой проблемы.

Целью настоящего исследования явилась оценка результатов органосохраняющих и органонусящих технологий лечения больных первично-множественным раком мочеполовой системы.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 30 больных синхронным и метакронным первично-множественным раком с поражением предстательной железы и мочевого пузыря. Средний возраст мужчин составлял $69,6 \pm 4,7$ года. Синхронная полинеоплазия имела место у 20 пациентов, метакронная – у 10 больных. При синхронном первично-множественном раке в 70,0 % ($n=14$) наблюдений опухоли были выявлены одновременно; в 6 случаях (30 %) через $3,2 \pm 0,15$ мес. При метакронных процессах интервал времени до выявления опухоли второй локализации составлял $36,7 \pm 2,5$ мес.

Таблица 1

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

Стадия заболевания		Количество больных, абс. число	
		Предстательная железа С61	Мочевой пузырь С67
I	$T_1N_0M_0$	5	1
II	$T_2N_0M_0$	9	12
III IV	$T_3N_0M_0$	14	11
	$T_3N_0M_1$	1	2
	$T_3N_1M_0$	-	1
	$T_3N_2M_1$	-	1
	$T_3N_2M_0$	-	1
$T_3N_1M_1$		1	-
Всего		30	30

Каждая нозологическая форма, входящая в полинеоплазию (97) – рак предстательной железы (С61) и рак мочевого пузыря (С67), – стадировалась самостоятельно (табл. 1). По результатам обследования локализованные формы рака предстательной железы выявлены у 14 (46,7 %) пациентов и рака мочевого пузыря – у 13 (43,3 %) больных. Местно-распространенный рак предстательной железы был диагностирован в 14 наблюдениях, равно как и рак мочевого пузыря (n=14). Генерализованный рак предстательной железы выявлен у 2 и мочевого пузыря у 3 пациентов.

Практически все больные, вошедшие в исследование, имели определенную сопутствующую патологию, утяжеляющую течение опухолевого процесса. Наиболее часто, у 97 % пациентов, наблюдались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (стенокардия, атеросклероз, гипертоническая болезнь, нарушение проводимости, пороки развития, тромбофлебиты). Кроме этого, были выявлены заболевания со стороны органов дыхания (бронхит, пневмосклероз, эмфизема, бронхиальная астма, туберкулез с различной степенью дыхательной недостаточности), желудочно-кишечного тракта (гастрит, холецистопанкреатит, язвенная болезнь, желчно-каменная болезнь), сахарный диабет (табл. 2). У ряда пациентов

имело место сочетание нескольких сопутствующих заболеваний, что существенно ограничивало возможности проведения специфического противоопухолевого лечения.

Наиболее традиционным методом лечения больных с первично-множественным раком мочеполовой системы являлся органосохраняющий подход, не предполагающий удаление мочевого пузыря и предстательной железы. Всего по этой методике было пролечено 20 пациентов. 10 больным выполнена цистпростат-везикулэктомия с двухсторонней тазово-подвздошной лимфодиссекцией (патент № 2262308 от 20.10.05).

Методы исследования включали: осмотр пациента, пальцевое ректальное исследование, определение в сыворотке крови простатспецифического антигена (ПСА), трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое сканирование, рентгенографию легких, экскреторную урографию, остеосцинтиграфию скелета, цистоскопию, компьютерную томографию и/или магниторезонансную томографию, клинические лабораторные анализы. Для оценки субъективного состояния больного с симптомами дизурии при раке предстательной железы нами использовалась международная система оценки заболеваний предстательной железы в баллах (I-PSS) и международная система оценки качества жизни (QOL)

Таблица 2

**Структура и частота встречаемости сопутствующей патологии у больных
первично-множественным раком мочеполовой системы**

Сопутствующая патология	Количество больных	
	Абс. число	%
Сердечно-сосудистые заболевания	29	96,7
Легочная патология	21	70
Урологические заболевания	26	86,7
Желудочно-кишечные заболевания	6	20
Сахарный диабет	2	6,7

до и после лечения. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows.

Результаты исследования

Сложность лечения больных с первично-множественным раком мочеполовой системы обусловлена необходимостью адекватного индивидуального выбора методов противоопухолевого лечения и определения последовательности их применения.

Из 20 больных первично-множественным раком мочеполовой системы, пролеченных с использованием органосохраняющих технологий, синхронная полинеоплазия имела место у 12 пациентов, а метакронная – у 8. Локализованные формы рака предстательной железы и мочевого пузыря были диагностированы у 5 и 10 больных, местно-распространенные процессы – у 13 и 6, а генерализованные – у 2 и 4 пациентов соответственно. Согласно данным анкет, до начала специального лечения, средние значения I-PSS составляли $18,1 \pm 1,6$ балла, а качество жизни (QOL) $3,6 \pm 0,5$ балла. Уровень ПСА достигал $29,9 \pm 4,1$ нг/мл. По данным ультразвукового обследования объем предстательной железы составил $89,7 \pm 11,4$ см³, а количество остаточной мочи – $100,8 \pm 9,9$ мл.

У больных с метакронным первично-множественным раком мочеполовой системы последовательность лечебных противоопухолевых мероприятий не требовала какой-либо коррекции. При синхронной полинеоплазии возникала необходимость в определении очередности методов противоопухолевого лечения: одно-

временное хирургическое вмешательство было выполнено у 2 пациентов, а у 8 оперативные пособия произведены в интервале $2,6 \pm 0,5$ мес.

Основным методом лечения рака предстательной железы была гормональная терапия, применяемая в постоянном и/или интермиттирующем режиме (15 больных получали эстрогены, 3 – антиандрогены). Комбинированное лечение, включающее гормональное воздействие и дистанционную гамма-терапию на предстательную железу и пути регионарного лимфооттока СОД 60–70 Гр, проведено 6 пациентам. В одном наблюдении с паллиативной целью проводилось облучение метастатических костных очагов. При прогрессировании заболевания назначалась системная противоопухолевая терапия (эстрацит, цисплатин, винкристин), бисфосфонаты (зомета, аредия).

Ведущим методом лечения в отношении рака мочевого пузыря было хирургическое вмешательство, выполненное 13 (65,0 %) пациентам: открытая резекция опухоли мочевого пузыря проведена 8 больным, трансуретральная резекция – 5. Одному пациенту по жизненным показаниям выполнена накожная деривация мочи: нефростомия справа и уретерокутанеостомия слева. В плане комбинированного лечения 2 больным в адъювантном режиме использовалась системная полихимиотерапия по схемам CAP и M-VAC. При невозможности выполнения оперативного лечения по сопутствующей патологии или отказе от лечения 4 пациентам была проведена дистанционная гамма-терапия в самостоятельном варианте на область мочевого пузыря и зоны регионарного лимфооттока СОД

Таблица 3

**Частота и сроки появления рецидивов, метастазов и летальных исходов
у больных первично-множественным раком мочеполовой системы, пролеченных
по органосохранной методике**

Сроки наблюдения (мес)	Количество больных, абс. число		
	Рецидивы C61/ C69	Метастазы C61/C67	Летальные исходы*
0 - 12	0 / 2	6 / 0	1 / 2
13 - 24	-	-	2 / 2
25 - 36	-	-	2 / 0
37 - 48	-	1 / 0	1 / 1
49 - 60	0 / 1	-	-

Примечание: * – причина смерти – рак/другое заболевание.

Таблица 4

**Причины смерти больных первично-множественным раком мочеполовой системы,
пролеченных по органосохранной методике**

Причины смерти	Количество больных, абс. число
Рак предстательной железы, генерализация	4
Рак мочевого пузыря, прогрессирование	2
Прободная язва желудка, перитонит	1
Хроническая почечная недостаточность, уремия, панкреонекроз	1
Прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности	3
Всего	11

65–80 Гр. В одном наблюдении в связи с выраженной распространенностью злокачественных новообразований обеих локализаций проводилось только симптоматическое лечение.

При контрольном обследовании через 6 мес после проведенного лечения в целом по группе больных было отмечено снижение более чем в 2 раза (на 58,7 %) значения I-PSS до $7,1 \pm 0,9$ балла ($p < 0,05$), уровня ПСА до $3,8 \pm 0,95$ нг/мл ($p < 0,05$), а также улучшение показателя качества жизни (QOL) на 22,2 %, который составил $2,8 \pm 0,4$ балла.

Проведенная гормональная терапия позволила купировать дизурические симптомы, которые, преимущественно, были обусловлены раком предстательной железы. Так, объем выделяемой мочи при однократном мочеиспускании увеличился на 18,3 %, возросла скорость потока мочи (с $11,8 \pm 3,5$ мл/с до $18,7 \pm 2,1$ мл/с) и сократилось время мочеиспускания (с $36,8 \pm 3,1$ с до $27,1 \pm 2,7$ с). Кроме этого, отмечено уменьшение объема предстательной железы до $78,9 \pm 8,9$ см³ и количества остаточной мочи

– до $81,2 \pm 10,6$ мл. Полученные результаты у ряда пациентов позволили избежать выполнения дополнительных оперативных вмешательств по отведению мочи различными методами.

Изучение отдаленных результатов лечения показало, что в анализируемой группе прогрессирование заболевания наступило всего у 8 (40 %) пациентов. При этом в 3 наблюдениях были выявлены рецидивы рака мочевого пузыря через 5, 10 и 53 мес после лечения, а метастатическое поражение костей скелета диагностировано у 7 больных, вследствие генерализации рака предстательной железы уже на первом году наблюдения (табл. 3). У 2 пациентов имело место прогрессирование рака обеих локализаций. Летальные исходы были зарегистрированы в 11 (55 %) наблюдениях, медиана выживаемости составила $20,9 \pm 2,1$ мес. Однако только 6 (55 %) больных погибли из-за прогрессирования опухолевого процесса, причиной смерти остальных 45 % пациентов стали обострение и прогрессирование сопутствующих заболеваний (табл. 4).

Неудовлетворенность результатами традиционного лечения послужила основанием того, что в 2000 г. был разработан и успешно внедрен в клиническую практику новый метод лечения больных первично-множественным раком мочеполовой системы (Патент РФ № 2262308 от 20.10.05). Он заключался в одномоментном выполнении цистпростатвезикулэктомии с двухсторонней тазово-подвздошной лимфодиссекцией. По этой методике пролечено 10 пациентов, у которых синхронная полинеоплазия имела место в 8 наблюдениях, метакронная – в двух. Локализованные формы рака предстательной железы и мочевого пузыря выявлены у 9 и 3 пациентов, местно-распространенные процессы у 1 и 7 больных соответственно. По результатам обследования в этой группе пациентов средние значения I-PSS составили $17,2 \pm 1,9$ балла, качество жизни (QOL) было оценено в $3,4 \pm 0,6$ балла, уровень ПСА достигал $12,4 \pm 1,9$ нг/мл. При метакронном первично-множественном раке в обоих наблюдениях первично был выявлен рак предстательной железы, а затем через

7 и 9 мес рак мочевого пузыря, что позволило провести неoadъювантную гормонотерапию антиандрогенами.

Всем пациентам было проведено оперативное лечение по разработанной оригинальной методике. Длительность операции зависела от метода деривации мочи. При накожном отведении мочи она составляла 120 ± 18 мин; выполнение кишечной пластики увеличивало продолжительность оперативного пособия в среднем на 2,5 ч. Объем кровопотери во время операции составлял $570 \pm 58,5$ мл. В 8 наблюдениях хирургическое вмешательство завершено двухсторонней уретерокутанеостомией, в 2 случаях – внутрикишечным отведением мочи с формированием уретеросигморектоанастомоза.

Через 6 мес после завершения лечения показатель качества жизни составил в среднем $2,6 \pm 0,3$ балла, что было на 23,5 % лучше по сравнению с исходными данными. Уровень ПСА $0,14 \pm 0,005$ нг/мл явился подтверждением эффективности проведенного хирургического

Таблица 5

Частота и сроки появления рецидивов, метастазов и летальных исходов у больных первично-множественным раком мочеполовой системы, пролеченных по органоуносящей методике

Сроки наблюдения (мес)	Количество больных, абс. число		
	Рецидивы C61/ C69	Метастазы C61/C67	Летальные исходы*
0 – 12	-	0 / 1	1 / 0
13 – 24	-	-	0 / 2
25 – 36	-	-	0 / 2

Примечание: * – причина смерти – рак/другое заболевание.

Таблица 6

Причины смерти больных первично-множественным раком мочеполовой системы, пролеченных по органоуносящей методике

Причины смерти	Количество больных, абс. число
Рак мочевого пузыря, прогрессирование	1
Острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт	1
Почечная недостаточность, уремия	1
Прогрессирование сердечно-сосудистой недостаточности	2
Всего	5

лечения и свидетельствовал об отсутствии необходимости проведения гормональной терапии в адьювантном режиме.

Прогрессирование опухолевого процесса было диагностировано только у одного пациента, проявилось развитием множественных метастазов рака мочевого пузыря уже на первом году наблюдения и явилось причиной летального исхода заболевания (табл. 5). Причинами смерти остальных 4 пациентов явились нарастающие проявления сердечно-сосудистой патологии и острое нарушение мозгового кровообращения (табл. 6).

Заключение

Поскольку на сегодняшний день не существует стандартной методики для лечения больных с первично-множественными опухолями мочеполовой системы, очевидно, что оба представленных подхода имеют право на существование. Однако полученные нами данные свидетельствуют о том, что выбор адекватного объема лечения, в первую очередь, должен определяться распространенностью опухолевых процессов. Так, при наличии локализованных форм рака мочевого пузыря и предстательной железы и отсутствии противопоказаний по сопутствующей патологии наиболее пред-

почтительно выполнение оргауноносящего хирургического вмешательства, которое может обеспечить более радикальное излечение пациентов. При обширных местно-распространенных процессах, а также наличии выраженной сопутствующей патологии выбор следует делать в пользу более консервативных методов лечения. Таким образом, объем лечения в каждом конкретном наблюдении должен определяться индивидуально с учетом всех медицинских, социальных факторов и при активном участии самого пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. 2005. № 1. С. 6–9.
2. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Франк Г.А. и др. Первично-множественный рак мочевого пузыря и предстательной железы у больных, перенесших радикальную цистэктомию // Онкоурология. 2005. № 2. С. 40–45.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М., 2005. 265 с.
4. Попова Т.Н. Диагностика первично-множественных синхронных злокачественных новообразований // Российский онкологический журнал. 2002. № 5. С. 11–15.
5. Inci O., Kaya E., Alagol B. et al. Multiple primary malignant neoplasms in urologic patients // Int. Urol. Nephrol. 2004. Vol. 36, № 1. P. 1–4.
6. Mydlo J.H., Gerstein M. Patients with urologic cancer and other nonurologic malignancies: analysis of a sample and review of the literature // Urolog. 2001. Vol. 58, № 6. P. 864–869.
7. Nakata S., Takahashi H., Takezawa Y. et al. Clinical features of multiple primary cancers including prostate cancer // Hinyokika Kyo. 2000. Vol. 46, № 6. P. 385–391.

Поступила 14.06.07