

Спасительная цистэктомия у больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, К.М. Фигурин, М.В. Петерс

Отделение урологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

SPARING CYSTECTOMY IN PATIENTS WITH TRANSITIONAL-CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER

V.B. Matveyev, M.I. Volkova, K.M. Figurin, M.V. Peters

Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to study the results of sparing cystectomy in patients with urinary bladder cancer (UBC).

Subjects and methods. The study has covered 82 patients with transitional-cell UBC ($T_{1-4a}N_0M_0$) who received radiotherapy (RT) and then underwent radical cystectomy at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in 1980 to 2007. Among them there were 76 (92.7%) males and 6 (7.3%) females. The median age was 55.2 ± 10.8 years. Superficial (T_1) and invasive (T_{2-4a}) carcinomas were detected in 33 (40.2%) and 49 (59.8%) patients, respectively. Category N+ was identified in 3 (3.7%) patients. All the patients received RT to the bladder area (median total focal dose (TFD) 56 ± 12.3 Gy) and regional metastatic zones (median TFD 40.0 ± 0.0 Gy). A full effect of irradiation was achieved in 44 (53.7%) patients, of whom 41 (93.2%) developed local relapses. All the 82 patients underwent radical cystectomy: that with ureterostomy in 28 (34.1%) cases, Bricker's operation in 45 (54.4%), Studer's operation in 4 (4.9%), and rectal urinary bladder in 5 (6.1%). The median follow-up was 32.7 ± 31.9 months.

Results. The median interval between RT and cystectomy was 12.5 ± 5.1 months; the median time of surgery was 360 (60–480) min; the median blood loss was 1515.2 ± 1227.8 ml. Intraoperative and postoperative complications developed in 10 (12.2%) and 40 (48.6%) patients, respectively. Repeated operations were performed in 7 (8.4%) cases. Mortality was 4.9%. A urinary derivation technique failed to affect the incidence of complications and the rates of mortality ($p > 0.05$). Histological studies revealed transitional-cell carcinoma in the distant specimens in 80 (97.6%) cases. Recurrences developed in 40 (48.8%) of the 82 patients following an average of 32.9 (1–150) months of cystectomy: local relapses in 5 (6.1%) cases; distant metastases in 29 (35.4%); a local relapse and distant metastases in 5 (6.1%); urethral recurrence in 1 (1.2%) patient. Five-year overall, specific, and relapse-free survivals were 43.9 (median 48.4 ± 10.5 months), 48.5 (59.9 ± 9.3 months), and 42.8% (47.4 ± 9.6 months), respectively.

Conclusion. Sparing cystectomy with any urinary derivation technique is associated with the acceptable frequency of complications and provides fair long-term results in patients who show no complete effect or who have a local UBC relapse after RT.

Стандартным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) считается радикальная цистэктомия (РЦЭ) с различными методами деривации мочи. У тщательно отобранной группы больных альтернативой удалению мочевого пузыря является органосохраняющее лечение. В большинстве современных протоколов, посвященных изучению данного вопроса, в качестве лечебного подхода используется трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря с последующим проведением химиолучевой терапии. Кроме того, дистанционная лучевая терапия (ЛТ) применяется при противопоказаниях к хирургическому вмешательству или отказе больного от удаления мочевого пузыря. Основное преимущество облучения — сохранение органа. Однако при неполном эффекте ЛТ или рецидиве опухоли рекомендуется выполнение так называемой спасительной цистэктомии (ЦЭ). Удаление мочевого пузыря после облучения ассоциировано с большими техническими трудностями, высоким риском осложнений и летальностью. Настоящее исследование посвящено изучению собственных результатов проведения спасительной ЦЭ у больных РМП.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 82 больных переходно-клеточным РМП $T_{1-4a}N_0M_0$ стадии, получавших ЛТ и в дальнейшем подвергнутых РЦЭ в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1980 по 2007 г. Среди них было 76 (92,7%) мужчин и 6 (7,3%) женщин. Медиана возраста $55,2 \pm 10,8$ (29–72) года. На момент первичного диагноза поверхностный рак (T_1) выявлен у 33 (40,2%), инвазивный (T_{2-4a}) — у 49 (59,8%) пациентов. Категория N+ диагностирована в 3 (3,7%) случаях. Отдаленных метастазов не обнаружено ни в одном наблюдении. Низкодифференцированные (G_3) опухоли верифицированы у 60,0%, умеренно дифференцированные и высокодифференцированные (G_{1-2}) — у 40,0% больных.

Из 82 пациентов 48 (58,5%) подвергнуты удалению первичной опухоли: ТУР — 19 (23,2%), трансвезикальная резекция мочевого пузыря — 29 (35,3%) — с последующим проведением адъювантной терапии (ЛТ на область мочевого пузыря — $n=10$, 12,2%), системной химиотерапии (ХТ), основанной на цисплатине ($n=8$, 9,8%), внутримышечной терапии вакциной БЦЖ ($n=14$, 17,1%) или цитостатиками

($n=15$, 18,3%) или динамическим наблюдением ($n=1$, 1,1%). У 38 (46,3%) оперированных пациентов, не получивших облучения на I этапе лечения, в дальнейшем зарегистрированы инвазивные местные рецидивы, послужившие показанием к проведению ЛТ на область мочевого пузыря. В 34 (31,5%) из 82 случаев после установления диагноза больным проводилась ЛТ на область мочевого пузыря (с конкурентной ХТ, основанной на цисплатине, — $n=17$, 20,7%). Медиана суммарной очаговой дозы (СОД), подведенной к области мочевого пузыря, в группе составила $56 \pm 12,3$ Гр, к зонам регионарного метастазирования $40,0 \pm 0,0$ Гр. После окончания облучения эффект терапии расценен как полный у 44 (53,7%), частичный — у 20 (24,4%), стабилизация — у 12 (14,6%), прогрессирование — у 6 (7,3%) из 82 пациентов. У 41 (93,2%) из 44 больных, достигших полного клинического эффекта, появились местные рецидивы заболевания в среднем через $30,3 \pm 27,3$ мес после облучения. В 18 (22,2%) из 82 наблюдений

вследствие ЛТ развился микроцистис, в 1 (1,2%) — пузырно-влагалищный свищ.

На момент ЦЭ у 58 (70,8%) из 82 пациентов имелся гидронефроз, потребовавший нефростомии в 40 (48,8%) случаях. Тяжелые интеркуррентные заболевания выявлены в 47 (57,3%) наблюдениях: ишемическая болезнь сердца — 39 (47,5%), гипертоническая болезнь II стадии и более — 13 (15,9%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — 7 (8,5%).

Всем 82 больным выполнена РЦЭ. Для деривации мочи использовали уретерокутанеостомию ($n=28$, 34,1%), операции Бриккера ($n=45$, 54,9%) и Штудера ($n=4$, 4,9%), ректальный искусственный мочевой пузырь ($n=5$, 6,1%). Уретерокутанеостомия для отведения мочи применялась в 1980-х годах на этапе освоения метода. В случаях использования для пластического замещения мочевого пузыря сегмента тонкой кишки непрерывность кишечника восстанавливали анастомозом конец в конец в 62,5%, бок в бок — в 37,5% наблюдений. Уретероилеоанастомозы конец в бок по антирефлюксной методике накладывали в 70,7%, по методике Уоллеса — в 29,3% случаев.

В 6 (7,3%) наблюдениях после РЦЭ проводилась адъювантная ХТ, основанная на препаратах платины.

Медиана наблюдения составила $32,7 \pm 31,9$ мес. Продолжительность жизни оценивали со дня окончания ЛТ до последнего дня наблюдения или смерти. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока статистических программ SPSS 13.0 for Windows. Общую и специфическую выживаемость оценивали по методу Каплана — Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank-теста.

Результаты

Клиническим показанием к ЦЭ являлись продолженный рост опухоли в мочевом пузыре у 38 (46,4%), местный рецидив после полной ремиссии — у 41 (50,0%), микроцистис — у 2 (2,4%), пузырно-влагалищный свищ — у 1 (1,2%) из 82 больных.

Медиана времени от ЛТ до ЦЭ $12,5 \pm 5,1$ (3—124) мес;

Послеоперационные осложнения после РЦЭ у 82 облученных больных

Осложнение	Число больных	
	абс.	%
Пиелонефрит	8	9,8
Острая почечная недостаточность	4	4,9
Парез кишечника	8	9,8
Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	3	3,7
Пневмония	3	3,7
Нарушения ритма сердца	1	1,2
Синдром полиорганной недостаточности	4	4,9
Нагноение раны	1	1,2
Эвентрация	2*	2,4
Лимфоцеле	1	1,2
Некроз низведенной толстой кишки, флегмона передней брюшной стенки, перитонит	2*	2,4
Несостоятельность илеоуретерального анастомоза	1*	1,2
Флегмона малого таза	3	3,7
Илеофemorальный тромбоз	1	1,2
Энтероколит, кишечное кровотечение	1	1,2
Тонкокишечная непроходимость	2*	2,4
Кровотечение	1	1,2
Летальность	4	4,9

Примечание. * — потребовалось проведение повторных хирургических вмешательств.

при этом в течение 1 года после облучения выполнено 50%, 2 лет — 19,5%, 3 лет — 8,5%, 3—10 лет — 22% спасительных операций.

Медиана продолжительности операции составила 360 (60—480) мин, медиана кровопотери — 1515,2±1227,8 мл. Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 10 (12,2%) больных: массивное кровотечение из вен малого таза — 7 (8,6%), ранение прямой кишки — 2 (2,4%), острая сердечная недостаточность — 1 (1,2%).

Послеоперационные осложнения развились в 40 (48,6%) случаях и потребовали выполнения повторных хирургических вмешательств в 7 (8,4%): эвентрация — 2 (2,4%), тонкокишечная непроходимость — 2 (2,4%), некроз низведенной толстой кишки — 2 (2,4%), несостоятельность уртероилеоанастомоза — 1 (1,2%) — и проведения консервативного лечения в 33 (40,2%) случаях (см. таблицу).

Летальность составила 4,9% ($n=4$) и была обусловлена острой сердечной недостаточностью ($n=1$), полиорганной недостаточностью на фоне перитонита ($n=1$), пиелонефрита ($n=1$), геморрагического энтерита ($n=1$).

Метод деривации мочи и тип кишечного анастомоза не влияли на частоту осложнений и летальность ($p>0,05$). Не выявлено различий летальности в зависимости от методики наложения уртероилеоанастомоза ($p=0,617$). Отмечено достоверное снижение частоты осложнений за счет уменьшения доли пиелонефрита у больных, которым накладывали уртероилеоанастомоз по методике Уоллеса, по сравнению с антрефлюксным методом (25,0 и 67,9% соответственно, $p=0,015$).

Все операции расценены как радикальные. При гистологическом исследовании переходноклеточный рак в удаленном препарате обнаружен в 80 (97,6%) случаях, включая пациентов с полной клинической ремиссией. Опухоль распространялась в пределах слизистой у 5 (6,1%), врастала в мышечную стенку мочевого пузыря — у 32 (39,0%), паравезикальную клетчатку — у 21 (25,6%) и предстательную железу/влагалище — у 22 (26,8%) больных. Метастазы в регионарные лимфоузлы выявлены в 8 (9,8%) случаях.

Рецидивы развились у 40 (48,8%) из 82 больных в среднем через 32,9 (1—150) мес после ЦЭ: местный рецидив — 5 (6,1%), отдаленные метастазы — 29

(35,4%), местный рецидив и отдаленные метастазы — 5 (6,1%), рецидив в уретре — 1 (1,2%). Двум пациентам с прогрессированием заболевания выполнено хирургическое удаление опухолевых очагов: уртерэктомия по поводу рецидива в уретре (1) и нижняя лобэктомия слева по поводу расцененного как периферический рак метастаза в легкое (1). В 34 (41,2%) случаях проводилась ХТ, основанная на цисплатине, с полным клиническим эффектом в 3 (3,7%), неполным — в 9 (10,9%), прогрессированием — в 22 (26,8%) случаях.

Из 82 больных, включенных в исследование, 41 (50,0%) жив: 38 (46,3%) — без признаков болезни, 3 (3,7%) — с метастазами; 41 (50,0%) — умер: 35 (42,7%) — от прогрессирования РМП, 2 (2,4%) — от других причин без признаков опухоли, 4 (4,9%) — от осложнений лечения.

Пятилетняя общая выживаемость всей группы составила 43,9% (медиана 48,4±10,5 мес), специфическая — 48,5% (59,9±9,3 мес), безрецидивная — 42,8% (47,4±9,6 мес). Данные представлены на рис. 1.

Фактором неблагоприятного прогноза специфической выживаемости после ЦЭ у облученных больных оказался рецидив заболевания ($p<0,0001$). Отмечена тенденция к увеличению специфической выживаемости пациентов с поверхностными опухолями по сравнению с больными первичным инвазивным РМП ($p=0,067$), что отражено на рис. 2.

Обсуждение

Спасительная ЦЭ после проведения радикальной ЛТ требуется 24% пациентов, страдающих РМП

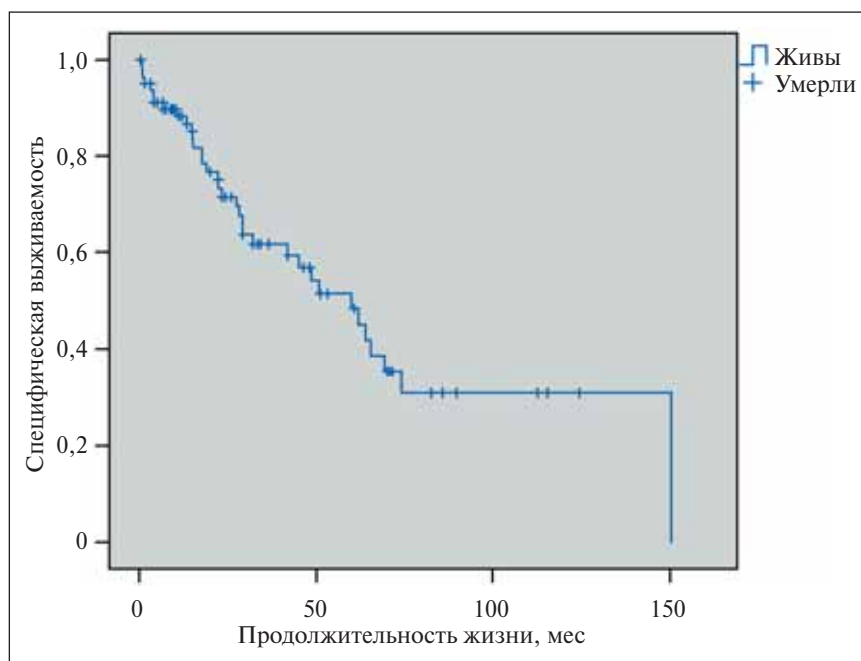


Рис. 1. Специфическая выживаемость после спасительной ЦЭ

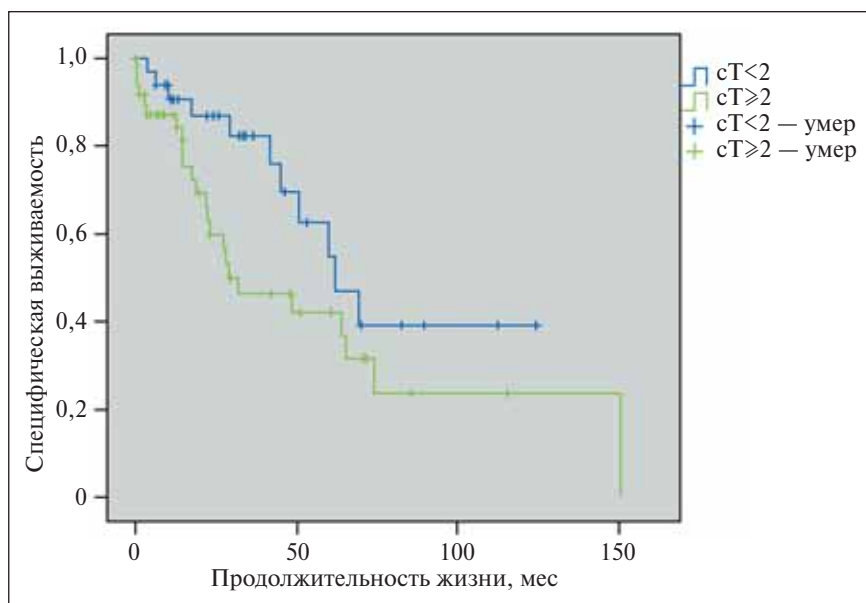


Рис. 2. Специфическая выживаемость после спасительной ЦЭ в зависимости от исходной глубины инвазии опухоли

[1]. Общепринятыми показаниями к данному вмешательству являются достижение неполного эффекта или развитие местного рецидива опухоли после ЛТ. Нами также выполнена РЦЭ 3 больным без клинических признаков опухоли, у которых облучение вызвало формирование микроцистиса (2) и пузырно-влагалищного свища (1); при этом в удаленных препаратах выявлены клетки рака.

В нашем исследовании медиана времени от ЛТ до ЦЭ составила 12,5 мес, при этом $1/2$ всех операций выполнялась в течение 1 года после облучения. Однако в 22% случаев показания к спасительной ЦЭ появлялись через 3–10 лет после проведения ЛТ. Аналогичные данные получены P.W. Cooke и соавт. [1]. Это свидетельствует о целесообразности длительного тщательного наблюдения за больными РМП, получившими радикальную ЛТ с полным эффектом.

Хирургическое вмешательство после облучения таза ассоциировано с повышением технической сложности операции, что связано с трудностями дифференциации анатомических структур из-за десмопластической реакции тканей. Мы зарегистрировали интраоперационные осложнения в 12,2% случаев. Одной из распространенных технических проблем спасительной ЦЭ является перевязка дорсального венозного комплекса, во время которой может развиваться плохо контролируемое кровотечение. Мы столкнулись с данным осложнением в 7 наблюдениях; во всех случаях кровотечение успешно остановлено прошиванием. Трудности гемостаза после облучения таза обусловили появление консервативно остановленного кровотечения из вен таза в раннем послеоперационном периоде у 1 пациента.

Травматичная мобилизация задней стенки мочевого пузыря может привести к перфорации стенки прямой кишки. По мнению некоторых хирургов, в подобных случаях необходимо ушивание дефекта в сочетании с временной колостомией [2]. Нами отмечено данное осложнение у 2 пациентов; в обоих наблюдениях дефекты кишки герметично ушиты двухрядным швом без разгрузочного выведения нисходящей ободочной кишки в виде стомы. В послеоперационном периоде осложнений со стороны прямой кишки не зафиксировано.

Частота послеоперационных осложнений спасительной ЦЭ значительно варьирует в разных публикациях от 1,2 до 66% [3–6].

В нашей серии наблюдений данный показатель составил 48,6%. Тяжелые осложнения, потребовавшие повторных вмешательств, зарегистрированы в 8,4% наблюдений, что соответствует результатам первичных ЦЭ [7]. Наиболее важными факторами риска развития осложнений являются постлучевой склероз сосудов, питающих кишечную стенку и мочеточники, и постлучевые ишемические изменения, приводящие к нарушению репарации тканей [8]. На наш взгляд, это могло способствовать развитию некроза низведенной кишки при формировании ректального мочевого пузыря ($n=2$), недостаточности анастомозов ($n=1$), длительному парезу кишечника ($n=8$), в том числе с формированием спайки кишечной непроходимости ($n=2$), и медленному заживлению послеоперационной раны с образованием эвентрации ($n=2$) у наших больных. Аналогичные осложнения зарегистрированы в сериях наблюдений других авторов [9, 10].

В нашем исследовании распространенными также являлись инфекционно-воспалительные осложнения: пиелонефрит (9,8%), пневмония (3,7%), нагноение мягких тканей раны (1,2%) и таза (3,7%), — иногда приводящие к формированию органной — почечная (4,9%) и полиорганной — почечно-печеночная, дыхательная, сердечно-сосудистая (4,9%) недостаточности. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения адекватной антибиотикопрофилактики и, по показаниям, антибактериальной терапии согласно данным бактериологического исследования.

Летальность после спасительной ЦЭ, по данным ряда авторов, высокая и достигает 15–33%. В нашей серии данный показатель составил 4,9%,

что соответствует смертности при выполнении РЦЭ у больных, не получавших ЛТ [7].

В целях снижения операционного риска спасительной ЦЭ для деривации мочи обычно используют илеоконduit или толстую кишку, не попавшую в зону облучения [11]. Однако мы не выявили различий частоты осложнений ($p=0,661$) и летальности ($p=0,830$) среди пациентов, подвергнутых различным методам пластического замещения мочевого пузыря. В исследовании J.A. Nieuwenhuijzen [9] формирование ортотопического резервуара не приводило к повышению риска развития осложнений и летальности по сравнению с илеокондуитом.

Тип межкишечного анастомоза не продемонстрировал влияния на операционные осложнения и летальность. По нашим данным, частота пиелонефрита достоверно уменьшалась при наложении уретероилоанастомоза по методу Уоллеса по сравнению с антирефлюксной методикой, что может быть обусловлено лучшим пассажем мочи по склерозированным мочеточникам.

Рецидивы развились у 48,8% наших пациентов. Данный показатель в других сериях наблюдений колеблется от 41,9 до 59,3% [2, 9]. Обращает на себя внимание тот факт, что местные рецидивы развиваются в 4 раза реже, чем отдаленные метастазы. По мнению D.A. Swanson и соавт. [2], это может являться следствием облучения таза до проведения ЦЭ.

Отдаленная выживаемость после спасительной ЛТ в разных сериях колеблется в широких пределах — от 5 до 50% [12–15]. По нашим сведениям, хирургическое лечение облученных больных позволя-

ет добиться удовлетворительных отдаленных результатов, сравнимых с радикальным оперативным вмешательством у пациентов, не получавших ЛТ. Пятилетняя специфическая выживаемость в нашей серии составила 48,5%.

В исследовании J.A. Nieuwenhuijzen [9] факторами прогноза общей выживаемости после проведения спасительной ЦЭ являются категории сТ и рТ, а также ответ на ЛТ. D.A. Swanson и соавт. [2] отметили снижение 5-летней специфической выживаемости с 64% при поверхностных до 25% при инвазивных опухолях. Нам также удалось выделить прогностическое значение категории сТ.

Достоверным фактором прогноза выживаемости служит появление рецидива заболевания, что свидетельствует о низкой эффективности существующих методов консервативного лечения. Разработка новых режимов ХТ позволяет надеяться на улучшение результатов лечения этой тяжелой категории больных в дальнейшем.

Заключение

Спасительная ЦЭ с любым методом деривации мочи технически выполнима и может быть рекомендована больным, не достигшим полного эффекта, или больным с развитием местного рецидива опухоли после проведения ЛТ. Данное хирургическое вмешательство ассоциировано с приемлемой частотой осложнений и летальностью. Отдаленные результаты спасительной ЦЭ удовлетворительные и соответствуют таковым при выполнении радикального хирургического вмешательства у больных, не получавших ЛТ. Фактором прогноза выживаемости после спасительной ЦЭ является категория сТ.

Литература

1. Cooke P.W., Dunn J.A., Latief T. et al. Long-term risk of salvage cystectomy after radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2000;38(3):279–86.
2. Swanson D.A., von Eschenbach A.C., Bracken R. Bruce et al. Salvage cystectomy for bladder carcinoma. *Cancer* 1981;47(1):2275–9.
3. Edsmyr F., Moberger G., Wadstrom L. Carcinoma of the bladder. Cystectomy after supervoltage therapy. *Scand J Urol Nephrol* 1971;5:21–221.
4. Hecker G.N., Hodges C.V., Moore R.J., Higgins R. Radical cystectomy after supervoltage radiotherapy. *J Urol* 1964;91:256–60.
5. Higgins P.M., Hamilton R.W., Hope-Stone H.F. The hazards of total cystectomy after supervoltage irradiation of the bladder. *Br J Urol* 1966;38:311–8.
6. Whitmore W.F. Jr., Grabstald H., Mackenzie A.R. et al. Preoperative irradiation with cystectomy in the management of bladder cancer. *Am J Roentgenol* 1968;102:570–6.
7. Матвеев В.Б., Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Волкова М.И. Цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря. В кн.: Диагностика и лечение рака мочевого пузыря. IV Международный симпозиум. Тезисы докладов. 9–10 июня 2005 г. Нижний Новгород. с. 63.
8. Schuster T.G., Marcovich R., Sheffield J. et al. Radical cystectomy for bladder cancer after definitive prostate cancer treatment. *Urology* 2003;61:342–7.
9. Nieuwenhuijzen J.A., Horenblas S., Meinhardt W. et al. Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer. *BJU Intern* 2004;94(6):793–7.
10. Hendry W.F. Morbidity and mortality of radical cystectomy (1971–78 and 1978–1985). *J Royal Soc Med* 1986;79:395–400.
11. Jenkins B.J., Caulfield M.J., Fowler C.G. et al. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. *Br J Urol* 1988;62:343–6.
12. Lindell O. Salvage cystectomy. Review of 19 cases. *Eur Urol* 1987;13:17–21.
13. Borgaonkar S., Jain A., Bollina P. et al. Radical radiotherapy and salvage cystectomy as the primary management of transitional cell carcinoma of the bladder. Results following the introduction of a CT planning technique. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:141–7.
14. Rodel C., Grabenbauer G.G., Kuhn R. et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061–71.
15. Hayter C.R., Paszat L.F., Groome P.A. et al. A population-based study of the use and outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1239–45.