

## **Паллиативная помощь больным местнораспространенным раком предстательной железы.**

*Каприн А.Д., Костин А.А., Цыбульский А.Д. ФГУ “РНЦРР Росмедтехнологий”г. Москва.*

### **Резюме**

Лучевая терапия по радикальной программе и сочетанная лучевая терапия местнораспространенного рака предстательной железы могут вести за собой осложнения связанные с нарушением уродинамики верхних и нижних мочевых путей. Эти состояния в основном обратимы, однако иногда могут принимать хронический характер и даже требовать хирургического лечения. Работа основана на обследовании и лечении 107 больных раком предстательной железы в стадии T3-4N0-1M0. Проведен анализ осложнений радикальных методов лечения больных местнораспространенным раком предстательной железы.

### Summary

#### **Palliative care patients with local widespread cancer of the prostate.**

Federal State Enterprise Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (Russian Medical Technologies Department)

AD Kaprin, AA Kostin, AD Cybulski

Radiation therapy for a radical program of combined radiation therapy in local widespread prostate cancer may lead to complications related to the violation of urodynamics upper and lower urinary tract. These conditions largely reversible, but can sometimes take even chronic and require surgical treatment. The work is based on a survey of 107 patients and treating cancer of the prostate in stage T3-4N0-1M0. The analysis of complications of radical methods of treating patients with local-widespread cancer of the prostate.

### **Оглавление:**

#### **Введение.**

#### **Материалы и методы.**

#### **Результаты.**

#### **Заключение.**

#### **Список литературы.**

### **Введение.**

Одним из актуальных вопросов современной онкоурологии продолжает оставаться рак предстательной железы (РПЖ). Увеличивающаяся в развитых странах продолжительность жизни, общемировая тенденция к старению населения обуславливают рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, в т.ч. РПЖ. Ежегодно в пяти крупных странах Европы регистрируют 80000 новых случаев заболевания РПЖ и 45000 смертельных исходов, связанных с ним [1]. В России в 2002 г. впервые выявленный местно-распространенный опухолевый процесс диагностирован у 38,5% больных РПЖ, в

то время как локализованные опухоли выявляют у 33,8%, а метастатические - у 23,2% больных [2]. Только в период с 1989 г. по 1996 г. число впервые диагностированных заболеваний выросло с 5,5 тыс. до 8,3 тыс., т. е. на 52 % [3].

За последние годы, благодаря внедрению в клиническую практику новых методов диагностики (ТРУЗИ, КТ, МРТ, исследование концентрации ПСА крови), значительно чаще стали выявлять заболевание на более ранних стадиях. Тем не менее, 50-70% больных обращаются за медицинской помощью по поводу развившихся осложнений, обусловленных РПЖ [4,5,6].

Нарушения мочеиспускания - самый распространенный симптом (60-80%) при РПЖ [7]. Причиной его является раковая обструкция. При этом частота инфравезикальной обструкции, по сообщениям различных авторов, варьирует от 17 до 72%, суправезикальной обструкции - от 2 до 51% [8,9].

Ранее при оценке конечных результатов лечения онкологических заболеваний в первую очередь традиционно рассматривалась выживаемость пациентов, обеспечиваемая проведением тех или иных лечебных мероприятий. В настоящее время все больше внимания уделяется влиянию лечения на различные аспекты качества жизни больных, связанного с их здоровьем. Такого рода оценка особенно уместна у пациентов, страдающих раком предстательной железы (РПЖ), которые сегодня благодаря успехам, достигнутым в лечении этого заболевания, живут в течение многих лет после установления диагноза. У таких больных даже незначительные изменения качества жизни (как позитивные, так и негативные) могут приводить к выраженному изменению психо-эмоционального состояния и самооценки. Следовательно, для страдающих РПЖ мужчин индекс качества жизни, связанного со здоровьем, может быть столь же важен, как и выживаемость [10]. Поэтому при выборе методов лечения при различных стадиях РПЖ в расчет следует принимать не только продолжительность, но и качество жизни.

Очевидно, что продолжительная выживаемость может сочетаться с низким уровнем качества жизни [11], и для некоторых пациентов такой дисбаланс при выборе метода лечения может иметь критическое значение. Нередки случаи, когда больные приносят уровень выживаемости в жертву качеству жизни [12]. На сегодняшний день влияние качества жизни на принятие решения в отношении выбора метода лечения настолько велико, что многие исследователи считают клинические исследования РПЖ неполными без оценки уровня качества жизни [13,14].

### **Материалы и методы.**

В исследование включено 107 больных раком предстательной железы в стадии T3-4N0-1M0. В основу работы были положены результаты исследований уродинамики, качества жизни, объема предстательной железы у данных больных в процессе различных методов радикального и паллиативного лечения.

Критерием отбора больных для исследования явились гистологически подтвержденный рак предстательной железы, вышедший за капсулу простаты, с возможным прорастанием

в соседние органы, с метастазами и без в региональные лимфатические узлы, но без отдаленных метастазов, а так же больных, имеющих симптомы обусловленные местнораспространенным раком предстательной железы.

Все больные обследовались и получали лечение на базе РНЦРР с 2000 по 2007 годы.

Средний возраст пациентов составил 71,04 года (от 54 до 96 лет).

Жалобы больных мы разделили на симптомы нарушения мочеиспускания, болевой синдром, гематурию, симптомы эректильной дисфункции, ухудшение самочувствия и общего состояния, проблемы со сном, снижение мышечной силы. Кроме того проведена оценка психологического состояния больных. Взяты основные симптомы психологической шкалы, такие как раздражительность, нервозность, тревожность, депрессия, ощущение, что жизненный пик пройден, опустошенность, ощущение «дошел до ручки». Симптомы нарушения мочеиспускания включали в себя затрудненное, учащенное мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, ночную поллакиурию, недержание мочи, острую задержку мочеиспускания. При болевом синдроме боли имели различную локализацию и иррадиацию. Чаще всего больные предъявляли жалобы на боли в промежности, наружных половых органах, крестце, болезненное мочеиспускание. Симптомы эректильной дисфункции включали слабую эрекцию или полное ее отсутствие, быструю или удлиненную эякуляцию, блеклый оргазм, снижение количества утренних эрекций, снижение сексуального желания (либидо).

Больные местнораспространенным раком предстательной железы были распределены на 3 группы.

I группа 58 больных местнораспространенным РПЖ, получивших ДЛТ по радикальной программе.

II группа 33 больных местнораспространенным РПЖ, получивших лечение в объеме СЛТ (брахитерапия СОД 110 Гр., с последующей ДЛТ СОД 44-46 Гр.).

III группа 16 больных, которым после проведенного хирургического лечения в объеме радикальной простатэктомии по поводу локализованного рака предстательной железы, выявлен местнораспространенный процесс, по поводу чего пациентам была проведена ДЛТ на малый таз.

Все пациенты до проведения лучевого или хирургического лечения получали гормональную терапию в режиме МАБ или монотерапию антиандрогенами.

Табл. № 1.

#### **Жалобы у больных местнораспространенным РПЖ при поступлении (n-107)**

| <b>Жалобы</b>                             | <b>Количество больных (%)</b> |
|---|-------------------------------|
| Симптомы нарушения мочеиспускания         | 75 (70,9%)                    |
| Болевой синдром                           | 35 (32,7%)                    |
| Симптомы эректильной дисфункции           | 97 (90,6%)                    |
| Гематурия                                 | 9 (8,4%)                      |
| Ухудшение самочувствия и общего состояния | 69 (64,5%)                    |

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| Наличие цистостомического дренажа | 26 (24,3%) |
| Отсутствие жалоб                  | 5 (4,7%)   |

При оценке сопутствующих заболеваний подавляющее большинство больных имели сердечно-сосудистые заболевания различной степени выраженности. Однако при поступлении основные жалобы больных, направленных в клинику с диагнозом местнораспространенного РПЖ, касались симптомов нижних мочевых путей. Нарушение эректильной функции обычно больными умалчивается, хотя это не означает, что для них это менее важная проблема. Данный симптомокомплекс, как мы видим из таблицы №1, находится на первом месте, что подтверждено анкетированием больных. Не менее важен вопрос, на сколько нарушение эректильной функции влияет на качество жизни каждого больного и как появление эрекции в послеоперационном периоде повлияет на качество жизни. Однако, наличие других жалоб, таких как острая задержка мочеиспускания, наличие цистостомического дренажа, болевой синдром, как правило, стоят первостепенно и являются основополагающими в определении качества жизни больных местнораспространенным РПЖ.

Табл. № 2.

**Урологические осложнения у больных местнораспространенным раком предстательной железы при поступлении (n-107)**

| Вид осложнений          | Количество больных |
|-------------------------|--------------------|
| Цистостомический дренаж | 25 (23,4%)         |
| Уретерогидронефроз      | 7 (6,5%)           |
| Камни мочевого пузыря   | 8 (7,5%)           |
| Дизурия                 | 39 (36,5%)         |
| Недержание мочи         | 4 (3,7%)           |

Всем больным цистостомический дренаж был установлен в следствие острой или хронической задержки мочеиспускания. Чем вызвана задержка мочеиспускания у больных РПЖ? Этот вопрос до сих пор остается открытым, ведь у подавляющего числа больных РПЖ сопровождается ДПЖ, что вызывает хроническую задержку мочеиспускания, увеличение остаточной мочи, вследствие чего у таких больных могут образовываться камни мочевого пузыря. Уретерогидронефроз у больных местнораспространенным РПЖ развивается вследствие сдавления опухолью или ее прорастанием в мочевой пузырь. В нашем отделении больных с данным осложнением было 7 человек. Всем больным, с целью дренирования верхних мочевых путей выполнена попытка установки онкологического мочеточникового катетера типа «Stent». Но за счет сдавления опухолью интрамурального отдела мочеточника прохождение катетером не всегда представляется возможным, что вынуждало нас устанавливать таким больным нефростомический дренаж. Психологические нарушения определены у больных, поступивших без проводимого какого-либо лечения. Многие больные при поступлении не знали своего диагноза.

Больные, которые обследовались ретроспективно, не могли четко определить свой психологический статус непосредственно в дооперационном периоде и по этому психологическое состояние таких больных не учитывалось.

Тревога и депрессия являются самыми распространенными и нормальными человеческими эмоциональными реакциями на стрессовые события, разочарования и утраты в жизни. Неудивительно по этому, что они часто встречаются вместе, хотя в феноменологическом и филогенетическом отношениях представляют собой совершенно разные явления. Тревога отражает состояние повышенной готовности организма к быстрому ответу на возможные внешние стрессовые факторы; депрессия – состояние податливости, угнетения, часто вследствие осознания безвыходности ситуации, разочарования и утраты в жизни. Нередко депрессия развивается вторично, после длительного состояния тревоги, поддерживающейся не разрешающейся стрессовой ситуацией. Эти простые (первичные) аффекты следует отличать от тяжелых патологических состояний (заболеваний): депрессии и тревожных расстройств. Патологически измененные аффекты: угнетенное настроение (депрессия) и чувство постоянного беспокойства и напряжения (тревога) – являются основными психопатологическими феноменами при развитии хронических заболеваний рецидивирующего характера, не связанных прямо со стрессовыми факторами – рекуррентной депрессии и тревожных (невротических) расстройств. Тревожные расстройства как пограничная психическая патология, также как и депрессии, большей частью наблюдаются в общемедицинской практике, где распознаются далеко не всегда. Кроме того, тревога и депрессия принимают участие в патогенезе многих соматических расстройств (гипертонической болезни, стенокардии, инфаркте миокарда, бронхиальной астмы и др.) [15].

Анализ психологических нарушений у больных местнораспространенным РПЖ показал, что количество пациентов с симптомами раздражительности и депрессии достигает 50%. Еще чаще (75% случаев) отмечается нервозность (внутреннее раздражение, суетливость, беспокойство).

### **Результаты.**

После проведенного лечения во всех трех группах выполнялась оценка осложнений проведенного лечения. Осложнения представлены в таблице №3.

#### **Табл. № 3.**

#### **Урологические осложнения ДЛТ и СЛТ в группах**

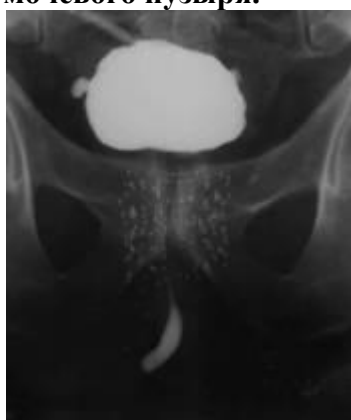
| Осложнения                               | ДЛТ         | СЛТ         | РПЭ         |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Выраженное ухудшение эректильной функции | 27 (46,55%) | 10 (33,3%)  | 11 (68,75%) |
| Лучевой цистит                           | 43 (74,13%) | 20 (60,6%)  | 6 (37,5%)   |
| Лучевой цистит II ст.                    | 20 (34,48%) | 3 (9,09%)   | 1 (6,25%)   |
| Лучевой уретрит                          | 15 (25,86%) | 27 (81,81%) | 2 (12,5%)   |

|                         |            |            |            |
|-------------------------|------------|------------|------------|
| Недержание мочи         | 2 (3,44%)  | -          | 3 (18,75%) |
| Задержка мочеиспускания | 7 (12,06%) | 6 (18,18%) | 2 (12,5%)  |
| Стриктура уретры        | 3 (5,17%)  | 2 (6,06%)  | 1 (6,25%)  |
| Камни мочевого пузыря   | 5 (8,62%)  | 4 (12,12%) | -          |
| Уретерогидронефроз      | 3 (5,17%)  | 2 (6,06%)  | 2 (12,5%)  |

Хочется отметить, что такой высокий процент задержки мочеиспускания и стриктур уретры при СЛТ по отношению к ДЛТ объясняется тем, что после имплантации радиоактивных зерен происходит отек предстательной железы. Уретральный катетер у таких больных удаляли на 5-6 сутки послеоперационного периода, однако у части больных после удаления катетера при УЗИ определялся большой объем остаточной мочи (более 90 мл.), что вынуждало нас дренировать мочевой пузырь катетером Фолей еще на 3 суток с продолжением противовоспалительной терапии. В случае продолжения ИВО у таких больных после удаления катетера выполнялось дренирование мочевого пузыря. Пациенты отпускались на 2 месяца, после чего на весь объем малого таза подводилась доза 44-46 Гр. Проведение 2 этапа СЛТ у тех больных, у которых послеоперационный период осложнился хронической задержкой мочеиспускания, проходил наиболее тяжело. Отмечалось ухудшение общего состояния, усиливались симптомы лучевого цистита, отмечалось ухудшение качества жизни, вследствие чего усиливались тревожно-депрессивные расстройства.

На рисунке 2 представлен снимок ретроградной уретрографии, на котором видно сужение простатического отдела уретры после проведения СЛТ.

**Рис. №3. Ретроградная уретрография, цистография. Отмечается дефект наполнения простатического отдела уретры, снижение объема мочевого пузыря, дивертикул мочевого пузыря.**



У данного больного в предстательную железу имплантировано 134 источника I-125 до СОД 110 Гр. В послеоперационном периоде в следствие хронической задержки мочеиспускания пациенту установлен цистостомический дренаж, после чего пациенту проведен сеанс ДЛТ на весь объем малого таза СОД 44 Гр. Лучевая терапия осложнилась

лучевым циститом 2 степени тяжести по категории RTOG. Мочевой пузырь составлял 110 мл. Пациента беспокоили боли постоянного характера внизу живота, отдающие в головку полового члена, императивные позывы к мочеиспусканию. Пациенту в урологическом отделении РНЦРР проведена противовоспалительная терапия, внутривезикулярная озонотерапия. На фоне проведения озонотерапии за 14 сеансов удалось увеличить объем мочевого пузыря до 250 мл, что составило 127% от изначального объема. Спустя 2 месяца выполнена ТУР предстательной железы. Мочеиспускание восстановлено удовлетворительной струей мочи. Цистостомический дренаж удален на 14 сутки после выполнения ТУР.

Табл. № 3.

#### Эндоскопические оперативные вмешательства в группах

|   | ДЛТ | СЛТ | РПЭ |
|---|-----|-----|-----|
| Манипуляции   |     |     |     |
| Стентирование мочеточников  | 2   | 2   | 1   |
| Нефростомия   | 1   | -   | 2   |
| ТУР предстательной железы, шейки мочевого пузыря                                | 7   | 4   | -   |
| Внутренняя оптическая уретротомия (Реканализация простатического отдела уретры) | 1   | 2   | 3   |
| Установка уретрального стента «Спирофло»  | 2   | -   | -   |
| Троакарная цистостомия  | 5   | 4   | 5   |
| Контактная цистолитотрипсия   | 5   | 4   | 3   |

Следуя из таблицы можно выделить группу больных, получивших лечение по поводу местнораспространенного РПЖ, у которых были определены осложнения, требующие хирургической коррекции. Такую группу составили 22 пациента. В основном эти осложнения касались нарушения мочеиспускания и уродинамики верхних мочевых путей. Из них 18 больных имели цистостомический дренаж. У 13 по поводу хронической задержки мочеиспускания в результате сдавления простатического отдела уретры узлами доброкачественной гиперплазии предстательной железы, склероза шейки мочевого пузыря. У 5 больных задержка мочеиспускания была обусловлена стриктурой простатического отдела уретры. При этом выполнено 11 ТУР предстательной железы, 3 реканализации простатического отдела уретры, у 9 пациентов выполнена контактная цистолитотрипсия по поводу наличия конкрементов в мочевом пузыре. Все эндоскопические манипуляции были направлены на улучшение уродинамики нижних мочевых путей с целью улучшения качества жизни пациентов. Следует отметить, что из 18 больных с цистостомическим надлобковым дренажом у 15 диагностировано уменьшение объема мочевого пузыря. При этом объем мочевого пузыря составлял в среднем 78 мл (45-110 мл). Всем больным в дооперационном периоде

проведен курс внутривезузырной озонотерапии (10-15 сеансов), проведена антибактериальная, противовоспалительная терапия. На фоне проведенного лечения отмечено снижение болевого синдрома, дизурии, но главным достижением проведенного лечения явилось увеличение объема мочевого пузыря в среднем на 64,1% (30-127%) Техника ТУР предстательной железы после комплексного лечения заключается в создании мочевого дорожки и максимальной резекции шейки мочевого пузыря за счет некомпетентности внутреннего сфинктера. Самым отягощающим осложнением после ТУР является недержание мочи. По данным ряда зарубежных авторов [16], недержание мочи после ТУР достигает 70%. Авторы не смогли определить зависимость недержания мочи от вида трансуретрального эндоскопического вмешательства, количества резецированной ткани, сроками, прошедшими от лучевой терапии до ТУР.

В послеоперационном периоде у 5 больных отмечалось недержание мочи в различной степени тяжести. У 2 больных количество выделяющейся мочи не превышало 10 мл. Еще у 2 больных недержание мочи отмечалось в виде нескольких капель, и у 1 больного отмечалось тотальное недержание мочи.

По нашим данным степень недержания мочи после ТУР предстательной железы зависит от того, насколько функционально состоятелен наружный сфинктер мочевого пузыря. Его повреждение может привести к тотальному недержанию. Однако, пациенты с цистостомическим надлобковым дренажом нередко готовы пойти на риск, связанный с недержанием мочи в послеоперационном периоде с целью восстановления самостоятельного мочеиспускания.

**Табл. № 5**

**Показатели QoL, IPSS, больных, комплексное лечение которых имело наиболее выраженные осложнения (n=22)**

| Время                              | До лечения | 3 мес. после<br>лучевого<br>лечения | 6 мес. после<br>лучевого<br>лечения | После<br>паллиативного<br>лечения |
|------------------------------------|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Показатель                         |            |                                     |                                     |                                   |
| Общий балл по шкале IPSS           | 18,3       | 31,4                                | 30,6                                | 16,4                              |
| Симптомы раздражения по шкале IPSS | 6,5        | 8,2                                 | 7,8                                 | 6,8                               |
| Симптомы обструкции по шкале IPSS  | 11,8       | 23,2                                | 22,8                                | 9,6                               |
| Показатель качества жизни QoL      | 2,8        | 5                                   | 4,8                                 | 3,1                               |

p < 0,01



### **Заключение.**

У больных местнораспространенным раком предстательной железы нарушение мочеиспускания обусловлено дисфункцией мочевого пузыря с уменьшением его объема, императивными позывами и дизурией. Только восстановление адекватного объема мочевого пузыря делает целесообразным проведение эндоскопического лечения для удаления цистостомического дренажа. Применение внутривезикулярной озонотерапии в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами, альфа-адреноблокаторами позволяет увеличить объем мочевого пузыря в среднем на 64,1%. У пациентов, комплексное лечение которых осложнилось недержанием мочи, КЖ снизилось до минимального уровня. Психологическая реабилитация больных была затруднена и с трудом поддавалась коррекции из-за усугубления стрессовой ситуации. Психологическая реабилитация онкологических больных ведет к улучшению качества жизни в периоде после окончания специального лечения и способствует выявлению тревожных и депрессивных расстройств, являющихся наиболее дезадаптирующими факторами онкологических пациентов.

### **Список литературы.**

1. Came M/AJrol. North Am.-1990.-Vol.17.-P.641-649
2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность), стр.: 21-24
3. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы.- М.- 1999.- 153с.
4. Бухаркин Б.В., Подрегульский К.Э. Рак предстательной железы//Клин. онкол.- 1999.- т.1, -№1. -С. 10-13;
5. Дадашев Э.О., Фурашов Д.В., Селюжицкий И.В./ Зоновая продукция ПСА и оценка ее роли в диагностике локализованного рака предстательной железы // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний".-М.- 1999.- С.70-71;
6. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы.- М.- 1999.- 153с.
7. Маринбах Б.Б. Рак предстательной железы.- М., 1980
8. Forman J.D., Order S.E., Zinreich E., Lee D., et al.: The correlation of pretreatment transurethral resection of prostatic cancer with tumor dissemination and disease free survival. A univariate and multivariate analysis. // Cancer 1986, vol. 58, p. 1770-1778;
9. Varenhorst E., Alund G.: Urethral obstruction secondary to carcinoma of the prostate: response to endocrine treatment. // Urology 1985, vol. 25, p. 345.
10. Murphy G, Khoury S, Partin A, Denis L. Prostate cancer. 2nd Ed. p. 453.

11. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–74.
12. Albertsen PC, Aaronson NK, Muller MJ, et al. Health-related quality of life among patients with metastatic prostate cancer. *J Urology* 1997; 49(2):207–16.
13. Altwein J, Ekman P, Barry M, et al. How is quality of life in prostate cancer patients influenced by modern treatment. The Wallenberg Symposium. *J Urology* 1997;49(suppl. 4A):66–76;
14. Fayers PM, Jones DR. Measuring and analysing quality of life in cancer clinical trials: a review. *Stat Med* 1983;2(4):429–46.
15. Психотерапия.
16. Marshalek M., Raushenwald M., Madersbacher S. Palliative Trans-Urethral Resection of the Prostate TURP — A Cosecutive Series of 89 Patients // *European. Urology Supplements* 4 (2005). — № 3. — Abstract 989. — P. 250