

Малоинвазивное лечение уротелиального рака верхних мочевыводящих путей: клинический случай

В.В. Протошак, М.В. Паронников, Е.Г. Карпушенко, А.В. Слепцов, П.А. Бабкин, Н.П. Кушниренко, Р.В. Новиков
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Владимир Владимирович Протошак protoshakurology@mail.ru

В настоящее время основным способом лечения злокачественных опухолей лоханок почек остается радикальная нефруретерэктомия. Некоторым категориям пациентов при соблюдении ряда факторов возможно выполнение органосохраняющих операций. По данным научных публикаций, показатели рецидивирования и прогрессии опухоли при нерадикальном хирургическом пособии сильно варьируют, а результаты противоречивы. В статье представлен клинический случай органосохраняющего лечения пациента молодого возраста с прогрессирующим течением уротелиального рака.

Ключевые слова: уротелиальный рак, опухоль лоханки, рак мочевого пузыря, рецидив, прогрессия, чрескожная резекция

Для цитирования: Протошак В.В., Паронников М.В., Карпушенко Е.Г. и др. Малоинвазивное лечение уротелиального рака верхних мочевыводящих путей: клинический случай. Онкоурология 2024;20(1):103–8.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-103-108>

Minimally invasive treatment of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: clinical case

V.V. Protoshchak, M.V. Paronnikov, E.G. Karpushchenko, A.V. Sleptsov, P.A. Babkin, N.P. Kushnirenko, R.V. Novikov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

Contacts: Vladimir Vladimirovich Protoshchak protoshakurology@mail.ru

Currently, the main approach to treatment of malignant tumors of the renal pelvis is radical nephroureterectomy. In some patient categories, organ-sparing surgeries are possible if several criteria are met. According to scientific publications, tumor recurrence and progression rates significantly vary in non-radical surgical treatment, and outcomes are contradictory. The article presents a clinical case of organ-sparing treatment of a young patient with progressive urothelial carcinoma.

Keywords: urothelial carcinoma, tumor of the renal pelvis, bladder cancer, recurrence, progression, transcutaneous resection

For citation: Protoshchak V.V., Paronnikov M.V., Karpushchenko E.G. et al. Minimally invasive treatment of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: clinical case. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(1):103–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-103-108>

Введение

В структуре онкологических заболеваний уротелиальный рак занимает 8-е место [1]. Карцинома верхних мочевыводящих путей (ВМП) встречается довольно редко — до 2 случаев на 100 тыс. населения в год. При этом опухоли мочевого пузыря выявляются в 10–20 раз чаще, что составляет до 95 % злокачественных новообразований всего мочевого тракта [2]. Важно отметить,

что в 20 % случаев обнаруживается мультифокальное поражение [3]. С учетом того что 2/3 опухолей ВМП на момент выявления инвазивные, «золотым стандартом» лечения остается радикальная нефруретерэктомия (РНУ) [4]. Увеличение доступности компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии для широких слоев населения, а также развитие эндоскопических методов диагностики в настоящее время

позволяют все чаще выявлять небольшие опухоли на ранних стадиях. В связи с относительно редкой встречаемостью уротелиального рака ВМП к принципам лечения последних исторически применены алгоритмы, разработанные для рака мочевого пузыря. Однако современные исследования диктуют необходимость более детального изучения проблемы хирургической тактики при новообразованиях лоханки. Так, в российских клинических рекомендациях пациентов с раком ВМП стратифицируют на группы высокого и низкого риска. Лечение пациентов последней группы может включать эндоскопические методы: трансуретральную лазерную резекцию/вапоризацию опухоли с использованием гибкого уретеронефроскопа или чрескожную биполярную резекцию перкутаным доступом [5].

Приводим клинический случай органосохраняющего лечения пациента с уротелиальным раком ВМП.

Клинический случай

Пациент Л., 44 лет, в ноябре 2021 г. впервые обратился в клинику урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) с жалобами на периодическую примесь крови в моче в течение последних 6 мес, боль в поясничной области справа. При обследовании: живот мягкий, безболезненный при пальпации, перитонеальных симптомов нет, поколачивание по поясничной области умеренно болезненное справа. Мочеиспускание самостоятельное, не затруднено, моча незначительно окрашена кровью. При ректальном обследовании обнаружено, что предстательная железа не увеличена, упругоэластической консистенции, безболезненная, без очаговых изменений, срединная бороздка сглажена, основание железы обводится пальцем, слизистая оболочка прямой кишки над железой смещается. Наружные половые органы развиты соответственно возрасту, выделений из уретры нет. Уровень простатического специфического антигена — 1,2 нг/мл. В общем анализе

мочи количество эритроцитов 50–60 в поле зрения. При цитологическом исследовании мочи атипичных клеток не выявлено.

По данным ультразвукового исследования обнаружено образование тканевой экоструктуры размером 28×19 мм (рис. 1, а). При КТ органов живота и таза с контрастным усилением определяется мягкотканное образование, субтотально заполняющее лоханку правой почки, не распространяющееся за ее пределы, плотно прилежащее к ее задненижней стенке, с четким бугристым контуром, неправильной формы, размером $16 \times 21 \times 23$ мм, накапливающее контрастное вещество $+39...+89$ единиц Хаунсфилда (HU) (рис. 1, б). По данным МРТ органов малого таза с контрастным усилением, выполненной факультативно в целях лучшей визуализации тканевого компонента опухоли и оценки ее местного распространения (рис. 1, в), подтверждено наличие васкуляризованного образования лоханки правой почки без прорастания за пределы стенки лоханки почки. Для оценки нижних мочевых путей проведена уретроцистоскопия — данных о наличии опухолевого процесса не получено.

В целях удаления новообразования с последующим определением его морфологического характера в декабре 2021 г. пациенту была выполнена операция — фиброуретеропиелоскопия (рис. 2) с частичной лазерной аблацией новообразования. В ходе операции возникло умеренное кровотечение из опухоли, затрудняющее эндоскопическую визуализацию и, как следствие, не позволившее выполнить ее удаление. Принято решение о проведении щипковой биопсии. Кровотечение купировано применением гемостатических препаратов.

Ранний послеоперационный период осложнился obstructивным (свертки крови) пиелонефритом, что потребовало дренирования правой почки внутренним стентом с назначением парентеральной антибактериальной терапии в течение 7 дней. Гистологическое заключение биопсийного материала: папиллярная уротелиальная кар-

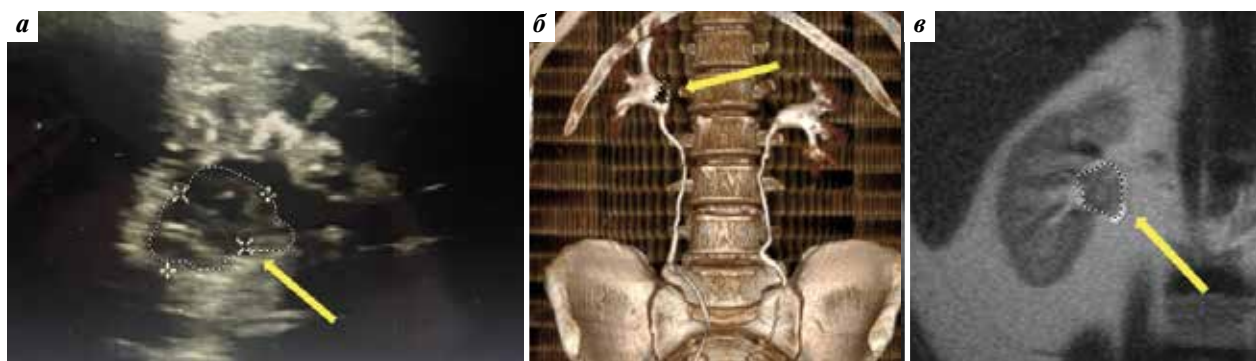


Рис. 1. Лучевые методы обследования: а — ультразвунограмма (стрелкой обозначено образование лоханки); б — компьютерная томограмма, экскреторная фаза (дефект заполнения соответствует новообразованию (стрелка)); в — магнитно-резонансная томограмма (пунктирной линией и стрелкой выделена опухоль лоханки)

Fig. 1. Radiological examinations: а — ultrasound (arrow shows a tumor of the kidney pelvis); б — computed tomography, excretory phase (defect of the filling corresponds to the tumor (arrow)); в — magnetic resonance imaging (dashed line and arrow show a tumor of the kidney pelvis)



Рис. 2. Эндоскопическая картина во время операции фиброуретеропиелоскопии с лазерной аблацией новообразования
Fig. 2. Endoscopic view during flexible ureteropyeloscopy surgery with laser ablation of the tumor

цинома low-grade без инвазии в строму. Установлен диагноз: рак лоханки правой почки pTaNM0 G1, стадия I.

С учетом молодого возраста пациента, его комплаентности, размера образования около 20 мм, отсутствия признаков инвазии опухоли, низкой степени ее злокачественности в январе 2022 г. больному была выполнена органосохраняющая операция — чрескожная эндоскопическая биполярная резекция опухоли лоханки правой почки с последующей химиотерапией (орошение лоханки раствором доксорубицина 50 мг через нефростому). В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось, нефростома удалена на 3-и сутки.

При контрольном исследовании через 3 мес после оперативного лечения пациент жалоб не предъявлял, гематурии отмечено не было. По данным цитологического исследования мочи, КТ груди, живота, таза (рис. 3, а), МРТ живота (рис. 3, б), фиброуретеропиелоскопии (рис. 3, в) рецидива опухоли лоханки, образований в мочеточнике и мочевом пузыре, а также вторичных изменений не выявлено.

На 6-й месяц обследования не выполнялись в связи с выполнением пациентом служебных обязанностей.

При плановом обследовании через 9 мес после оперативного лечения пациент жалоб также не предъявлял, цитологическое исследование мочи без патологии, по данным лучевых методов обследования (КТ груди, живота, таза, МРТ живота) рецидив опухоли лоханки не выявлен. Однако при выполнении ультразвукового исследования мочевого пузыря обнаружено, а по данным МРТ таза подтверждено новообразование в области устья правого мочеточника (рис. 4, а). В связи с этим пациенту выполнена цистоскопия, при которой выявлены множественные образования по типу «цветной капусты» по задней ($n = 3$), правой ($n = 4$) и левой ($n = 4$) боковых стенкам мочевого пузыря максимальными размерами до 0,5 см (рис. 4, б). Слизистая оболочка мочеточника и лоханки справа по результатам фиброуретеропиелоскопии интактна.

В октябре 2022 г. пациенту была выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря с интраоперационной фотодинамической терапией низкоинтенсивным лазерным излучением, внутрипузырной химиотерапией (доксорубицин 50 мг, экспозиция 1 ч). Гистологическое заключение: структуры папиллярного неинвазивного низкодифференцированного (G3) уротелиального (переходно-клеточного) рака высокой степени злокачественности. С учетом стадии pT1 пациенту выполнена повторная трансуретральная резекция мочевого пузыря с интраоперационной фотодинамической терапией низкоинтенсивным лазерным излучением, внутрипузырной химиотерапией (доксорубицин 50 мг, экспозиция 1 ч). Гистологическое заключение: данных об опухолевом росте не получено. Ранних и поздних послеоперационных осложнений не наблюдалось в обоих случаях.

С декабря 2022 г. по февраль 2023 г. пациенту был проведен индукционный курс внутрипузырной иммунотерапии (имурон-вак 75 мг). В марте 2023 г. по данным КТ, МРТ, цистоуретеропиелографии рецидива опухолей лоханки и мочевого пузыря не выявлено. Однако по результатам цитологического исследования мочи выявлены

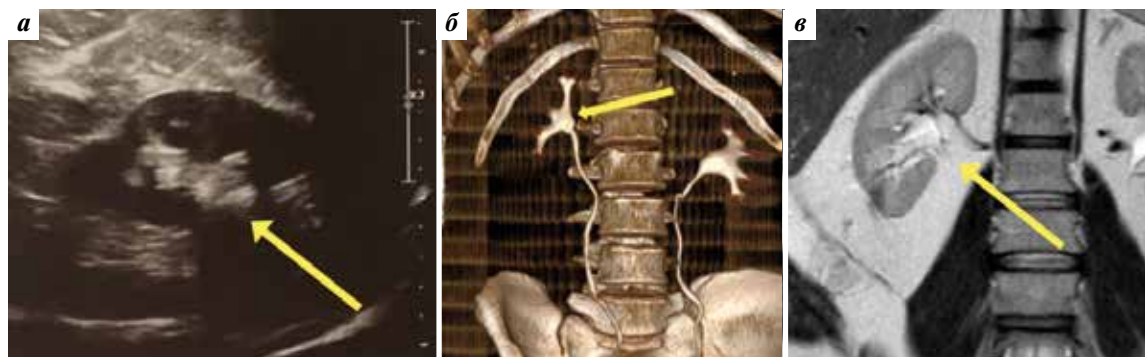


Рис. 3. Контрольное обследование через 3 мес после операции: а — ультразвуковая картина левой почки; б — компьютерная томограмма; в — магнитно-резонансная томограмма. Рецидив опухоли лоханки почки отсутствует (стрелка)
Fig. 3. Control examination 3 months after surgery: а — ultrasound of the left kidney; б — computed tomography; в — magnetic resonance imaging. Recurrence of the tumor is absent (arrow)

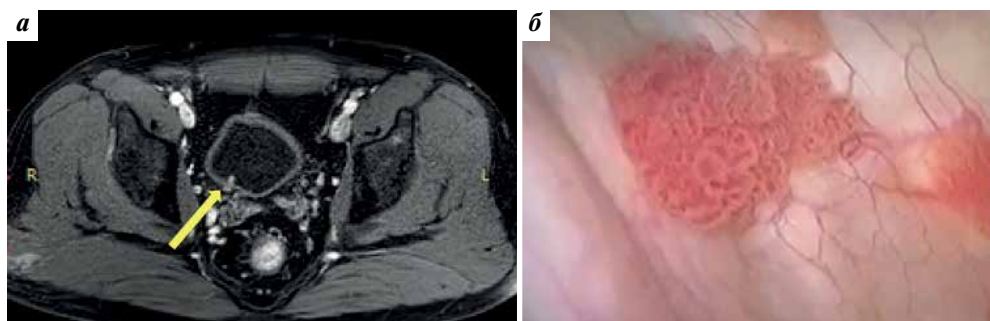


Рис. 4. Контрольное обследование через 9 мес после операции: а — магнитно-резонансная томограмма васкуляризованного образования в области устья правого мочеточника (стрелка); б — эндоскопическая картина образований стенки мочевого пузыря
Fig. 4. Control examination 9 months after surgery: a — magnetic resonance imaging of a vascularized neoplasm near the right ureteral opening (arrow); б — endoscopic view of neoplasms on the bladder wall

атипичные уротелиальные клетки (AUC), что, вероятно, связано с проведением иммунотерапии и требует наблюдения [6].

Обсуждение

Развитие эндоскопического оборудования, в том числе совершенствование техники чрескожной биполярной резекции, выполнение лазерной резекции опухоли единым блоком [7] сделали возможным органосохраняющее лечение злокачественных новообразований ВМП, в частности лоханок почек. Однако отсутствие рандомизированных исследований ограничивает качество стратифицированного протокола лечения, помогающего врачам-урологам определить показания к малоинвазивным вмешательствам с сохранением почки или к РНУ.

В работе P. Motamedinia и соавт. сообщается о 30-летнем опыте выполнения чрескожной резекции лоханки 141 пациенту с раком лоханки почки. В 79 % случаев была определена стадия pTa/pT1, при этом у 47 % пациентов гистологический вариант был представлен опухолями high-grade. Такие пациенты в подавляющем большинстве случаев имели императивные показания — единственная почка, пожилой возраст, соматический статус. Средний период наблюдения составил 66 мес. Рецидив был выявлен у 35 % пациентов, что потребовало повторных хирургических вмешательств. В 13 % случаев была выполнена РНУ, в 87 % наблюдений удалось сохранить пораженную почку. Важно отметить, что за время наблюдения максимально поздний рецидив был зафиксирован через 116 мес после операции. Результаты исследования показывают возможность выполнения органосохраняющих операций определенным группам пациентов и подчеркивают важность тщательного наблюдения за ними (вплоть до пожизненного), при этом наиболее значимым прогностическим фактором рецидива и прогрессирования рака ВМП является степень риска [8].

В то же время S.M. Lucas и соавт. оценивали эффективность органосохраняющих операций, стандарт-

ной и отсроченной РНУ у пациентов с раком ВМП [9]. В работе показаны сопоставимые результаты (онкоспецифическая и общая выживаемость) малоинвазивных и стандартных радикальных вмешательств с учетом степени риска опухолевого процесса. Проведение отсроченной РНУ в группе пациентов, изначально прооперированных малоинвазивно, при прогрессировании рака ВМП, обусловленного увеличением степени/стадии заболевания, не ухудшало исход лечения.

Стоит отметить, что одним из перспективных направлений неинвазивного скрининга уротелиального рака являются разработка и внедрение в практику мультисенсорных систем анализа мочи [10].

Дискутабельным остается вопрос, как расценивать выявленный через 9 мес рак мочевого пузыря после выполнения органосохраняющего лечения опухолей ВМП. С одной стороны, мультифокальное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря может являться как следствием физиологического [11] отсева опухолевых клеток посредством тока мочи, так и результатом проведения гибкой уретеропиелоскопии с биопсией или внутреннего стентирования почки [12]. Другой возможной причиной возникновения синхронных или метасинхронных опухолей может служить дефект всего уротелия в целом, а новообразования могут иметь уникальное клональное происхождение и возникать из независимо трансформированных уротелиальных клеток-предшественников [13].

В настоящем клиническом случае при выборе хирургической тактики авторы учитывали данные российских рекомендаций онкоурологов, научных публикаций и собственного оперативного опыта. Важное значение также имел молодой возраст, социальный статус и желание пациента. Так, по большинству критериев, исключая размер опухоли, пациента можно было отнести к группе низкого риска. При этом размер опухоли более 20 мм, вероятно, способен обуславливать высокий риск прогрессирования рака ВМП за счет увеличения продолжительности оперативного пособия. Важно отметить, что при изначальном примене-

нии перкутанной техники, не требующей внутреннего стентирования почки, вероятность прогрессирования заболевания могла быть снижена.

Заключение

Клинический пример демонстрирует возможности применения малоинвазивного подхода к лечению больных раком ВМП.

Чрескожная эндоскопическая резекция опухоли лоханки почки может применяться в качестве органосохраняющего лечения при сочетании следующих факторов: онкологические критерии опухоли (низкая степень злокачественности, отсутствие инвазии, небольшой размер новообразования), молодой возраст, наличие императивных показаний (единственная по-

чка, тяжелые сопутствующие заболевания), понимание пациентом ситуации и готовность к длительному наблюдению, наличие необходимого технического оснащения в лечебном учреждении, а также достаточная квалификация хирурга.

Эндоскопическая резекция уротелиальных опухолей, наряду с другими малоинвазивными методами лечения, становится все более актуальным выбором для лечения пациентов с опухолями ВМП, позволяя в 90 % случаев избежать РНУ и сохранить почечную функцию.

В связи с риском поздних рецидивов за пациентами, подвергшимися органосохраняющему лечению, должно быть установлено длительное и крайне внимательное наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Bladder Cancer, 2015 Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html> [cited March 6, 2015].
3. Cosentino M., Palou J., Gaya J.M. et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2013;31(1):141–5. DOI: 10.1007/s00345-012-0877-2
4. Margulis V., Shariat S.F., Matin S.F. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;115(6):1224–33. DOI: 10.1002/cncr.24135
5. Roupert M., Siesen T., Birtle A. et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. *Eur Urol* 2023;84(1):49–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.013
6. Rosenthal D.L., Wojcik E.M., Kurtz D.F.I. The Paris System for reporting urinary cytology. Springer, 2016.
7. Мартов А.Г., Ермаков Д.В., Андронов А.С. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей: возможно ли удаление опухоли единым блоком? *Онкоурология* 2022;18(3):123–7. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-123-127
Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S. Upper tract urothelial carcinoma: can the tumor be removed en bloc? *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2022;18(3):123–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-123-127
8. Motamedinia P., Keheila M., Leavitt D.A. et al. The expanded use of percutaneous resection for upper tract urothelial carcinoma: a 30-year comprehensive experience. *J Endourol* 2016;30(3):262–7. DOI: 10.1089/end.2015.0248
9. Lucas S.M., Svatek R.S., Olgin G. et al. Conservative management in selected patients with upper tract urothelial carcinoma compares favourably with early radical surgery. *BJU Int* 2008;102(2):172–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07535.x
10. Belugina R., Kirsanov D., Protoshchak V. et al. Developing non-invasive bladder cancer screening methodology through potentiometric multisensor urine analysis. *Talanta* 2021;234:122696. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.122696
11. Habuchi T., Takahashi R., Yamada H. et al. Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. *Lancet* 1993;342(8879):1087–8. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92066-3
12. Mistretta F.A., Carrion D.M., Nazzani S. et al. Bladder recurrence of primary upper tract urinary carcinoma following nephroureterectomy, and risk of upper urinary tract recurrence after ureteral stent positioning in patients with primary bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2019;71(3):191–200. DOI: 10.23736/S0393-2249.19.03311-3
13. Jones T.D., Wang M., Eble J.N. et al. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2005;11(18):6512–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0891

Вклад авторов

В.В. Протошак, М.В. Паронников: разработка дизайна исследования;
Е.Г. Карпушенко: получение данных для анализа;

А.В. Слепцов: написание текста статьи;

П.А. Бабкин, Н.П. Кушниренко, Р.В. Новиков: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.V. Protoshchak, M.V. Paronnikov: developing the research design;

E.G. Karpushchenko: obtaining data for analysis;

A.V. Sleptsov: article writing;

P.A. Babkin, N.P. Kushnirenko, R.V. Novikov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Протошак / V.V. Protoshchak: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>

М.В. Паронников / M.V. Paronnikov: <https://orcid.org/0009-0005-1762-6100>

Е.Г. Карпушенко / E.G. Karpushchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7464-5926>

А.В. Слепцов / A.V. Sleptsov: <https://orcid.org/0009-0009-2242-6858>

Р.В. Новиков / R.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.