

Редкое наблюдение синхронной двусторонней опухоли мочеточников

П.Г. Яковлев¹, В.В. Мрачковский¹,
В.С. Сакало², А.В. Кондратенко¹, Г.П. Олийниченко¹

¹Городская онкологическая больница; ²ГУ Институт урологии АМН Украины, Киев

Контакты: Павел Георгиевич Яковлев pavel_3@hotmail.ru

Рак мочеточника относится к редко встречающейся патологии. Всего в Украине в 2006 г. было зафиксировано 45 новых случаев рака мочеточника [1], что составляет 0,26% от всех онкоурологических заболеваний, выявленных в этом году, или 0,85% всех уротелиальных опухолей. Сочетанное поражение мочевого пузыря (МП) и верхних мочевыводящих путей (ВМП) диагностируется у 1,8% пациентов с поверхностной уротелиальной карциномой МП. [2]. У больных карциномой ВМП в 28,7% случаев отмечается симультанное или ранее установленное опухолевое поражение МП. О синхронном поражении обоих мочеточников опухолями упоминается у 2,77% пациентов [3]. В литературе не освещены вопросы двустороннего поражения мочеточника и МП. Приводим наблюдение сочетанного двустороннего синхронного рака мочеточника и рака МП (РМП).

Пациент А., 50 лет, амбулаторная карта КГОВ №10044/06, история стационарного больного №11203, поступил в урологическое отделение КГОВ 21.07.2006 г. с жалобами на периодическую макрогематурию со сгустками, дизурию. Болеет на протяжении 3 мес. За медицинской помощью обратился впервые. По профессии — строитель, маляр, имел длительный контакт с лакокрасочными изделиями. Курительщик со стажем 30 лет.

При поступлении в клинику пациент был в удовлетворительном состоянии. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови — без патологии. Обзорная рентгенография органов грудной клетки без очаговых и инфильтративных теней. Больному была проведена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и малого таза. По данным последней, в МП в области дна определяется неправильной формы дефект наполнения с четкими неровными контурами максимальным размером до 5 см, толщина стенки МП в этом месте 2 см; определяется расширение правого мочеточника до 8 мм на всем протяжении и дилатация чашечно-лоханочной системы правой почки. Паренхима правой почки истончена до 12 мм. Левая почка и мочеточник без изменений.

25.07.2006 г. пациенту выполнена трансуретральная ревизия МП с биопсией новообразований нижних мочевыводящих путей. При ревизии проксимальнее семенного бугорка по задней поверхности уретры обнаружен очаг экзофитного папиллярного роста 5 мм в диаметре. Последний иссечен. В полости МП по левой стенке с переходом на заднюю определяется очаг стелющегося инфильтративного роста с папиллярным компонентом размерами до 5 см в диаметре. Устье левого мочеточника не визуализируется ввиду вовлечения в процесс инфильтративного роста. Устье правого мочеточника визуально не изменено. Из очага инфильтративного роста взята ткань на гистологическое исследование.

Патогистологическое заключение №29079-80 от 02.08.2006 г.: в очаге инфильтративного роста МП выявлен переходно-клеточный рак G₂, в отсеке из уретры — ткань с папилломатозом и мелкими фрагментами переходно-клеточного рака.

27.07.2006 г. больному выполнена экскреторная урография на 7, 15 и 40-й минутах, цистограмма, по данным которой определяется расширение чашечно-лоханочного комплекса левой почки и отсутствие выделительной функции правой почки. Дефект наполнения МП согласуется с увиденным ранее во время трансуретральной ревизии.

На основании полученных данных пациенту был выставлен диагноз: *Ca vesicae urinariae T2NxM0 II стадии*, 2-я клиническая группа. Больному предложено оперативное лечение в объеме ревизии органов малого таза, радикальной цистэктомии (РЦЭ) с решением вопроса о деривации мочи интраоперационно.

03.08.2006 г. пациенту выполнена тазовая лимфаденэктомия, во время которой был выявлен, кроме визуально не измененных лимфатических узлов (ЛУ) вдоль общих и наружных подвздошных сосудов, один увеличенный до 2 см ЛУ у бифуркации аорты, каменистой плотности, на разрезе бело-серого цвета. Посредством экспресс-гистологического анализа №1005 от 03.08.2006 г. обнаружен метастаз переходно-клеточного рака. При дальнейшей ревизии органов мочевыводящей системы было выявлено опухолевидное образование протяженностью 15 см и мак-

симальным диаметром 2 см в области средней трети правого мочеточника. Ниже данного образования мочеточник не изменен, выше — расширен до 1 см в диаметре. Решено произвести нефроуретерэктомию справа с резекцией стенки МП. При ревизии органов брюшной полости патологии не обнаружено. При ревизии правой почки — последняя увеличена, напряжена. Макропрепарат: увеличение почки в размерах до 14 см, паренхима истончена до 10–12 мм, расширены полостные системы, содержащие 150 мл мутной желтоватой жидкости без запаха. Мочеточник в средней трети (на протяжении 15 см) плотной консистенции, на разрезе ткань темного синюшного цвета с кровоизлияниями.

После предварительной катетеризации левого мочеточника осуществлена резекция опухоли МП в пределах подслизистого слоя, иссечена измененная слизистая оболочка шейки МП.

Патогистологическое исследование тазовых (макроскопически не измененных) ЛУ №30283-86 от 07.08.2006 г.: в 2 из 4 ЛУ выявлены метастазы переходно-клеточного рака.

Патогистологическое заключение №30430-36 от 08.08.2006 г.: переходно-клеточный рак мочеточника G₃ с инвазией всей стенки. В ЛУ — метастаз рака аналогичного строения. Почки — воспалительный и очаговый нефросклероз.

Пациенту выставлен послеоперационный диагноз: Са правого мочеточника T2N2M0 IV стадии, 2-я клиническая группа, Prol.morbi на МП.

Послеоперационный период протекал относительно гладко. На 13-е сутки после операции удален левый мочеточниковый катетер. Через 2 дня после этого (18.08.2006 г.) у пациента появились слабые ноющие боли в левой поясничной области, повышение температуры до 37°C к вечеру. Диурез достаточный, водную нагрузку переносит удовлетворительно. Больному назначена антибактериальная, инфузионная, противовоспалительная терапия. В период с 18.08.2006 г. по 27.08.2006 г. состояние пациента было относительно стабильным, беспокоили тупые боли в левой поясничной области и повышение температуры к вечеру до 37°C. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) единственной левой почки, постепенно нарастал уретерогидронефроз. В ночь на 28.08.2006 г. состояние пациента значительно ухудшилось. Температура тела поднялась до 38,8°C, усилились боли в левой поясничной области, появилась выраженная общая слабость. По данным УЗИ от 28.08.2006 г., усилился отек паренхимы почки до 37 мм, зафиксировано нарушение микроциркуляции в паренхиме, увеличился кортико-медулярный индекс, мочеточник на всем протяжении расширен до 12 мм, в интрамуральном отделе мочеточника определяются конкременты до 2–3 мм, инкрустация со-

лями слизистой оболочки МП в области устья левого мочеточника. На основании полученных данных установлен диагноз: Са правого мочеточника T2N2M0 IV стадии, 2-я клиническая группа, Prol.morbi на МП и заднюю уретру. Острый серозный обструктивный пиелонефрит единственной левой почки. По жизненным показаниям необходимо проведение оперативного лечения в объеме ревизии почки, декапсуляции, антеградного стентирования единственного левого мочеточника.

28.08.2006 г. выполнена операция люмботомия слева, проведена ревизия левой почки. Определяется напряженная, увеличенная в размерах левая почка. Проксимальный отдел мочеточника расширен до 12 мм, коленообразно извитой, напряжен. При вскрытии лоханки выделилось 40 мл неизменной мочи, мочеточник спал. Попытка антеградного стентирования мочеточника оказалась безуспешной ввиду непреодолимого препятствия на расстоянии 20 см дистальнее лоханки. Мочеточник выделен на протяжении. На границе средней и нижней трети пальпируется солидное образование в толще стенки мочеточника 20 мм длиной и 12 мм толщиной. Образование резецировано в пределах здоровых тканей мочеточника. На мочеточниковой стенке Fr6 восстановлена его целостность путем наложения анастомоза конец-в-конец. Лоханка ушита. Проведены декапсуляция почки и дренирование множественных апостем. Макропрепарат представлял собой участок мочеточника длиной 4 см, диаметром 12 мм, с обильной венозной сетью на поверхности. На разрезе: стенки утолщены до 5 мм, мясистой структуры, эпителий отечный, инфильтрирован, содержит небольшие очаги экзофитного роста.

Патогистологическое заключение №32750-53 от 01.09.2006 г.: в срезах со стенки мочеточника — переходно-клеточная карцинома G₂ с инвазией мышечного слоя. В просвете одного из сосудов обнаружен опухолевый эмбол.

Окончательный диагноз: Са правого мочеточника T2N2M0 IV стадии, Prol.morbi на МП и заднюю уретру. Са левого мочеточника T2N0M0 II стадии, 2-я клиническая группа.

От дальнейшего адъювантного специализированного лечения больной отказался.

21.09.2006 г. пациент в удовлетворительном состоянии выписан домой.

По результатам компьютерной томографии от 19.06.2007 г. рецидива и прогрессии заболевания не выявлено. Состояние удовлетворительное, жалоб нет.

26.06.2007 г. были выполнены трансуретральная ревизия и биопсия МП, при которых рецидива заболевания в МП не обнаружено.

Последний контрольный осмотр пациента через 2 года после первой операции не выявил данных за реци-

див и продолжение болезни. Состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет, работоспособность восстановлена.

Обсуждение

Учитывая общность уротелиальной выстилки большей части мочевыводящих путей, выявление случаев сочетанного заболевания раком мочеточника и РМП заставляет задуматься об истинном первоисточнике опухолевого роста и, как следствие, о тактике выявления истинного распространения заболевания при наличии опухоли лишь в МП.

На сегодняшний день существует несколько теорий возникновения уротелиальных опухолей, объясняющих их симультанность, а также асинхронность [4], а именно: 1) лимфогенное распространение; 2) прямое распространение вдоль слизистой оболочки; 3) имплантация раковых клеток и 4) мультицентрическое происхождение уротелиальных опухолей по типу «полей обмена заболеванием».

Так, генетическая версия, подтверждающая теорию мультифокальности уротелиальной карциномы, гласит, что имеет место неконтролируемое распространение единственной трансформированной клетки путем интраэпителиальной миграции или внутрипросветного обсеменения уротелия. То, что многие пациенты на момент установки диагноза рака мочеточника уже имели опухолевый рост в МП, подтверждает теорию опухолевой имплантации [5].

J. Krogh и соавт. [6] ретроспективно анализировали результаты хирургического лечения 198 пациентов с переходно-клеточной карциномой ВМП. Рецидив в противоположном мочеточнике возник у 2,5% больных, в культе мочеточника после неполного удаления последнего — у 19%, в МП — у 36,4%. Рецидивы в ВМП не отличались от первичного очага по стадии распространения процесса и степени клеточной атипии. Что касается рецидива в МП, то в 89% случаев опухоли были той же степени атипии и в 72% — той же стадии, что и первичная опухоль в ВМП.

Другая теория предполагает «полевой эффект» уротелиальных канцерогенов, т.е. тотальное воздействие на весь уротелий канцерогенов, приводящее к независимой злокачественной трансформации большого числа клеток уротелия в разных местах мочевыводящего тракта, что обуславливает олигоклональность [7]. Теория «озлокачествления поля», или, иными словами, теория «полей обмена заболеванием», может быть применима в случаях с больными балканской и фенацетиновой нефропатией, у пациентов с тайванской болезнью черной стопы, которая возникает от длительного применения в пищу воды, богатой

мышьяком. Здесь уместно напомнить ряд достоверных канцерогенов для уротелия, которыми являются интенсивное курение, профессиональные вредности (контакт с продуктами нефтепереработки, лакокрасочными изделиями, угольная пыль), злоупотребление анальгетиками на основе фенацетина.

Еще одним возможным этиологическим фактором развития двустороннего рака мочеточников может быть наследственный неполипозный колоректальный рак. Это аутосомное доминантное состояние характеризуется возникновением множества эпителиальных злокачественных образований, в частности в предстательной железе, мочеточниках и почечной лоханке у одного и того же пациента. Данный синдром отличается от спорадического колоректального рака тем, что он характерен для более молодых пациентов и 70% опухолей толстого кишечника локализуются проксимальнее селезеночного изгиба [8].

Считается, что больные, которым была выполнена РЦЭ, более подвержены риску возникновения рака ВМП [9]. Мы не можем согласиться с этой формулировкой ввиду того, что ни разу не наблюдали развития опухоли мочеточника после РЦЭ по поводу РМП. S.B. Malkowicz и соавт. [10] изучили данные 220 пациентов, которым была выполнена РЦЭ по поводу РМП. Все больные наблюдались 5 лет или до смерти. У 5 (2,4%) пациентов развился рак ВМП в срок наблюдения от 22 до 54 мес, причем все они умерли через 2—27 мес после выявления опухоли мочеточника. По сообщению авторов, общими патогистологическими чертами для этих больных было мультифокальное поражение МП, высокая степень клеточной атипии, наличие в образцах ткани карциномы *in situ*, поражение интрамурального отдела мочеточника, а также распространение на простатический отдел уретры. В связи с тем что тщательное исследование ВМП у данной когорты пациентов перед РЦЭ не проводилось, можно допустить, что не исключено наличие первичных очагов в мочеточниках перед выполнением цистэктомии. Авторы подчеркивают, что, несмотря на редкость опухолевой патологии ВМП, у пациентов с подобной гистологической характеристикой опухоли МП целесообразно более тщательно исследовать мочеточники на предмет обнаружения в них опухолевого процесса.

Ту же частоту возникновения рака ВМП приводят и P. Kenworthy и соавт. [11]. Авторы наблюдали 430 пациентов, которым была выполнена РЦЭ по поводу переходно-клеточного РМП. У 11 (2,6%) больных развился рецидив уротелиального рака в ВМП в срок (в среднем) 40 мес после уда-

ления МП. При этом у 5 из 11 пациентов опухоль возникла в почечной лоханке, у 3 — в дистальном отделе мочеточника и у 3 — в лоханке и ипсилатеральном мочеточнике. Авторы сообщают, что наличие опухоли в дистальном отделе мочеточника является единственным статистически значимым фактором риска развития в последующем опухоли ВМП. В связи с тем что рецидив рака в ВМП длительное время развивается асимптомно вплоть до появления выраженной клинической картины и быстрой прогрессии опухолевого заболевания, авторы рекомендуют после цистэктомии проведение каждые 6 мес цитологического исследования мочи и внутривенной урографии у пациентов из группы высокого риска развития опухоли ВМП [11].

Частота возникновения РМП у больных с двусторонним поражением мочеточников необычайно высока — 83% и значительно выше, чем у пациентов с односторонним поражением мочеточника — 31% [12]. Авторы предполагают, что выполнение трансуретральных резекций у пациентов с РМП и односторонним раком мочеточника приводит к наруше-

нию антирефлюсной функции устья мочеточника, что в дальнейшем делает возможным ретроградный заброс мочи и имплантацию опухоли в контралатеральном мочеточнике.

Н.В. Негг и соавт. [13] в течение 15 лет наблюдали 86 пациентов, получавших внутривещную иммунотерапию по поводу поверхностного РМП. У 18 (21%) больных в течение срока наблюдения развился рак мочеточника.

Выводы

Таким образом, рак мочеточника может являться интраоперационной находкой при операции по поводу РМП. В практической деятельности рак мочеточника представляет собой недодиагностированную патологию, маскирующуюся под мышечно-инвазивный или часто рецидивирующий поверхностный РМП. При планировании операции на МП ключевым моментом является настороженность относительно развития возможного рака мочеточника. Расширение ВМП, являющееся признаком мышечной инвазии РМП, также должно рассматриваться как возможное следствие заболевания раком мочеточника.

Рекомендуемая литература

1. Бюллетень Национального канцер-реестра Украины №9 за 2008 г.
2. Palou J., Rodriguez-Rubio F., Huguet J. et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174:859.
3. Charbit L., Gendreau M.C., Mee S. et al. Tumors of the upper urinary tract (10 years of experience). *J Urol* 1991;146:124.
4. Kang C.H., Yu T.J., Hsieh H.H. 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;98:1620.
5. Sidransky D., Frost P., Von Eschenbach A. et al. Clonal origin of bladder cancer. *N Engl J Med* 1992;326:737.
6. Krogh J., Kvist E., Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract (prognostic variables and post-operative recurrences). *Br J Urol* 1991;67:32.
7. Heney N.M., Daly J., Prout G.R. et al. Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma. *J Urol* 1978;120:559.
8. Lynch H.T., Taylor R.J., Lynch J.F. et al. Multiple primary cancer, including transitional cell carcinoma of the upper uroepithelial tract in a multigeneration HNPCC family (molecular, genetic, diagnostic, and management implications). *Am J Gastroenterol* 2003;98:664.
9. Huquest-Perez J., Palou J., Millan-Rodriguez F. et al. Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2001;40:318.
10. Malkowicz S.B., Skinner D.G. Development of upper tract carcinoma after cystectomy for bladder carcinoma. *Urology* 1990;36:20.
11. Kenworthy P., Tanguay S., Dinney C.P.N. The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. *J Urol* 1996;155:501.
12. Holmäng S., Johansson S.L. Bilateral Metachronous ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, clinical presentation, histopathology, treatment and outcome. *J Urol* 2006;175(Issue 1):69—72.
13. Herr H.W., Cookson M.S., Soloway S.M. et al. Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. *J Urol* 1996;156:1286.
14. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е. Эндолуминальная эхография верхних мочевыводящих путей и уретры. М.: Р. Валент, 2002.
15. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Епраков Д.В. Эндоскопические методы диагностики и лечения папиллярных опухолей верхних мочевыводящих путей. *Урология* 2001;(3):41—7.
16. *Урология по Дональду Смит. Под ред. Э. Танаго и Дж. Маканича. М., 2005.*
17. Meissner C., Giannarini G., Schumacher M.C. The efficiency of excretory urography to detect upper urinary tract tumors after cystectomy for urothelial cancer. *J Urol* 2007;178:2287.
18. Gray Sears C.L., Ward J.F., Sears S.T. et al. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 2002;168:2457.
19. Илюхин Ю.А. Диагностика опухоли лоханки и мочеточника. В кн.: *Современные достижения онкоурологии. Харьков, 2006.*
20. Dodd L., Elkousy H., Martinez S. et al. Endoscopic brush cytology of the upper urinary tract. Evaluation of its efficacy and potential limitations in diagnosis. *Acta Cytol* 1997;41:377.
21. Sudakoff G.S., Dunn D.P., Guralnick M.L. et al. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. *J Urol* 2008;179:862.