

Злокачественные опухоли мочеполовой системы при первично-множественных опухолях

Р.Е. Сегедин, Л.В. Зеркалов, Л.В. Шаплыгин, Д.В. Фурашов

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

MALIGNANT URINARY TRACT TUMORS IN POLYNEOPLASIAS

R. Ye. Segedin, L. V. Zerkalov, L. V. Shaplygin, D. V. Furashov

N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow

Introduction. Primary multiple tumors (polyneoplasia) represent synchronous or consecutive and independent from each other development of two or more tumors. Frequency of urinary tract tumors composing primary multiple tumors is from 10 to 13,5%. There is a constant growing interest in primary multiple tumors due to the increase of patients with this kind of disease. Up to the present, many issues related to diagnostics and method choice to treat primary multiple tumors remain questionable.

Materials and methods. In our research, 1632 patients with urinary tract tumors were treated in the N. N. Burdenko Main Military Hospital's Oncourology Department from December 1998 to December 2005. Out of them, 570 (34,9%) were patients with prostate cancer, 469 (28,8%) with bladder cancer, 442 (27,1%) patients with kidney tumors, and 78 (4,8%) with renal pelvis tumor. Out of all patients included in our research, 89 (5,6%) patients were with primary multiple tumors. In average, these patients were 69 years old. Out of them, 8 patients had tumors of three organs.

Results. Nephrectomy (366) and/or kidney resection (114) were performed to patients with kidney tumors. Bladder transurethral resection, bladder resection, and cystectomy with various methods of urine derivation (118) (bilateral ureterocutaneostomia (86), Shtuder's plastic surgery of artificial bladder - 22, Bricker's formation of a urinary duct - 8, and 2 bladder plastic surgery with a skin-muscle graft) were performed to patients with bladder cancer. Prostatectomy (109), or hormonal therapy and radiotherapy were performed to patients with prostate cancer. 42% of patients were diagnosed with urinary system cancer as a part of primary multiple tumors in the first stage, 28% in the second, 18% in the third, and 12% in the fourth. The group of patients with kidney tumor 42 (54%) had the largest amount of primary multiple tumors due to cancer of both kidneys 26 (33,8%). In one case, the second tumor was diagnosed 13 years after the first tumor had been diagnosed. During the first month after the first tumor had been diagnosed 42,7% (42), the second one was diagnosed. In a period from 3 to 6 months, the second tumor was diagnosed in 18,2% (16) cases. In cases when cancer was diagnosed for the first time, there were 45% (40) tumors of the first stage, 16% (15) of the second stage, 14,5% (12) of the third, and 24,5% (21) of the fourth.

Conclusion. Urinary tract tumors composing primary multiple tumors are not rare, and their diagnosis mainly is incidental. Results of treatment depend not only on the spread of tumor process but also on timely and appropriate combined treatment. Surgery treatment of synchronically diagnosed tumors has to be performed with one surgery, and not to be divided into several operations, because with this method, time factor is very important.

Введение

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМО; полинеоплазии) — одновременное или поочередное независимое развитие двух или более злокачественных опухолей. Частота злокачественных опухолей мочеполовой системы в составе ПМО составляет 10—13,5% [1, 2], заболеваемость ПМО на 100 000 населения в среднем 2,3 [2]. Интерес к проблеме злокачественных ПМО постоянно растет в связи с увеличением количества больных с данной патологией [3], и до настоящего времени многие вопросы диагностики и тактики лечения данной патологии остаются дискуссионными [4].

ПМО — одни из наиболее малоизученных в онкологии. ПМО нечасто встречаются, редко диагностируются и часто неверно трактуются клиницистами. Иногда одна опухоль рассматривается как метастаз другой, пациент признается инкурабельным и дальнейшее его лечение оказывается неадекватным. Полинеоплазии выявляются при вскрытии

умерших с верифицированной одной опухолью в 2,5% случаев [1].

До настоящего времени нет общепринятой классификации первично-множественного рака. Наиболее удобной для данной группы пациентов классификацией считается классификация, предложенная С. Моертел и соавт. (1961), согласно которой все пациенты разделены на 3 группы. 1-я группа, в которую входят больные с опухолями в пределах одного органа и/или происходящие из одной ткани, имеет три подгруппы. В 1-ю подгруппу включены пациенты с двумя или более опухолями, развивающимися из одной ткани или органа, во 2-ю — больные с опухолями, расположенными в прилежащих органах (переходно-клеточный рак мочевого пузыря и предстательной железы), в 3-ю — больные с множественными опухолями в парных органах (почках или яичках). Во 2-ю группу входят больные с множественными опухолями, происходящими из разных тканей или органов, в 3-ю — больные из 1-й и 2-й групп [1, 5].

Множество споров возникает по поводу синхронности опухолей [5]. Принято считать опухоли метакронными в случае выявления второй опухоли позже 6 мес после верификации первой. По нашему мнению, синхронность опухолей — понятие весьма относительное, поскольку вторая опухоль может иметь место в момент выявления первой, но диагностировать ее не представляется возможным в связи с тем, что разрешающая способность современных методов диагностики ограничена и все опухоли имеют разный темп роста [6]. Риск развития последующих опухолей при уже выявленной опухоли повышается в 1,3 раза, что может быть связано как с генетической предрасположенностью и изменениями иммунной системы, так и, очевидно, с влиянием лечения на органы и ткани (химио-, лучевая терапия) [1]. Кроме того, одной из основных причин роста частоты полинеоплазий является повышение эффективности лечения, что ведет, в свою очередь, к увеличению продолжительности жизни, т.е. пациент получает шанс «дожить» до развития второй опухоли. В настоящее время комбинированное радикальное оперативное лечение удается выполнить 56% пациентов, имеющих ПМО, что позволяет говорить о благоприятном прогнозе, прежде всего в случаях синхронных опухолей [2, 7]. Причиной отказа от радикального оперативного лечения ПМО является тяжелая сопутствующая патология.

При диагностике важным критерием является четкое отличие ПМО от рецидива и/или метастаза [5]. Опухоли должны быть анатомически обособленными и/или иметь разную гистологическую структуру при исключении лечебного патоморфоза метастазов, и каждая из них должна иметь картину злокачественности; кроме того, необходимо исключить вероятность метастазирования одной опухоли по отношению к другой. Только при наличии вышеперечисленных признаков можно сделать вывод о ПМО. Основную трудность диагностики ПМО представляет доказательство разной гистологической структуры опухолей, что ведет к неправильному стадированию, и по этой причине пациент часто признается инкурабельным, когда самостоятельная опухоль принимается за метастаз другой. Еще сложнее вопрос точности диагностики при метастазировании одной опухоли, иногда еще не диагностированной, в первичный очаг другой. При удалении такой опухоли создается ложное впечатление радикальности оперативного лечения. Поэтому присутствие наряду с характерной гистологической картиной опухоли, присущей данному органу, гистологического типа клеток, менее часто встречающегося в данном органе, не должно останавливать диагностический поиск. Естественно, это исключается при невозможности определения тканевой принадлежности опу-

холи [1]. При диагностике важно учитывать тот факт, что у мужчин полинеоплазии чаще встречаются в пищеварительной, дыхательной и мочевыделительной системах, а у женщин — в половой системе, молочной железе и эндокринной системе [4, 8]. Трудность диагностики ПМО также состоит в отсутствии симптоматики на стадии локализованной опухоли, поэтому вторая опухоль диагностируется чаще на ранних стадиях при обследовании по поводу первой, как правило, уже дошедшей до стадии клинических проявлений.

Значительный прирост метакронных опухолей говорит о необходимости пристального динамического наблюдения за больными, которым проведено лечение, особенно радикальное оперативное. Такие больные нуждаются в установлении точных сроков контрольного обследования, поскольку прогноз заболевания значительно ухудшается при диссеминации второй опухоли, что может произойти в случае потери возможности своевременного и полноценного обследования [8]. Это также важно при развитии резистентности к проводимой терапии для своевременной смены схемы лечения опухоли и ее осложнений и/или признания инкурабельности и начала мероприятий паллиативной помощи.

ПМО представляются самой тяжелой и малоизученной онкологической патологией. Особенности диагностики и методов лечения изучены недостаточно, а в ряде случаев вовсе не известны клиницисту. Мы попытались обобщить наш опыт диагностики и лечения онкоурологических заболеваний в системе злокачественных ПМО, чтобы проанализировать хронологию диагностики и эффективности лечения злокачественных опухолей мочеполовой системы как части ПМО.

Материалы и методы

Нами проанализировано 1632 истории болезни пациентов с опухолями мочеполовой системы, которые проходили лечение в онкоурологическом отделении ГВКГ им. Н.Н. Бурденко за период с декабря 1998 г. по декабрь 2005 г.: 570 (34,9%) больных раком предстательной железы (РПЖ), 469 (28,8%) больных злокачественной опухолью мочевого пузыря, 442 (27,1%) пациента с опухолями почек и 78 (4,8%) больных раком лоханки. Пациенты с опухолями яичка — 48 (2,9%) и раком полового члена — 25 (1,5%) в наше исследование не вошли, поскольку ни один больной из этих двух групп опухолей других локализаций не имел. Всем пациентам выполняли ряд стандартных диагностических исследований: общеклиническое исследование, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и мошонки, исследование осадка мочи на атипичные клетки, рентгенографию органов грудной клетки, фиброгастроскопию, остеосцинти-

графию и динамическую нефросцинтиграфию. Всем мужчинам выполняли исследование крови на простатический специфический антиген. При подозрении на опухоль почки диагностические исследования дополняли компьютерной томографией с контрастированием йодсодержащими рентгеноконтрастными препаратами, при отсутствии четких данных за опухоль почки выполняли аортографию и селективную почечную ангиографию; при подозрении на опухолевый тромбоз нижней полой вены ангиографическое исследование дополняли нижней венокаваграфией. При подозрении на опухоль мочевого пузыря в обязательном порядке выполняли цистоскопию с мультифокальной биопсией, при подозрении на опухоль лоханки — экскреторную урографию. При подозрении на опухоль предстательной железы с целью верификации опухоли выполняли пункционную биопсию предстательной железы из 6 точек.

Пациентам с опухолями почек проводили оперативное лечение в объеме радикальной нефрэктомии (366) и/или резекции почки (114). Больным раком мочевого пузыря (118) оперативное лечение выполняли в объеме трансуретральной резекции мочевого пузыря, резекции мочевого пузыря и цистэктомии с различными методами деривации мочи (двусторонняя уретерокутанеостомия — 86, пластика искусственного мочевого пузыря по Штудеру — 22, создание мочевого проводника из сегмента подвздошной кишки по Бриккеру — 8, пластика мочевого пузыря кожно-мышечным лоскутом — 2). Пациентам с РПЖ при отсутствии противопоказаний выполняли радикальную простатвезикулэктомию (109) либо назначали гормоно- и лучевую терапию по показаниям. Всем больным раком лоханки почки выполняли радикальную нефруретерэктомию с резекцией мочевого пузыря.

12 больным (2 — раком мочевого пузыря, 4 — опухолью предстательной железы, 6 — опухолью почки) оперативное лечение не выполняли в связи с тем, что они поступили к нам в терминальном состоянии.

Результаты

Из 1559 больных со злокачественными опухолями почки, предстательной железы, мочевого пузыря и лоханки почки, вошедших в исследование, 89 (5,6%) имели злокачественные ПМО, из них 8 — злокачественные опухоли трех локализаций. Средний возраст этих пациентов составил 69 лет.

У 42% пациентов опухоли мочеполовой системы в составе ПМО диагностированы на I стадии, у 28% — на II, у 18% — на III и у 12% — на IV.

Наибольшее количество ПМО было в группе больных опухолями почек — 42 (54%), причем больше за счет рака обеих почек — 26 (33,8%). Всем па-

циентам с синхронным раком почек выполняли оперативное лечение в объеме резекции почки с одной стороны и нефрэктомии с другой. Период между операциями составлял 1 мес. Ни одному пациенту не потребовалось проведения гемодиализа. Двум пациентам из этой группы больных выполнено одномоментное оперативное лечение в объеме резекции почки с одной стороны и нефрэктомии с другой, в обоих случаях в качестве оперативного доступа использована поперечно-подреберная лапаротомия. У одного пациента в этой группе диагностирована рабдомиосаркома мочевого пузыря; ему выполнены расширенная нефруретерэктомию слева и цистэктомия с уретерокутанеостомией справа. Через 7 мес у данного пациента выявлены метастазы в легких. Через 11 мес с момента установления диагноза пациент умер от прогрессирования опухолевого процесса.

У одного больного синхронным раком почек диагностирован РПЖ T2cN0M0. В связи с этим с целью создания максимальной андрогенной блокады первая операция (резекция почки) дополнена двусторонней орхиэктомией. После второй операции (нефрэктомии с другой стороны) проведена дистанционная лучевая терапия на область предстательной железы (СОД 72 Гр). Через 1 год после проведения лучевой терапии при контрольном обследовании у данного пациента прогрессирования опухолевого процесса не выявлено. Максимальное время до верификации рака почки после оперативного лечения той же патологии с контралатеральной стороны составило 12 лет.

У одного пациента спустя 13 лет после трансуретральной резекции мочевого пузыря и лучевой терапии (СОД 40 Гр) по поводу рака мочевого пузыря выявлена β-крупноклеточная лимфома с поражением левой поднижнечелюстной железы, лимфатических узлов шеи с обеих сторон и лимфатических узлов средостения, по поводу которой проведен курс γ-терапии со значительным положительным результатом. Спустя 9 мес у этого же больного диагностирован рак антрального отдела желудка T2aN0M0 и рак правой почки T1aN0M0, по поводу чего выполнено сочетанное оперативное лечение в объеме дистальной субтотальной резекции желудка по Ру — Оппокину и резекции правой почки. Спустя 6 мес при контрольном обследовании выявлено прогрессирование опухолевого процесса (множественные метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, легких) и пациент признан incurable.

Мы наблюдали пациентку, которая поступила в госпиталь с маточным кровотечением, явившимся осложнением рака тела матки T2aN0Mx. При обследовании у данной больной выявлены агенезия левой

почки и опухоль правой почки T16N0M0. По экстренным показаниям пациентке выполнены экстирпация матки с придатками и двусторонняя подвздошная лимфодиссекция. Через 3 нед после операции выполнена резекция единственной правой почки. В послеоперационном периоде проведена дистанционная лучевая терапия на область малого таза (СОД 42 Гр). При контрольном обследовании через 6 мес прогрессирования опухолевого процесса не выявлено.

Также у нас проходил лечение пациент, которому по экстренным показаниям в связи с острой непроходимостью толстой кишки, явившейся осложнением рака сигмовидной кишки pT3N1M0, выполнена операция типа Гартмана и при дообследовании выявлена опухоль левой почки T2N0M0. Спустя 4 нед пациент поступил к нам. При детальном обследовании у данного пациента диагностирован также РПЖ T3aN0M0. Выполнены оперативное лечение в объеме радикальной нефрэктомии слева и двусторонняя орхиэктомия с целью создания максимальной андрогенной блокады. В послеоперационном периоде проведен курс дистанционной лучевой терапии (СОД 72 Гр). Через 6 мес после первой операции выполнено оперативное лечение с целью восстановления естественной проходимости толстой кишки. При обследовании в то же время прогрессирования опухолевого процесса не выявлено.

Рассмотренные выше случаи ПМО являются одними из наиболее сложных.

Максимальное время верификации второй опухоли после диагностики первой составило 13 лет. В течение 1-го месяца после диагностики первой опухоли в 42,7% (42) случаев верифицирована вторая. В течение 3—6 мес вторая опухоль диагностирована в 18,2% (16) случаев.

При ПМО 45% (40) опухолей мочеполовой системы диагностированы на I стадии, 16% (15) — на II, 14,5% (13) — на III и 24,5% (21) — на IV.

Радикальное оперативное лечение обеих опухолей было выполнено в 31,5% (28) случаев, радикальное лечение одной из ПМО — в 18% (16), в 50,5% (45) случаев радикальное лечение обеих опухолей было невыполнимо.

В таблице более подробно представлено распределение ПМО по нозологическим формам.

Обсуждение

Опухоли мочеполовой системы нередко встречаются в составе первично-множественных злокачественных новообразований. Однако несмотря на широкое распространение опухолей мочеполовой системы, они часто выявляются при обследовании больных по поводу других заболеваний. Большинство больных ПМО на момент установления диагноза имеют опухоли мочеполовой системы I или II стадии. Очевидно, это связано с относительно скрытым течением наиболее распространенных опухолей мочеполовой системы. 5,5% (89) пациентов с опухолями мочеполовой системы имеют ПМО, причем в течение 1-го месяца после верифи-

Распределение больных раком мочеполовой системы в составе ПМО по нозологическим формам

Нозология	Рак почки	РПЖ	Опухоль мочевого пузыря	Рак мочеточника	Рак лоханки	Феохромоблостома надпочечника
Опухоль мочевого пузыря	3	11		2		
РПЖ	2					
Рак почки	26	2	2		1	2
Рак мочеточника			2			
Рак желудка	2	1				
Рак матки	3					
Рак толстой кишки	2	2			1	
Рак прямой кишки		2	1			
Рак гортани	1	3				
Рак легкого	2	4	3			1
Рак молочной железы	1				2	
Рак околоушной слюнной железы	1					
Рак шейки матки	2		2			

кации первой опухоли диагностируются не все имеющиеся новообразования. Об этом свидетельствует тот факт, что в течение этого времени вторая опухоль выявляется у 42,7% пациентов, в связи с чем можно заключить, что у половины пациентов вторая опухоль не диагностируется по причине недообследования. При злокачественных ПМО наиболее часто встречаются опухоли желудочно-кишечного тракта и легких. Это только подтверждает факт наиболее частого развития опухолей данной локализации, хотя, допустим, при ПМО репродуктивной системы у женщин рекомендуется обследовать щитовидную железу и органы пищеварения [3, 9]. У 24,5% пациентов, у которых опухоли мочеполовой системы являются частью ПМО, одна из опухолей диагностируется на IV стадии, а значит, даже в случае возможности радикального лечения другой опухоли 25% пациентов не имеют шансов на выздоровление. Поэтому в настоящее время в связи с отсутствием на начальных стадиях патогномичных опухолевых симптомов все больше внимания уделяется скринингу.

Точность диагностики неразрывно связана с возможностью радикального оперативного лечения, на выбор которого в значительной мере влияет распространенность опухоли другой локализации. Несколько десятилетий назад выявление второй злокачественной опухоли было противопоказанием к радикальному лечению [5], однако сейчас подходы к лечению множественных опухолей во многом изменились. В основном хирурги предпочитают расширенные оперативные пособия, несмотря на то что расширенные радикальные операции, как правило, тяжело переносятся пациентами и чаще влекут за собой осложнения. Многие клинические исследования свидетельствуют о возможности и эффективности радикального одномоментного оперативного ле-

чения опухолей разной локализации [8, 10, 11]. Мы также считаем, что выполнение сочетанного оперативного лечения более чем на одной системе органов более приемлемо, чем 2 или 3 последовательные операции. Естественно, результаты лечения пациентов с ПМО уступают результатам лечения больного с одной опухолью, но не настолько, чтобы можно было отказаться от хирургического лечения вовсе и рекомендовать пациенту только паллиативные мероприятия. Расширенное оперативное лечение может быть реализовано только в многопрофильных лечебных учреждениях, поскольку требует участия нескольких специалистов высокой квалификации и наличия соответствующих реанимационно-анестезиологических возможностей.

Выводы

1. Опухоли мочеполовой системы в составе ПМО встречаются нередко, и их диагностика в основной массе является случайной.

2. Своевременность выявления второй опухоли напрямую зависит от глубины обследования и тщательности наблюдения за пациентом, у которого уже диагностирована одна опухоль.

3. Тактика лечения опухолей мочеполовой системы в составе ПМО должна определяться индивидуально и по возможности быть не только радикальной, но и органосохраняющей.

4. Результаты лечения зависят не только от распространенности опухолевого процесса, но и от своевременности и адекватности комбинированного лечения.

5. Хирургическое лечение одномоментно выявленных опухолей должно быть выполнено посредством одного оперативного пособия и не разделяться на несколько операций, поскольку при такой тактике на результаты лечения оказывает влияние временной фактор.

Литература

1. Первично-множественные злокачественные опухоли. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга.
2. Попова Т.Н. Лечение первично-множественных синхронных злокачественных новообразований. *Вопр онкол* 2003;49(3):363—6.
3. Павлычева А.А., Аминова И.П. Первично-множественный рак в онкогинекологической практике. *Рос онкол журн* 2002;(6):33—4.
4. Попова Т.Н. Диагностика первично-множественных синхронных злокачественных новообразований. *Рос онкол журн* 2002;(5):11—5.
5. Вашакмадзе Л.А., Ошейчик В.А. Рак толстой кишки при первично-

- множественных злокачественных опухолях. *Рос онкол журн* 2002;(6):44—8.
6. Моисеенко В.М. Почему не улучшаются показатели общей выживаемости больных с диссеминированными солидными опухолями. *Вопр онкол* 2004;50(2):149—56.
7. Распространенность и риск возникновения первично-множественных опухолей по материалам популяционного канцеррегистра. *Рос онкол журн* 1998;(5):4—7.
8. Чиссов В.И., Мамонов А.С., Вашакмадзе Л.А. и др. Первично-множественные злокачественные

- опухоли органов пищеварительного тракта. *Рос онкол журн* 1998;(5):13—8.
9. Сельчук В.Ю., Попова Т.Н., Аверьянова С.В. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования репродуктивной системы у женщин. *Рос онкол журн* 2001;(3):18—21.
10. Петров А.Б., Федун А.М. Первично-множественный метастатический рак гортани и пищевода в сочетании с туберкулезом легких. *Рос онкол журн* 2000;(4):47.
11. Айтаков З.П., Михайловский А.А. Рак легкого при первично-множественных злокачественных опухолях. *Рос онкол журн* 1999(3):14—7.