

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Penn I. Cancer in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000;7:147–56.
2. Ribal M.J., Rodriguez F., Musquera M. et al. Nephron-sparing surgery for renal tumor: a choice of treatment in an allograft kidney. *Transplant Proc* 2006;38(5):1359–62.
3. Boix R., Sanz C., Mora M. et al. Primary renal cell carcinoma in a transplanted kidney: genetic evidence of recipient origin. *Transplantation* 2009;87(7):1057–61.
4. Rotman S., Druaz C., Venetz J.P. et al. De novo concurrent papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in a kidney allograft: evidence of donor origin. *Hum Pathol* 2006;37(4):481–7.
5. Hernandez Sanchez J.E., Gymez Vegas A, Blazquez Izquierdo J. et al. Nephron sparing surgery for the treatment of renal carcinoma in a functioning graft: case report. *Arch Esp Urol* 2007;60(3):295–7.
6. Zani D., Simeone C., Antonelli A. et al. Cancer in kidney transplantation. *Urol Int* 2008;80:329–31.
7. Gymez Garcna I., Burgos Revilla F.J., Sanz Mayayo E. et al. Metastasis in renal graft of primary renal adenocarcinoma. *Actas Urol Esp* 2004;28(6):458–61.
8. Chambade D., Meria P., Tariel E. et al. Nephron sparing surgery is a feasible and efficient treatment of T1a renal cell carcinoma in kidney transplant: a prospective series from a single center. *J Urol* 2008;180(5):2106–9.

Возможности мультимодального лечения метастатической формы рабдомиосаркомы предстательной железы

О.Б. Карякин, С.В. Башкатов, О.В. Терехов, Д.В. Неледов, Н.А. Горбань, Ю.В. Гуменецкая, Е.А. Доницкина
МРНЦ РАМН, Обнинск

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Рабдомиосаркома — наиболее часто встречающаяся опухоль мягких тканей у детей в возрасте до 19 лет. В представленном клиническом случае проведение полихимиотерапии на I этапе лечения привело к полной регрессии метастазов в легких и плевре, нормализации состояния больного в течение 18 мес. Проведение консолидирующей лучевой терапии на предстательную железу и бедренные кости позволило добиться локального контроля над этими очагами. Возникший рецидив заболевания локализовался в легких и плевре. Длительность эффекта 2-й линии химиотерапии не превышала 3 мес. Несмотря на первичную диссеминацию заболевания и неблагоприятный прогноз, удалось на 27-м месяце терапии добиться стабилизации болезни и повышения качества жизни — улучшения общего состояния больного, восстановления самостоятельного мочеиспускания, уменьшения, полного исчезновения болей.

Ключевые слова: рабдосаркома предстательной железы, метастазирование, мультимодальное лечение

Possibilities of multimodal therapy for metastatic prostate rhabdomyosarcoma

*O.B. Karyakin, S.V. Bashkatov, O.V. Terekhov, D.V. Neledov,
N.A. Gorban, Yu.V. Gumenetskaya, E.A. Donichkina*

Medical radiology research center, Russian academy of medical sciences, Obninsk

Rhabdomyosarcoma is the most common soft tissue tumor in children aged less than 19 years. In the represented case report, polychemotherapy at Stage 1 of treatment resulted in a complete regression of metastases in the lung and pleura, normalization of the patient's health status within 18 months. Consolidation radiotherapy directed to the prostate and femoral bones could achieve a local control over these foci. The emerged recurrence was located in the lung and pleura. The effect of second-line chemotherapy did not exceed 3 months. Despite primary disease dissemination and poor prognosis, disease stabilization and better quality of life (improved general condition, recovery of spontaneous urination, relief and complete disappearance of pain) could be achieved at therapy month 27.

Key words: prostate rhabdosarcoma, metastatic spread, multimodal treatment

Рабдомиосаркома – наиболее часто встречающаяся опухоль мягких тканей у детей в возрасте до 19 лет [1]. В момент установки диагноза около 85% пациентов имеют локализованное заболевание. Эффективность лечения этих больных за последние 30 лет значительно возросла за счет использования мультимодальной терапии. Оставшиеся 15% заболевших детей уже имеют отдаленные метастазы, результаты их лечения неудовлетворительны, несмотря на возрастающую его интенсивность [2–4]. Рабдомиосаркома является высокозлокачественной опухолью, которая развивается из примитивных мезенхимальных клеток, отвечающих за развитие поперечно-полосатой мускулатуры. Отмечены два пика заболеваемости: первый – у детей в возрасте от 2 до 5 лет и второй – в период полового созревания. Этиология рабдомиосарком до сих пор неизвестна. Согласно гистологической классификации ВОЗ (1969) различают 4 типа рабдомиосаркомы: эмбриональный (63–78% случаев), альвеолярный (3–9%), плеоморфный (0–1%) и смешанный. Локализация опухоли в мочеполовой системе составляет 23% случаев, наличие рабдомиосаркомы в мочевом пузыре (МП) и предстательной железе (ПЖ) является неблагоприятным фактором прогноза. Начальные симптомы заболевания определяются местом развития опухоли, ее распространенностью в пораженном органе и тканях, наличием регионарных и отдаленных метастазов. Опухоли ПЖ более агрессивны, инфильтрируют шейку МП и уретру и рано метастазируют, преимущественно в легкие. В ряде ситуаций при местно-распространенной саркоме клинически трудно определить, откуда исходит опухоль – из МП или ПЖ.

Основным принципом лечения является использование мультимодального воздействия на первичную опухоль и метастазы.

Хирургическое лечение

У детей с рабдомиосаркомой при хирургическом лечении не следует стремиться к крайнему радикализму при удалении опухоли. Необходимо помнить о том, что полное удаление первичного новообразования должно предприниматься только тогда, когда есть уверенность, что оно не приведет к значительным косметическим и функциональным нарушениям, т.е. не станет калечащим. При невозможности выполнения сохранной операции она должна ограничиваться частичным удалением опухоли или биопсией. При этом оставшаяся часть новообразования и пораженные метастазами лимфатические узлы должны быть отмечены рентгеновскими клипсами, которые помогают при выборе объема послеоперационного облучения. После проведения химиолучевого лечения в этих ситуациях возможно выполнение повторного оперативного вмешательства.

Лучевая терапия

Совершенствование лучевой терапии (ЛТ), связанное прежде всего с улучшением технических средств для подготовки к лучевому лечению и для облучения, позволяет подводить высокие дозы к опухоли (60–65 Гр) с использованием широких полей. При этом местное излечение рабдомиосаркомы может быть получено в 90% случаев, но с довольно выраженными изменениями нормальных тканей в отдаленные сроки наблюдения. При выборе объема облучения необходимо учитывать границы саркомы, которые определялись до проведения химиотерапии (ХТ).

ХТ

Рабдомиосаркома относится к химиочувствительным новообразованиям. Отмечена высокая ее чувствительность к ряду химиопрепаратов, таких как винкристин (59% случаев), циклофосфамид (54%), адриамицин (31%), актиномицин-Д (24%) [5]. Позднее была выявлена чувствительность этих опухолей к другим препаратам: этопозиду, ифосфамиду [6], высоким дозам метотрексата [7] и мелфалану [8]. Наблюдалась высокая эффективность схем поли-ХТ (ПХТ), содержащих ифосфамид (полная регрессия или уменьшение объема опухоли на 2/3 была у 71% детей). J. Otten и соавт. [9] доложили о высоком числе полных регрессий сарком после проведения противоопухолевой лекарственной терапии по схеме IVA (ифосфамид, винкристин, дактиномицин) – 59% в течение года. На основании этих концепций лекарственное лечение как первоначальный этап мультимодальной терапии применяется с целью достижения максимального эффекта и снижения роли других более агрессивных методов местного лечения опухоли (уменьшение объема операции, отказ от ЛТ). Так, например, в исследовании SIOP (МММ-89) рекомендуется продолжать начальную ХТ до тех пор, пока на нее имеется реакция опухоли. Оперативное вмешательство или ЛТ проводятся только у больных с неполной регрессией рабдомиосаркомы после ХТ [9].

В связи с редкостью заболевания приводим собственное наблюдение клинического случая.

Больной Е., 1990-го года рождения, поступил в урологическое отделение МРНЦ РАМН (Обнинск) 30.10.2006 г. с жалобами на слабость, головокружение, тошноту, одышку, отсутствие самостоятельного мочеиспускания, интенсивные боли в костях таза справа. Острая задержка мочеиспускания наступила 10.10.2006 г. При поступлении состояние тяжелое. Признаки дыхательной недостаточности: цианоз кожных покровов, при аускультации резкое ослабление дыхания над левым легким. Гемодинамика стабильная. Живот мягкий, над лоном пальпируется МП. Половые органы развиты правильно, яички и их придатки без патологии. ПЖ резко увеличена в размерах, деформирована, не смещается. Краниальные отделы ПЖ недоступны

мы. Консистенция неоднородная — плотноэластические участки чередуются с участками повышенной и пониженной плотности.

Был установлен уретральный катетер Фолея №20 Ch, эвакуировано 1500 мл светлой остаточной мочи. Проведено комплексное клиническое обследование, включающее получение лабораторных данных и использование методов лучевой диагностики. В биохимическом анализе крови уровень креатинина был равен 188, мочевины — 9,7 ммоль/л. В общем анализе крови содержание лейкоцитов составило $13,8 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Больному выполнена рентгенография органов грудной клетки 30.10.2006 г. (рис. 1). В нижней доле правого легкого отмечается затемнение с бугристым верхним контуром до уровня III ребра. Синус и купол диафрагмы справа не видны. На уровне I ребра справа и II, V — слева определяются округлые тени до 2 см в диаметре. Тень средостения не смещена. Заключение: метастатический процесс в легких и плевре.

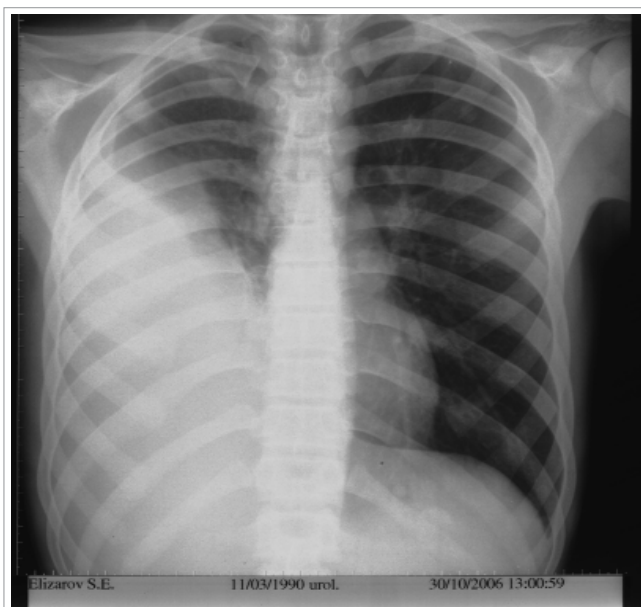


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки

Выполнена пункция плевральной полости справа (30.10.2006 г.), получен скудный экссудат. Цитологическое исследование — эритроциты и небольшое число лимфоидных элементов, преимущественно лимфоцитов.

Данные ультразвукового исследования (УЗИ), проведенного 31.10.2006 г.: ПЖ размерами 6,3x5,8x7,7 см, объемом 149 см³. Эхоструктура неоднородная с гипо- и гиперэхогенными участками. Контуры железы нечеткие неровные. Семенные пузырьки не визуализируются.

Выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) органов малого таза, брюшной полости и грудной клетки — 31.10.2006 г. (рис. 2). В правой плевральной

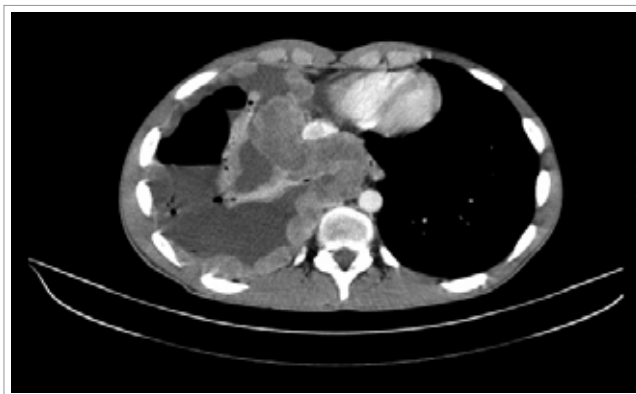


Рис. 2. СКТ органов малого таза, брюшной полости и грудной клетки имеет выпот в большом количестве с признаками его осумкования. Костальная, медиастинальная, паравerteбральная и наддиафрагмальная плевра уплотнена, с неравномерными бугристыми утолщениями размером до 30 мм. Справа присутствует воздух после проведенной плевральной пункции. Заключение: СКТ-картина метастатического поражения легких, плевры справа.

Данные скинтиграфии скелета (31.10.2006 г.): асимметрия накопления радиофармпрепарата в боковой массе крестца справа (145%), вероятнее всего метастатического характера.

Выполнена трансректальная пункционная биопсия ПЖ из 12 точек под контролем УЗИ (31.10.2006 г.).

Выявлено, что опухоль состоит из слоев незрелых округлых или овальных клеток со скудной цитоплазмой, но редкие клетки содержат обильную эозинофильную цитоплазму. Опухолевые клетки разделены миксоидной или отечной стромой. При иммуногистохимическом исследовании опухоль показала позитивную ядерную реакцию с антителами к миогенину, цитоплазматическую — к десмину, виментину и отрицательную с антителами — к гладкомышечному актину, мышечному актину, S100-протеину, CD34, MNF116-, эпителиальному мембранному антигену. Гистологическое заключение — эмбриональная рабдомиосаркома (рис. 3—5). Установлен диагноз: рабдомиосаркома ПЖ T2bN1M1.

У данного больного имеется комбинация неблагоприятных факторов прогноза течения заболевания: возраст > 10 лет, локализация первичного очага, поражение костей/костного мозга и наличие > 2 метастатических очагов. По данным литературы, ожидаемая 3-летняя выживаемость без прогрессирования болезни очень низка и составляет 3%.

Проведен консилиум для определения тактики лечения. В его состав вошли онкоурологи, радиологи и химиотерапевты. Определена следующая последовательность лечебных мероприятий.

1. В период с 03.11.2006 г. по 15.11.2006 г. больному проведен симптоматический курс дистанционной ЛТ (ДЛТ) на область метастатического поражения пра-

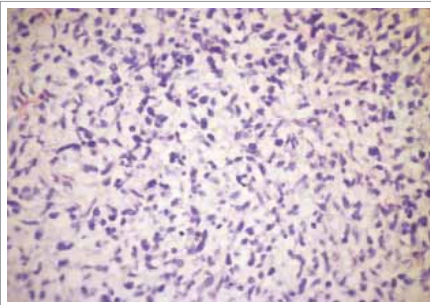


Рис. 3. Эмбриональная рабдомиосаркома. Окрашивание гематоксилином и эозином, x200

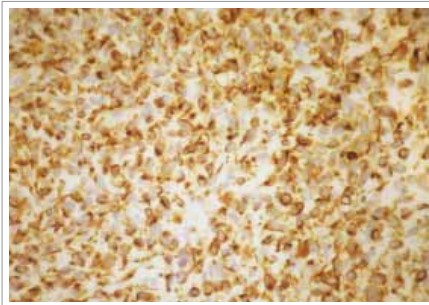


Рис. 4. Эмбриональная рабдомиосаркома, позитивное цитоплазматическое окрашивание с антителами к десмину, x200

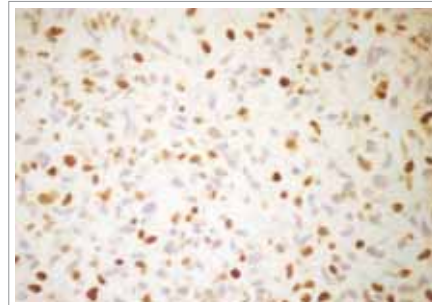


Рис. 5. Эмбриональная рабдомиосаркома, позитивная реакция в ядрах опухолевых клеток с антителами к миогенину, x200

вой половины крестца. Разовая очаговая доза (РОД) составила 5 Гр, 5 фракций, через день, до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр. Лечение больной перенес удовлетворительно. В процессе проведения курса ЛТ болевой синдром купирован.

2. 14.11.2006 г. начата ПХТ по схеме IVA: ифосфамид в дозе 1,5 г/м² в 1-й и 2-й дни, винкристин – 2 мг, дактиномицин – 2 мг в 1-й день, рецикл – на 28-й день; зомета – в дозе 4 мг внутривенно.

Выполнена рентгенография органов грудной клетки – 05.12.2006 г. (рис. 6).

После проведения 1-го цикла ПХТ отмечается выраженная положительная динамика – полностью исчезли образования на плевре. Остаются плотная костальная плевра, плевральные наложения на диафрагме, реберно-диафрагмальный синус запаян.

Через 3 мес после начала лечения (07.02.2007 г.) проведено контрольное обследование, включавшее в себя выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (рис. 7) и СКТ органов грудной клетки (рис. 8).

Кпереди от ПЖ определяется дополнительное образование размерами 2,7x1,7x3 см с неоднородной солидной структурой, четкими контурами, исходящее из фибромускулярной зоны. Наблюдается полная регрессия очаговых образований в легочной ткани и плевре.

Через 6 мес после начала лечения (06.07.2006 г.) проведено контрольное обследование, включавшее МРТ ор-

ганов малого таза, костей нижних конечностей (рис. 9, 10) и СКТ органов грудной клетки. В крестце, преимущественно в правых боковых его массах и задних отделах крыла правой подвздошной кости, определяются зоны патологического магнитно-резонансного (МР) сигнала. С учетом проведенной на эту область ДЛТ данные изменения расценены как постлучевой остит. В проксимальных отделах диафиза и дистальном метадиафизе левой бедренной кости, а также в проксимальном эпифизе большеберцовой кости определяются зоны неоднородного МР-сигнала размерами 4,3x1, 3x2,5 и 2,2x3,3 см соответственно с неровными нечеткими контурами. С учетом распространенности заболевания данные очаги были расценены как метастатические.

Через 9 мес после начала ПХТ проведена консолидирующая ДЛТ, состоявшая из нескольких этапов.

1. В период с 30.07.2007 г. по 29.08.2007 г. ДЛТ проводили на область ПЖ: при планировании объема облучаемых тканей I этапа лечения учитывали размеры ПЖ до начала ХТ. Применяли методику 4-польного статического облучения в РОД 2 Гр, 13 фракций до СОД 26 Гр. На II этапе выполнено бустирование полей облучения до истинных размеров ПЖ. Использовали методику 2-секторной ротации, РОД составляла 2 Гр, 10 фракций, общая СОД 46 Гр. ДЛТ осуществляли тормозным излучением линейного ускорителя, E = 6 MeV.

2. В связи с выявлением у больного множественного метастатического поражения бедренных костей в пе-



Рис. 6. Рентгенография органов грудной клетки (05.12.2006 г.)

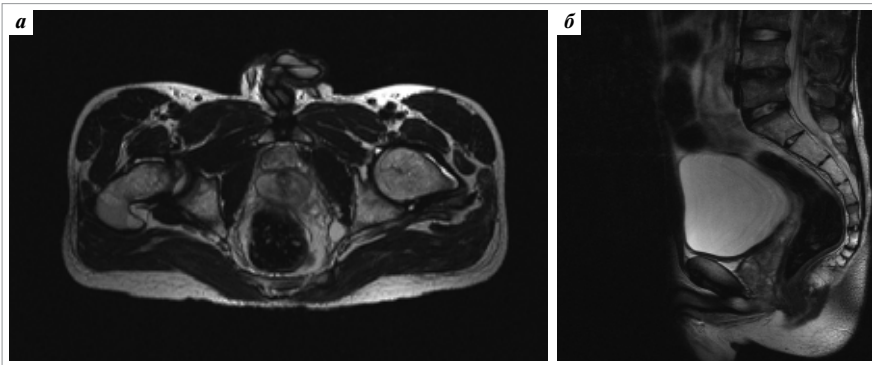


Рис. 7. МРТ органов малого таза. T2-взвешенное изображение: а – аксиальная проекция; б – сагиттальная проекция

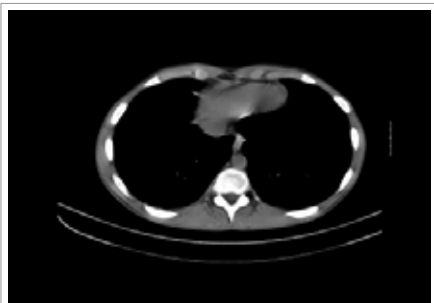


Рис. 8. СКТ органов грудной клетки

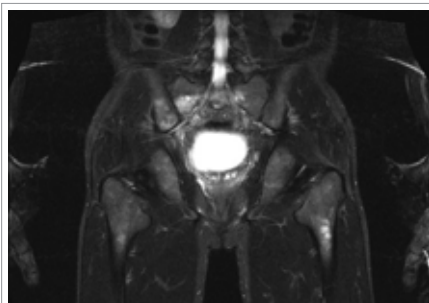


Рис. 9. МРТ костей таза и проксимальных отделов бедренных костей в режиме STIR

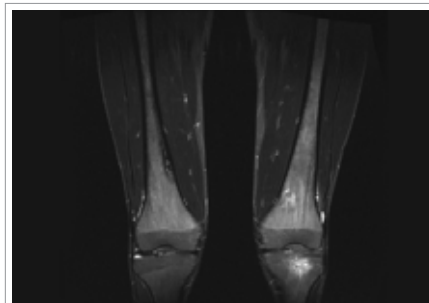


Рис. 10. МРТ дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей в режиме STIR

риод с 16.08.2007 г. по 29.08.2007 г. выполняли облучение обеих бедренных костей в РОД 3 Гр, ежедневно, 5 дней в неделю, 10 фракций до СОД 30 Гр. Пациент перенес лечение удовлетворительно. В процессе терапии лучевых реакций не наблюдали.

Через 1 год проведено контрольное обследование, при котором данных о наличии рецидива и прогрессировании заболевания не выявлено. Однако имел место поздний лучевой фиброз кожи и подкожной клетчатки бедер с обеих сторон, который проявлялся ограничением подвижности в коленном и тазобедренном суставах обеих ног, значительном уплотнении и потемнении кожи по передней, задней и наружной поверхности бедер, выраженными болями, возникавшими при попытке форсированного сгибания в указанных суставах. При осмотре кожа болезненная, значительно уплотнена, практически не смещается, темно-коричневого цвета, повышенной температуры.

Проведен курс местной внутритканевой фибролитической терапии с использованием супероксиддисмутазы, которая является мощным антиоксидантом с выраженной фибролитической активностью. Суточная доза составила 24 мг, курс лечения ≥ 560 мг.

В дополнение к этому назначена терапия с использованием низкоинтенсивного лазера №10 на данные области. Эффект оценивался через 3 мес.

При повторном обращении объективно выявлено уменьшение площади и плотности фиброза более чем на 50%. По данным ультразвуковой доплерографии зафиксировано появление поверхностного кожного кровотока в измененных областях кожи.

В апреле 2008 г., т.е. через 18 мес от начала лечения, диагностировано прогрессирование заболевания — появление метастазов в правом легком. Вновь собран консилиум для определения тактики лечения. Решено начать 2-ю линию ПХТ по схеме: циклофосфамид — 2,2 г/м² в 1-й день, винкристин — 2 мг в 1, 8 и 15-й дни, дактиномицин — 2 мг в 1-й день, рецикл — на 21-й день. Выполнена СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза — 24.07.2008 г. (рис. 11).

Отмечено прогрессирование процесса в костальной плевре правого легкого: появление неравномерно



Рис. 11. СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза

утолщенной плевры в S_{III} — в верхних отделах — до 2,1x4,3, базальных — до 1,2x7 см. В легочной ткани свежих очаговых и инфильтративных изменений не зарегистрировано.

Проведена рентгенография органов грудной клетки — 16.10.2008 г. (рис. 12).

Наблюдалось появление метастазов в костальной плевре и области кардиодиафрагмального угла справа. В легочной ткани очаговых и инфильтративных образований не выявлено.

Повторные рентгенографии органов грудной клетки выполнены 08.11.2008 г. (рис. 13, а) и 24.12.2008 г. (рис. 13, б). При динамическом наблюдении отчетливо видно увеличение размеров и числа узловых образований на плевре справа. Появились пристеночные инфильтраты на плевре слева. Левый косто-диафрагмальный синус затемнен. Заключение: прогрессирование метастатического процесса в правом легком, плевре справа; распространение процесса на плевру слева.

Проведено 6 циклов 2-й линии ХТ. С учетом прогрессирования болезни ХТ прекращена, пациент переведен на симптоматическое лечение.

19.01.2009 г. больной умер вследствие прогрессирования заболевания.



Рис. 12. Рентгенография органов грудной клетки

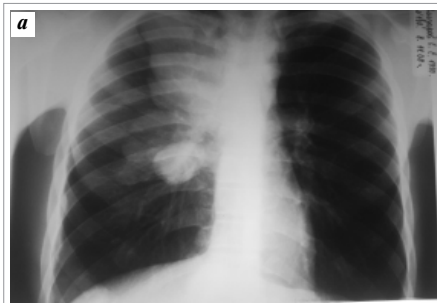


Рис. 13. Повторная рентгенография органов грудной клетки: а – от 08.11.2008 г.; б – от 24.12.2008 г.

Заключение

Проведение ПХТ на I этапе лечения привело к полной регрессии метастазов в легких и плевре, нормализации состояния больного, отмечавшейся в течение 18 мес. Осуществление консолидирующей ЛТ на ПЖ и бедренные кости позволило установить локальный контроль за этими очагами. Возникший рецидив заболевания локализовался в легких и плевре. Длительность эффекта 2-й линии ХТ не превышала 3 мес. Причиной смерти явилось прогрессирование болезни.

Несмотря на первичную диссеминацию заболевания и неблагоприятный прогноз, удалось на 27 мес добиться стабилизации и повышения качества жизни – улучшения общего состояния пациента, восстановления у него самостоятельного мочеиспускания, уменьшения, а порой и полного исчезновения болей. С учетом современных возможностей мультимодальной терапии при меньшей распространенности заболевания можно было бы надеяться на более длительную стабилизацию состояния пациента и, возможно, полное его излечение.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Gurney J.G., Young J.L., Roffers S.D. et al. Soft tissue sarcomas. In: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al. eds. SEER Program, NIH Pub. 99–4649. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1999.
- Maurer H.M., Gehan E.A., Beltangady M. et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 1993;71:1904–22.
- Maurer H.M., Beltangady M., Gehan E.A. et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer 1988;61:209–20.
- Crist W., Gehan E.A., Ragab A.H. et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 1995;13:610–30.
- Green D.M., Jaffe N. Progress and controversy in the treatment of childhood rhabdomyosarcoma. Cancer Treatment Rev 1978;5(1):7–27.
- Wiltshaw E., Gowing N.F., Stuart-Harris R. et al. Chemotherapy of endodermal sinus tumour (yolk sac tumour) of the ovary: preliminary communication. J R Soc Med 1982;75(11):888–92.
- Bode U. Methotrexate as relapse therapy for rhabdomyosarcoma. Am J Pediatr Hematol Oncol 1986;8(1):70–2.
- Horowitz M.E., Etcubanas E., Christensen M.L. et al. Phase II testing of melphalan in children with newly diagnosed rhabdomyosarcoma: a model for anticancer drug development. J Clin Oncol 1988;6(2):308–14.
- Otten J., Flamant F., Rodary C. et al. Treatment of rhabdomyosarcoma and other malignant mesenchymal tumours of childhood with ifosfamide + vincristine + dactinomycin (IVA) as front-line therapy (a SIOP study). Cancer Chemoter Pharmacol 1989;24 Suppl:30.