

тическое поражение в данном случае носило распространенный характер. Безусловно, подобные хирургические вмешательства требуют комплексного диагностического подхода с применением рентгеноконтрастных методов визуализации, тщательного планирования объема и этапности хирургиче-

ского вмешательства, высококвалифицированной работы хирургов нескольких специальностей.

Радикальные операции при местно-распространенном РП, как правило, можно производить только в специализированных многопрофильных лечебных учреждениях.

Литература

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: Векрдана, 2003.
2. Fisher R.I., Rosenberg S.A., Sznol M. et al. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997;3: 70—2.

3. Gilboa E., Nair S.K., Lyster H.K. Immunotherapy of cancer with dendritic-cell-based vaccines. *Cancer Immunol Immunother* 1998;46:82—7.
4. Childs R., Chernoff A., Contentin N. et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative

- allogenic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:750—8.
5. Keane T., Gilatt D., Evans C.P. et al. Current and Future Trends in the Treatment of Renal Cancer. *Eur Urol Suppl* 2007;6:374—84.

Чрескожно имплантируемые инфузионные системы: расширение возможностей комбинированного лечения рака мочевого пузыря

Д.А. Тимофеев, М.И. Генералов, П.В. Балахнин, А.Д. Белов,
М.И. Школьник, Ю.В. Суворова, М.И. Карелин, П.Г. Таразов

ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Санкт-Петербург

Контакты: Михаил Иосифович Школьник michail@aeshkol.ru

Введение

Заболеваемость в России раком мочевого пузыря (РМП) неуклонно растет. Так, по данным Российского онкологического научного центра, в 2004 г. на 100 000 населения заболеваемость РМП составила 12, что на 5,3% выше, чем в 1999 г. В России данная патология занимает 8-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и 10-е — по величине прироста. В Санкт-Петербурге в 2004 г. заболеваемость РМП на 100 000 составила 15,9 у мужчин и 6,5 у женщин [1]. В структуре онкоурологических заболеваний РМП занимает 4-е место. До 30% впервые обратившихся больных имеют инвазивный характер роста опухоли.

На протяжении многих лет основными самостоятельными методами лечения РМП были операция, химиотерапия (ХТ) и облучение. В настоящее время во многих специализированных клиниках РФ приоритетным является комбинированное лечение, объединяющее указанные методы. Комбинация органосохраняющей операции (трансуретральная резекция — ТУР) с лучевой (ЛТ) или ХТ позволяет достичь 5-летней выживаемости у 36—44% больных [2].

Так, одним из этапов комбинированного лечения РМП является проведение неoadъювантной и адъювантной ХТ в сочетании с ТУР и ЛТ. Однако схемы ХТ, применяющиеся сегодня при лечении РМП, нередко сопровождаются побочными эффектами и осложнениями, в основном гематологическими. В связи с этим поиск метода, который позволил бы максимально снизить системную токсичность и усилить эффект лечения, сохраняет свою актуальность [3].

Методы интервенционной радиологии в лечении онкологических заболеваний стремительно развиваются. Это обусловлено тем, что при регионарной ХТ (РХТ) достигается максимальная концентрация препарата в опухоли и, соответственно, усиливается терапевтический эффект [4—7].

Описание клинического случая

Пациент Ц., 56 лет, обратился в Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (РНЦ РХТ) с жалобами на наличие примеси крови в моче. При обследовании по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) малого таза слева на задней стенке мочевого пузыря выявлено экзофитное опухолевид-

ное новообразование размерами 72×37×62 мм, инфильтрирующее предстательную железу и паравезикальную клетчатку (рис. 1). Цистоскопия подтвердила наличие опухоли. Гистологическое заключение щипковой биопсии: инвазивный переходноклеточный рак, G II. Установлен диагноз: РМП рТ4aN0M0 (IV стадия).

В качестве I этапа комбинированного лечения проведен курс системно-регионарной ХТ гемцитабином в дозе 1 г/м² и цисплатином — 75 мг/м². Введение препаратов осуществлялось по следующей схеме: в 1-й день гемцитабин и цисплатин во внутренние подвздошные артерии (ВПА), в 8-й и 15-й дни — гемцитабин внутривенно.

После первого курса ХТ по данным УЗИ отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения экзофитного компонента опухоли в 2 раза, размеры ее составили 41×13×24 мм (рис. 2). На основании результатов лечения решено провести еще 3 аналогичных курса. Пациенту выполнена повторная катетеризация ВПА и установлены чрескожные артериальные порты.

Техника установки чрескожно имплантируемых инфузионных систем

Процедуру осуществляли в рентгенооперационной, оснащенной ангиографическим комплексом «Angiostar» («Siemens», Германия). Катетеры установили контралатерально доступом из обеих бедренных артерий. Для имплантации использовали артериальные порты Celsite T302 («B. Braun», Германия). Установка чрескожно имплантируемых инфузионных систем (ЧИИС) состояла из следующих этапов:

1. *Диагностическая ангиография.* Под местной анестезией выполняли катетеризацию правой бед-

ренной артерии по методике Сельдингера. Катетер Pigtail 5F («Cook», США), 1F=1,3 мм, устанавливали над бифуркацией аорты и выполняли тазовую артериографию. Затем производили замену катетера на Cobra C2 5F («Cordis», США), осуществляли катетеризацию и селективную ангиографию левой ВПА.

2. *Перераспределительная эмболизация ветвей ВПА.* С целью исключения нецелевого попадания химиопрепаратов выполняли последовательную катетеризацию левых верхней и нижней ягодичных и левой запирающей артерии, осуществляя их окклюзию металлическими спиралями.

3. *Установка постоянного катетера.* Замену диагностического катетера на постоянный производили на проводнике Storq Super Soft («Cordis», США) установленном в верхней ягодичной артерии. Предварительно в постоянном катетере Cobra C2 5F («Terumo», Япония) вырезали боковое отверстие с таким расчетом, чтобы после установки катетера оно располагалось в стволе левой ВПА. Для окклюзии дистальной части катетера в него устанавливали фрагмент металлической спирали, который располагали между боковым и концевым отверстиями. Выполняли контрольную ангиографию, проверяя положение катетера.

4. *Соединение постоянного катетера с силиконовым катетером артериального порта.* Имплантируемый инфузионный катетер обрезали до необходимой длины и вводили в него металлическую канюлю диаметром 18G и длиной 1—1,2 см. После этого на проксимальную часть инфузионного катетера на длину 2—3 см надвигали силиконовый катетер 6,5 F, входящий в комплект артериального порта. Сверху, над канюлей, соединение фиксировали 2—3 лигатурами из нерассасывающегося шовного материала.

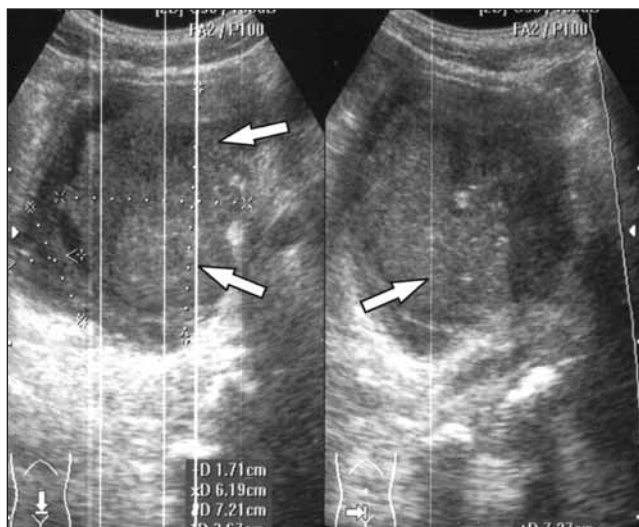


Рис. 1. УЗИ мочевого пузыря. Первичное обследование: определяется экзофитная опухоль размерами 72×37×62 мм, инфильтрирующая предстательную железу и паравезикальную клетчатку (стрелки)

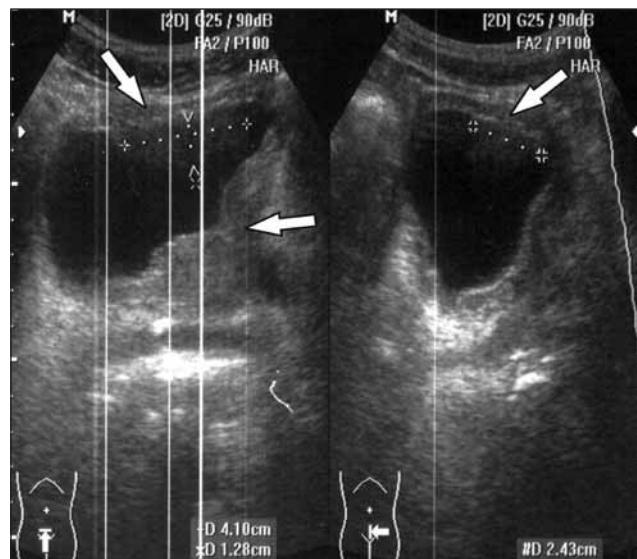


Рис. 2. УЗИ мочевого пузыря. Контрольное обследование после I цикла РХТ: отмечается уменьшение экзофитного компонента опухоли (стрелки)

5. *Имплантация под кожу камеры артериального порта.* Под местной анестезией на переднебоковой поверхности верхней трети левого бедра, в 10 см от паховой складки, производили разрез кожи длиной 6—7 см. В подкожной жировой клетчатке для порта подготавливали «карман» на глубине 0,5—1,5 см от поверхности кожи. Выполнив туннелизацию подкожной жировой клетчатки до места пункции бедренной артерии, выводили систему постоянный катетер — канюля — силиконовый катетер в рану на бедре. При этом осуществляли рентгеноскопический контроль положения дистального конца постоянного катетера для исключения его смещения. Далее всю систему и камеру артериального порта промывали физиологическим раствором. Обрезав проксимальную часть силиконового катетера до необходимой длины, на него надевали фиксирующую муфту, входящую в комплект порта. Катетер соединяли с портом и закрепляли соединение муфтой. Выполняли контрольную ангиографию. Убедившись, что катетер не перекручивается и не переламывается, артериальный порт устанавливали в подкожный «карман» таким образом, чтобы мембрана камеры порта находилась в стороне от кожного разреза. Рану зашивали однорядными узловыми швами. Камеру порта через кожу пунктировали иглой Surecan 22G («B/Braun», Германия) и осуществляли контрольную ангиографию. Перед удалением иглы всю инфузионную систему заполняли 2—3 мл раствора гепарина из расчета 500 ЕД/мл.

Далее осуществляли катетеризацию левой бедренной артерии по методике Сельдингера и выпол-

няли имплантацию инфузионной системы в правую ВПА по вышеописанным пунктам 2—5 (рис. 3—6).

На места пункций и области кожного разреза на 24 ч накладывали асептические наклейки и компрессионный бандаж. В первые 2 ч после операции на область раны устанавливали контейнеры со льдом.

В послеоперационном периоде назначали строгий постельный режим в течение 24 ч, антибактериальную (ципрофлоксацин — 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней *per os*) и антикоагулянтную терапию (трентал — 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней *per os*). Швы сняли на 10-е сутки.

После имплантации для оценки адекватности перфузии мочевого пузыря, исключения нецелевого попадания химиопрепаратов в соседние органы и определения индекса системной токсичности была выполнена сцинтиграфия таза на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе E.CAM («Siemens», Германия) с введением в порты 220 МБк ^{99m}Tc -макроагрегированного альбумина (рис. 7, 8).

Для проведения регионарной химиоинфузии камеры портов пунктировали специальными атравматическими иглами Winged Surecan 19G («B/Braun», Германия). Под контролем рентгеноскопии проверяли проходимость и герметичность систем. В палате с помощью стандартных соединений подключали к шприцевым насосам «Perfusor compact» («B/Braun», Германия) и проводили РХТ по схеме гемцитабин + цисплатин. Введение ХТ-препаратов осуществлялось в 1, 8 и 15-й дни.

Эффективность проводимой терапии оценивали по данным УЗИ, спиральной КТ, цистоскопии и гистологического исследования.



Рис. 3. Контроль положения камер артериальных портов, инфузионных катетеров, ангиографический контроль перфузии. Рентгенограмма: определяются титановые камеры портов, силиконовые катетеры, находящиеся в подкожной клетчатке (стрелки)

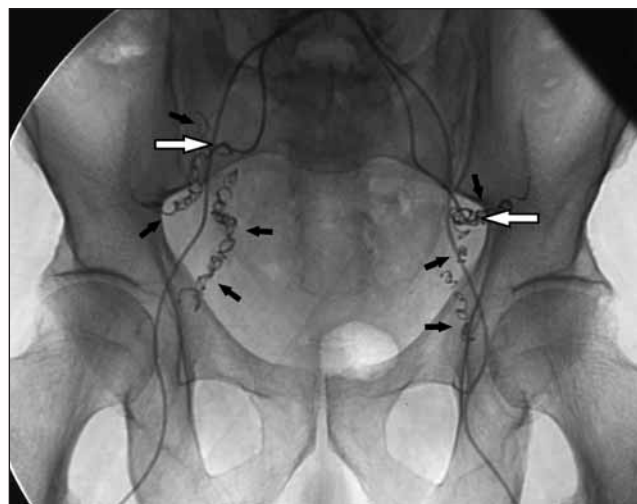


Рис. 4. Контроль положения камер артериальных портов, инфузионных катетеров, ангиографический контроль перфузии. Рентгенограмма: определяются металлические спирали, окклюзирующие ветви ВПА (черные стрелки), кончики инфузионных катетеров закреплены в верхних ягодичных артериях (белые стрелки)



Рис. 5. Контроль положения камер артериальных портов, инфузионных катетеров, ангиографический контроль перфузии. Ангиограмма ствола правой ВПА: адекватная перфузия мочевого пузыря, определяется нецелевой сброс рентгеноконтрастного препарата по запирающей артерии (стрелки)

Терапию больной перенес удовлетворительно. При контрольном УЗИ и КТ размеры опухоли составляли 11×9 мм. Выполнена ТУР и резекция стенки мочевого пузыря с остатками опухоли. Гистологическое заключение: инвазивный переходо-клеточный рак с признаками лечебного патоморфоза II степени.

Следующим этапом комбинированного лечения явился курс локальной ЛТ мочевого пузыря

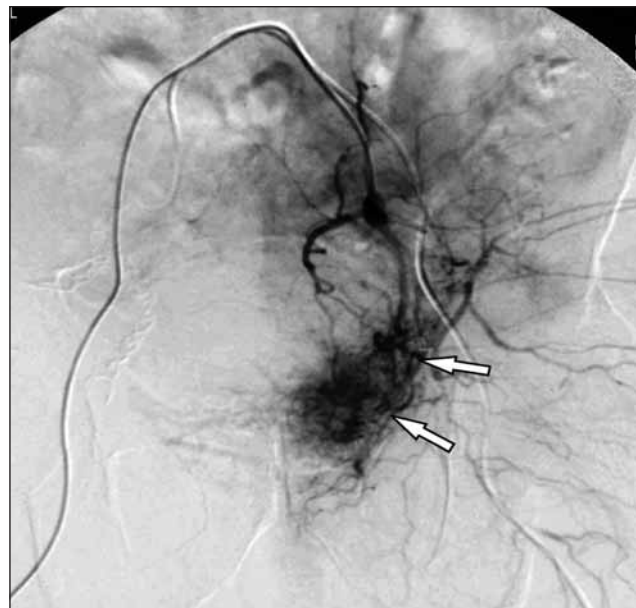


Рис. 6. Контроль положения камер артериальных портов, инфузионных катетеров, ангиографический контроль перфузии. Ангиограмма ствола левой ВПА: адекватная перфузия мочевого пузыря, повышенное накопление рентгеноконтрастного препарата в проекции опухоли (стрелки)

с 4 полей на аппарате SL-75-5 в суммарной очаговой дозе 59,8 Гр.

Через 2 мес при контрольном УЗИ и цистоскопии с биопсией данных, подтверждающих наличие опухоли мочевого пузыря, не получено. Гистологическое заключение: участки стенки мочевого пузыря без эпителиального покрова с некрозами; опухолевые элементы не обнаружены

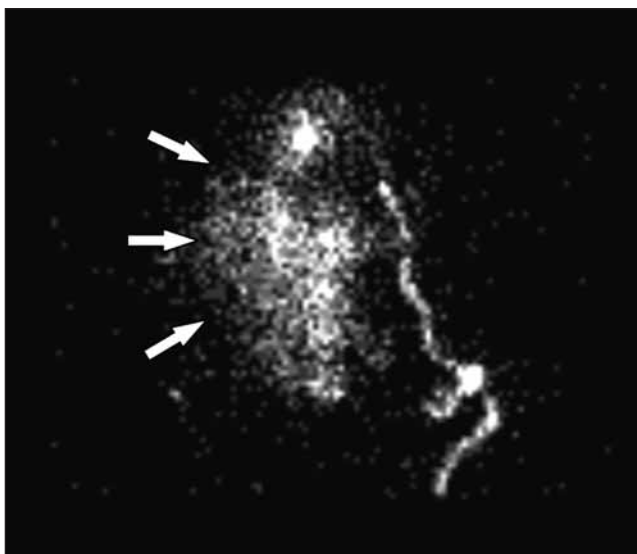


Рис. 7. Оценка адекватности перфузии через ЧИИС. Сцинтиграммы: определяется равномерное накопление радиофармпрепарата в области мочевого пузыря, нецелевая перфузия минимальна — слева (стрелки)

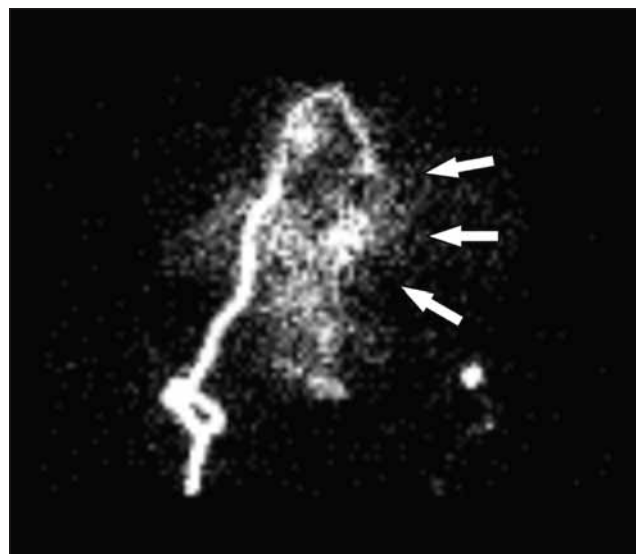


Рис. 8. Оценка адекватности перфузии через ЧИИС. Сцинтиграммы: определяется равномерное накопление радиофармпрепарата в области мочевого пузыря, нецелевая перфузия минимальна — справа (стрелки)

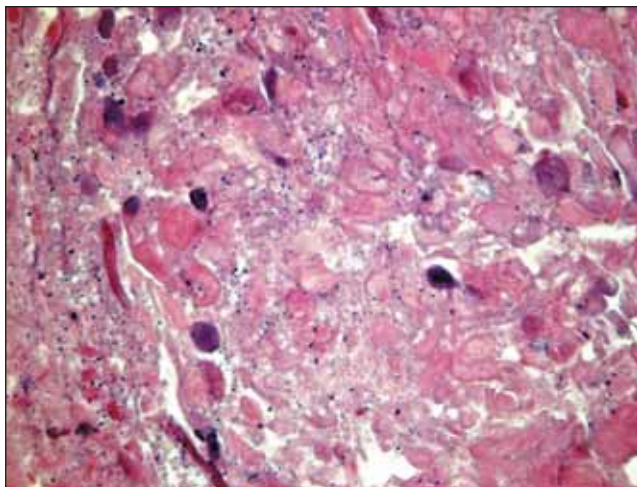


Рис. 9. Гистологическое исследование. Фрагмент стенки мочевого пузыря (мышечный слой) с тотально некротизированной злокачественной опухолью. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$

(рис. 9). Через 10 мес после установки артериальные порты удалены.

В настоящее время пациент жив, работает. Мочеиспускание самостоятельное. Никтурия 1—2 раза за ночь. В течение 14 мес признаков рецидива опухоли нет.

Обсуждение

В РНЦ РХТ при комбинированном лечении инвазивных форм РМП обычно применяется системно-регионарная поли-ХТ по схеме М-VAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин) и системная — по схеме гемцитабин + цисплатин.

По данным зарубежных авторов [8], гемцитабин успешно использовался при внутриартериальном введении для лечения метастазов колоректального рака в печень, рака поджелудочной железы. Это дало основание предположить о существовании возможности внутриартериального введения гемцитабина при лечении РМП.

Преимущество проведения эндоваскулярного селективного лечения заключается в повышении лечебного эффекта ХТ-препаратов и снижении их системной токсичности.

Для внутриартериального введения химиотерапевтических препаратов по 4-недельной схеме (в 1, 8 и 15-й дни инфузии 28-дневного цикла) требуется неоднократная пункция бедренной артерии, что сопряжено с риском возникновения сосудистых осложнений. В связи с этим актуальным является усовершенствование ранее разработанной методики «хронической» катетеризации ВПА посредством установки чрескожных артериальных портов.

Эта методика успешно используется в РНЦ РХТ в терапии метастазов колоректального рака в печень. В настоящее время накапливается опыт катетеризаций ВПА с установкой чрескожных артериальных портов с 2 сторон у больных РМП.

Использование данной методики позволяет проводить схемы терапии с любой частотой и любыми дозами ХТ-препаратов. Так, S. Takashima и соавт. [9] выполняли еженедельное болюсное внутриартериальное введение 10 мг цисплатина и 10 мг доксорубина в течение первых 8 нед, затем в 2 раза реже. В результате системной токсичности не наблюдалось, частота объективного ответа на лечение составила 80%, а показатели 1-, 3-, 5- и 8-летней выживаемости были 84, 61, 53 и 53% соответственно.

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что комбинированное лечение инвазивного РМП может не уступать по своей эффективности радикальной цистэктомии и в то же время повышает качество жизни пациента, позволяя избежать объемного оперативного вмешательства. Преимуществом использования внутриартериальных портов является возможность проведения многократных курсов ХТ, в том числе в условиях общего онкологического стационара, не прибегая к повторным ангиографическим исследованиям.

Литература

1. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2004 году; экспресс-информация популяционного ракового регистра. СПб., 2005.
2. Варламов С.А. Оптимизация лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1999.
3. Джабаров А.Ф., Русаков И.Г., Теплов А.А. Регионарная химиотерапия инвазивного рака мочевого пузыря. Рос онкол журн 2001;(2):35—37.
4. Ganaha F, Yamada T, Ujita M. et al. Intraarterial low-dose Cisplatin via an Indwelling port and concurrent radiotherapy for invasive bladder cancer. JVIR 2001;12(3):379—84.
5. Galetti T.P., Pontes J.E., Montie J. et al. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1989;142(5):1211—4.
6. Logothetis C.J., Samuels M.L., Selig D.E. et al. Combined intravenous and intra-arterial cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CISCA) in the management of select patients with invasive urothelial tumors. Cancer Treat Rep 1985;69(1):33—8.
7. Ogawa H., Nishimura T., Hori N. et al. 10-year survival rate in 92 patients with invasive bladder carcinoma treated by bladder sparing methods. Nippon Dca Daigaku Zasshi 1997;64(5)446—54.
8. Yip-Schneider M.T., Sweeney C.J., Jung S.H. et al. Cell Cycle Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and enhanced growth inhibition in combination with gemcitabine in pancreatic carcinoma cells. J Pharmacol Exp Ther 2001;298(3):976—98.
9. Takashima S., Nakamura K., Nakatsuka H. et al. Means of effective and practical intra-arterial chemotherapy for locally invasive bladder cancer — with special reference to clinical analysis of bladder cancer patients treated by intermittent intra-arterial infusion using an implantable port system. Hinyokika Kyo 1999;45(2):127—31.