

№1 **ОНКОУРОЛОГИЯ** **2015**

■ Молекулярно-генетические аспекты
герминогенных опухолей яичка

■ Одномоментные операции при билатеральной
нефробластоме у детей

■ Прогнозирование выживаемости больных
распространенным раком почки

■ Трансуретральная резекция мочевого пузыря
единым блоком

X КОНГРЕСС

**РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
СОСТОИТСЯ В МОСКВЕ В ОКТЯБРЕ 2015 г.**

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкоурология», следует руководствоваться **обновленными правилами**:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.)**. Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24, проф. Б.П. Матвееву, либо по электронной почте на адрес: roou@roou.ru с обязательным указанием названия журнала.



РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК*
НАДЕЖНЫЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ
И МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ



НЕКСАВАР® в лечении метастатического почечно-клеточного рака (ПКР)

Новый подход . Эффективность. Надежность.

Опубликованы данные о долгосрочной¹
безопасности и эффективности

Первые данные применения у пациентов
преклонного возраста (старше 70 лет)²

Опубликованы данные исследования
III фазы TARGET^{3,4}

Одобен Европейским агентством
по лекарствам (ЕМЕА)⁵

Первый препарат для перорального
применения для лечения ПКР,
одобренный Управлением по
продуктам и лекарственным
средствам США (FDA)^{4,6}

НЕКСАВАР (NEXAVAR). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениб тозилат - 274 мг. Показания: Метастатический почечно-клеточный рак. Печеночно-клеточный рак. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. Способ применения и дозы: Рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия. Побочное действие: лимфопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияние в головной мозг), повышение артериального давления, застойная сердечная недостаточность, «приливы» крови к лицу, охриплость, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритерозидестезия, артралгия, кожный зуд, эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, гипонатриемия, диспепсия, дисфагия, анорексия, запор, периферическая сенсорная нейропатия, обратимый энцефалопатический синдром, депрессия, звон в ушах, артралгия, миалгия, мышечная слабость, гипоксфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях), астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела. Регистрационный номер: ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.11.2012 г. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al. Eur J Cancer. 2010;46(13):2432-2440.
2. Eisen T, Oudard S, Szczylik C, et al. J Natl Cancer Inst. 2008;100(20):1454-1463.
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. N Engl J Med. 2007;356(2):125-134.
4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. J Clin Oncol. 2009;27(20):3312-3318.
5. Nexavar(sorafenib) product details. European Medicines Agency. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp. Accessed September 7, 2012.
6. Escudier B. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(6):825-836.

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы¹

Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

- 60%*** снижение уровня ПСА²
- 88%*** отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.²
- 80%*** уменьшение или отсутствие болевого синдрома²
- 85%*** объективный положительный ответ на лечение¹



**ДЕПО
ФОРМА**
в/м 1 раз
в 28 дней

Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

* – % количества пациентов.

1. А.Д. Капрын, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва, 2009

2. И.Г. Русаков, А.А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/ Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения», Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.



ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

Препарат ИНЛИТА® (INLYTA) применяется для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) при неэффективности одной предшествующей линии системной терапии¹.



медiana ВБП* по сравнению с 4,7 мес на сорафенибе².

Благодаря превосходству в эффективности ИНЛИТА® – НОВЫЙ СТАНДАРТ 2-й линии терапии распространенного ПКР²-⁴.

- Преимущество по ВБП в сравнении с сорафенибом продемонстрировано в исследовании AXIS²:
 - 43% увеличения медианы ВБП (6,7 мес по сравнению с 4,7 мес; ОР=0,67; 95% ДИ: 0,54, 0,81; P<0,0001)
- Превосходство медианы ВБП при анализе в подгруппах (после прогрессирования на цитокинах или сунитинибе):
 - 12,1 мес по сравнению с 6,5 мес на сорафенибе — после цитокинах (ОР=0,46; 95% ДИ: 0,32, 0,68; P<0,0001)
 - 4,8 мес по сравнению с 3,4 мес на сорафенибе — после сунитиниба (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,57, 0,96; P<0,0107)
- Более чем двукратное увеличение частоты объективного ответа (19,4% по сравнению с 9,4%; P=0,0001)
- Увеличение времени до ухудшения состояния:
 - 3,1 мес на Инлите по сравнению с 2,8 мес на сорафенибе (ОР = 0,83; 95% ДИ: 0,70, 0,98; P=0,014)
- Побочные эффекты были в большинстве случаев управляемы:
 - Наиболее часто (≥20%) наблюдались диарея, артериальная гипертензия (АГ), утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, ладонно-подошвенный синдром, потеря веса, рвота, астения и запор
 - Наиболее частыми (≥10%) выраженными (3-4 степени) были АГ, диарея и утомляемость

* ВБП — выживаемость без прогрессирования

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛП 002115

Международное непатентованное название: акситиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

Активное вещество: акситиниб 1 мг или 5 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат (32,00/ 56,00 мг), кроскармеллоза натрия, магния стеарат, пленочная оболочка — цоладрай красный.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE17

Показания к применению

Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к акситинибу и другим компонентам препарата;
- Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбозы и/или в течение предшествующих 12 месяцев;
- Венозные тромбозы и/или в течение предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения;
- Недавно перенесенные или имеющиеся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;

• Беременность и период грудного вскармливания;

• Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью

Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбозов, венозных тромбозов или имеющих их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Способ применения и дозы

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза — 5 мг 2 раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости. Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: коррекция дозы при нарушении функции печени легкой степени тяжести не требуется. При нарушении функции печени средней степени тяжести рекомендуется снижение дозы акситиниба примерно вдвое. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение препарата не изучалось.

Применение у больных с нарушением функции почек: при наруше-

нии функции почек легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. При тяжелом нарушении функции почек препарат Инлита® следует принимать с осторожностью.

Побочное действие

Наиболее частыми (≥ 20%) нежелательными реакциями на фоне терапии акситинибом являлись диарея, повышение артериального давления, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, снижение массы тела, рвота, астения и запор.

Передозировка

Специфическое лечение передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита®

Литература

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-002115 от 01.07.2013 г.). 2. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1331-1339. 3. Escudier B, Eisen T, Porta C et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vi165-vi171, 2012. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 1. 2013. NCCN.org

ПЕРВАЯ ДЕПО-ФОРМА В РОССИИ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ
1 РАЗ В 6 МЕСЯЦЕВ⁵

БОЛЕЕ 5 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЕВРОПЕ⁶

Элигард позволяет снизить
уровень тестостерона
и поддерживать его на низком уровне¹⁻³



Ниже уровень — выше контроль

элигард
лейпрорелин

Для специалистов здравоохранения.
Пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции
по медицинскому применению перед назначением препарата.

Представительство частной компании
«Астеллас Фарма Юроп Б.В.»:

109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел.: +7 495 737-07-55. Факс: +7 495 737-07-57

Список литературы:

1. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002;24:1902-14. 2. Chu FM, et al. J Urol 2002;168:1199-203. 3. Crawford ED, et al. J Urol 2006;175:533-6. 4. Heidenreich A et al. EAU Guidelines on prostate cancer 2012. 5. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>. 6. Medigene, QLT say Eligard dosage wins EU approval. <http://www.reuters.com/article/2007/08/31/idUSL3162463320070831>. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Элигард. Регистрационный номер: ЛСП-006156/09 от 29.07.2009.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2006 года журнал «Онкоурология» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, все статьи будут проиндексированы с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих Российских и мировых электронных библиотеках, в т.ч. EBSCO.

ОНКОУРОЛОГИЯ

ONCOUROLOGY

www.oncourology.abvpress.ru

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Матвеев Борис Павлович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, почетный президент Российского общества онкологов, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Аляев Юрий Геннадьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, председатель Российского общества урологов, директор Клиники урологии им. Р.М. Фронштейна ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карякин Олег Борисович, д.м.н., профессор, вице-президент Российского общества онкологов, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Лоран Олег Борисович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, президент фонда «Вместе против рака», вице-президент Российского общества онкологов, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ № 57» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена», заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», заведующий курсом онкоурологии при кафедре урологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ «Российский университет дружбы народов», ученый секретарь Российского общества онкологов (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 г.

Адрес редакции: 115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу: 115478
Москва, Каширское шоссе, 24,
проф. Б.П. Матвееву
e-mail: roou@roou.ru

Заведующая редакцией
А.Г. Шерай
Координатор А.А. Киричек
akirdoctor@gmail.com

Корректор В.А. Наумкина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, baza@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.А. Белова, anna.belova@abvpress.ru
Помощник руководителя проекта
Е.Л. Сухачева, suhacheva@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкоурология»
обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением
редакции.

Онкоурология. 2015.
№ 1. 1—82

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42169

Отпечатано в типографии
«Юнион принт»

Тираж 4000 экз.

www.oncourology.abvpress.ru

1 '15

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Велиев Евгений Ибадович, д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, врач-уролог ГУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» (Москва, Россия)

Винаров Андрей Зиновьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), заместитель директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Галеев Ринат Харисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий отделением пересадки почки ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», главный внештатный уролог Минздрава Республики Татарстан, председатель Закамского общества урологов Республики Татарстан, заслуженный врач РФ (Казань, Россия)

Говоров Александр Викторович, к.м.н., доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова», член Европейской ассоциации урологов (EAU), Международной академии информатизации (ИА), Американской ассоциации урологов (AUA), Международного общества урологов (SIU), президиума Европейского общества по онкологической урологии (ESOU) (Москва, Россия)

Даренков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ «Российский университет дружбы народов», врач-уролог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный уролог Главного медицинского управления УД Президента РФ (Москва, Россия)

Зырянов Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», научный руководитель ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», руководитель урологического центра медсанчасти «Нефтяник» (Тюмень, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, член-корреспондент РАО, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии ФПК ФГБОУ «Российский университет дружбы народов», главный уролог АН РФ (Москва, Россия)

Карлов Петр Александрович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Коган Михаил Иосифович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «НИИ урологии и нефрологии», заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, председатель комитета по образованию Российского общества урологов, президент Ассоциации урологов Дона, член АUA и EAU (Ростов-на-Дону, Россия)

Магер Владимир Остапович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, член АUA и EAU, член Группы EAU по разработке рекомендаций по лечению рака предстательной железы, член EORTC, президент Российского общества онкоурологов, заведующий урологическим отделением ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Моисеенко Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Перлин Дмитрий Владиславович, д.м.н., профессор, член Российского общества трансплантологов, Российского общества онкоурологов, член EAU, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФПК ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

Петров Сергей Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий урологической клиникой ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)

Понукалин Андрей Николаевич, к.м.н., заслуженный врач РФ, доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», председатель Российского общества онкологов-химиотерапевтов, национальный представитель Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), член издательского комитета Американского общества клинической онкологии (ASCO), член ученого совета Международного агентства по изучению рака (IARC) (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Хризман Юрий Нусинович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (Уфа, Россия)

Шаплыгин Леонид Васильевич, д.м.н., профессор, онкоуролог, заслуженный врач РФ, член ЕАУ, член Российского общества урологов, Международной ассоциации урологов (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Переверзев Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (Украина)

Суконко Олег Григорьевич, д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоурологов, научный сотрудник ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Герiatricкого медицинского университета, председатель Европейского общества онкоурологов (ESOU), председатель группы по лечению рака мочевого пузыря Итальянского общества урологов (SIU) (Италия)

Брацлавский Геннадий, профессор, заведующий кафедрой урологии Медицинского университета штата Нью-Йорк (США)

Гринберг Ричард, профессор, заведующий кафедрой онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Карпухин Александр Васильевич, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Комяков Борис Кириллович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», заслуженный врач РФ, главный уролог Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия)

Кутиков Александр, онкоуролог, ассистент кафедры онкохирургии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Мартов Алексей Георгиевич, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», профессор кафедры эндоскопической урологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», заведующий отделением урологии ГБУЗ «ГКБ № 57» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Носов Дмитрий Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», член правления Российского общества онкологов-химиотерапевтов (Москва, Россия)

Перлин Дмитрий Владиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

Савёлов Никита Александрович, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Ситдыкова Мария Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» (Казань, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (РАТРО) (Москва, Россия)

Хайденрайх Аксель, профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)

Фридман Эдди, заведующий службой морфологической диагностики в урологии, отделение патоморфологии, Медицинский центр им. Хаима Шибя (Рамат-Ган, Израиль)

Юнкер Керстин, к.м.н., профессор, клиника и поликлиника взрослой и детской урологии при Университетской клинике федеральной земли Саар (Хомбург, Германия)

EDITORIAL BOARD**EDITOR-IN-CHIEF**

Matveev Boris P., MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Oncourology Division, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

DEPUTIES EDITORINCHIEF

Alyayev Yuriy G., MD, PhD, Professor and Director of R.M. Fronshteyn Urology Clinic, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Karyakin Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Division for Radiation and Surgical Treatment of Urologic Diseases with a Group of Prostate Cancer Brachytherapy, Medical Radiology Research Center n.a. A.F. Tsyb (Obninsk, Russian Federation)

Loran Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Rusakov Igor G., MD, PhD, Professor and Deputy Chief Medical Officer (Oncology), City Clinical Hospital FiftySeven (Moscow, Russian Federation)

EXECUTIVE EDITOR

Alekseev Boris Y., MD, PhD, Professor and Head of Oncourology Training Course at the Urology Department, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Scientific Affairs, P.A. Herzen Federal Medical Research Center (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Veliev Evgeny I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Urologist, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)

Vinarov Andrey Z., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Uronephrology and Human Reproductive Health at R.M. Fronshteyn Urology Clinic, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation)

Galeev Rinat K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Nephrology, Kazan State Academy for Postgraduate Education; Head of the Division of Kidney Transplantation, Republican Clinical Hospital (Kazan, The Republic of Tatarstan, Russian Federation)

Govorov Aleksander V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation)

Darenkov Sergey P., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Peoples' Friendship University of Russia; Urologist, City Clinical Hospital One (Moscow, Russian Federation)

Zyryanov Aleksander V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Tyumen State Medical Academy, Head of Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; Head of Urological Center of Medical Unit "Nephtyanik" (Tyumen, Russian Federation)

Kaprin Andrey D., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Director, P.A. Herzen Federal Medical Research Center (Moscow, Russian Federation)

Karlov Petr A., MD, PhD, Head of the Division of Oncourology, SaintPetersburg City Clinical Oncology Dispensary (Saint-Petersburg, Russian Federation)

Kogan Mikhail I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric UrologyAndrology, Rostov State Medical University; Director, Science & Research Institute of Urology and Nephrology (RostovonDon, Russian Federation)

Mager Vladimir O., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia)

Matveev Vsevolod B., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Moiseenko Vladimir M., MD, PhD, Professor and Director, SaintPetersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) (SaintPetersburg, Russian Federation)

Perlin Dmitriy V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University; Head Medical Officer, Volgograd Regional Uronephrology Center (Volgograd, Russian Federation)

Petrov Sergey B., MD, PhD, Professor and Principal Researcher, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Head of Urology Clinic, AllRussian Center of Emergency and Radiation Medicine (SaintPetersburg, Russian Federation)

Ponukalin Andrey N., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russian Federation)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Figurin Konstantin M., MD, PhD, Professor and Leading researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Khrizman Yuriy N., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Republican Clinical Oncology Dispensary (Ufa, Russian Federation)

Shaplygin Leonid V., MD, PhD, Professor, Oncourologist (Novosibirsk, Russian Federation)

FOREIGN MEMBERS

Pereverzev Andrey S., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkov, Ukraine)

Sukonko Oleg G., MD, PhD, Professor and Director of Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology n.a. N.N. Alexandrov (Republic of Belarus)

EDITORIAL COORDINATOR

Kamolov Bakhodur Sh., MD, PhD, Professor and Senior Researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL COUNCIL

Brausi Mauricio, Prof., and Chairman of Urology, Modena, Italy; Chairman European Society of Urological Oncology, Chairman Bladder Cancer Group of Italian Society of Urology (Italy)

Bratslavsky Gennady, MD, Professor and Chairman Department of Urology, SUNY Upstate Medical University (USA)

Greenberg Richard, Prof., MD, Chief, Urologic Oncology at Fox Chase Cancer Center Greater Philadelphia Area (USA)

Karpukhin Alexander V., PhD (Biol), Professor and Head of Laboratory for the Molecular Genetics of Complex Inherited Diseases, Research Center for Medical Genetics (Moscow, Russian Federation)

Komyakov Boris K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.I. Mechnikov NorthWestern State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Kutikov Alexander, MD, Assistant Prof. of Urologic Oncology, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center (Philadelphia, USA)

Martov Alexey G., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Training, Federal Biomedical Agency; Professor at the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Head of the Division of Urology, City Clinical Hospital FiftySeven (Moscow, Russian Federation)

Nosov Dmitri A., MD, PhD, Leading Researcher of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Perlin Dmitriy V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University; Head Medical Officer, Volgograd Regional Uronephrology Center (Volgograd, Russian Federation)

Savelov Nikita A., MD, Pathologist, Department of Pathology, Moscow City Oncological Hospital SixtyTwo (Moscow, Russian Federation)

Sitdykova Marina E., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation)

Stilidi Ivan S., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Radiotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Fridman Eddie, MD, Head of UroPathology Service, Department of Pathology, The Chaim Sheba Medical Center, TelHashomer (RamatGan, Israel)

Heidenreich Axel, Prof., MD, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie, European Board of Urology Certified Training Centre (Aachen, Germany)

Junker Kerstin, Prof., MD, dr. med. Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie Universitätsklinikum des Saarlandes Kirrbergerstrasse (Germany)

ЛЕКЦИЯ

М.В. Немцова, Ю.Ю. Андреева

Молекулярно-генетические и клиничко-морфологические аспекты герминогенных опухолей яичка	12
--	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

Г.Н. Алексеева, Л.И. Гурина, Б.В. Мазалов, А.Г. Филиппов, М.В. Волков

Эффективность и безопасность органосохраняющих операций при локализованном раке почки	20
---	----

А.П. Казанцев, М.А. Рубанский, М.В. Рубанская, П.А. Керимов,

О.А. Капкова, Д.В. Рыбакова, Е.И. Бойченко, А.В. Хижников

Опыт одномоментных операций при билатеральной нефробластоме у детей	26
---	----

Л.В. Мириленко, А.В. Полуянчик

Прогнозирование выживаемости пациентов с IV стадией рака почки	30
--	----

Рак мочевого пузыря

А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, Н.А. Байков, В.М. Поминальная, И.А. Соломатников

Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком	41
--	----

А.Д. Белов, Е.А. Белова, Д.А. Тимофеев, А.А. Поликарпов, Е.Г. Шачинов,

М.И. Школьник, И.А. Шумский, М.В. Харитонов

Опыт применения баллонных дилатаций доброкачественных стриктур зоны	
---	--

уретеронеоцистоанастомоза у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии	50
---	----

В.Р. Латыпов, Г.Ц. Дамбаев, О.С. Попов, А.Н. Вусик

Результаты тазовой экзентерации у женщин, выполненной по поводу опухолевых поражений и осложнений лучевой терапии.	55
--	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

И.А. Рева, А.В. Бормотин, В.В. Дьяков, А.Н. Берников,

М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, Д.Ю. Пушкарь

Опухоль почки крупных размеров, имитирующая внеоргannую опухоль забрюшинного пространства: клинический случай	64
--	----

ОБЗОР

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

Неинтервенционные исследования депо-форм аналогов ЛГРГ при раке предстательной железы в рутинной клинической практике. Старт наблюдательной программы по оценке применения препарата Элигард 45 мг в России.	68
--	----

В.Б. Матвеев, В.А. Черняев

Сорафениб — первый таргетный агент для лечения метастатического рака почки	73
--	----

ЮБИЛЕЙ79

LECTURE

M.V. Nemtsova, Yu. Yu. Andreeva

Testicular germ cell tumors: Molecular genetic and clinicomorphological aspects.	12
--	-----------

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

G.N. Alekseeva, L.I. Gurina, B.V. Mazalov¹, A.G. Filippov, M.V. Volkov

Efficiency and safety of organ-sparing surgery for locally advanced kidney cancer	20
--	-----------

A.P. Kazantsev, M.A. Rubansky, M.V. Rubanskaya, P.A. Kerimov,

O.A. Kapkova, D.V. Rybakova, E.I. Boichenko, A.V. Khizhnikov

Experience with one-stage operations for bilateral nephroblastoma	26
--	-----------

L.V. Mirilenko, A.B. Poluyanchik

Prediction of survival in patients with Stage IV kidney cancer	30
---	-----------

Urinary bladder cancer

A.G. Martov, D.V. Ergakov, N.A. Baykov, V.M. Pominalnaya, I.A. Solomatnikov

Transurethral en bloc resection of bladder tumors	41
--	-----------

A.D. Belov, E.A. Belova, D.A. Timofeyev, A.A. Polikarpov,

E.G. Shachinov, M.I. Shkolnik, I.A. Shumsky, M.V. Kharitonov

Experience with balloon dilations of benign ureteroneocystoanastomotic strictures in patients with bladder cancer after radical cystectomy.	50
---	-----------

V.R. Latypov, G. Ts. Dambaev, O.S. Popov, A.N. Vusik

Results of pelvic exenteration in a woman for cancers and radiotherapy complications	55
---	-----------

CLINICAL NOTES

I.A. Reva, A.V. Bormotin, V.V. Dyakov, A.N. Bernikov,

M.V. Kovylin, E.A. Prilepskaya, D. Yu. Pushkar

Large-sized kidney tumor mimicking an extraorgan retroperitoneal tumor	64
---	-----------

REVIEW

V.B. Matveev, A.S. Markova

Noninterventional studies of depot formulations of LHRH analogues for prostate cancer in routine clinical practice. The launch of an observational program to assess the use of Eligard 45 mg in Russia	68
--	-----------

V.B. Matveev, V.A. Chernyaev

Sorafenib is the first targeted agent to treat metastatic kidney cancer.	73
--	-----------

JUBILEE.....	79
---------------------	-----------

Молекулярно-генетические и клинко-морфологические аспекты герминогенных опухолей яичка

М.В. Немцова, Ю.Ю. Андреева

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
123 995 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Марина Вячеславовна Немцова nemtsova_m_y@mail.ru

Опухоли яичка являются наиболее частой формой солидного рака у молодых мужчин. По классификации ВОЗ 2004 г. герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) представлены различными гистологическими типами. Источником ГОЯ могут быть эмбриональные клетки различной степени дифференцировки, и появление опухолей этого типа напрямую связано с формированием пула мужских половых клеток и гаметогенезом. В статье приведены сведения о молекулярных этапах процесса формирования мужских половых клеток в норме, а также пути их нарушения, приводящие к появлению ГОЯ. В результате исследования профилей генной экспрессии и спектра молекулярных повреждений выявлены гены, определяющие предрасположенность к спорадическим и наследственным формам ГОЯ. В статье представлены современные молекулярно-генетические и клинко-морфологические характеристики ГОЯ.

Ключевые слова: герминогенные опухоли яичка, первичные половые клетки, стволовые клетки, гены, экспрессия, мутации, семинома, несеминома, тератома, трофобластическая опухоль, хориокарцинома

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-12-19

Testicular germ cell tumors: Molecular genetic and clinicomorphological aspects

M. V. Nemtsova, Yu. Yu. Andreeva

Russian Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125 995, Russia

Testicular tumors are the most common form of solid cancer in young men. According to the 2004 WHO classification, testicular germ cell tumors (TGCT) may present with different histological types. Embryonic cells of varying grade may be a source of TGCT and the occurrence of this type of tumors is directly related to the formation of a pool of male sex cells and gametogenesis. The paper gives information on molecular stages for the process of formation of male sex cells in health, as well as ways of their impairments leading to TGCT. An investigation of the profiles of gene expression and the spectrum of molecular damages revealed genes responsible for a predisposition to the sporadic and hereditary forms of TGCT.

The paper presents the current molecular genetic and clinicomorphological characteristics of TGCT.

Key words: testicular germ cell tumors, primary sex cells, stem cells, genes, expression, mutations, seminoma, nonseminoma, teratoma, trophoblastic tumor, choriocarcinoma

Опухоли яичка, возникающие из зародышевых клеток, являются наиболее частой формой солидного рака у молодых мужчин. В течение последних 4 десятилетий в мире отмечен рост заболеваемости этими типами рака. Согласно классификации ВОЗ 2004 г. к герминогенным опухолям яичка (ГОЯ) относятся следующие гистологические типы:

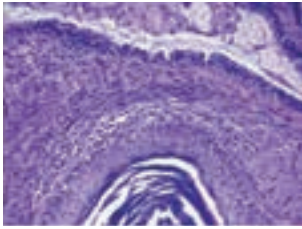
— **опухоли одного гистологического типа (чистые формы):** семинома, семинома с синцитиотрофобластическими клетками, сперматоцитарная семинома, эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка;

— **трофобластические опухоли:** хориокарцинома, монофазная хориокарцинома, плацентарная трофобластическая опухоль, тератома, дермоидная киста, монодермальная тератома, тератома со злокачественными элементами соматического типа;

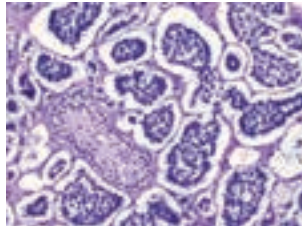
— **смешанные опухоли (более одного гистологического типа):** смешанная эмбриональная карцинома и тератома, смешанная тератома и семинома, хориокарцинома и тератома/эмбриональная карцинома.

Клинко-морфологические характеристики ГОЯ

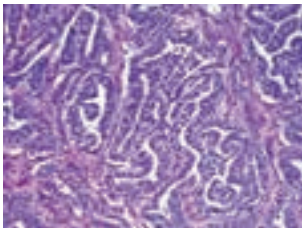
Семинома составляет около 50 % всех ГОЯ. У пациентов с этим типом опухоли в яичке выявляется пальпируемое образование, а в сыворотке крови отмечается повышение уровня α -фетопротеина (AFP) и человеческого хориогонадотропина (HCG), причем значительное повышение уровня HCG связано с плохим клиническим прогнозом течения болезни. Для семиномы не характерно агрессивное поведение, опухоли I и II стадии имеют благоприятный прогноз, а 4-летняя выживаемость при новообразованиях диаметром < 3 см составляет 94 %, 3–6 см — 82 %, 6–10 см — 55 %, > 10 см — 25 %.



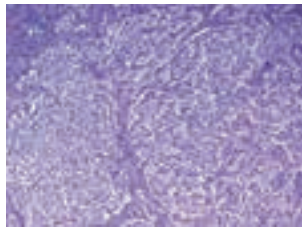
Тератома, плоскоэпителиальная киста и респираторный эпителий (гематоксилин-эозин, об. $\times 20$)



Опухоль желточного мешка (гематоксилин-эозин, об. $\times 20$)



Эмбриональный рак (гематоксилин-эозин, об. $\times 20$)



Типичная семинома (гематоксилин-эозин, об. $\times 20$)

Рис. 1. Морфология герминогенно-клеточных опухолей яичка

и для опухолей > 6 см — 64 %. Семинома может быть представлена как одиночный узлом, так и множеством сливающихся между собой узлов серо-розового цвета с желтыми очагами некроза. В отличие от лимфомы менее 10 % семином распространяются на паратестикулярные структуры. При микроскопическом исследовании выявляются солидные поля клеток, разделенные соединительно-ткаными перегородками с воспалительной, преимущественно лимфоцитарной, инфильтрацией (рис. 1). Примерно в 10–20 % семином обнаруживают клетки синцитиотрофобласта; появление этих клеток может предшествовать инвазии опухоли за пределы оболочек яичка [1].

Сперматоцитарная семинома впервые описана Masson в 1946 г. Опухоль составляет 1–2 % ГОЯ. Ранее сперматоцитарная семинома рассматривалась как вариант сеиномы, сегодня она считается самостоятельной нозологической формой со своими морфологическими и клиническими особенностями [2]. В отличие от типичной сеиномы и других герминогенных опухолей, она встречается только в яичке, не ассоциирована с крипторхизмом, интратубулярной неоплазией герминогенных клеток, не сочетается с другими типами опухолей. Сперматоцитарные сеиномы в 9 % случаев бывают билатеральны. Эти новообразования не связаны с появлением дополнительного материала 12p, но часто имеют дополнительный материал 9p, а клинически характеризуются низким метастатическим потенциалом и благоприятным прогнозом. Опухоль обычно наблюдается у пациентов более старшего возраста, примерно от 52 до 59 лет [3]. Серологические маркеры — AFP, HCG, LDH (лактатдегидрогеназа) — обычно бывают негативны. Макроскопически опухоль представляет собой многоузловое миксоидное обра-

зование с участками кровоизлияния, иногда наличием кист. При микроскопии чаще выявляются сплошные поля клеток, реже кистозные или псевдожелезистые структуры, участки выраженного отека.

Эмбриональная карцинома наблюдается в большинстве смешанных герминогенных опухолей, а в «чистом виде» она встречается лишь в 2–3 % случаев. Большинство случаев выявляется в 30-летнем возрасте. Клинически для эмбриональной карциномы характерно повышение уровня PLAP (плацентарной щелочной фосфатазы), LDH, CA19–9 (ракового антигена) в сыворотке крови. На момент постановки диагноза у 40 % больных уже имеются отдаленные метастазы. Макроскопически эмбриональный рак обычно представлен нечетко очерченным узлом серовато-белого цвета с участками некроза и кровоизлияния. Микроскопически выявляются солидные поля, тубуло-железистые и папиллярные структуры из примитивных анапластических эпителиальных клеток (рис. 1).

Опухоль желточного мешка значительно чаще встречается у пациентов препубертатного возраста и составляет около 82 % ГОЯ. В постпубертатном периоде эта опухоль выявляется лишь у 15 % больных и, как правило, как компонент смешанного новообразования [4]. Для опухолей этого типа характерно повышение уровня AFP в сыворотке крови. Прогноз опухоли нередко определяется возрастом, у детей он благоприятный, 5-летняя выживаемость превышает 90 %, и уровень AFP также связан с прогнозом [5].

Макроскопически опухоль желточного мешка у детей представлена солидным одиночным гомогенным узлом, а у взрослых опухоль обычно гетерогенная, с включением кровоизлияний, некрозов и множественных кист. Микроскопическое строение сложное и весьма разнообразное, опухоль может содержать микрокистозную часть, структуры эндодермального синуса, папиллярные, солидные и альвеолярные структуры, макрокисты (рис. 1).

Тератома занимает 2-е место по распространенности среди герминогенных опухолей у детей, однако у детей старше 4 лет встречается крайне редко. У взрослых тератома чаще является компонентом смешанной герминогенной опухоли и составляет приблизительно 25 % всех несеминозных герминогенных новообразований. Макроскопическое строение тератомы разнообразно, зрелые опухоли, как правило, содержат множественные кисты с муцинозным содержимым, а также серовато-белые узлы различного диаметра. Микроскопически зрелая тератома состоит из разных тканей человека, включая скелетные и гладкие мышцы, нейроглию, хрящ, кость, железы желудочно-кишечного тракта и дыхательной трубки, плоскоэпителиальные кисты. Значительно реже выявляются структуры внутренних органов, печени, почки, поджелудочной железы,

простаты, щитовидной железы, головного мозга (рис. 1).

Тканевая атипия связана с наличием хромосомных перестроек, особенно анеуплоидии, в зрелых тестикулярных тератомах [6]. Эти участки легко распознаются, если представлены элементами нейроэпителия, бластымы или эмбриональных тубул. Прогноз чистых тестикулярных тератом различен, существуют лишь единичные публикации о развитии метастазов у пациентов препубертатного возраста. Зрелая тератома у пациентов постпубертатного возраста имеет благоприятный прогноз.

В тератомах с вторичным злокачественным компонентом могут выявляться карциномы соматического типа: аденокарцинома, плоскоклеточный рак или недифференцированная карцинома. Иногда обнаруживают саркоматозный компонент, чаще рабдомиосаркому с преобладанием примитивных рабдомиобластов, структуры примитивной нейроэктодермальной опухоли и нефробластомоподобный компонент с преобладанием бластымы и примитивных тубул [7]. Клиническое значение тератомы с вторичным злокачественным компонентом неизвестно в связи с отсутствием сведений о метастазах этой опухоли; если опухоль ограничена яичком, она имеет благоприятный прогноз.

Хориокарцинома как компонент смешанных герминогенных опухолей составляет 15 %, как изолированная опухоль встречается крайне редко и составляет не более 0,3 % на 6000 зарегистрированных случаев [8]. Большинство пациентов с хориокарциномой имеют метастазы на момент установления диагноза. Типично гематогенное метастазирование с поражением легких, головного мозга, желудочно-кишечного тракта, хотя могут выявляться метастазы и в забрюшинных лимфатических узлах. Описаны единичные случаи метастазов в кожу и поджелудочную железу. У больных отмечается резкое повышение уровня HCG в сыворотке крови.

Молекулярно-генетические характеристики герминогенно-клеточных опухолей яичка

Источником герминогенных опухолей яичка могут быть различные эмбриональные клетки. Семиномы происходят из первичных половых клеток (ППК, PGC), предшественниками для несеминомы могут служить недифференцированные клетки в случае эмбриональной карциномы, эмбриональные клетки разной степени дифференцировки в случае тератомы или экстраэмбриональные клетки в случае хориокарциномы из желточного мешка. Обычно семиномы проявляются примерно в возрасте 35 лет в отличие от несеминомы, для которых средний возраст манифестации 25 лет. И хотя морфологические и возрастные различия позволяют предположить существование различных путей патогенеза для этих типов опухолей,

имеются доказательства общего пути их развития. Примерно 15 % герминогенно-клеточных опухолей являются смешанными, т.е. содержат элементы как семиномы, так и несеминомы [9].

К молекулярным характеристикам этих опухолей относится наличие дополнительного материала короткого плеча 12-й хромосомы (12p), что характерно как для семиномы, так и для несеминомы. В 80 % случаев это происходит в результате образования изохромосомы 12, а в 20 % случаев дополнительный материал 12p появляется в результате хромосомной перестройки или амплификации небольшого района короткого плеча 12-й хромосомы [10]. В этом районе расположены гены-кандидаты, участвующие в патогенезе ГОЯ, экспрессия которых усиливается в результате увеличения дозы генов, связанной с появлением дополнительного хромосомного материала. С одной стороны, это гены *KRAS* и циклин D2 (*CCND2*), которые связаны со злокачественной трансформацией и пролиферацией клеток. С другой стороны, в этом районе расположен кластер генов, связанных с поддержанием стволового потенциала клеток и их плюрипотентных свойств, который включает гены *STELLA*, *NANOG*, *EDR1*, *GDF3* [11]. Кроме изменений 12-й хромосомы, для ГОЯ характерны анеуплоидии по 7, 8, 21-й и X-хромосомам, а также триплоидии, которые чаще выявляются в семиномах.

При исследовании экспрессионных профилей и паттернов импринтинга показано, что ГОЯ происходят из ППК или гоноцитов. Инициация опухоли осуществляется еще при внутриутробном развитии и заканчивается преинвазивной стадией, которую называют внутриканальцевой герминогенно-клеточной неоплазией (ВКГКН). Большинство (90 %) клинических случаев ГОЯ содержат элементы ВКГКН, мужчины, у которых при биопсии яичка выявлены очаги ВКГКН, имеют 50 % вероятность развития опухоли в течение 5 лет [12].

Экстрагонадные опухоли зародышевых клеток, как правило, возникают в районах миграционного пути первичных половых клеток в процессе развития вдоль средней линии.

Семиномы и несеминомы, возникающие в подростковом или молодом возрасте, имеют повышенный метастатический потенциал. Однако эти опухоли отличаются чувствительностью к комбинированной химиотерапии, в том числе и цисплатину, и лучевому лечению, поэтому на их долю приходится только 70 смертей в год в Великобритании и 350 в США [13].

ГОЯ тесно связаны с нарушением развития мужского уrogenитального тракта, особенно с крипторхизмом, при котором риск развития опухоли повышается от 2 до 8 раз, также к факторам риска относят беспло-

дие и гипоспадию. Все эти признаки формируют синдром тестикулярной дистенезии [14].

Формирование мужских половых клеток

Формирование пула ППК. Половые клетки млекопитающих возникают из плюрипотентной популяции клеток во время эмбриогенеза. ППК (гоноциты) образуются в стенке желточного мешка на 5-й неделе эмбрионального развития и начинают миграцию в гонадные валики, которые располагаются на средней части мезонефрального гребня и представляют собой зачатки будущих яичек. Для ППК, которые отличаются от эмбриональных стволовых клеток (ESC) экспрессией специфичных белков, например плацентарной щелочной фосфатазой, характерно поддержание плюрипотентных свойств и ингибирования соматической дифференцировки.

У мышей эти клетки происходят из эпибласта, в результате экспрессии во внеэмбриональной эктодерме костных морфогенетических белков 4 и 8b (Bmp4 и Bmp8b). Появление этих белков вызывает активацию сигналинга WNT и SMAD в эпибласте, и дает начало популяции клеток, которые экспрессируют *Fragilis* в процессе гаструляции (рис. 2). Позднее клетки, экспрессирующие *Fragilis*, начинают экспрессию белка *Stella*, предотвращающего деметилирование ДНК, таким образом способствуя установлению отцовской эпигенетической модификации, в результате чего клетки и становятся полноправными предшественниками мужских половых клеток [15].

Экспрессия *Pou5f1*, и *Sox2* у мышей подавляет экспрессию гомеобоксных генов *Hoxa1*, *Hoxb1*, *Lim* и *Enx*, таким образом предотвращая соматическую клеточную дифференцировку. В результате этих изменений возрастает экспрессия тканевой неспецифической



Рис. 2. Этапы формирования мужских половых клеток в норме и гены, регулирующие этот процесс [Gilbert D., Raple E., Shipley J. Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. *Nat Rev Canc* 2011;11:278–88]

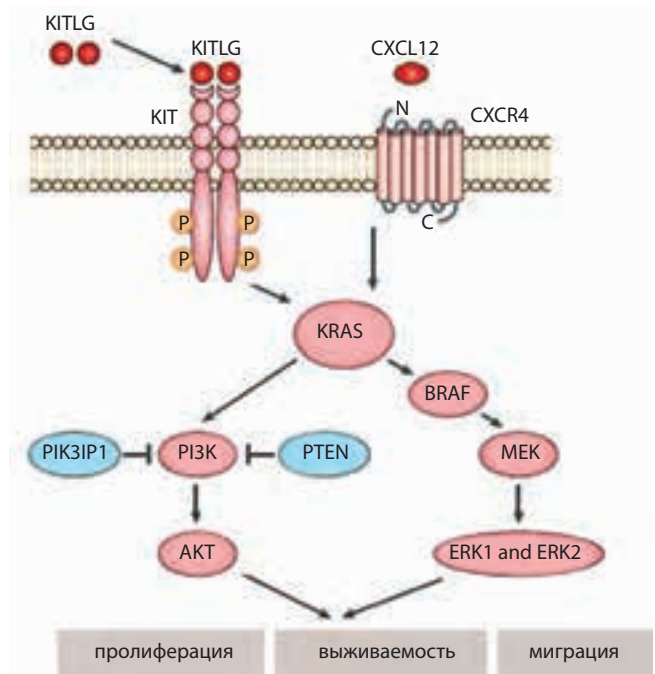


Рис. 3. Основные этапы сигнального пути, определяющие нормальное развитие ППК, нарушение которых происходит при развитии ГОЯ [Gilbert D., Raple E., Shipley J. Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. *Nat Rev Canc* 2011;11:278–88]. Для молекул розового цвета показана активация и гиперэкспрессия, для молекул голубого цвета — инактивация и потеря функции при канцерогенезе яичек

щелочной фосфатазы (*Tnap*), а также *Edr1* и *Nanog* — блока генов, отвечающих за поддержание плюрипотентного потенциала, расположенных на хромосоме мыши, которая является аналогом человеческой 12-й хромосомы.

В течение последующих 2 нед гоноциты делятся, формируя популяцию предшественников гамет. Нарушение их развития и миграции в гонадные тяжи может привести к дефектам развития гонад, а впоследствии стать причиной развития ГОЯ.

Миграция ППК. Для миграции ППК в гонадные тяжи необходимо, чтобы стромальные клетки гонадных тяжей экспрессировали КИТ-лиганд (*KITLG*) и CXCL12, молекулярные мишени, которые взаимодействуют с КИТ- и CXCR4-рецепторами, расположенными на поверхности ППК (рис. 3).

Исследования *in vitro* показывают, что миграция ППК к стромальным клеткам, экспрессирующим *KITLG*, требует активации АКТ-PI3K-сигнального патологического пути [16]. Взаимодействие CXCL12-CXCR4 и *KITLG*-КИТ имеет значение для роста и выживания ППК; если клетки не попадают в гонадный тяж, они должны пройти Вах-зависимый апоптоз, в результате чего будут ликвидированы.

Нарушение этих сигналов и взаимодействий в результате может привести к неправильной миграции ППК. Появление этих клеток во внегонадных районах

впоследствии проявится развитием герминогенных опухолей. Процесс миграции ППК требует участия различных генов и белков, к которым также относятся молекулы Е-кадгерина и $\beta 1$ -интегрин, их экспрессия необходима для правильной миграции [13].

Формирование клеток-предшественников сперматозоидов. Появление клеток-предшественников сперматозоидов (SG) происходит в результате подавления генов *Pou5f1* и *Nanog*, отвечающих за плюрипотентные свойства. Позднее экспрессия зародышевыми клетками полдетерминирующего фактора (SRY), расположенного на Y-хромосоме, запускает митотическое деление сперматогониев, происходящих из ППК. Экспрессия этого фактора также необходима для образования клеток Сертоли и Лейдига. Сперматогонии продолжают делиться, поддерживая самообновляющуюся популяцию и в течение взрослой жизни. Это требует поддержки стромальных клеток, в частности популяции клеток Сертоли, которая возникает в результате экспрессии нейротрофического фактора глиальных клеток (*GDNF*) и *KITLG*. Эти лиганды связывают RET- и KIT-рецепторы, расположенные на сперматогониях, что приводит к соблюдению баланса между самообновлением и дифференцировкой [17].

Нарушение развития ППК, их миграции в гонадные тяжи, может на любом этапе привести к дефектам в развитии гонад, а впоследствии стать причиной развития ГОЯ.

Полногеномные исследования экспрессионных профилей ГОЯ

Изучение профиля генной экспрессии было проведено на образцах ГОЯ [18]. Полученные результаты продемонстрировали значительные экспрессионные различия между гистологическими подтипами (семиномы, несеминомы, эмбриональные карциномы, опухоли желточного мешка и хориокарциномы), которые отражают этапы и закономерности клеточной дифференцировки. Появление данных исследования экспрессионного профилирования в предопухолевых повреждениях подтверждают модель опухолевого развития от ВКГКН до семинома или эмбриональных карцином [19]. Появление дополнительного материала 12p происходит во время развития ВКГКН и является событием, необходимым для начала опухолевой прогрессии. Показано *in vitro*, что существует селективное преимущество роста в культуре эмбриональных клеток, которые имеют дополнительный хромосомный материал 12p, а также 17q [20]. Исследование паттернов экспрессии генов и геномного импринтинга в ГОЯ демонстрируют близкое сходство ППК и гонцитов. В процессе появления сперматид из сперматогониев устанавливается отцовский геномный

импринтинг (совокупность эпигенетических модификаций, характерных для мужского пола). Биаллельная экспрессия некоторых генов, характерная для эмбриональных клеток изменяется в результате метилирования ДНК. Отцовский паттерн импринтинга устанавливается в результате метилирования/деметилирования ДНК, а также метилирования и деацетилирования гистоновых белков. Отцовский паттерн импринтинга требуется для оплодотворения и последующего эмбрионального роста.

При использовании иммуногистохимического анализа показано, что большинство ГОЯ демонстрируют экспрессию антигенов, которые характерны для незрелых половых клеток, таких как *POU5F1* и плацентарная щелочная фосфатаза. Однако следует отметить, что такой экспрессионный паттерн может отражать обратную дифференцировку высокодифференцированных клеток, возникающую при трансформации. Экспериментальное удаление плюрипотентных стволовых клеток из яичек мыши демонстрирует, что недифференцированные клетки существуют в яичках мыши даже в зрелом возрасте, и это может стать альтернативным источником клеток-предшественников для ГОЯ.

Гены, определяющие предрасположенность к развитию ГОЯ

После проведения полногеномных исследований были выявлены 6 локусов, предрасполагающих к развитию спорадических ГОЯ [21]. Три из них располагаются в генах, которые участвуют в *KITLG*-KIT-сигнальном пути, регулируя выживаемость, пролиферацию и миграцию ППК, две определяют наличие повышенной теломеразной активности, а один участвует в детерминации пола. Каждый локус и расположенный в нем ген определяет важный этап для развития молекулярной патологии, приводящей к канцерогенезу яичек (см. таблицу).

***KITLG*.** Для однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), расположенных в районе локализации гена *KITLG* на 12q22, показана ассоциация с ГОЯ — риск развития заболевания для носителей мажорного аллеля увеличивается в 2,5 раза. Активацию KIT-сигналинга и высокий уровень экспрессии *KIT* можно увидеть в большинстве семинома и примерно в 30 % несеминома. Активирующие мутации *KIT* присутствуют в 9 % всех ГОЯ, но чаще наблюдаются в семиномах — до 20 % [<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic> — Каталог соматических мутаций в опухолях]. Соматические мутации гена *KIT* описаны в двусторонних опухолях, при этом идентичность повреждений в обеих опухолях позволяет предположить появление мутаций в раннем эмбриогенезе. Геномная амплификация *KIT* была описана в 21 % семинома, а малые интерферирующие РНК (миРНК)

Локусы и гены, определяющие предрасположенность к развитию спорадических ГОЯ [Rapley E.A., Nathanson K.L. *Predisposition alleles for testicular germ cell tumour Current Opinion in Genetics & Development* 2010;20:225–30]

Локус	Ген	Функция	Место в генезе ГОЯ
12q22	<i>KITLG</i>	Ростовой фактор, регулирующий развитие, миграцию и выживание ППК	Амплификация или перестройка с последующей активацией в ГОЯ. Передача сигнала через KIT-, KRAS-, MAPK-каскады, активация миграции и выживания ППК
5q31.3	<i>SPRY4</i>	Ингибитор KIT-регулируемого сигналинга	Мутации или повреждения в ГОЯ приводят к активации KIT-регулируемого сигналинга
6p21.31	<i>BAK1</i>	Индукция апоптоза	Супрессия KIT-регулируемого сигналинга и апоптоз неправильно мигрировавших клеток
9p24	<i>DMRT1</i>	Детерминация пола	Делеции гена в ГОЯ у мышей и гонадобластомах у человека
5p15	<i>TERT</i>	Регуляция длины теломеры	Гиперэкспрессия в семиномах
12p13	<i>ATF7IP</i>	Транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию TERT	Удлинение теломеры связано с увеличением времени жизни клеток и геномной нестабильностью в ГОЯ

выключают экспрессию *KIT* в линии семинозных клеток TCam², снижая их жизнеспособность. Гомозиготные мутации, приводящие к отсутствию аллелей *Kit* или *Kitlg*, приводят к бесплодию у самцов мыши в результате нарушения развития ППК. В мышинных моделях ГОЯ (129/Sv) отсутствие трансмембранного *KITLG* приводит к снижению числа половых клеток. У человека задержка дифференцировки ППК была связана с развитием ВКГКН у лиц, имеющих нарушения полового развития и хромосомные аномалии.

SPRY4. Для носителей определенных аллелей SNP, расположенных в районе (5q31.3), где локализован ген *SPRY4*, определено повышение риска развития ГОЯ в 1,5 раза. Сигнальный путь KITLG-KIT индуцирует экспрессию *SPRY4*, который выступает в качестве ингибитора MAPK-регуляторного пути и самого KIT-KITLG-сигналинга. Исследования показали значительное снижение экспрессии *SPRY4* при подавлении KIT-сигналинга иматинибом при лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей, что подтверждает существование функциональных отношений между 2 белками. Белок *SPRY4* также ингибирует активность серин-треониновой протеинкиназы яичек 1 (*TESK1*), которая стимулирует переход клеток в сперматоциты и сперматиды в тестикулах взрослых грызунов. Повышенная экспрессия *SPRY4* у человека может подавлять KIT-KITLG-сигнальный путь, также как в мышинных моделях развития ГОЯ.

BAK1. Локус расположения гена определен на хромосоме 6 в 6p21.31. Для носителей мажорного аллеля SNP, расположенного в интроне гена *BAK1* показано 1,5-кратное увеличение риска развития ГОЯ. Продукт гена индуцирует апоптоз путем связывания и противодействия антиапоптотической активности белка BCL-2 и других белков. Экспрессия *BAK1* в линии тестикулярных клеток подавляется в результате действия KIT-KITLG-сигнального пути, а взаимодействие *BAK1* с антиапоптотическими белками

индуцирует процесс апоптоза зародышевых клеток, что подтверждает значение *BAK1* в генезе ГОЯ.

Кроме перечисленных генов существуют и другие, которые участвуют в опухолеобразовании, в том числе ГОЯ. Ген *KRAS* — протоонкоген, который активируется мутациями в различных типах опухолей — расположен в районе 12p-хромосомы и амплифицируется и перестраивается при ГОЯ. Действие гена *KRAS* осуществляется ниже по цепочке сигнального пути KIT-KITLG (рис. 3), поэтому его активация, независимо от активации *KIT*, приводит к повышению выживаемости клеток семиномы *in vitro*. Кроме того, *KRAS* может быть активирован сигналами с других рецепторов, играющих роль в развитии ГОЯ, в том числе CXCR4 (рис. 3), рецептором тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и одним из членов семейства рецепторов эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый геном человека *ERBB2*. Активированный *KRAS* связывается и активирует каталитическую субъединицу PI3K, что, в свою очередь, передает сигнал на АКТ. В результате активированный АКТ приводит к росту и пролиферации ППК, и его повышенная экспрессия определяется в большинстве ГОЯ. Дополнительным механизмом активации АКТ является инактивация ингибитора PI3K и белка PTEN посредством аллельной делеции или мутации в их генах. В подтверждение этого у мышей с мутациями в *Pten* развиваются двусторонние тератомы. Белок *KRAS* может также передавать сигналы через каскад MAPK и активировать RAF, поэтому активирующие мутации в *BRAF* были выявлены в 9 % несеминоме [22].

Таким образом, существуют убедительные свидетельства важности гена *KRAS* для передачи сигналов через KIT-, PI3K- и MAPK-сигнальные пути, что необходимо для нормального функционирования ППК, а нарушения в этой передаче сигналов играют важную роль в развитии ГОЯ.

Наследственные и семейные формы тестикулярных герминогенно-клеточных опухолей

Известно существование семейного накопления ГОЯ, а также существование наследственных форм этих типов опухолей. Примерно 1,4 % всех вновь диагностированных ГОЯ имеют семейный анамнез. У сыновей и братьев больных с ГОЯ риск развития опухолей повышается более чем в 10 раз, предполагается существование аутосомно-рецессивного типа наследования. При использовании анализа сцепления у пациентов с семейным накоплением выявлены несколько хромосомных районов, представляющих наибольший интерес для определения генов, связанных с развитием опухолей. К таким локусам относится район 12q12–q13, который характеризуется повышенной частотой цитогенетических перестроек также и при спорадическом ГОЯ. Другим локусом, сцепленным с развитием ГОЯ, является Xq27, в котором в качестве генов-кандидатов определены гены *FMR1*, *CXorf1*, *LOC158813/158812*. И 3-й локус — 2q31.2, в котором расположен ген *PDE11A*. Этот ген кодирует белок, который является одним из регуляторов ц-АМФ-сигналинга в надпочечниках и других тканях, продуцирующих стероидные гормоны, и имеет высокую экспрессию в тканях яичек. Мышинные модели с отсутствием этого гена бесплодны, а полиморфные варианты этого гена определены у больных неоплазией надпочечников. При исследовании семей с наследственными формами ГОЯ были выявлены полиморфные варианты данного гена, наличие которых приводит к редукции или отсутствию экспрессии этого белка в ткани яичек у носителей указанных вариантов. Таким образом, было показано наличие еще одного модификатора риска развития ГОЯ [23].

Хотя выявленные хромосомные локусы не содержат канцерассоциированных генов с высокой пенетрантностью, но расположенные в них гены, каждый из которых имеет невысокий риск развития ГОЯ, создают совокупный эффект от нескольких общих аллелей, и совокупность этих рисков может лежать в основе развития семейного рака яичек. Семейные формы имеют более мягкий фенотип, распространенное число пострадавших членов семьи — 2. Возраст пациента с семейными формами опухоли на момент постановки диагноза на 2–3 года моложе, чем таковой у лиц со спорадическими формами. Отношение семиномы и несеминомы при семейной форме тестикулярной герминогенно-клеточной опухоли составляет 1:1, при этом опухоли чаще бывают двусторонние. К предрасполагающим клиническим факторам семейной формы герминогенных опухолей сегодня относят микролитиаз яичек [24].

В качестве генетических факторов, характеризующих семейную форму опухолей, выделяют *gr/gr*-

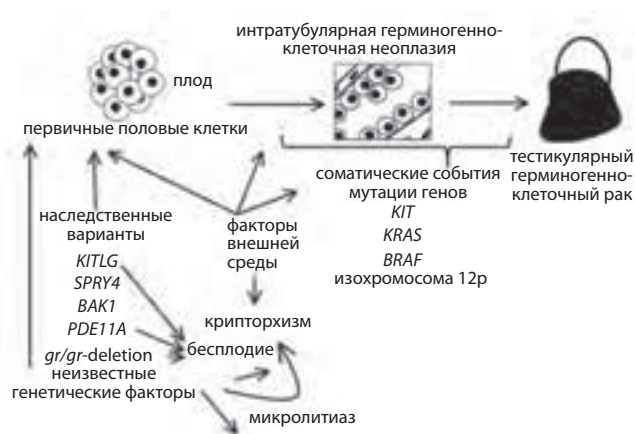


Рис. 4. Патогенез герминогенно-клеточных опухолей [Kratz C.P., Mai P.L., Greene M.H. Familial testicular germ cell tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(3):503–13]

делецию на Y-хромосоме и мутации гена *PDE11A*, которые рассматриваются как модификаторы генетического риска. Кроме того, аллели высокого риска генов *KITLG*, *SPRY4* и *BAK1* также связывают с развитием семейной формы опухоли, поскольку они участвуют в нормальном развитии яичек и могут участвовать в развитии мужского бесплодия.

Молекулярный патогенез ГОЯ можно представить схематично (рис. 4) [25]. Изменения, приводящие к злокачественной трансформации, начинаются в ППК и представляют собой сочетание определенных генетических вариантов или наследственных факторов, полученных от родителей, при семейной форме опухоли. Это могут быть аллельные варианты генов *KITLG*, *SPRY4*, *BAK1* и *PDE11A* или наследованные от родителей *gr/gr*-делеции. Возможно, к этим изменениям относятся аллельные варианты других генов, например регулирующих гормональный фон организма, или появление каких-либо нарушений в эпигенетической регуляции. С течением времени и под влиянием факторов внешней среды в организме происходит формирование клинических проявлений, к которым относится крипторхизм, микролитиаз, а также варианты нарушения сперматогенеза, приводящие к бесплодию. Эти клинические проявления могут быть как следствием, так и причиной нарушения дифференцировки, миграции и выживания половых клеток, что способствует опухолевой прогрессии. Из измененных половых клеток формируются районы интратубулярной герминогенно-клеточной неоплазии, в которых происходит накопление соматических повреждений в генах, ассоциированных с канцерогенезом, таких как *KRAS*, *BRAF*, *KIT* и др., или хромосомных перестроек, таких как перестройки 12-й хромосомы. В результате накопления определенного спектра молекулярно-генетических изменений неоплазия трансформируется в карциному, приводя к появлению герминогенно-клеточных опухолей.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Berney D.M., Lee A., Shamash J. et al. The frequency and distribution of intratubular trophoblast in association with germ cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1300–3.
2. Eble J.N. Spermatocytic seminoma. *Hum Pathol* 1994;25:1035–42.
3. Burke A.P., Mostofi F.K. Spermatocytic seminoma: a clinicopathologic study of 79 cases. *J Urol Pathol* 1993;1:21–32.
4. Kay R. Prepubertal testicular tumor registry. *J Urol* 1993;150:671–4.
5. Francis R., Bower M., Brunstrom G. et al. Surveillance for stage I testicular germ cell tumours: results and cost benefit analysis of management options. *Eur J Cancer* 2000;36:1925–32.
6. Sella A., el Naggar A., Ro J.Y. et al. Evidence of malignant features in histologically mature teratoma. *J Urol* 1991;146:1025–8.
7. Emerson R.E., Ulbright T.M., Zhang S. et al. Nephroblastoma arising in a germ cell tumor of testicular origin. *Am J Surg Pathol* 2004;28:687–2.
8. Mostofi F.K., Price E.B. Tumors of the male genital system. Armed Forces Institute of Pathology. Atlas of tumor pathology, 2nd Series, Fascicle 8, 1973.
9. Horwich A., Shipley J., Huddart R. Testicular germ-cell cancer. *Lancet* 2006;367:754–65.
10. Rodriguez S., Jafer O., Goker H. et al. Expression profile of genes from 12p in testicular germ cell tumors of adolescents and adults associated with i(12p) and amplification at 12p11.2-p12.1. *Oncogene* 2003;22:1880–91.
11. Clark A.T., Rodriguez R.T., Bodnar M.S. et al. Human STELLAR, NANOG, and GDF3 genes are expressed in pluripotent cells and map to chromosome 12p13, a hotspot for teratocarcinoma. *Stem Cells* 2004;22:169–79.
12. Oosterhuis J.W., Looijenga L.H. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Canc* 2005;5:210–22.
13. Gilbert D., Rapley E., Shipley J. Testicular germ cell tumours: predisposition genes and the male germ cell niche. *Nat Rev Canc* 2011;11:278–88.
14. Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972–8.
15. Ohinata Y., Ohta H., Shigeta M. et al. A signaling principle for the specification of the germ cell lineage in mice. *Cell* 2009;137:571–84.
16. Farini D., La Sala G., Tedesco M., De Felici M. Chemoattractant action and molecular signaling pathways of Kit ligand on mouse primordial germ cells. *Dev Biol* 2007;306:572–83.
17. Western P. Foetal germ cells: striking the balance between pluripotency and differentiation. *Int J Dev Biol* 2009;53:393–409.
18. Port M., Schmelz H.U., Stockinger M. et al. Gene expression profiling in seminoma and nonseminoma. *J Clin Oncol* 2005;23:58–69.
19. Almstrup K., Hoei-Hansen C.E., Nielsen J.E. et al. Genome-wide gene expression profiling of testicular carcinoma in situ progression into overt tumours. *Br J Cancer* 2005;92:1934–41.
20. Draper J.S., Smith K., Gokhale P.J. et al. Recurrent gain of chromosomes 17q and 12 in cultured human embryonic stem cells. *Nature Biotech* 2004;22:53–4.
21. Rapley E.A., Turnbull C., Al Olama A.A. et al. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2009;41:807–10.
22. Rapley E.A., Nathanson K.L. Predisposition alleles for testicular germ cell tumour. *Current Opinion in Genetics & Development* 2010;20:225–30.
23. Greene M.H., Kratz C.P., Mai P.L. et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr-Related Cancer* 2010;17:109–21.
24. van Casteren N.J., Looijenga L.H.J., Dohle G.R. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Andrology* 2009;32:279–87.
25. Kratz C.P., Mai P.L., Greene M.H. Familial Testicular Germ Cell Tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(3):503–13.

Эффективность и безопасность органосохраняющих операций при локализованном раке почки

Г.Н. Алексеева¹, Л.И. Гурина², Б.В. Мазалов¹, А.Г. Филиппов¹, М.В. Волков²

¹Краевое государственное автономное учреждение здравоохранения «Владивостокская клиническая больница №2»;

Россия, 690 105 Владивосток, ул. Русская, 57;

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморский краевой онкологический диспансер»;

Россия, 690 105 Владивосток, ул. Русская, 59

Контакты: Галина Николаевна Алексеева algala@dns.vl.ru

Цель исследования — оценка эффективности хирургического лечения больных локализованным раком почки (РП) путем сравнения непосредственных и отдаленных результатов органосохраняющих операций (ОСО) и нефрэктомий.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов хирургического лечения 251 больного РП, подвергнутым ОСО ($n = 124$) или нефрэктомии ($n = 127$). Группы сопоставимы по полу, возрасту, стадии, исходной скорости клубочковой фильтрации. Хирургические осложнения оценены по классификации Clavien—Dindo. Оценка выживаемости рассчитана по методу Каплана—Майера.

Результаты. В обеих группах больных не выявлено значимых различий в объеме кровопотери (медиана — 300 мл) и длительности госпитализации. Медиана времени ишемии почки составила $15,0 \pm 3,4$ мин. Осложнения при ОСО встречались в 10,4 %, после нефрэктомий — в 4,7 % случаев. В группе ОСО выявлена тенденция к увеличению 5-летней общей выживаемости (89,1 %) по сравнению с больными, перенесшими нефрэктомию (70,6 %; $p = 0,248$).

Заключение. ОСО являются эффективным, безопасным методом лечения РП, при этом все еще недостаточно часто применяются в широкой клинической практике. В группе больных с ОСО выявлена тенденция к увеличению 5-летней общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с больными, перенесшими нефрэктомию ($p > 0,05$).

Ключевые слова: рак почки, хирургическое лечение, нефрэктомия, органосохраняющая операция, резекция, хирургические осложнения, длительность госпитализации, объем кровопотери, ишемия почки, выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-20-25

Efficiency and safety of organ-sparing surgery for locally advanced kidney cancer

G.N. Alekseeva¹, L.I. Gurina², B.V. Mazalov¹, A.G. Filippov¹, M.V. Volkov²

¹Vladivostok Clinical Hospital Two; 57, Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

²Primorye Territorial Oncology Dispensary; 59, Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia

Objective: to evaluate the efficiency of surgical treatment in patients with locally advanced kidney cancer (KC), by comparing the immediate and late results of organ-sparing surgery (OSS) and nephrectomies.

Subjects and methods. The results of surgical treatment were analyzed in 251 patients with KC who had undergone OSS ($n = 124$) or nephrectomy ($n = 127$). The groups were matched for gender, age, stage, and baseline glomerular filtration rate. Surgical complications were evaluated according to the Clavien—Dindo classification. Survival rates were calculated using the Kaplan—Meier method.

Results. There were no significant differences between the two patient groups in the amount of blood loss (median 300 ml) and in the hospital length of stay. The median renal ischemia time was 15.0 ± 3.4 min. Complications after OSS and nephrectomies occurred in 10.4 and 4.7% of cases. The OSS group was found to tend to have higher 5-year overall survival rates (89.1%) than the nephrectomy group (70.6%) ($p = 0.248$).

Conclusion. OSS is an effective, safe treatment option for KC, at the same time it is still inadequately frequently used in wide clinical practice. The OSS group was found to tend to have higher 5-year overall and relapse-free survival rates than the nephrectomy group ($p > 0.05$).

Key words: kidney cancer; surgical treatment; nephrectomy; organ-sparing surgery; resection; surgical complications; hospital length of stay; amount of blood loss; therapy; renal ischemia; survival rate

Введение

Заболеваемость раком почки (РП) за последнее десятилетие неуклонно растет во всех регионах мира, в том числе и в России, в Приморском крае в частности. В 2013 г. в Приморском крае выявлено 269 случаев РП (в 2004 г. — 192), прирост числа заболевших

за 10 лет составил 40,1 % (в России — 27,8 %). Стандартизованный показатель заболеваемости раком почки вырос с 6,9 до 10,0 на 100 тыс. населения (в России — с 7,5 до 9,0). В Приморском крае в 2013 г. выявлено случаев РП в I стадии 36,8 % ($n = 99$), во II стадии — 18,6 % ($n = 50$), в III стадии — 14,1 % ($n = 38$)

и в IV стадии — 30,5 % ($n = 82$). Удельный вес ранних стадий РП составил 55,4 % (в России — 56,6 %). В 2013 г. показатель смертности от РП достиг 4,4 на 100 тыс. населения края (в России — 3,4), годовичная летальность — 19,3 % (в России — 18,0 %) [1, 2].

Наиболее эффективным методом лечения РП является хирургический [3], объем и технические аспекты которого остаются предметом дискуссии [4]. К наиболее часто обсуждаемым вопросам относятся преимущества органосохраняющих операций (ОСО), размер и локализация опухоли [5, 6], длительность безопасного времени ишемии почки [7], методики эффективного гемостаза, частота хирургических осложнений [8, 9], развитие хронической болезни почек, выживаемость и качество жизни пациентов [10, 11]. Единственное рандомизированное исследование эффективности ОСО и нефрэктомии при РП показывает разноречивые результаты [11]. Данные S.P. Kim и соавт. свидетельствуют о равной эффективности органосохраняющих операций и ОСО в отношении специфической выживаемости [12], в то время как работы C.J. Weith и соавт. указывают на увеличение общей выживаемости (ОВ) при ОСО [13]. В России за последние 10 лет количество ОСО при РП увеличилось лишь на 15,5 %. [14]. Аналогичная ситуация наблюдается в Приморском крае, где из 3524 больных РП, взятых на учет за период с 1999 по 2013 г., оперировано 2230 (63,3 %) пациентов, из которых 1889 (84,7 %) выполнена нефрэктомия и лишь 341 (15,3 %) пациенту — ОСО.

Цель исследования — дать научную оценку эффективности хирургического лечения больных локализованным РП путем сравнения непосредственных и отдаленных результатов ОСО и нефрэктомий.

Материалы и методы

Для сравнительного анализа использованы клинические данные и результаты хирургического лечения 251 больного РП за период с 2004 по 2013 г. Со-

гласно программе маршрутизации пациенты оперированы в Приморском краевом онкологическом диспансере и Владивостокской КБ № 2 с использованием с 2011 г. видеоэндоскопического оборудования, ультразвуковых, радиочастотных абляторов и аргон-плазменных скальпелей. В исследуемой группе мужчин было в 2,7 раза больше (табл. 1). Возраст пациентов варьировал от 22 до 87 лет (медиана $56,0 \pm 10,4$ года). Больные разделены на 2 сопоставимые клинические группы. Первую группу составили 124 пациента, которым выполнены ОСО, 2-ю — 127 пациентов, перенесших нефрэктомию. Поражение опухолью правой и левой почек встречалось практически с одинаковой частотой: в 117 (46,6 %) и 127 (50,6 %) случаях соответственно. Двустороннее поражение почек зарегистрировано у 7 (2,8 %) пациентов. Размер опухоли был значимо меньше ($p = 0,001$) у больных 1-й группы (медиана $35,0 \pm 13,9$ см) по сравнению со 2-й (медиана $58,0 \pm 18,5$ см).

Преобладающее большинство больных в 1-й группе были с I стадией заболевания. Численность больных с I–II стадией рака в 1-й и 2-й группах была практически одинаковой — 118 и 117 пациентов соответственно. В «группе нефрэктомий» больных со II стадией РП было больше — 35 ($p = 0,001$) (табл. 2).

Светлоклеточный рак встречался наиболее часто — 56,9 % случаев (в 1-й группе — 58,9 %, во 2-й — 55,1 %). Смешанная форма рака выявлена в 27,5 % (в 1-й группе — 25,0 %, во 2-й — 29,9 %), папиллярный рак — в 10,8 % (в 1-й группе — 13,3 %, во 2-й — 10,2 %), хромофобный рак — в 3,6 % (в 1-й группе — 4,0 %, во 2-й — 3,2 %) и рак собирательных трубочек Беллини — в 1,2 % случаев (в 1-й группе — 0,8 %, во 2-й — 1,6 %). Распределение РП по степени дифференцировки опухоли было сопоставимо в обеих группах. Чаше регистрировался высокодифференцированный рак (G_1) — 76,5 % (192), реже — умеренно-дифференцированный (G_2) — 21,1 % (53), низкодифференцирован-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп больных РП

Показатель	Всего	1-я группа (резекция почки)	2-я группа (нефрэктомия)	<i>p</i>
Всего больных, <i>n</i> (%)	251 (100,0)	124 (100,0)	127 (100,0)	—
Мужчины, <i>n</i> (%)	183 (72,9)	90 (72,6)	93 (73,2)	0,957
Женщины, <i>n</i> (%)	68 (27,1)	34 (27,4)	34 (26,8)	0,915
Возраст, медиана $\pm \delta$, лет	$56 \pm 10,4$	$55 \pm 10,9$	$57 \pm 9,6$	0,124
Поражение почки, <i>n</i> (%):				
правой	117 (46,6)	62 (50,0)	55 (43,3)	0,288
левой	127 (50,6)	57 (46,0)	70 (55,1)	0,149
обеих почек	7 (2,8)	5 (4,0)	2 (1,6)	0,235
Размер опухоли, медиана $\pm \delta$, мм	$45,0 \pm 18,9$	$35,0 \pm 13,9$	$58,0 \pm 18,5$	0,001

Таблица 2. Распределение больных РП по стадиям заболевания

Стадия заболевания		Всего, n (%)	1-я группа (резекция почки), n (%)	2-я группа (нефрэктомия), n (%)	p
I	pT1aN0M0 pT1bN0M0	189 (75,3)	107 (86,3)	82 (64,6)	0,061
II	pT2aN0M0 pT2bN0M0	46 (18,3)	11 (8,9)	35 (27,5)	0,001
III	pT3aN0M0	16 (6,4)	6 (4,8)	10 (7,9)	0,315

ный (G_3) – 1,6 % (4) и недифференцированный (G_4) РП – 0,8 % (2).

Тяжесть хирургических осложнений оценивали по классификации Clavien–Dindo [9]. Почечную функцию контролировали с помощью вычисления скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до операции, после операции и в отдаленные сроки. Степень нарушений СКФ оценивали по классификации KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Результаты выживаемости больных вычисляли по методу Каплана–Майера. Достоверность различий оценивали при помощи *log-rank*-теста и критерия Стьюдента. Материалы исследования обработаны статистически с помощью прикладных программ STATISTICA 6.0, MS Excel, MS Office и BIostat.

Обсуждение результатов

Нефронсберегающие операции у большинства пациентов ($n = 79$; 63,7 %) выполнены по электроным показаниям. По абсолютным показаниям оперировано 25 (20,2 %) пациентов, по относительным – 20 (16,1 %). Из 189 пациентов с I стадией РП ОСО выполнены 107 (56,6 %), из 46 пациентов со II стадией только 11 (23,9 %), из 16 больных с IIIa стадией заболевания – 6 (37,5 %) (табл. 2). Нефрэктомия при I и II стадиях заболевания выполнялась часто – в 43,4 % ($n = 82$) и 76,1 % ($n = 35$) соответственно, при III стадии – в 62,5 % ($n = 10$) случаев. Полученные данные свидетельствовали о недостаточном применении органосохраняющего лечения ранних стадий РП, что подтверждается работами О.И. Аполихина, согласно которым 77,0 % больных локализованным РП подвергаются необоснованной нефрэктомии [14].

У больных 1-й группы опухоль чаще располагалась в нижнем ($n = 55$; 44,4 %) и верхнем ($n = 37$; 29,8 %) сегментах, реже в среднем ($n = 31$; 25,0 %), у 1 (0,8 %) больного – в центральном (прилоханочном) сегменте. У большинства больных 2-й группы опухоль локализовалась в среднем ($n = 58$; 45,7 %), реже нижнем ($n = 25$; 19,7 %) и верхнем ($n = 24$; 18,9 %) сегментах.

Основными ОСО при РП были различные варианты резекции почки ($n = 113$; 91,1 %) случаев, а имен-

но: клиновидная ($n = 54$; 43,6 %), фронтальная ($n = 27$; 21,8 %), атипичная ($n = 17$; 13,7 %), плоскостная ($n = 15$; 12,1 %). Энуклеация опухолевого узла выполнена в 11 (8,9 %) случаях при отсутствии инвазии капсулы, что соответствует рекомендациям J.-J. Patard и соавт.

Нефрэктомия чаще выполнялась при локализации опухоли в среднем ($n = 58$; 45,7 %) и нижнем (базиллярном) сегментах ($n = 25$; 19,7 %), реже при опухолях верхнего (апикального) ($n = 24$; 18,9 %) и центрального (прилоханочного) расположения ($n = 13$; 10,2 %) ($p = 0,001$). У 2 больных нефрэктомия выполнена после резекции почки, когда при срочном гистологическом исследовании в линии резекции почки найдены опухолевые клетки. При плановом гистологическом исследовании эти данные не подтвердились, что свидетельствовало о ложноположительных результатах. Видеоэндоскопическое удаление почки выполнено только 5 (3,9 %) больным в связи с началом внедрения в 2011 г. эндоскопической хирургии в государственных учреждениях здравоохранения Приморского края. Удаление регионарных лимфатических узлов при ОСО выполнено у 4 (3,2 %), при нефрэктомии – у 11 (8,9 %) больных. Расширение диагностических возможностей при РП с помощью лучевых и радиоизотопных методов позволило отказаться от необоснованных лимфаденэктомий.

Медиана времени выполнения ОСО была больше ($87,5 \pm 30,5$ мин), чем таковая нефрэктомий ($65,0 \pm 21,3$ мин) ($p = 0,001$), что обусловлено периодом освоения техники органосохраняющих хирургических вмешательств на почке. ОСО в 90,4 % ($n = 112$) случаев выполнялись при перекрытом кровотоке с помощью наложения турникета на сосудистую ножку, в 5,6 % ($n = 7$) – с использованием сосудистых зажимов типа «бульдог», в 4,0 % ($n = 5$) – без ишемии с пальцевым пережатием паренхимы почки в зоне резекции. В настоящее время нами применяется преимущественно пережатие только почечной артерии, так как одновременное пережатие артерии и вены чаще вызывает повреждение почечной паренхимы [15].

Медиана времени ишемии почки составила $15,0 \pm 3,4$ (от 8 до 20) мин. В литературе продолжают обсуж-

Таблица 3. Структура хирургических осложнений по классификации Clavien–Dindo

Осложнения	Всего, n (%)	1-я группа (резекция почки), n (%)	2-я группа (нефрэктомия), n (%)	p
I степени	9 (3,6)	7 (5,6)	2 (1,6)	0,088
II степени	5 (2,0)	3 (2,4)	2 (1,6)	0,650
IIIa степени	3 (1,1)	3 (2,4)	0	0,079
IIIb степени	1 (0,4)	0	1 (0,7)	0,351
V степени	1 (0,4)	0	1 (0,7)	0,351
Всего осложнений	19 (7,6)	13 (10,4)	6 (4,7)	> 0,05

дения о безопасном, наиболее приемлемом времени тепловой или холодовой ишемии. Большинство авторов определяют среднее безопасное время ишемии почечной паренхимы не более 25–30 мин [16]. Однако согласно публикациям последних лет необходимо минимизировать ишемию почки и, образно говоря, лучшее время ишемии — это отсутствие ишемии (zero ischemia) [17]. Для окончательного гемостаза чаще использовали П-образный, двойной модифицированный узловый гемостатический шов или другие в зависимости от технических возможностей и предпочтений оперирующего хирурга.

Медиана кровопотери при нефрэктомии и резекции почки была одинаковой ($300,0 \pm 145,5$ мл). По данным разных авторов, кровопотеря при ОСО на почке может составлять в среднем от 200,0 [18] до 700,0 мл [19] и зависеть от многих факторов, в том числе и от методики подсчета. Медиана объема перелитой эритроцитной массы в 1-й группе составила 750,0 $\pm$ 297,5 мл, во 2-й — 1000,0 $\pm$ 409,4 мл ($p = 421$).

Медиана показателя предоперационной СКФ составила 98,3 мл/мин/1,73 м² и не имела значимых различий в обеих группах больных ($p > 0,05$). После операции снижение СКФ выявлено у 20 (7,9 %) пациентов, из них после резекции почки — до 81,2 мл/мин/1,73 м², после нефрэктомии — до 84,3 мл/мин/1,73 м². Выраженное снижение СКФ (< 30 мл/мин/1,73 м²) зарегистрировано у 1 больного после нефрэктомии, что соответствовало хронической болезни почек IV стадии по классификации KDOQI. Из 251 оперированного пациента у 19 (7,6 %) зарегистрированы различные осложнения (табл. 3).

Чаще регистрировались осложнения I–II степени тяжести ($n = 14$; 73,7 %), реже — III степени тяжести ($n = 4$; 21,0 %), и 1 (5,3 %) случай V степени тяжести (летальный исход). Осложнений IVa–IVb степени не зарегистрировано. Частота осложнений в 1-й группе больных была выше ($n = 13$; 10,4 %), чем во 2-й ($n = 6$; 4,7 %), преимущественно на этапе освоения ОСО. После резекций почки у 4 больных сформиро-

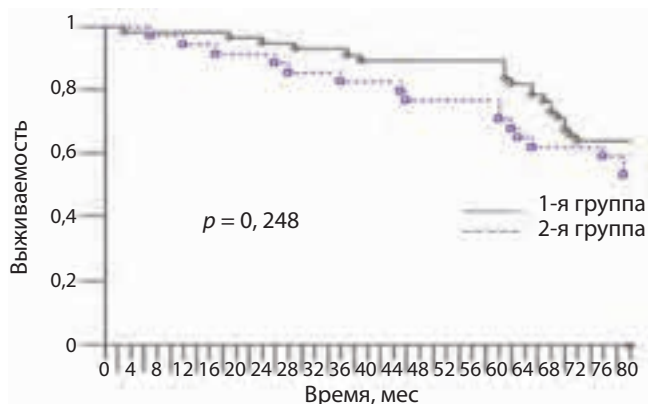
вался мочевой свищ (в 1 случае потребовалось установление мочеточникового стента). У 1 больного диагностировано кровотечение из зоны резекции почки, у 5 — обострение хронического пиелонефрита, у 2 — забрюшинная гематома, у 1 пациента — пневмония. В группе нефрэктомий регистрировались осложнения I–IIIb степени: единичные случаи кровотечения из ложа почки ($n = 1$), организовавшаяся гематома ($n = 1$), лигатурный свищ ($n = 1$), пневмония ($n = 1$), инсульт ($n = 1$); V степени — прогрессирующая хроническая почечная недостаточность с летальным исходом ($n = 1$). Хирургическая летальность после нефрэктомий составила 0,04 %. Медиана продолжительности госпитализации после ОСО была меньше (12 дней), чем после нефрэктомий (15 дней).

Медиана наблюдения за оперированными больными составила 50,0 мес. В срок до 1,5 года после резекции выявлено 2 рецидива РП с последующей нефрэктомией и безрецидивным течением. Из 251 оперированного больного РП в настоящее время живы 229 (91,2 %), из них полная клиническая ремиссия зарегистрирована у 222 (88,5 %), прогрессирование заболевания — у 7 (2,8 %) больных. Всего умерли 22 (8,8 %) пациента, от прогрессирования РП — 18 (7,2 %), из них после резекции почки — 8, после нефрэктомии — 10, от других причин — 4 (1,6 %) пациента. В группе больных после ОСО однолетняя ОБ составила 98,2 %, 3-годичная — 93,5 % и 5-летняя — 89,1 %, для pT1aN0M0 G₁ — 100,0 %. После нефрэктомий ОБ составила 99,2; 92,5 и 70,6 % соответственно (см. рисунок). Безрецидивная выживаемость (БРВ) больных составила в 1-й группе на первом году 99,1 %, на 3-м — 92,5 % и на 5-м — 91,1 %, во 2-й группе — 98,3; 88,7 и 70,6 % соответственно ($p > 0,05$).

Показатели 5-летней ОБ и БРВ больных после ОСО были несколько выше, чем после нефрэктомий.

Заключение

Маршрутизация пациентов со злокачественными новообразованиями играет важную роль в пер-



Кривые ОВ больных локализованным РП после ОСО и нефрэктомии

сонализированном подходе к хирургическому лечению локализованного РП. Нефрэктомии и ОСО являются наиболее эффективными методами лечения РП.

ОСО, в том числе видеондоскопические, все еще недостаточно часто применяются в широкой клинической практике. Половина больных с I стадией РП подвергается необоснованной нефрэктомии. Следует отдавать предпочтение ОСО при экстраренальных опухолях верхнего или нижнего сегментов почки. До 10,0 % больных РП могут подвергаться энуклеации опухоли при ее экстракапсулярном расположении и отсутствии опухолевой инвазии паренхимы почки. Выявление опухолей почек на ранних стадиях расширяет элективные показания к ОСО, характеризующимся невысокой частотой осложнений и отсутствием хирургической летальности. Наибольшее количество осложнений регистрируется на этапе освоения ОСО. Сокращение времени ишемии за счет эффективного и быстро воспроизводимого гемостаза обеспечивает низкий риск развития тяжелой хронической болезни почек. Органо-сохраняющее хирургическое лечение дает преимущество в ОВ и БРВ больных локализованным РП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Caprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M., 2014. 250 p. (In Russ.)]
2. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74–108.
3. Матвеев Б.П. Опухоли почечной паренхимы. В кн.: Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011. С. 11–225. [Matveev B.P. Tumors of the renal parenchyma. In: Clinical oncology. Ed. B.P. Matveev. M.: ABV-press, 2011. P. 11–225. (In Russ.)]
4. Волкова М.И., Скворцов И.Я., Климов А.В. и др. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки. Онкоурология 2014;3:22–30. [Volkova, M.I., Skvortsov I.Y., Klimov A.V. et al. Influence of surgical intervention on functional outcome and survival in cardiac patients clinically localized renal cell carcinoma. Onkourologiya = Oncology 2014;3:22–30. (In Russ.)].
5. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Григорян З.Г. Органо-сохраняющие операции при опухоли почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с. [Alyayev J.G. Ablative surgery for kidney tumors. Alyayev J.G., Glybochko P.V., Grigoryan Z.G. et al. M.: GEOTAR-Media, 2009. 272 p. (In Russ.)]
6. Long C.J., Canter D. J., Kutikov A. et al. Partial nephrectomy for renal masses ≥ 7 cm: technical, oncological and functional outcomes. BJU Int 2012;109:1450–6.
7. Amit R., Patel A.R., Eggener S.E. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. Urol Oncol 2011;29(6):826–8.
8. Khed M., Bellec L., Leobon B. et al. Partial nephrectomy by selective renal parenchymal clamping using a new clamp. Prog Urol 2007;17(1):41–4.
9. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. Ann Surg 2009;250:187–96.
10. Есаян А.М., Аль-Шукри С.Х., Мосоян М.С. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам. Нефрология 2012;16(4):94–9. [Yesayan A.M., Al-Shukri S.H., Mosoyan M.S. Renal cell carcinoma and chronic kidney disease: attention to remote non-cancer outcomes. Nephrology 2012;16(4):94–9.
11. Van Poppel H., Pozzo Da L., Albrecht W. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;59:543–52.
12. Kim S.P. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2012;188(1):51–7.
13. Weight C.J., Lieser G., Larson B.T. et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumors. Eur Urol 2010;58:293–8.
14. Аполихин О.И., Чернышев И.В., Павлов Д.А. и др. Тенденции развития эндовидеохирургии локализованного рака почки. Мат-лы XIV конгресса РОУ. Саратов, 2014 г. С. 247–248. [Apolikhin O.I., Chernyshev I.V., Pavlov D.A. et al. Development trends endovideosurgery localized kidney cancer. Proceedings of the XIV Congress of the ROU. Saratov, 2014. P. 247–248 (In Russ.)].
15. Leibovich B.C., Blute M.L., Chevillat J.C. et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003;97(7):1663–71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub.med/1265523>.
16. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. Eur Urol 2010;58:340–5.
17. Gill I.S., Patil M.B., de Castro Abreu A.L. et al. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. J Urol 2012;187(3):807–15.
18. Матвеев В.Б., Комаров И.Г., Волкова М.И. и др. Безопасность и целесообразность использования трансперитонеального лапароскопического доступа для выполнения радикальной нефрэктомии при клинически локализованном раке почки. Онкоуро-

логия 2013;4:14–21. [Matveev V.B., Komarov I.G., Volkova M.I. et al. Safety and usefulness of the transperitoneal laparoscopic approach for performing radical nephrectomy for clinically localized renal cancer. Onkourologija = Oncourology 2013;4:14–21. (In Russ.)].

19. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Ньюшко К.М. и др. Анализ непосредственных результатов органосохраняющего лечения у больных раком почки: сравнение лапароскопической резекции почки с резекцией почки открытым способом. Матлы VII конгресса РООУ. М., 2012. С. 132–

133. [Alekseev B.J., Kalpinsky A.S., Nyushko K.M. et al. Analysis of the immediate results of organ-preserving treatment in patients with renal cell carcinoma: a comparison of LPN with open partial nephrectomy way. Proceedings of the VII Congress ROOU. M., 2012. P. 132–133. (In Russ.)].

Опыт одномоментных операций при билатеральной нефробластоме у детей

А.П. Казанцев, М.А. Рубанский, М.В. Рубанская, П.А. Керимов,
О.А. Капкова, Д.В. Рыбакова, Е.И. Бойченко, А.В. Хижников

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анатолий Петрович Казанцев opsoanat@mail.ru

В статье приведен персональный опыт одномоментных операций при билатеральной нефробластоме (БН) у детей.

В период с 2000 по 2012 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» выполнены одномоментные хирургические вмешательства 21 (26,2 %) ребенку, больному БН. Возраст детей колебался от 10 мес до 5 лет. Одномоментное оперативное вмешательство в объеме резекции почки с обеих сторон проведено 9 детям. Нефрэктомия с одномоментной резекцией противоположной почки выполнена 4 детям, 4 больным проведена одномоментная операция в объеме резекции одной почки и биопсии другой почки и 4 пациентам выполнена нефрэктомия и биопсия 2-й почки.

БН — редкое заболевание, о чем свидетельствуют данные мировой литературы, каждое новое сообщение о больных БН представляет важный научный и практический интерес. БН составляет от 4 до 10 % всех злокачественных опухолей почек у детей. Синхронное поражение почек наблюдается в 5–7 % случаев, метакронное — в 2–3 %. Билатеральное поражение почек диагностируется чаще у детей более раннего возраста. Основной пик заболеваемости БН приходится на возрастной период от 3 до 5 лет. Редко заболевание диагностируется у детей старше 10 лет. Мальчики и девочки болеют одинаково часто.

Ключевые слова: билатеральная нефробластома, детский возраст, синхронное поражение, метакронное поражение, одномоментные операции, резекция, нефрэктомия, показания, факторы прогноза, осложнения, выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-26-29

Experience with one-stage operations for bilateral nephroblastoma

A.P. Kazantsev, M.A. Rubansky, M.V. Rubanskaya, P.A. Kerimov, O.A. Kapkova, D.V. Rybakova, E.I. Boichenko, A.V. Khizhnikov

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Institute;
23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The paper describes the personal experience with one-stage operations for bilateral nephroblastoma (BN) in children.

In 2000 to 2012, the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Institute, performed one-stage surgical interventions in 21 (26.2 %) children with BN. Their age ranged from 10 months to 5 years. The one-stage surgery as bilateral nephrectomy was made in 9 children. Nephrectomy with one-stage resection of the contralateral kidney was carried out in 4 children; 4 patients underwent one-stage surgery as resection of one kidney and biopsy of the other and 4 patients had nephrectomy and biopsy of the second kidney.

BN is a rare disease as suggested by the data available in the world literature; each new report on patients with BN is of great scientific and practical interest. The rate of BN is 4 to 10 % of all kidney cancers in children. Synchronous and metachronous kidney injuries are encountered in 5–7 and 2–3 % of cases, respectively. Bilateral renal involvement is more commonly diagnosed in younger children. The major peak incidence of BN occurs from ages 3 to 5 years. The disease is rarely diagnosed in children above 10 years. Boys and girls are equally frequently ill.

Key words: bilateral nephroblastoma, childhood, synchronous injury, metachronous injury, one-stage operations, resection, nephrectomy, indications, predictors, complications, survival

Введение

В статье приводится персональный опыт одномоментных операций при билатеральной нефробластоме (БН) у детей. С 2010 г. в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в отношении лечения больных с опухолью Вильмса и БН принят протокол SIOP 2001/04. Цель терапии — полное излечение ребенка

и выполнение максимально органосохраняющего оперативного вмешательства. Важным компонентом комплексного лечения является хирургический. Основная задача хирургического вмешательства — выполнение резекции почки для максимального сохранения функционирующей почечной ткани. Оперативный этап лечения планируется после оптимального сокращения

опухоли на фоне предоперационной химиотерапии. Разработана принципиальная позиция хирургического лечения больных с двусторонней опухолью Вильмса.

- На 1-м этапе выполняется хирургическое вмешательство на менее пораженной опухолью почке.
- После восстановления функции оперированной (менее пораженной) почки на 2-м хирургическом этапе выполняется резекция более пораженной контралатеральной почки или (при невозможности выполнения органосохраняющей операции) нефрэктомия.
- При проведении органосохраняющего хирургического вмешательства нужно стремиться к удалению всех опухолевых очагов.
- Интервал между 2 органосохраняющими операциями должен быть по возможности минимальным и определяться восстановлением функции оперированной почки.

В НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» на основании данных мировой литературы и собственных наблюдений сформулированы показания к выполнению одномоментных операций при БН у детей.

1. Небольшие размеры опухоли (≤ 5 см) в почке, при отсутствии связи с сосудистой ножкой и лоханкой.

2. Преимущественно экзофитный рост опухоли.

3. Наличие нескольких опухолевых узлов размерами не более 2 см в диаметре, располагающихся под капсулой органа.

4. Отсутствие функции одной из почек («немая почка»).

5. Хирургическое вмешательство любого объема на одной почке и биопсия контралатерального органа.

По данным мировой литературы, одномоментные операции на почках по поводу опухолей различного генеза проводятся редко. Приводятся единичные описания случаев одномоментных операций при БН у детей. Выбор хирургом проведения одномоментной операции при БН определяется с учетом многих факторов, в том числе возможного развития различных осложнений в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

С 2000 по 2012 г. в НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН выполнена 21 (26,2 %) одномоментная операция при БН у детей. Возраст детей колебался от 10 мес до 5 лет. У всех пациентов нефробластома подтверждена цитологически путем пункции опухоли тонкой иглой. В предоперационном периоде все дети получили химиотерапию в зависимости от стадии заболевания препаратами винкристин, дактиномицин, доксорубицин. В обязательном порядке перед оперативным вмешательством выполняли радиоизотопное исследование и анализ мочи на клиренс по эндогенному креатинину для определения функциональных возможностей обеих почек. Наибо-

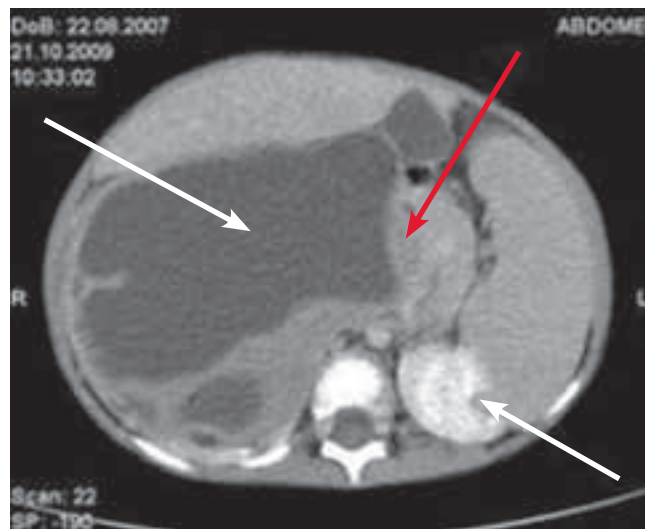


Рис. 1. Пациент Б., 2 лет. РКТ брюшной полости с внутривенным контрастированием: билатеральная нефробластома (белые стрелки) и тромб НПВ (красная стрелка)

лее часто ($n = 9$) проводилось одномоментное оперативное вмешательство в объеме резекции почки с обеих сторон; 4 пациентам — нефрэктомия и резекция противоположной почки; также 4 больным выполнена одномоментная операция в объеме резекции одной почки и биопсии другой почки, нефрэктомия и биопсия 2-й почки проведена 4 детям.

Ниже приводим клиническое наблюдение успешного лечения ребенка 2 лет с БН и распространенным опухолевым тромбом до ретропеченочного сегмента нижней полой вены (НПВ), которому выполнялось хирургическое вмешательство на обеих почках в 1 этап.

Пациент Б., 2 лет, находился на стационарном лечении в нашей клинике. Масса тела — 12 кг. Клинический диагноз: билатеральная нефробластома, Va стадия. Тромб в НПВ. Состояние после 4 курсов неоадьювантной полихимиотерапии (рис. 1).

По данным лучевых методов диагностики (ультразвуковая и рентгеновская компьютерная томография) брюшной полости и забрюшинного пространства было выявлено опухолевое поражение обеих почек и тромб в НПВ. Размеры опухоли правой почки составляли $22,0 \times 12,0 \times 15,9$ см, левой — $2,0 \times 1,5 \times 1,3$ см, тромб в НПВ протяженностью до 8 см.

Хирургическим доступом выбрана срединная лапаротомия. В правой половине брюшной полости определялась опухоль правой почки кистозно-солидной структуры размером $22 \times 12 \times 10$ см. Проведена мобилизация правой доли печени путем пересечения треугольной и венозной связок. НПВ была распластана по переднемедиальной поверхности опухоли и ее просвет образован тромбом до уровня впадения печеночных вен. Турникеты накладывались на интраперикардальный, инфрааренальный отделы НПВ, левую почечную вену, гепатодуоденальную связку (рис. 2).



Рис. 2. Пациент Б., 2 лет. Этап диафрагмоперикардотомии для наложения турникета на интраперикардиальный сегмент НПВ

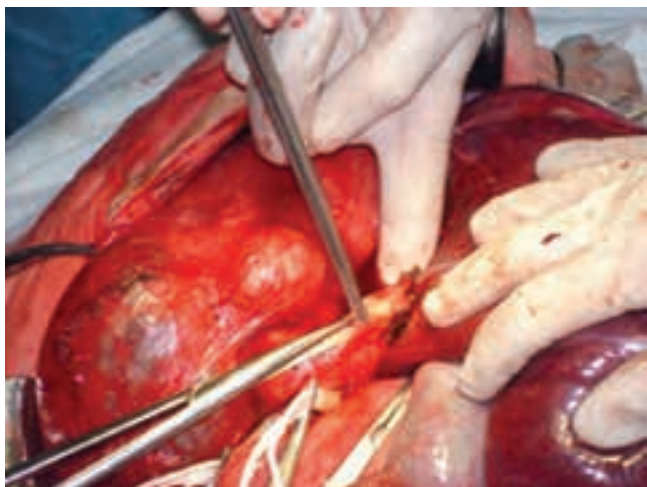


Рис. 3. Пациент Б., 2 лет. Этап операции: вскрытие просвета НПВ



Рис. 4. Пациент Б., 2 лет. Этап операции: ушивание НПВ и выделение тромба

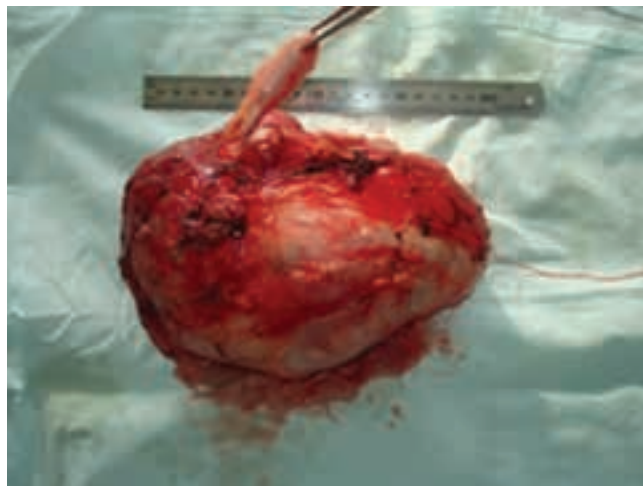


Рис. 5. Пациент Б., 2 лет. Макропрепарат: правая почка с тромбом (отведен пинцетом)

После того, как турникеты были затянуты, НПВ была вскрыта на протяжении 5,0 см от устья правой почечной вены и не доходя 2 см до кавальных ворот (рис. 3).

Просвет вены выполнен адгезивным тромбом, который выделен из устья средней печеночной вены, острым путем отделен от интимы НПВ. Просвет вены ушит непрерывным швом проленом 5.0 (рис. 4).

После восстановления целостности ретропеченочного сегмента НПВ последняя пережата субпеченочно зажимом Сатинского. НПВ была ушита полностью. Сняты оставшиеся турникеты. Правый мочеточник пересечен в области вхождения в мочевой пузырь. Проведена правосторонняя нефрэктомия (рис. 5).

Далее острым путем выделили левую почку из окружающих тканей. В верхнем полюсе обнаружено образование размерами 1,2 × 1,0 см. Проведено электрохирургическое удаление опухоли в пределах здоровых тканей с паранефральной клетчаткой. Кровотокающие сосуды раневой поверхности прошиты (рис. 6).



Рис. 6. Пациент Б., 2 лет. Окончательный вид контралатеральной почки после проведенной резекции

Раневая поверхность укрыта пластиной Тахокомб. Таким образом, объем операции включал нефрэктомия справа, тромбэктомия из НПВ, резекцию левой почки и парааортальную лимфодиссекцию. Время операции составило 270 мин. Кровопотеря — 500,0 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. При морфологическом исследовании диагностирована нефробластома с признаками лечебного патоморфоза II–III степени. Опухолевый тромб аналогичного строения. Ребенок выписан на 12-е сутки в удовлетворительном состоянии с рекомендациями проведения 6 курсов полихимиотерапии по месту жительства препаратами винкристин, дактиномицин, циклофосфан. Также ребенку проведена лучевая терапия на всю брюшную полость до малого таза с разовой очаговой дозой 1,8 Гр и суммарной дозой 10,8 Гр. Пациент жив без признаков рецидива и прогрессирования заболевания более 57 мес.

Результаты

Все дети велись в послеоперационном периоде согласно принятому в клинике протоколу лечения. Приводим данные по одномоментным операциям: среднее время операции — 260 (200–340) мин, средний объем кровопотери — 280 (180–600) мл, послеоперационные осложнения — у 6 (31,6 %) больных, снижение почечной функции (с компенсацией у 3 больных).

У 2 детей в послеоперационном периоде открылись мочевые свищи, закрывшиеся самостоятельно и не потребовавшие хирургической коррекции (на 6-е и 12-е сутки).

У 1 ребенка развилась острая почечная недостаточность, перешедшая в хроническую. В дальнейшем это-

му пациенту проведена внебрюшинная лапароскопическая нефрэктомия оставшейся почки справа и налажен перитонеальный диализ. В течение 2 лет и 6 мес признаков прогрессирования заболевания у пациента нет. В настоящее время ребенку выполнена трансплантация почки от трупного донора. Особо отметим, что у 2 больных после операции зарегистрировано улучшение почечной функции, что подтверждено данными динамической реносцинтиграфии и лабораторными показателями. У 2 пациентов, которым проведено хирургическое лечение в 1 этап, после завершения специальной терапии зарегистрирован рецидив заболевания (у одного в ложе удаленной почки, у другого — в зоне резекции). От прогрессирования заболевания умер 1 больной. Всем детям после одномоментных операций послеоперационная химиотерапия начата на 7–8-е сутки. В группе больных, которым оперативное вмешательство выполнено одномоментно, общая 2-летняя выживаемость составила 92 %, безрецидивная — 88,2 %.

Выводы

Показания для одномоментных операций вырабатываются, зачастую подход носит субъективный оттенок и определяется опытом и предпочтением хирурга.

Накопленный нами опыт позволяет сделать вывод о необходимости проводить тщательный и строгий отбор детей, больных билатеральной нефробластомой, с целью возможности проведения одномоментных операций. Безусловно, планирование одномоментного (одноэтапного) вмешательства связано с опасением развития в первую очередь острой почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцев А.П. Органосохраняющее лечение при нефробластоме у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. С. 52–54. [Kazantsev A.P. Nephron sparing surgery for nephroblastoma in children. Candidate's dissertation. Moscow, 2001. P. 52–54 (In Russ.).]
2. Швецова М.В. Билатеральная нефробластома у детей: клиника, диагностика, лечение. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. С. 89–104. [Shvecova M.V. Bilateral Wilms tumor in children: clinic, diagnostics, treatment. Candidate's dissertation. Moscow, 2008. P. 89–104 (In Russ.).]
3. Fuchs J., Szavay P., Seitz G. et al. Nephron sparing surgery for synchronous bilateral nephroblastoma involving the renal hilus. J Urol 2011;186(4):1430–6.
4. Hanash K.A. Recent advances in the surgical treatment of bilateral Wilms tumor. Prog Clin Biol Res 1998;303: 635–52.
5. Kubiak R., Gundeti M., Duffi P.G. et al. Renal function and outcome following salvage surgery for bilateral Wilms tumor. J Pediatr Surg 2004;39(11):1667–72.
6. Linni K., Urban C., Lackner H., Hollwarth M.E. Nephron sparing procedures in 11 patients with Wilms tumor. Pediatr Surg Int 2003;19(6):457–62.
7. Paya K., Horcher E., Lawrenz K. et al. Bilateral Wilms tumor-surgical aspects. Eur J Pediatr Surg 2001;11(2):99–104.

Прогнозирование выживаемости пациентов с IV стадией рака почки

Л.В. Мириленко, А.В. Полуянчик

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова
Республика Беларусь, 223 040 Минская область, Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Людмила Владимировна Мириленко ludamirilen@gmail.com

Проведена оценка эффективности лечения и определены факторы прогноза скорректированной выживаемости (СВ) у пациентов с распространенным раком почки, пролеченных в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии за период с 1999 по 2011 г. Установлено, что независимое неблагоприятное влияние на СВ оказывают 7 факторов: наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, наличие отдаленных метастазов в костях, низкая степень дифференцировки опухоли, саркоматозная дифференцировка опухоли, уровень гемоглобина в крови < 125 г/л у женщин и < 150 г/л у мужчин, скорость оседания эритроцитов ≥ 40 мм/ч, нерадикальный характер операции. Разработана многомерная математическая модель для определения принадлежности пациентов с IV стадией рака почки к группам риска: низкого (не более 2 неблагоприятных факторов), промежуточного (3–4 неблагоприятных фактора) и высокого (более 4 неблагоприятных факторов). Медиана выживаемости в группах низкого, среднего и высокого риска составила соответственно 34,7; 17,2 и 4,0 мес, 3-летняя СВ – 48,6; 24,6 и 3,2 %.

Ключевые слова: рак почки, почечно-клеточный рак, факторы прогноза, группы риска, метастазы, IV стадия рака почки, лимфатические узлы, степень дифференцировки, медиана выживаемости, многомерная математическая модель, скорректированная выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-30-40

Prediction of survival in patients with Stage IV kidney cancer

L. V. Mirilenko, A. B. Poluyanchik

N. N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy Agrotown, Minsk District, Minsk Region 223 040, Republic of Belarus

The efficiency of treatment was evaluated and the predictors of adjusted survival (AS) were identified in patients with disseminated kidney cancer treated at the Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology in 1999 to 2011 (A. E. Okeanov, P. I. Moiseev, L. F. Levin. Malignant tumors in Belarus, 2001–2012. Edited by O. G. Sukonko). Seven factors (regional lymph node metastases; distant bone metastases; a high-grade tumor; sarcomatous tumor differentiation; hemoglobin levels of < 125 g/l in women and < 150 g/l in men; an erythrocyte sedimentation rate of 40 mm/h; palliative surgery) were found to have an independent, unfavorable impact on AS. A multidimensional model was built to define what risk group low (no more than 2 poor factors), moderate (3–4 poor factors), and high (more than 4 poor factors) the patients with Stage IV kidney cancer belonged to. In these groups, the median survival was 34.7, 17.2, and 4.0 months and 3-year AS rates were 48.6, 24.6, and 3.2 %, respectively.

Key words: kidney cancer, renal cell carcinoma, prognostic factors, risk groups, metastases, Stage V kidney cancer, lymph nodes, differentiation grade, median survival, multidimensional mathematical model, adjusted survival

Введение

Рак паренхимы почки составляет 2–3 % всех злокачественных новообразований у взрослых. Всего в мире выявляется около 12 новых случаев рака почки (РП) на 100 тыс. населения в год, соотношение встречаемости у мужчин и женщин – 3:2 [1, 2]. Заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) постоянно растет, в Республике Беларусь за 10 лет – с 2001 по 2011 г. – она выросла в 2,4 раза – с 1275 до 3122 случаев в год. Местно-распространенный либо диссеминированный опухолевый процесс (IV стадия) встречается в 14,5 % всех впервые выявлен-

ных случаев. Смертность данной категории пациентов остается очень высокой. Одногодичная летальность при IV стадии РП составляет 19,4 %, 5-летняя скорректированная выживаемость (СВ) – около 13 % [3].

Вследствие гетерогенности данной категории пациентов, низкой эффективности системного лечения, а также высокой стоимости современных лекарственных средств (таргетная терапия) целесообразным является дифференцированный подход к лечению с учетом прогноза исхода заболевания. В настоящее время для повышения точности определения прогноза тече-

ния и исхода заболевания при разных локализациях и стадиях применяют математические модели, учитывающие весь комплекс факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения. Математические модели, прогнозирующие выживаемость пациентов с распространенным ПКР созданы и используются в ряде стран мира (модели R. Motzer, D. Heng) [4, 5]. Однако эти модели включают такие показатели, как индекс Карновского, скорректированный по альбумину уровень кальция в крови, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, определение которых не является рутинной практикой в большинстве учреждений практического здравоохранения стран СНГ. Следовательно, провести валидизацию указанных моделей на соответствующей категории пациентов в нашей стране не представляется возможным. Кроме того, модели R. Motzer и D. Heng не применяются для пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом, что исключает из рассмотрения значительную группу пациентов, характеризующуюся низкой средней продолжительностью жизни. И наконец, можно предположить, что в Беларуси естественная история РП несколько отличается от стран Запада, также как ожидаемая продолжительность жизни в популяции. Все вышеперечисленное служит убедительным основанием для разработки собственной математической модели.

Цель настоящего исследования — разработка многомерной математической модели для определения принадлежности пациентов с IV стадией РП к группам риска, статистически и клинически значимо различающимся по выживаемости.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные пациентов с распространенным РП (IV стадия по классификации UICC, 2009 г.), которым в отделении онкоурологической патологии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в 1999–2011 гг. было проведено хирургическое лечение (радикальное или паллиативное). В исследование включены пациенты, у которых опухолевый процесс выявлен впервые, время наблюдения составило не менее 7 мес.

В исследование не включены пациенты с синхронным опухолевым процессом (рак желудка, поджелудочной железы, легкого и др.), а также выбывшие из-под наблюдения непосредственно после проведенного хирургического лечения.

Всего в исследование вошли 338 пациентов: 254 (75,1 %) мужчины и 84 (24,9 %) женщины. Средний возраст составил 55,4 года (от 17 до 80 лет), медиана — 55 лет (табл. 1). Отдаленные метастазы диагностированы у 224 (66,3 %) пациентов, у 194 (57,4 %) — единичные, у 30 (8,9 %) — множественные (табл. 2).

Всем пациентам выполнена нефрэктомия либо резекция почки с одновременным или отсроченным удалением метастазов (при наличии возможности) или без их удаления. Радикальная операция проведена 120 (35,5 %) пациентам, паллиативная — 218 (64,5 %). У 32 (9,5 %) пациентов дополнительно удалялись метастатические очаги. Системное лечение после операции включало терапию интерфероном — 34 (10,1 %) пациента, интерлейкином-2 — 16 (4,7 %), 100 (29,6 %) пациентам проведены курсы общей гипертермии с доксорубицином, 11 (3,3 %) — другие виды систем-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Число пациентов	
	абс.	%
Пол:		
муж.	254	75,1
жен.	84	24,9
Возраст, лет:		
< 60	232	68,6
≥ 60	106	31,4
Индекс массы тела, кг/м ² :		
< 20	17	5,0
≥ 20	321	95,0
Наличие симптомов:		
боль	168	49,7
макрогематурия	77	22,8
пальпируемая опухоль	35	10,4
температура выше нормы	40	11,8
Сторона поражения:		
правая	163	48,2
левая	175	51,8
Категория pT:		
pT1	17	5,0
pT2	9	2,7
pT3	227	67,2
pT4	85	25,1
pN:		
pN0	199	58,9
pN1–N2	139	41,1
Размер, см:		
≤ 7	103	30,5
7,1–10,0	118	34,9
> 10,0	117	34,6
Отдаленные метастазы:		
отсутствуют	114	33,7
единичные	194	57,4
множественные	30	8,9
Степень дифференцировки:		
G ₁	29	8,6
G ₂	152	45,0
G ₃	157	46,4
Морфологический вариант:		
светлоклеточный + остальные	299	88,5
саркоматозная дифференцировка	39	11,5

Таблица 2. Локализация отдаленных метастазов

Локализация	Число пациентов	
	абс.	%*
Легкие	155	45,9
Кости	56	16,6
Печень	16	4,7
Контралатеральный надпочечник	11	3,3
Головной мозг	6	1,8
Другие органы	14	4,1

* Процент (%) рассчитан к общему числу пациентов.

ного лечения, 177 (52,4 %) пациентов не получали никакого системного лечения.

Для статистического анализа были использованы следующие параметры: демографические (пол, возраст), клинические (индекс массы тела — ИМТ, артериальное давление, наличие боли, макрогематурии, пальпируемой опухоли, повышенной температуры тела); степень распространенности опухоли (TNM, UICC 2009 г.), наличие метастазов в лимфатических узлах (ЛУ), степень дифференцировки, морфологический вариант, размер опухоли в наибольшем измерении, лабораторные показатели (уровень эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, концентрация гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень мочевины, креатинина, билирубина, общего белка в сыворотке крови), наличие и локализация отдаленных метастазов, вид системного лечения, а также характер оперативного вмешательства (радикальное либо паллиативное).

СВ и медиана выживаемости определены по методу Каплана—Майера. Для сравнения данных по выживаемости в 2 группах использован *log-rank*-тест, в 3 и более — критерий хи-квадрат. Отношения рисков (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ) получены с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Для выявления показателей, статистически значимо связанных с риском смерти от основного заболевания, проведен моновариантный анализ СВ по всем отдельным показателям. Для удобства последующего клинического применения разработанной в настоящем исследовании классификации количественные лабораторные показатели были дихотомизированы. Для поиска граничных значений использован CutPoint-анализ, который основан на нахождении минимального значения *P* (значимости различий) в рисках для групп, определяемых точкой деления [6].

Показатели, связанные с риском смерти от основного заболевания с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ включены в качестве предикторов в мультивариантную модель с процедурой пошагового исключения переменных. На основании состава предикторов мультивариантной модели определены прогностические классы: высокий, умеренный (средний) и низкий риски.

Валидизация полученной модели проведена методом бутстрэп в 2 этапа. На 1-м этапе метод бутстрэп применен для валидизации показателей, вошедших в мультивариантную модель. На 300 наборах данных, сгенерированных из исходного набора путем случайной выборки с возвращением, проведен мультивариантный анализ с процедурой принудительного включения переменных, вошедших в результирующую модель, полученную на исходном наборе. Показатели, прошедшие валидизацию, были использованы для определения прогностических групп.

На 2-м этапе метод бутстрэп использован для получения бутстрэп-скорректированной выживаемости (бутстрэп-СВ) в прогностических группах. Каждый из 200 наборов данных, сгенерированных из исходного набора путем случайной выборки с возвращением, классифицирован в соответствии с разработанным правилом на группы высокого, среднего и низкого рисков. Бутстрэп-СВ в группах разного риска рассчитана как среднее значение выживаемости в 200 соответствующих группах.

Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Расчеты выполнены в программном комплексе SPSS17.0.

Результаты

Медиана наблюдения за пациентами составила 31 (от 7 до 116) мес. За время наблюдения зарегистрировано 242 (71,6 %) случая смерти от основного заболевания, от других причин — 6 (1,8 %) случаев. Медиана СВ составила 17,8 мес (95 % ДИ 14,0–22,6), 1-, 2- и 3-летняя СВ — 60,8 % (95 % ДИ 55,5–66,2), 43,3 % (95 % ДИ 37,9–48,7) и 31,8 % (95 % ДИ 26,7–36,9) соответственно.

Поскольку в исследование включены пациенты, получившие лечение с 1999 по 2011 г., представляется логичным при проведении анализа выживаемости стратифицировать выборку по годам (периодам) лечения. Однако расчет и сравнение СВ пациентов, пролеченных в 1999–2005 гг. и в 2006–2011 гг., показали отсутствие различий ($p = 0,844$): медиана выживаемости 136 пациентов, получивших лечение в 1999–2005 гг., составила 17,4 мес, 1- и 3-летняя выживаемость — 60,2 % (4,2 %) и 31,7 % (4,0 %), медиана выживаемости 202 пациентов 2006–2011 гг. — 17,8 мес, 1- и 3-летняя выживаемость — 61,4 % (3,5 %) и 31,2 %

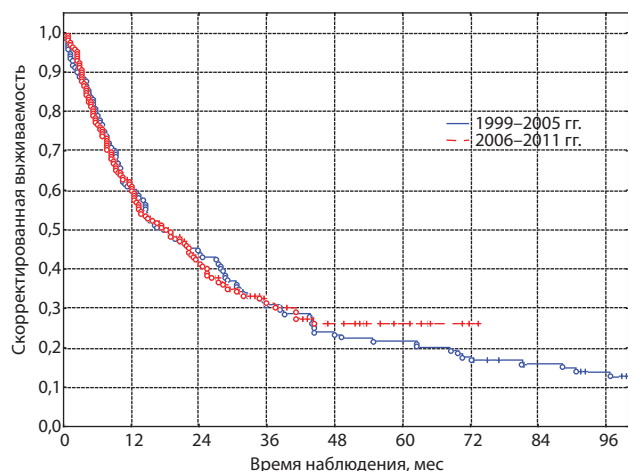


Рис. 1. Скорректированная выживаемость пациентов, получивших лечение в периоды 1999–2005 и 2006–2011 гг.

Таблица 3. Результаты моновариантного анализа (клинические факторы)

Показатель	Параметры выживаемости и ОР				
	3-летняя выживаемость, % (SE)	Me	ОР	95 % ДИ ОР	p-уровень
Пол: жен. (n = 84) муж. (n = 254)	34,4 (5,7) 30,5 (3,1)	15,1 18,8	1,00 1,02	— 0,76–1,38	— 0,875
Возраст, лет (количественный)	—	—	1,00	0,99–1,01	0,833
Возраст, лет: < 60 (n = 232) ≥ 60 (n = 106)	29,8 (3,3) 34,8 (5,1)	15,0 22,6	1,00 0,83	— 0,63 - 1,10	— 0,192
ИМТ, кг/м ² (количественный)	—	—	0,98	0,95 - 1,01	0,181
ИМТ*, кг/м ² : < 30 (n = 266) ≥ 30 (n = 68)	30,8 (3,1) 32,9 (6,0)	17,3 18,3	1,00 0,98	— 0,95–1,01	— 0,179
САД, мм рт.ст. (количественный)	—	—	0,99	0,99–1,00	0,104
САД, мм рт. ст.: < 140 (n = 231) > 140 (n = 107)	29,3 (3,3) 35,6 (5,0)	14,7 22,4	1,00 0,80	— 0,61–1,05	— 0,113
ДАД, мм рт.ст. (количественный)	—	—	0,99	0,98–1,00	0,086
ДАД, мм рт. ст.: < 90 (n = 281) > 90 (n = 57)	32,1 (3,1) 28,9 (6,3)	17,3 19,1	1,00 0,86	— 0,61–1,21	— 0,388
Боль: нет (n = 170) есть (n = 168)	38,1 (4,1) 24,3 (3,6)	25,5 13,1	1,00 1,37	— 1,06–1,77	— 0,015
Макрогематурия: нет (n = 261) есть (n = 77)	32,2 (3,1) 28,9 (5,8)	15,2 22,5	1,00 0,96	— 0,71–1,29	— 0,775
Пальпируемая опухоль: нет (n = 303) есть (n = 35)	30,6 (2,9) 38,0 (8,9)	17,2 23,0	1,00 0,97	— 0,64–1,47	— 0,898
Сторона: правая (n = 163) левая (n = 175)	30,5 (3,9) 33,2 (3,9)	17,4 17,7	1,00 1,00	— 0,78–1,29	— 0,973

(3,9 %) (рис. 1). Следовательно, стратификация исходного набора по годам при проведении моно- и мультивариантного анализа не требуется.

Моновариантный анализ СВ был проведен по всем отдельным показателям. В табл. 3 и 4 представлены результаты: 3-летняя выживаемость, медиана выживаемости, ОР, 95 % ДИ и значимость различий в рисках.

Следует отметить, что количественные показатели, такие как возраст, ИМТ, параметры артериального давления, размер опухоли, и данные лабораторных исследований включались в моновариантные модели и как количественные (в этих случаях 3-летняя выживаемость и медиана выживаемости в таблице отсутствуют) и как качественные (для лабораторных показателей — норма/не норма).

Окончание табл. 3

Показатель	Параметры выживаемости и ОР				
	3-летняя выживаемость, % (SE)	Me	ОР	95 % ДИ ОР	p-уровень
Критерий pT: pT1–T2 (<i>n</i> = 26) pT3a (<i>n</i> = 174) pT3b (<i>n</i> = 53) pT4 (<i>n</i> = 85)	31,3 (10,8) 27,0 (3,6) 27,3 (7,2) 42,8 (5,7)	24,2 16,0 13,3 26,5	1,00 1,53 1,48 1,05	— 0,90–2,59 0,81–2,72 0,60–1,83	— 0,114 0,204 0,871
Критерий pN: pN0 (<i>n</i> = 199) pN1–N2 (<i>n</i> = 139)	36,6 (3,7) 23,6 (4,1)	21,9 13,1	1,00 1,46	— 1,13–1,88	— 0,004
Критерий M: M0 (<i>n</i> = 114) M1 (<i>n</i> = 224)	39,2 (4,9) 27,4 (3,3)	26,0 14,6	1,00 1,29	— 0,99–1,69	— 0,063
Отдаленные метастазы: отсутствуют (<i>n</i> = 114) единичные (<i>n</i> = 194) множественные (<i>n</i> = 30)	39,2 (4,9) 28,3 (3,6) 21,1 (8,7)	26,0 15,5 7,8	1,00 1,24 1,87	— 0,94–1,63 1,15–3,04	— 0,133 0,011
Локализация метастазов: нет (<i>n</i> = 114) легкие (<i>n</i> = 155) печень (<i>n</i> = 16) кости (<i>n</i> = 56) головной мозг (<i>n</i> = 6) контралатеральный надпочечник (<i>n</i> = 11) другие органы (<i>n</i> = 14)	39,2 (4,9) 26,4 (4,0) 25,0 (10,8) 20,9 (5,8) 50,0 (20,4) 28,3 (15,5) 50,5 (14,8)	26,0 13,7 13,1 13,6 1,3 10,4 24,0	1,00 1,30 1,41 1,66 1,53 1,28 0,84	— 0,97–1,74 0,78–2,55 1,16–2,39 0,56–4,21 0,59–2,78 0,39–1,83	— 0,082 0,261 0,006 0,408 0,536 0,662
Размер опухоли (количественный)	—	—	1,01	0,99–1,04	0,369
Размер опухоли, см: < 7 (<i>n</i> = 103) 7,1–10,0 (<i>n</i> = 118) > 10,0 (<i>n</i> = 117)	29,6 (5,0) 32,6 (4,8) 31,5 (4,6)	19,8 18,3 13,7	1,00 1,07 1,2	— 0,78–1,47 0,88–1,65	— 0,668 0,249
Степень дифференцировки: G ₁ –G ₂ (<i>n</i> = 181) G ₃ (<i>n</i> = 157)	38,0 (3,9) 23,7 (3,8)	24,9 9,5	1,00 1,78	— 1,38–2,30	— < 0,001
Морфологический вариант: светлоклеточный + остальные (<i>n</i> = 299) саркоматозный (<i>n</i> = 39)	34,0 (3,0) 11,1 (6,1)	21,7 4,4	1,00 2,72	— 1,87–3,94	— < 0,001
Температура: норма (<i>n</i> = 298) > нормы (<i>n</i> = 40)	32,7 (3,0) 22,1 (7,3)	19,9 9,3	1,00 1,54	— 1,07–2,22	— 0,020
Системное лечение: нет (<i>n</i> = 177) иммунотерапия (<i>n</i> = 54) ОГТ (<i>n</i> = 100)	30,8 (3,6) 29,6 (8,2) 33,8 (5,2)	16,6 14,3 19,5	1,00 1,05 0,85	— 0,72–1,55 0,64–1,14	— 0,792 0,280
Операция: радикальная (<i>n</i> = 120) паллиативная (<i>n</i> = 218)	42,8 (4,9) 25,0 (3,3)	28,5 13,4	1,00 1,59	— 1,21–2,08	— < 0,001

* Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м²) определен у 1 пациента, поэтому приняты градации: < 30 кг/м² — отсутствие ожирения и ≥ 30 кг/м² — наличие ожирения.

В результате моновариантного анализа установлено, что неблагоприятными факторами прогноза, статистически значимо связанными с увеличением риска смерти от РП являются:

- наличие множественных отдаленных метастазов, при котором риск умереть от основного заболевания в 1,87 раза (95 % ДИ 1,15–3,04; *p* = 0,011) выше, чем при отсутствии отдаленных метастазов, 3-летняя

Таблица 4. Результаты моновариантного анализа (лабораторные показатели)

Показатель (число пациентов)	Параметры выживаемости и ОР				
	3-летняя выживаемость, % (SE)	Me	ОР	95 % ДИ ОР	p-уровень
Эритроциты, $10^{12}/л$	—	—	0,88	0,73–1,04	0,140
Эритроциты, $10^{12}/л$: < 3,7 ($n = 28$) 3,7–5,1 ($n = 231$) > 5,1 ($n = 79$)	25,0 (8,2) 31,1 (3,3) 34,0 (6,0)	12,6 18,4 23,6	1,00 0,82 0,79	— 0,53–1,27 0,48–1,29	— 0,378 0,351
Гемоглобин, г/л	—	—	0,99	0,99–1,00	0,039
Гемоглобин, г/л: < 116 ($n = 106$) ≥ 116 ($n = 232$)	26,8 (4,7) 33,3 (3,4)	14,1 19,5	1,00 0,91	— 0,69–1,19	— 0,497
Лейкоциты, $10^9/л$	—	—	1,06	1,04–1,09	< 0,001
Лейкоциты, $10^9/л$: ≤ 8,8 ($n = 247$) > 8,8 ($n = 91$)	33,9 (3,3) 24,6 (4,9)	18,9 14,4	1,00 1,23	— 0,94–1,63	— 0,134
Тромбоциты, $10^9/л$	—	—	1,00	1,000–1,001	0,108
Тромбоциты, $10^9/л$: ≤ 400 ($n = 245$) > 400 ($n = 93$)	35,1 (3,3) 21,5 (4,7)	21,7 12,5	1,00 1,38	— 1,04–1,83	— 0,024
СОЭ, мм/ч	—	—	1,01	1,00–1,01	< 0,001
СОЭ, мм/ч: 1–29 ($n = 134$) ≥ 30 ($n = 204$)	39,8 (4,6) 25,7 (3,4)	25,3 12,8	1,00 1,53	— 1,18–1,99	— 0,002
Мочевина, ммоль/л	—	—	1,06	0,99–1,13	0,086
Мочевина, ммоль/л: ≤ 8,3 ($n = 302$) > 8,3 ($n = 36$)	31,8 (2,9) 27,9 (8,1)	17,9 14,6	1,00 1,22	— 0,82–1,79	— 0,327
Креатинин, мкмоль/л	—	—	1,01	1,01–1,02	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л: ≤ 110 ($n = 250$) > 110 ($n = 42$)	35,1 (3,3) 15,3 (6,8)	21,5 13,2	1,00 1,51	— 1,03–2,21	— 0,022
Билирубин, мкмоль/л	—	—	0,96	0,93–0,99	0,006
Билирубин, мкмоль/л: < 20 ($n = 318$) > 20 ($n = 20$)	29,7 (2,8) 59,4 (12,2)	16,8 34,9	1,00 0,48	— 0,24–0,97	— 0,04
Общий белок, г/л	—	—	0,99	0,97–1,01	0,457
Общий белок, г/л: 65–85 ($n = 301$) < 65 ($n = 14$) > 85 ($n = 19$)	31,6 (2,9) 23,8 (11,9) 35,5 (11,2)	17,7 12,8 25,6	1,00 1,30 0,86	— 0,69–2,46 0,51–1,46	— 0,419 0,582

СВ составляет 21,1 % (8,7 %) против 39,2 % (4,9 %) при M0 ($p = 0,035$);

- наличие метастазов в костях, повышающее риск в 1,66 раза (95 % ДИ 1,16–2,39; $p = 0,006$) по сравнению с риском при отсутствии отдаленных метастазов, 3-летняя СВ пациентов с метастазами в костях состав-

ляет 20,9 % (5,8 %) против 39,2 % (4,9 %) при M0 ($p = 0,009$);

- наличие поражения регионарных ЛУ, увеличивающее риск смерти от основного заболевания в 1,46 раза (95 % ДИ 1,13–1,88; $p = 0,004$) по сравнению с отсутствием поражения ЛУ, 3-летняя СВ —

23,6 % (4,1 %) против 36,6 % (3,7 %) при N0 ($p = 0,004$);

- низкая степень дифференцировки опухоли, при которой риск в 1,78 раза (95 % ДИ 1,38–2,30; $p < 0,001$) выше, чем при высокодифференцированными и умеренно-дифференцированными опухолями, 3-летняя СВ – 23,7 % (3,8 %) при G₃ против 38,0 % (3,9 %) при G₁–G₂ ($p < 0,001$);

- саркоматозный морфологический вариант опухоли, при наличии которого риск умереть от основного заболевания в 2,72 раза (95 % ДИ 1,87–3,94; $p < 0,001$) выше, чем при других вариантах, 3-летняя СВ – 11,1 % (6,1 %) против 34,0 % (3,0 %) ($p < 0,001$);

- боль, при наличии которой риск увеличивается в 1,37 раза (95 % ДИ 1,06–1,77), медиана выживаемости – 13,1 мес против 25,5 мес при отсутствии данного симптома ($p = 0,015$);

- повышенная температура тела, наличие которой повышает риск умереть от основного заболевания в 1,54 раза (95 % ДИ 1,07–2,22), медиана выживаемости – 9,3 мес против 19,9 мес при нормальной температуре ($p = 0,020$);

- характер операции: отсутствие возможности провести радикальную операцию увеличивает риск смерти для пациентов с IV стадией РП в 1,59 раза (95 % ДИ 1,21–2,08, $p < 0,001$), 3-летняя СВ после паллиативной операции составляет 25,0 % (3,3 %), при радикальной – 42,8 % (4,9 %) ($p < 0,001$).

Из лабораторных показателей статистически значимо ассоциированы с риском смерти от основного заболевания для пациентов с IV стадией РП: уровень гемоглобина в крови ($p = 0,039$), лейкоцитов в крови ($p < 0,001$), СОЭ ($p < 0,001$), уровень креатинина ($p < 0,001$) и билирубина ($p = 0,006$) в сыворотке крови.

Не установлено статистически значимого влияния на прогноз заболевания таких факторов, как пол, возраст, ИМТ, показатели артериального давления, сторона поражения, наличие макрогематурии, пальпируемой

опухоли, а также степень местной распространенности опухоли (критерий pT классификации TNM), размер опухоли, мочевины и общий белок в крови.

Обращает на себя внимание тот факт, что характер операции более значимо влияет на риск смерти от основного заболевания, чем наличие отдаленных метастазов. Так, риск при наличии отдаленных метастазов в 1,29 раза (95 % ДИ 0,99–1,69, $p = 0,063$) выше по сравнению с M0, при паллиативном характере операции в 1,59 раза (95 % ДИ 1,21–2,08, $p < 0,001$) выше, чем при радикальном хирургическом лечении (рис. 2а).

Медиана выживаемости 33 пациентов с отдаленными метастазами, которым выполнена радикальная операция, составила 27,4 мес, 1- и 3-летняя СВ – 81,6 % (6,8 %) и 40,9 % (9,2 %), в то время как у 17 пациентов без отдаленных метастазов, но с паллиативной операцией соответствующие показатели – 4,0 мес, 35,3 % (11,6 %) и 11,8 % (7,8 %) (рис. 2б).

Также следует отметить, что параметры выживаемости в группе пациентов без отдаленных метастазов (M0) после проведенной радикальной операции и в группе пациентов с диагностированным распространенным РП, которым проведена радикальная операция, практически полностью совпадают: медиана выживаемости 28,5 и 27,4 мес соответственно, 3-летняя СВ – 44,3 % (5,4 %) и 40,9 % (9,2 %).

Цель настоящего исследования – определение групп риска, основанных на числе неблагоприятных факторов, поэтому количественные показатели, статистически значимо влияющие на выживаемость, должны быть дихотомизированы. Как показано в табл. 4, разделение лабораторных показателей по существующим границам нормы/не нормы существенно уменьшает значимость различий в рисках по сравнению с использованием их в моновариантных моделях как количественных показателей. Можно предположить, что для пациентов исследуемой категории (IV стадия ПКР) существуют границы разделения коли-

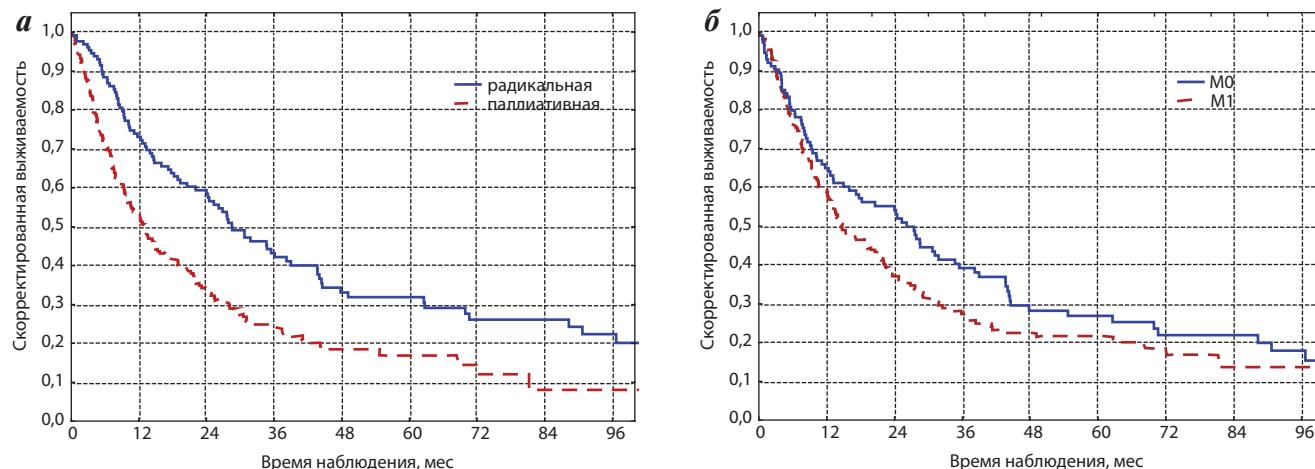


Рис. 2. Скорректированная выживаемость в зависимости от наличия отдаленных метастазов (а) и характера операции (б)

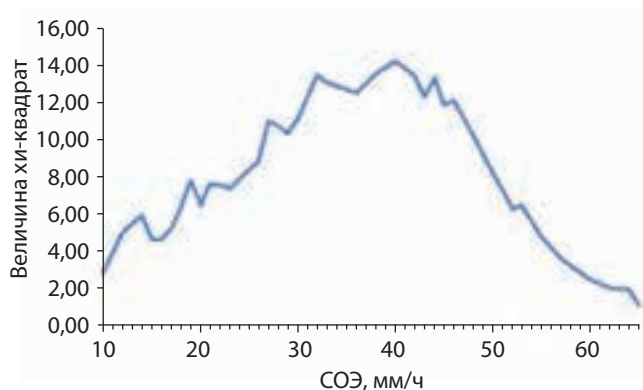


Рис. 3. CutPoint-анализ для показателя СОЭ

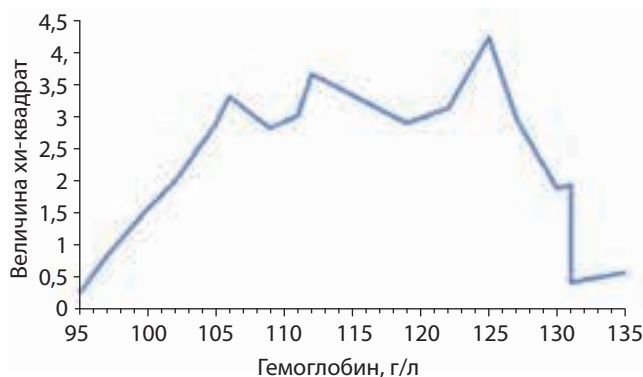


Рис. 4. CutPoint-анализ для уровня гемоглобина крови (женщины)

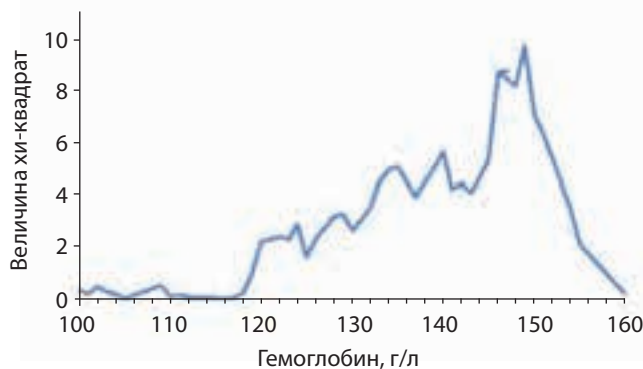


Рис. 5. CutPoint-анализ для уровня гемоглобина (мужчины)

чественных лабораторных показателей на группы, максимально различающиеся по риску смерти от основного заболевания, не совпадающие с «общетерапевтическими» (норма/не норма). Для определения этих границ для каждого показателя применен CutPoint-анализ [6]. Приведем результаты проведенного анализа для тех показателей, которые в дальнейшем вошли в мультивариантную модель — СОЭ и уровень гемоглобина в крови.

На рис. 3 для показателя СОЭ представлен график зависимости величины хи-квадрат от значения точки разделения.

Максимальному значению хи-квадрат и, следовательно, минимальному значению P соответствует зна-

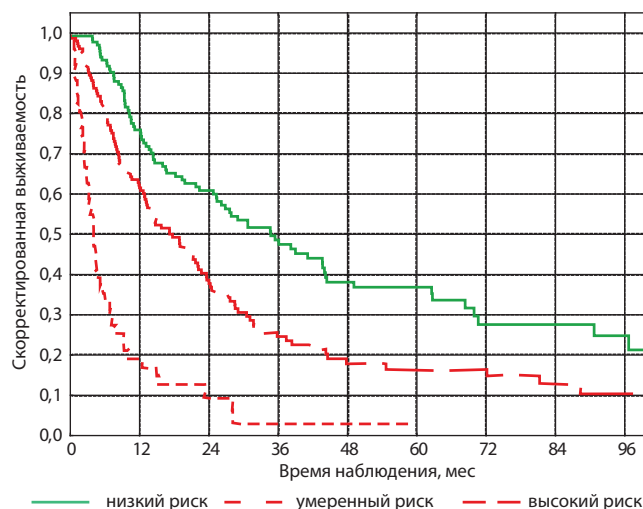


Рис. 6. Выживаемость в группах риска

чение СОЭ 40 мм/ч. Таким образом, в результате проведенного анализа для показателя СОЭ в качестве точки разделения была принята величина 40 мм/ч. Медиана СВ в группе пациентов со значениями СОЭ ≥ 40 мм/ч составляет 12,0 мес, 3-летняя СВ — 21,8 % (3,6 %), в группе пациентов с СОЭ < 40 мм/ч соответствующие показатели — 25,3 мес и 39,8 % (4,0 %), ОР 1,61 (95 % ДИ 1,25–2,08; $p < 0,001$).

Как известно, нормы уровня гемоглобина и эритроцитов в крови для мужчин и женщин различны, что обусловлено гормональными и конституциональными гендерными отличиями [7]. На рис. 4 и 5 представлены графики зависимости величины хи-квадрат от значений точки разделения по показателю «уровень гемоглобина в крови» отдельно для мужчин и женщин.

Как видно на рис. 5 и 6, границы, определяющие точку разделения с максимальной значимостью различий в выживаемости для мужчин и женщин, действительно не совпадают: для мужчин — 150 г/л, для женщин — 125 г/л.

В табл. 5 приведены параметры СВ и ОР для групп пациентов, определенных границей разделения уровня гемоглобина в крови 116 г/л, и групп, определенных границей 150 г/л для мужчин и 125 г/л для женщин.

В соответствие с дизайном исследования на следующем этапе был проведен мультивариантный анализ СВ, в который в качестве предикторов были включены все показатели с уровнем $p < 0,05$: наличие/отсутствие метастатического поражения ЛУ, наличие/отсутствие отдаленных метастазов в костях, степень дифференцировки опухоли, морфологический вариант, наличие/отсутствие боли, температура тела, характер операции (радикальная/паллиативная), уровень гемоглобина в крови, лейкоциты в крови, СОЭ, уровень креатинина в сыворотке крови, билирубин. Сле-

Таблица 5. Результаты CutPoint-анализа для показателя «гемоглобин в крови»

Показатель (число пациентов)	Параметры выживаемости и ОР				
	3-летняя выжи- ваемость, % (SE)	Me	ОР	95 % ДИ ОР	p-уровень
Гемоглобин, г/л	—	—	0,99	0,99–1,00	0,039
Гемоглобин, г/л: < 116 (n = 106) ≥ 116 (n = 232)	26,8 (4,7) 33,3 (3,4)	14,1 19,5	1,00 0,91	— 0,69–1,19	— 0,497
Гемоглобин, г/л: < 125 и 150 (n = 249) ≥ 125 и 150 (n = 89)	24,6 (3,0) 49,3 (5,7)	14,6 35,7	1,00 0,59	— 0,44–0,80	— < 0,001

дует отметить, что любая мультивариантная регрессионная модель имеет ограничения на количество включаемых предикторов. Для регрессионной модели Кокса это количество, согласно правилам Harrell [8] должно быть как минимум в 10 раз меньше числа завершенных наблюдений. В исследуемой группе пациентов IV стадии ПКР от основного заболевания умерли 242 пациента. Следовательно, максимально допустимое число включаемых в регрессионную модель предикторов — 24. В нашем случае в мультивариантный анализ включено 12 предикторов.

В результате процедуры пошагового исключения переменных в мультивариантную модель вошли 7 показателей, статистически значимо влияющих на риск смерти от основного заболевания: наличие/отсутствие метастатического поражения ЛУ ($p < 0,001$), наличие/отсутствие отдаленных метастазов в костях ($p = 0,007$), степень дифференцировки опухоли ($p = 0,005$), морфологический вариант ($p < 0,001$), ха-

рактер операции (радикальная/паллиативная) ($p < 0,001$), уровень гемоглобина в крови ($p = 0,023$), СОЭ ($p = 0,030$) (табл. 6).

Внутренняя валидизация полученной мультивариантной модели на 300 наборах данных подтвердила значимость влияния на СВ всех 7 показателей.

Таким образом, установлено, что неблагоприятными факторами, влияющими на риск и выживаемость пациентов IV стадии ПКР, являются: наличие метастазов в ЛУ, наличие отдаленных метастазов в костях, низкая степень дифференцировки опухоли, саркоматозный морфологический вариант опухоли, нерадикальная операция, СОЭ ≥ 40 мм/ч, уровень гемоглобина в крови < 150 г/л у мужчин и < 125 г/л у женщин.

Пациенты с наличием не более 2 неблагоприятных факторов отнесены к группе низкого риска, 3–4 неблагоприятных факторов — к группе среднего риска, более 4 неблагоприятных факторов — к группе высокого риска. В группу низкого риска вошли 134 (39,6 %)

Таблица 6. Параметры мультивариантной модели

Показатель	Параметры мультивариантной модели				
	β	SE	ОР	95 % ДИ ОР	p-уровень
N1–N2/N0	0,493	0,136	1,64	1,26–2,14	< 0,001
G ₃ /G ₁ –G ₂	0,384	0,138	1,47	1,12–1,93	0,005
Метастазы в костях/нет	0,460	0,171	1,59	1,13 – 2,21	0,007
Морфологический вариант: саркоматозный/другие	0,821	0,204	2,27	1,52–3,39	< 0,001
Паллиативная/радикальная операция	0,626	0,146	1,87	1,41–2,49	< 0,001
Гемоглобин, г/л: Женщины < 125 / ≥ 125, Мужчины < 150 / ≥ 150	0,395	0,174	1,49	1,06–2,09	0,023
СОЭ, мм/ч: ≥ 40 / < 40	0,320	0,147	1,38	1,03–1,84	0,030

пациента, медиана выживаемости составила 34,7 мес (95 % ДИ 25,8–43,9), 1-, 2- и 3-летняя выживаемость – 75,9 % (3,8 %), 60,9 % (4,4 %) и 48,6 % (4,7 %) соответственно. В группу промежуточного риска вошли 153 (45,3 %) пациента. Медиана выживаемости в данной группе составила 17,2 мес (95 % ДИ 13,1–21,8), 1-, 2- и 3-летняя выживаемость – 61,5 % (4,0 %), 38,6 % (4,2 %) и 24,6 % (4,0 %) соответственно. В группу высокого риска вошел 51 (15,1 %) пациент, медиана выживаемости составила 4,0 мес (95 % ДИ 2,7–5,2), 1-, 2- и 3-летняя выживаемость – 19,0 % (5,6 %), 9,5 % (4,5 %) и 3,2 % (3,0 %) соответственно. Различия выживаемости в 3 группах риска статистически значимы ($p < 0,0001$) (рис. 6).

Внутренняя валидизация разработанной классификации выполнена методом бутстрэп с построением 200 вариантов наборов данных, каждый из которых получен путем «случайной выборки с возвращением» из исходного набора [6, 7]. Бутстрэп-СВ в группах низкого, умеренного и высокого рисков вычислена как среднее значение выживаемостей в соответствующей группе, рассчитанных для каждого набора. Одно- и 3-летняя бутстрэп-СВ составила для группы низкого риска 75,3 % (3,8 %) и 48,0 % (4,6 %), для группы умеренного риска – 61,1 % (4,0 %) и 24,7 % (34,9 %), для группы высокого риска – 19,3 % (5,5 %) и 3,6 % (2,3 %). Медиана выживаемости – 33,3; 17,1 и 4,0 мес соответственно.

Обсуждение

ПКР относится к химиорезистентным опухолям и в настоящее время остается самым летальным заболеванием из опухолей мочеполовой системы [2]. Пятилетняя выживаемость пациентов с локализованным РП превышает 90 %, а пациентов с распространенным РП составляет менее 5 %. К моменту установления диагноза у 14,5 % пациентов диагностируются отдаленные метастазы и примерно у 50 % после радикального хирургического лечения метастазы выявляются в отдаленные сроки наблюдения. Отсутствие эффективных методов системного противоопухолевого лечения, высокая вариабельность клинического течения распространенного РП, а также низкая выживаемость пациентов обуславливают необходимость определения факторов прогноза и разработки математических моделей, позволяющих прогнозировать течение заболевания и обеспечивающих дифференцированный подход к лечению пациентов данной категории.

В 1999 г. R. Motzer провел многофакторный анализ данных 670 пациентов с диссеминированным ПКР, наблюдавшихся в онкологическом центре Memorial Sloan-Kettering (MSKCC) с 1975 по 1996 г. и выделил 5 независимых показателей, коррелирующих с выживаемостью: соматический статус по шка-

ле Карновского, время от установления диагноза до начала лечения, ЛДГ сыворотки крови, уровень скорректированного кальция и уровень гемоглобина [4]. В зависимости от количества неблагоприятных прогностических факторов пациенты были разделены на 3 прогностические группы (низкого, промежуточного и высокого риска). Медиана выживаемости в группах низкого, промежуточного и высокого риска составила 20, 10 и 4 мес соответственно, 2-летняя выживаемость – 45, 17 и 3 % соответственно.

В 2009 г. D. Heng проанализировал данные 645 пациентов с метастатическим РП из 7 клиник США и Канады, пролеченных различными таргетными препаратами [5]. Из 5 прогностических факторов, определенных в модели R. Motzer, на выживаемость пациентов статистически значимо влияли 4 (за исключением уровня ЛДГ). Кроме того, неблагоприятными факторами, статистически значимо влияющими на выживаемость, оказались повышенные уровни нейтрофилов и тромбоцитов в крови. В зависимости от числа неблагоприятных прогностических факторов пациенты также были разделены на 3 прогностические группы: группа с благоприятным прогнозом (отсутствие факторов риска, $n = 133$), в которой медиана общей выживаемости (ОВ) не была определена, 2-летняя ОВ составила 75 %; группа промежуточного риска (1–2 фактора риска, $n = 301$) с медианой ОВ 27 мес, 2-летней ОВ – 53 % и группа высокого риска (3–6 факторов риска, $n = 152$), в которой медиана составила 8,8 мес и 2-летняя ОВ – 7 %.

Европейской ассоциацией урологов модели R. Motzer и D. Heng рекомендованы к применению при первичном распространенном РП. Однако указанные прогностические модели имеют ряд недостатков и ограничений. В модели R. Motzer использованы исторические данные, относящиеся к 1975–1999 гг. За прошедшее время изменились методы диагностики и лечения, естественная продолжительность жизни в популяции, состояние окружающей среды и т.д., что ограничивает возможность применения этой модели в современных условиях. В модели D. Heng все пациенты получили лечение таргетными препаратами, следовательно, использование ее для прогноза выживаемости при других методах лечения нецелесообразно. Обе модели основаны на данных как первичных пациентов, так и пациентов с прогрессированием. На наш взгляд математическая модель, прогнозирующая выживаемость, с точки зрения методологической корректности, должна создаваться на основе данных первичных пациентов. Кроме того, основным недостатком указанных моделей является то, что они распространяются на ограниченную категорию пациентов с IV стадией и не включают неметастатические формы первичного РП. И наконец, применение прогностических моделей, разработанных для США и Ка-

нады в других регионах, в частности на постсоветском пространстве, требует их валидации, проведение которой не представляется возможным из-за наличия показателей, определение которых не является рутинной практикой в большинстве онкоурологических клиник.

В нашем исследовании разработан метод определения прогноза выживаемости первичных пациентов с IV стадией ПКР. Выявлены неблагоприятные клинические факторы, статистически значимо связанные с более низкой продолжительностью жизни пациентов с IV стадией ПКР после проведенного хирургического лечения: наличие метастазов в ЛУ, наличие отдаленных метастазов в костях, низкая степень дифференцировки опухоли, саркоматозная дифференцировка опухоли, СОЭ ≥ 40 мм/ч, уровень гемоглобина в крови < 125 г/л у женщин и < 150 г/л у мужчин, нерадикальный характер операции. Медиана выживаемости и 3-летняя выживаемость в группе низкого риска (0–2 неблагоприятных фактора) составляют соответственно 35 мес и 48,6 %; в группе умеренного риска (3–4 неблагоприятных фактора) — 17 мес и 24,6 %; в группе высокого риска — 4 мес и 3,2 %. Применение данного метода определения прогноза позволит осуществить дифференцированный подход к лечению пациентов с IV стадией ПКР.

Выводы

- На СВ пациентов с IV стадией ПКР статистически значимое влияние оказывают: наличие метастатического поражения ЛУ, наличие отдаленных метастазов в костях, степень дифференцировки опухоли, морфологический вариант, наличие боли, температура тела, характер операции (радикальная/паллиативная), уровень гемоглобина в крови, лейкоциты в крови, СОЭ, уровень креатинина в сыворотке крови, билирубин.

- В результате мультивариантного анализа установлено, что независимое неблагоприятное влияние на СВ оказывают 7 факторов: наличие метастазов в ЛУ, наличие отдаленных метастазов в костях, низкая степень дифференцировки опухоли, саркоматозная дифференцировка опухоли, уровень гемоглобина в крови < 125 г/л у женщин и < 150 г/л у мужчин, СОЭ ≥ 40 мм/ч, нерадикальный характер операции.

- Разработана многомерная математическая модель для определения принадлежности пациентов с IV стадией РП к группам риска: низкого (не более 2 неблагоприятных факторов), промежуточного (3–4 неблагоприятных фактора) и высокого (более 4 неблагоприятных факторов). Медиана выживаемости в группах низкого, среднего и высокого риска составила соответственно 34,7; 17,2 и 4,0 мес, 3-летняя СВ — 48,6; 24,6 и 3,2 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics: 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:8–31.
2. Pantuck A.J., Zisman A., Belldegrun A.S. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol 2001;166:1611–23.
3. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Злокачественные новообразования в Беларуси, 2001–2012. Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР, 2013. 373 с. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Malignant tumors in Belarus, 2001–2012. Edit. by O.G. Sukonko (In Russ.)].
4. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:2530–40.
5. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009;27(34):5794–9.
6. Mazumdar M., Glassman J. Categorizing a prognostic variable: Review of methods, codes for easy implementation and application to decision-making about cancer treatments. Stat Med 2000;19(1):113–32.
7. Tietz clinical guide to laboratory tests—4th ed. Edited by Alan H.B. Wu. 2006
8. Harrell F.E. Jr. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. NY: Springer Verlag, 2001. P. 279–281.

Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком

А.Г. Мартов^{1, 2, 3}, Д.В. Ергаков^{1, 2}, Н.А. Байков^{1, 3}, В.М. Поминальная¹, И.А. Соломатников¹

¹Отделение урологии ГБУЗ «ГКБ № 57» ДЗ г. Москвы

Россия, 105077 Москва, 11-я Парковая улица, 32;

²кафедра урологии ИПК ФМБА России

Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 9;

³кафедра эндоскопической урологии РМАПО

Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Алексей Георгиевич Мартов martovalex@mail.ru

Введение. Высокая частота рецидивов мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (РМП) диктует необходимость поисков новых методов оперативного лечения.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности удаления опухолей мочевого пузыря (МП) единым блоком (en bloc) по сравнению со стандартной трансуретральной резекцией (ТУР).

Материалы и методы. С января 2010 г. по июнь 2013 г. 292 пациентам с первичными и рецидивными опухолями МП в стадии cTa–T2 было проведено трансуретральное эндоскопическое лечение (в объеме ТУР МП) в отделении малоинвазивной урологии ГКБ № 57 г. Москвы. Большая часть этих пациентов была включена в исследование по изучению эффективности и безопасности ТУР МП единым блоком. Критериями включения в исследование были наличие первичной или рецидивной мышечно-неинвазивной опухоли МП размерами от 1 до 3 см, стадия pTa–T1, подписанное информированное согласие на участие в исследовании и готовность проходить контрольные обследования в условиях клиники в течение 1 года. Критериями исключения явились подтверждение или выявление мышечно-инвазивной опухоли, множественного поражения МП (> 3 опухолей), а также выявление опухолей, распространяющихся на мочеточник, шейку МП и простатический отдел уретры.

Первичной конечной точкой исследования считали наступление рецидива опухоли после ТУР МП. Вторичными конечными точками были частота «прикрытой» перфорации МП, гемотрансфузий, повторных цистоскопий по поводу тампонады МП, ранних повторных цистоскопий для уточнения стадии РМП и частота немедленного внутрипузырного введения химиопрепарата.

Для окончательного анализа было отобрано 106 пациентов в группе, где опухоли были удалены единым блоком (основная группа) и 133 пациента в группе, где опухоли были удалены с помощью традиционной ТУР МП (контрольная группа).

В основной группе 45 пациентам проведено удаление опухоли единым блоком с помощью монополярного J-электрода (Sand Wedge электрод), 14 — с помощью биполярного крючковидного электрода, 10 — при помощи гибридной методики (гидропрепаровка и монополярная электрохирургия с помощью водоструйного гибридного ножа — waterjet Hybridknife) и оставшимся 37 — с помощью гольмиевого лазера.

Результаты. Частота наступления рецидива в основной группе составила 10,4 % против 21,8 % в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Достоверных различий по времени операции, срокам дренирования МП и частоте осложнений не отмечено. В основной группе немедленная инстилляция химиопрепарата была возможной у 54,7 % пациентов против 24 % в контрольной группе ($p \leq 0,05$), что косвенно свидетельствует о большей безопасности en bloc ТУР МП (меньше зона резекции МП, «прикрытых» перфораций, геморрагических осложнений и др.). Ранняя повторная цистоскопия, биопсия потребовались у 9,4 % пациентов основной против 24 % пациентов контрольной группы ($p \leq 0,05$), что объясняется в основном более качественным гистологическим материалом, полученным при en bloc ТУР МП.

По данным визуальной аналоговой шкалы качество гистологических материалов, полученных в результате удаления опухоли единым блоком, составило 93 балла против 61 балла при стандартной ТУР МП.

Выводы. ТУР МП единым блоком превосходит по эффективности и безопасности стандартную ТУР МП в группе пациентов с мышечно-неинвазивным РМП и размерами опухоли 1–3 см. Гистологический материал, полученный при удалении опухоли единым блоком позволяет дать более качественное морфологическое заключение.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, неинвазивный рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция мочевого пузыря, гольмиевая резекция мочевого пузыря, лазерная резекция мочевого пузыря, эндоскопическая резекция мочевого пузыря единым блоком, техника единого блока, рецидивы рака мочевого пузыря, безопасность метода, эффективность метода

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-41-49

Transurethral en bloc resection of bladder tumors

A.G. Martov^{1,2,3}, D.V. Ergakov^{1,2}, N.A. Baykov^{1,3}, V.M. Pominalnaya¹, I.A. Solomatnikov¹

¹Department of Urology, City Clinical Hospital Fifty-Seven, Moscow Healthcare Department;
32, Eleventh Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

²Department of Urology, Institute of Postgraduate Education, Biomedical Agency of Russia;
9, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125371, Russia;

³Department of Endoscopic Urology, Russian Academy of Postgraduate Education;
2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Background. The high incidence of recurrent non-muscle-invasive bladder carcinoma (BC) necessitates searches for new surgical methods.

Objective: to comparatively evaluate the efficiency and safety of en bloc resection of bladder tumors versus transurethral resection (TUR).

Subjects and methods. In January 2010 to June 2013, a total of 292 patients with primary and recurrent bladder tumor stages, cTa-T2, underwent transurethral endoscopic treatment (as TUR) at the Unit of Minimally Invasive Urology, Moscow City Clinical Hospital Fifty-Seven. A major portion of these patients were included in the study of the efficiency and safety of en bloc TUR of bladder tumors. The criteria for study inclusion were primary or recurrent non-muscle-invasive bladder tumor measuring 1 to 3 cm, stage pTa-T1, signed informed consent to participate in the study and patients' readiness to undergo control examinations in inpatient setting for one year. The exclusion criteria were a confirmed or detected muscle-invasive tumor, multiple bladder involvement (> 3 tumors), as well as detected tumors spreading to the ureter, bladder neck, and prostatic urethra. The primary study endpoint was considered to be a recurrence of a tumor after TUR of the bladder (TURB). The secondary endpoint was the frequency of concealed bladder perforation, blood transfusions, recystoscopies for bladder tamponade, early recystoscopies to specify a BC stage, and the frequency of immediate intravesical injection of a chemical.

For final analysis, the investigators selected 106 patients in a group where tumors were removed en bloc (a study group) and 133 patients in a group where tumors were retrieved using traditional TURB (a control group).

In the study group, the tumor was removed en bloc by a monopolar J-shaped electrode (sand wedge electrode) in 45 patients, by a hook-like electrode in 14, by a hybrid procedure (hydropreparation and monopolar electrosurgery by a water-jet hybrid knife) in 10, and by holmium laser in the remaining 37 patients.

Results. The recurrence rates in the study and control groups were 10.4 and 21.8 %, respectively ($p \leq 0.05$). There were no significant differences in the time of surgery, the periods of bladder drainage, and the frequency of complications. In the study group, the immediate instillation of a chemical was possible in 54.7 % of the patients versus 24 % in the control group ($p \leq 0.05$), indirectly suggesting that en bloc TUR of the bladder was less safe (the bladder resection area, concealed perforations, hemorrhagic complications, etc. were less.). Early recystoscopy and biopsy were required in 9.4 % of the patients in the study group versus 24 % of those in the control group ($p \leq 0.05$), which is mainly attributable to more qualitative histological material obtained during en bloc TUR.

According to the visual analogue scale, the quality of the histological materials obtained by retrieving the tumor en bloc was 93 versus 61 scores during standard TUR.

Conclusion. En bloc TUR of the bladder is more effective and safer than standard TUR in the group of patients with non-muscle-invasive BC and 1–3-cm tumors. Histological material obtained by removing the tumor en bloc can provide a more qualitative morphological opinion.

Key words: bladder cancer; in situ bladder cancer; noninvasive bladder cancer; transurethral resection of the bladder; holmium resection of the bladder; laser resection of the bladder; en bloc endoscopic resection of the bladder; en bloc techniques; recurrent bladder cancer; safety of method; efficiency of method

Введение

Проблема лечения рака мочевого пузыря (РМП) весьма актуальна в урологии, что связано с высокой заболеваемостью, трудностями в определении оптимальной тактики лечения, необходимостью длительного выполнения регулярных стационарных контрольных обследований, высокой частотой рецидивирования и прогрессирования. Для выделения групп пациентов, нуждающихся в более пристальном наблюдении, разработаны критерии риска и прогрессирования РМП, которые могут быть оценены количественно с использованием калькуляторов риска рецидива и прогрессии опухоли. Несмотря на наличие четких рекомендаций по лечению пациентов с РМП считается также, что частота рецидива заболевания зависит от качества выполненной первичной хирургической операции [1].

Классическая трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря (МП), выполняемая в монополярном и биполярном варианте, — одна из наиболее распространенных операций во всех урологических стацио-

нарах. Ее техника, несмотря на многочисленные усовершенствования, принципиально мало изменилась со времен внедрения в практику.

Наиболее распространенным диагностическим недостатком классической ТУР МП является нередкое отсутствие в биопсийном материале мышечного слоя — без него патоморфолог не может достоверно определить стадию Т. Другой принципиальный недостаток — выраженное термическое повреждение гистологического материала и в связи с этим невысокое его качество, что вызывает трудности у патоморфологов в установлении гистологической принадлежности опухолевых клеток, нередко требует повторных консультаций и проведения дополнительных дорогостоящих иммуногистохимических исследований.

К терапевтическим недостаткам ТУР МП относятся высокая вероятность перфорации МП при удалении основания опухоли или в результате стимуляции запирающего нерва, вероятность развития кровотечения, травмы устья мочеточника, которые могут по-

требовать проведения дополнительных последующих оперативных вмешательств.

Однако наиболее существенными являются онкологические недостатки классической ТУР МП: фрагментарная резекция опухоли, а не удаление ее единым блоком; возможность отсева опухолевых клеток в паравезикальное пространство при перфорации МП, а также потенциальная возможность распространения (имплантации) опухолевых клеток по другим стенкам МП.

С целью исправления вышеуказанных недостатков классической ТУР МП были разработаны эндоскопические методики удаления опухоли единым блоком (*en bloc*) с помощью специальной петли или крючковидного электрода, однако в связи с несовершенством эндоскопического оборудования и недостатками монополярной электрохирургии данные методы не получили повсеместного распространения [2]. В то же время получаемые гистологические материалы и качественные патоморфологические заключения свидетельствовали о высоких клинических возможностях метода. Усовершенствование генераторов для монополярной и биполярной электрохирургии, появление вапоризирующих электродов и универсального гольмиевого лазера, внедрение в клиническую практику водоструйной диссекции тканей и др. возродило клинический интерес к данной проблеме на совершенно ином уровне. Не вызывает сомнений «онкологическая перспективность» операции. Однако до настоящего времени не изучены клинические возможности метода, отсутствуют четкие показания и противопоказания для его использования, не известно влияние метода на частоту рецидивов опухоли в месте резекции. Остаются открытыми и многие другие вопросы: какой размер опухоли можно удалять единым блоком, возможно ли проведение внутривезикулярной инстилляции химиопрепарата сразу же после удаления опухоли единым блоком (так называемая немедленная инстилляция химиопрепарата), на какой срок дренировать МП после операции и др.

Цель работы — изучение эффективности и безопасности ТУР МП единым блоком.

Материалы и методы

В период с января 2010 г. по июнь 2013 г. 292 пациентам с первичными и рецидивными опухолями МП в стадии cTa–T2 было проведено трансуретральное эндоскопическое лечение (в объеме ТУР МП) в отделении малоинвазивной урологии ГКБ № 57 г. Москвы. Большая часть этих пациентов была включена в исследование по изучению эффективности и безопасности ТУР МП единым блоком.

Критериями включения в исследование были: наличие первичной или рецидивной мышечно-неинвазивной опухоли МП, размерами от 1 до 3 см, стадии

pTa–T1, подписанное информированное согласие для участия в исследовании и готовность проходить контрольные обследования в условиях клиники в течение 1 года.

Критериями исключения явились подтверждение или выявление мышечно-инвазивной опухоли, множественного поражения МП (> 3 опухолей), а также выявление опухолей, распространяющихся на мочеточник, шейку МП и простатический отдел уретры.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Первичной конечной точкой исследования считали наступление рецидива опухоли после ТУР МП. Вторичными конечными точками являлись частота «прикрытой» перфорации МП (резекция МП вместе с мышечным слоем до паравезикальной клетчатки, требующая более длительного дренирования), частота гемотрансфузий, частота повторных цистоскопий по поводу тампонады МП, частота ранних повторных цистоскопий для уточнения стадии РМП, частота немедленного внутривезикулярного введения химиопрепарата (введение химиопрепарата в течение 24 ч после операции).

Для окончательного анализа было отобрано 106 пациентов (основная группа), у которых опухоли были удалены единым блоком, и 133 пациента (контрольная группа), у которых опухоли были удалены с помощью традиционной ТУР МП.

Дополнительно к вышеуказанным показателям нами проводилась оценка качества полученного гистологического материала путем опроса патоморфологов с помощью аналоговой шкалы, где за 0 принималось плохое качество гистологического материала и за 100 — высокое его качество.

Все операции выполнялись врачами-урологами, имеющими достаточный опыт выполнения эндоурологических операций (более 200 ТУР МП).

Традиционная ТУР МП выполнена 133 пациентам с помощью резектоскопа с постоянным промыванием, у 35 из них использовалось биполярное оборудование в связи с наличием у пациентов электрокардиостимулятора или металлоимплантатов.

Из 106 пациентов основной группы у 45 пациентов опухоли удаляли с помощью монополярного J-электрода (Sand Wedge), у 14 — с помощью биполярного крючковидного электрода, у 10 — с применением гибридной методики (гидропрепаровка и монополярная электрохирургия с помощью водоструйного гибридного ножа — Waterjet Hybridknife) и у оставшихся 37 — с помощью гольмиевого лазера.

У 17 пациентов лазерное удаление опухолей единым блоком выполнялось с помощью фиброцистоскопа в связи с наличием у них анкилоза тазобедренных суставов. Во всех остальных случаях применялся резектоскоп с постоянным промыванием и различными вставками или лазерный цистоскоп с постоянным промыванием.

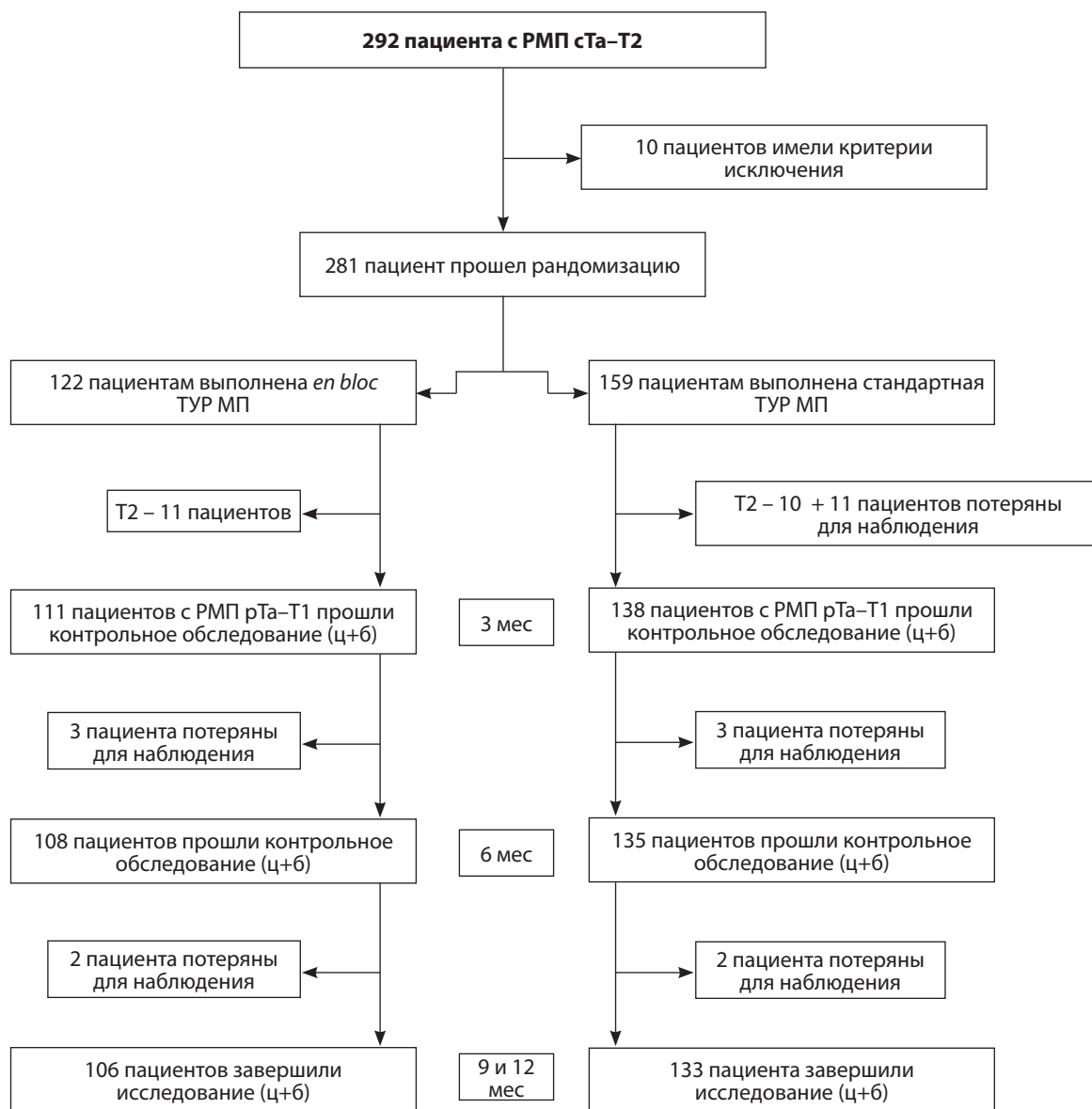


Рис. 1. Дизайн исследования, включая рандомизацию, лечение и наблюдение пациентов; (ц+б) – цистоскопия с биопсией

Техника TUR МП единым блоком. Операция проводится в литотомическом положении больного обычно под внутривенным наркозом с применением миорелаксантов короткого действия (при работе на боковых стенках МП).

1. Первоначально с помощью фиброцистоскопа или ригидного эндоскопа тщательно по секторам осматривали полость МП с применением фотодинамической (PDD), узкоспектральной (NBI) или компьютерной виртуальной хромоэндоскопии (SPIES) [3, 4].

2. После обнаружения опухоли, отступив от ее основания на 0,5–1 см, с помощью монополярного (биполярного) крючковидного электрода или лазерного волновода с торцевым прижиганием вокруг опухоли рассекали слизистую оболочку МП, подслизи-

стый и мышечный слои с одновременной коагуляцией кровоточащих сосудов. Опухоль резецировали по кругу вместе с основанием и единым блоком отделяли ее от стенки МП (рис. 2).

На начальном этапе водоструйной резекции с помощью точечной монополярной коагуляции специальным гибким полым электродом (гибридным ножом) вокруг основания опухоли намечали границы резекции. Затем через тот же электрод под основание опухоли нагнетали жидкость, приподнимающую ее над слизистой оболочкой МП, и тем же инструментом резецировали ее вместе с основанием (рис. 3).

3. Далее опухоль единым блоком удаляли через тубус инструмента наружу путем активной аспирации или с помощью различных захватов (корзинки, лито-

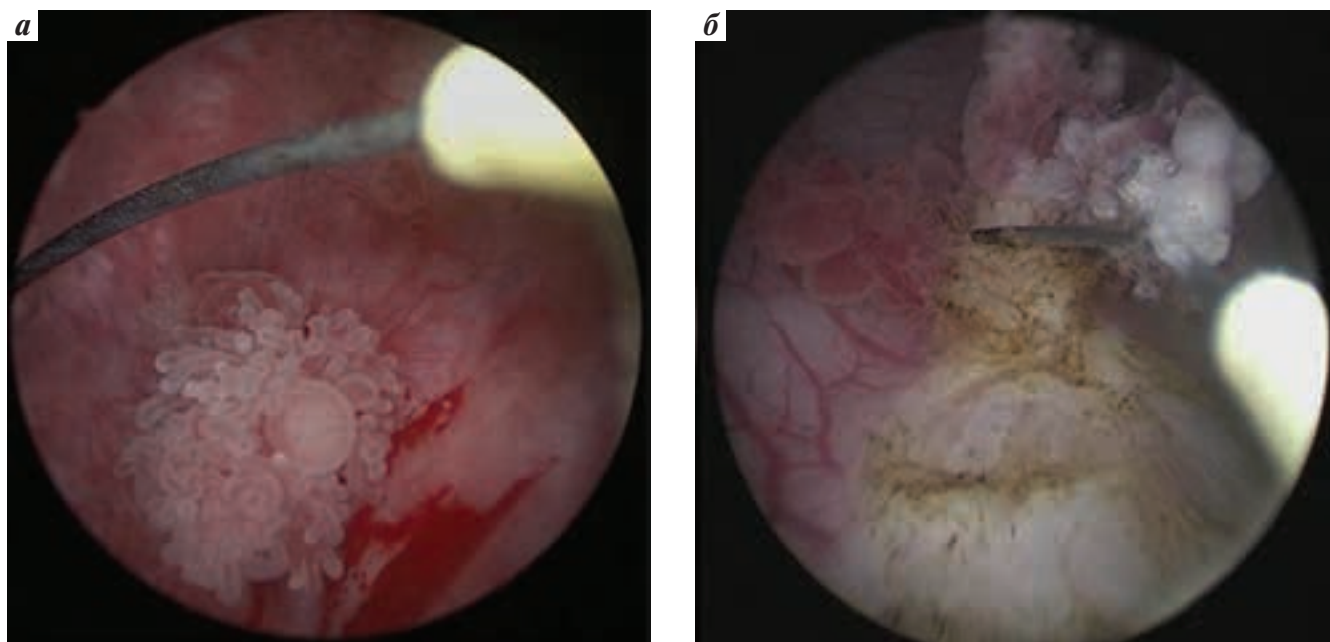


Рис. 2. Эндоскопическая картина опухоли МП (а) и ее удаления единым блоком с помощью крючковидного Sand Wedge электрода (б)

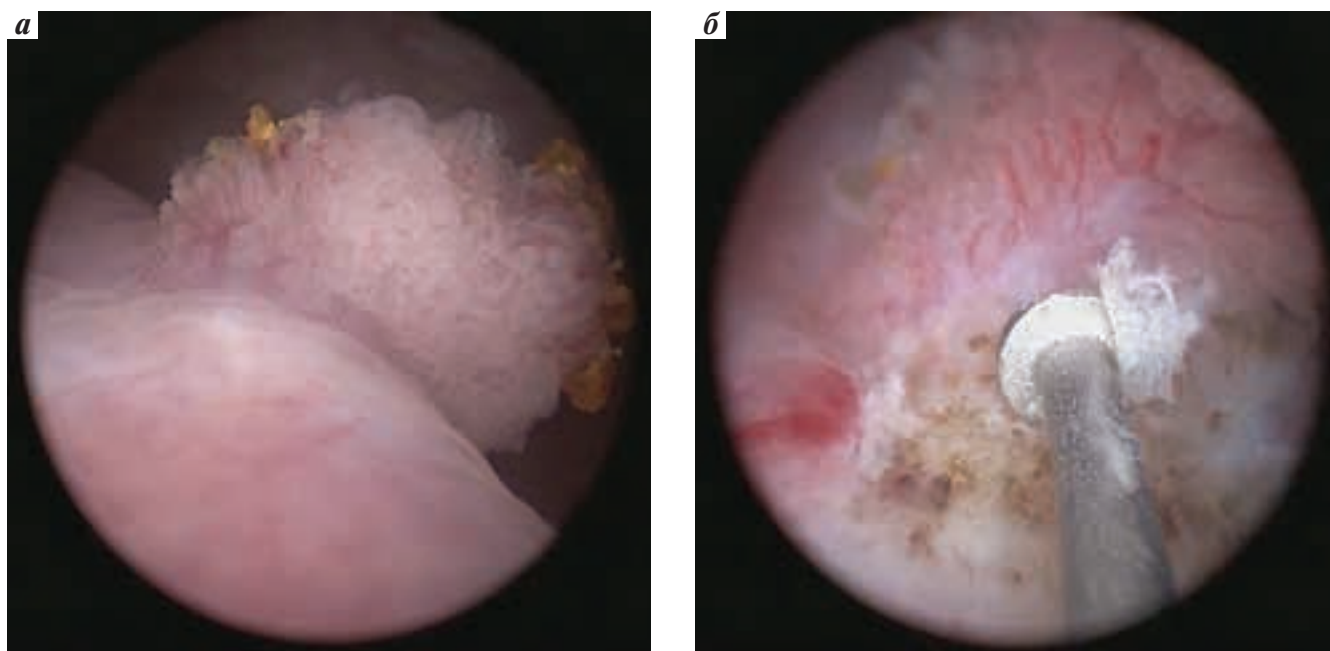


Рис. 3. Эндоскопическая картина опухоли МП (а) и ее удаления единым блоком с помощью гибридного ножа (б)

экстракторы и др.). В ряде случаев (при больших размерах опухоли) ее приходилось разделять на несколько фрагментов в полости МП. Для этого использовали обычную резектоскопию.

Каждая хирургическая методика была оценена с помощью следующих критериев: время операции, сроки дренирования МП, возможность послеоперационного введения химиопрепарата, частота развития осложнений.

Рандомизация и статистический анализ. Рандомизация пациентов проводилась на основании оцен-

ки их соответствия критериям включения, отсутствия у них критериев исключения и их готовности проходить контрольные обследования в клинике. Слепой метод не применялся. Для оценки статистической достоверности использовался критерий Фишера.

Результаты

Всем пациентам проводилась ТУР МП. В основной группе пациентов ($n = 106$) эндоскопическое удаление опухоли выполнено единым блоком, в контрольной

Таблица 1. Распределение опухолей и их характеристики

Характеристика опухоли	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Характер роста		
Солитарный	64 (60)	85 (64)
Мультифокальный (макс. 3)	42 (40)	48 (36)
Размер экзофитной части опухоли в наибольшем измерении		
1,0–1,9 см	51 (48)	63 (47)
2,0–3,0 см	55 (52)	70 (53)
Локализация опухоли		
Дно	36 (34)	33 (25)
Боковая стенка	42 (40)	69 (52)
Передняя стенка	22 (20)	19 (14)
Треугольник Льюто	6 (6)	12 (11)
Степень дифференцировки G (WHO 2004)		
G ₁ (low grade)	78 (73)	102 (77)
G ₂ –G ₃ (high grade)	28 (27)	31 (23)

Таблица 2. Результаты лечения пациентов обеих групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Больные с рецидивами за 12 мес наблюдения, n (%)	11 (10,4)	29 (21,8) *
Среднее время операции (мин., макс.), мин	25 (12, 45)	22 (17, 40)
Сроки дренирования МП, ч	30	36
Тампонада МП, экстренная цистоскопия, n (%)	1 (0,9)	3 (2,3)
Гемотрансфузия, n (%)	0	0
«Прикрытая» перфорация МП, n (%)	12 (11,3)	18 (13,5)
Немедленное введение химиопрепарата, n (%)	58 (54,7)	32 (24) *
Ранняя повторная цистоскопия, биопсия МП, n (%)	10 (9,4)	32 (24) *

* $p \leq 0,05$.

группе ($n = 133$) проведена традиционная монополярная или биполярная ТУР МП. Спустя 3, 6, 9 и 12 мес пациентам были проведены контрольные обследования с выполнением цистоскопии и биопсии МП под фотодинамическим, узкоспектрным или хромоэндоскопическим контролем. Сравнительная характеристика новообразований, выявленных у пациентов обеих групп, и результаты их лечения представлены в табл. 1 и 2.



Рис. 4. Данные по визуальной аналоговой шкале на основании отзывов патоморфологов

Следующая часть нашего исследования включала опрос морфологов, которые проводили гистологическое исследование полученных препаратов. Основными критериями хорошего качества препаратов являлись возможность указать гистологическую структуру опухоли и степень дифференцировки опухолевых клеток, наличие мышечного слоя в препарате. При исследовании препаратов, удаленных единым блоком, дополнительно возможно было судить о наличии опухолевых клеток по краю удаленного препарата (положительный хирургический край). Данные по визуальной аналоговой шкале приведены на рис. 4.

Завершающей частью работы явился анализ частоты развития рецидивов РМП в зависимости от характеристик первичной опухоли: солитарного или мультифокального поражения МП, размеров и локализации опухоли, степени дифференцировки опухолевых клеток. В табл. 3 приведен анализ частоты развития рецидивов в основной и контрольной группах в зависимости от вышеуказанных показателей за 12 мес наблюдения.

Через 3 мес после ТУР МП в основной группе был выявлен рецидив у 1 больного, в контрольной — у 9, через 6 мес — у 9 больных в основной и у 17 в контрольной группе, через 9 и 12 мес — у 1 пациента в основной и у 3 в контрольной группе.

Следует обратить внимание на то, что ни у одного пациента за время наблюдения повторных рецидивов не было.

Обсуждение результатов

ТУР МП является методом выбора в установлении диагноза и ведущим оперативным методом лечения мышечно-неинвазивного РМП. В данной работе проведено рандомизированное проспективное исследование по сравнению эффективности и безопасности ТУР МП единым блоком по сравнению с традиционной ТУР МП. В исследование включали пациентов с экзофитным характером роста опухоли, имеющих стадию

Таблица 3. Частота рецидивов РМП за 12 мес наблюдения после первичной ТУР МП в основной ($n = 11$) и контрольной ($n = 29$) группах в зависимости от характеристик первичной опухоли

Характеристика опухоли	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Характер роста		
Солидарный	3 (27,2)	11 (37,9)
Мультифокальный (макс. 3)	8 (72,7)	18 (62,1)
Размер экзофитной части опухоли в наибольшем измерении		
1,0–1,9 см	2 (18,2)	9 (31)
2,0–3,0 см	9 (81,8)	20 (69)
Локализация опухоли		
Дно	4 (36,4)	11 (37,9)
Боковая стенка	3 (27,2)	13 (44,8)
Передняя стенка	4 (36,4)	3 (10,3) *
Треугольник Льюто	0	2 (6,9)
Локализация рецидива		
В месте резекции	0	3 (10,3) *
Другая локализация	11 (100)	26 (89,7)
Степень дифференцировки G (WHO 2004)		
G ₁ (low grade)	1 (9)	6 (20,7)
G ₂ –G ₃ (high grade)	10 (91)	23 (79,3)

* $p \leq 0,05$.

не выше pT1 и размерами опухоли от 1 до 3 см. Пациентов с меньшими размерами опухоли не включали в исследование из-за нивелирования преимуществ *en bloc* ТУР МП – подобные опухоли легко удаляются с помощью петли одним срезом. Пациенты с опухолями размером > 3 см также не включались в исследование, так как для удаления опухоли из МП требовалось ее разделение на несколько частей и нарушался принцип удаления образования единым блоком.

Данные, приведенные в табл. 1, говорят о сбалансированности обеих групп, что делает возможным проведение корректного сравнения эффективности и безопасности обеих методов.

В табл. 2 приведены результаты изучения эффективности и безопасности обоих методов. В течение 1 года наблюдения количество рецидивов РМП в основной группе статистически достоверно отличалось от такового в контрольной группе (10,4 % против 21,8 %, $p \leq 0,05$). Необходимо правильно интерпретировать результаты и учитывать тот факт, что они получены из выборочной популяции пациентов с мышечно-неинвазивным РМП (размеры опухолей 1–3 см, только экзофитные опухоли количеством не более 3,

отсутствие рака *in situ* и др.), которым в большем количестве наблюдений удалось провести адьювантное лечение (54,7 % против 24 %, $p \leq 0,05$).

Время операции по удалению опухоли оказалось практически одинаковым и зависело от размеров опухоли, их количества и источника энергии, используемого для удаления опухоли (водоструйная резекция занимала больше времени, чем гольмиевая, последняя, в свою очередь, больше, чем электрохирургическая). Сроки дренирования МП статистически достоверно не различались в обеих группах и составили 30 ч и 36 ч соответственно.

Согласно данным исследований, проведенным EORTC, частота рецидива РМП через 3 мес для пациентов с одиночной опухолью pTa–T1 составляет от 3,4 до 20,6 % после первичной ТУР МП без немедленной адьювантной инстиляции химиопрепарата. Если инстиляция проведена, показатель рецидива снижается до 0–15 % [5]. В свете этих данных проведение немедленной инстиляции химиопрепарата в течение 24 ч после эндоскопического удаления опухоли является важным критерием онкологической эффективности метода [6]. В то же время, исходя из собственного опыта, мы избегаем «немедленной» внутримышечной химиотерапии при обширных и глубоких резекциях МП, опасаясь его последующего сморщивания из-за агрессивного воздействия химиопрепарата. В основной группе немедленная инстиляция митомицина проведена у 54,7 % пациентов против 24 % в контрольной группе, что с онкологической точки зрения делает метод более эффективным. Подобные расхождения, по нашему мнению, обусловлены большей безопасностью *en bloc* ТУР МП (меньше зона резекции МП, «прикрытых» перфораций, геморрагических осложнений и др.).

Следующим важным отличием трансуретрального удаления опухолей МП единым блоком является значительно лучшее качество полученного гистологического материала (рис. 5). Согласно данным опроса морфологов качественная оценка препаратов была выше в основной группе по сравнению с контрольной (93 балла против 61 балла, $p \leq 0,05$). Косвенным показателем качества гистологических материалов может также считаться количество необходимых ранних повторных цистоскопий, выполненных в том числе и по поводу отсутствия мышечного слоя в гистологическом заключении. Количество ранних повторных цистоскопий, биопсий МП в основной группе было статистически достоверно ниже, чем в контрольной (9,4 % против 24 %, $p \leq 0,05$). В основной группе ни у одного пациента не было выявлено положительного хирургического края. К гистологическим препаратам, полученным в результате стандартной ТУР МП, данная характеристика обычно не свойственна.

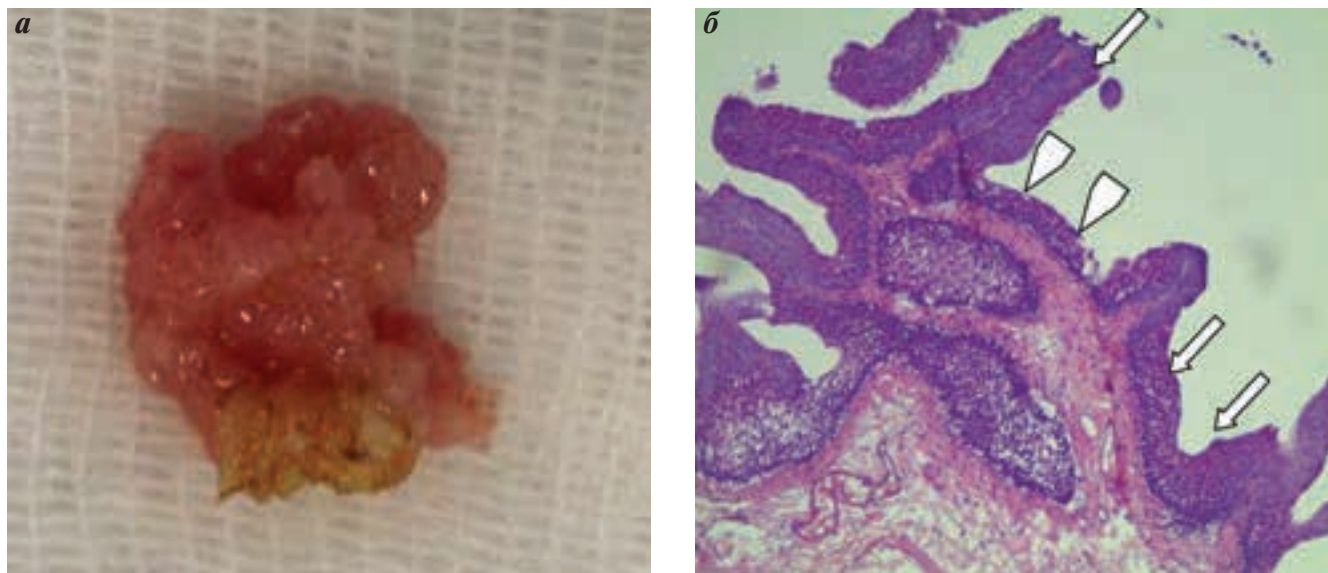


Рис. 5. Пациентка Б., 54 лет, Диагноз: папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени, без инвазии: а — макропрепарат опухоли, удаленной единым блоком; б — область перехода карциномы (обычная стрелка) в неизмененную (фигурная стрелка) слизистую оболочку (окраска гематоксилином-эозином, $\times 10$)

Анализ частоты рецидивов РМП за 12 мес наблюдения в зависимости от характеристик первичной опухоли показывает, что основные закономерности рецидивирования РМП одинаковы для обеих групп. Согласно данным большинства международных исследований локализация опухоли сильно не влияет на частоту рецидивирования (хотя в нашем исследовании мы получили заметно меньшее количество рецидивов в треугольнике Льео в обеих группах), в то время как характер роста, размер опухоли и их количество, а также степень дифференцировки опухолевых клеток являются основными прогностическими факторами рецидивирования РМП.

При сравнении количества рецидивов РМП в зависимости от локализации в группе стандартной ТУР МП их расположение на передней стенке МП оказалось значимо меньшим, чем в группе *en bloc*-резекции (10,3 % против 36,4 %, $p \leq 0,05$). По-видимому это связано с техническими трудностями и неудобством *en bloc*-резекции при данной локализации новообразования.

В целом локализация опухоли, по нашему мнению, достаточно серьезный фактор, определяющий целесообразность выполнения *en bloc* ТУР МП. Определенные технические трудности и неудобства всегда возникают при применении подобной техники для удаления опухолей, расположенных на вершущке и передней стенке МП или в его шейке. Расположение опухоли в области устья мочеточника делает ее удаление единым блоком весьма опасным в плане травмы и последующего развития стриктуры или облитерации устья мочеточника. Опасность электротравмы устья мочеточника существует и при традиционной ТУР

МП в данной зоне. Дискуссии о том, катетеризировать мочеточник или нет после удаления опухоли из этой зоны, ведутся до сих пор. Мы обычно катетеризируем мочеточник, но все же считаем необходимым проведение дополнительных исследований, посвященных этому вопросу.

Следует отметить, что в группе *en bloc* ТУР МП за 12 мес наблюдения мы не выявили ни одного рецидива в зоне первичной резекции, в то время как в контрольной группе рецидив опухоли в зоне первичной операции был у 10,3 % больных. Данное обстоятельство может служить косвенным доказательством лучшей онкохирургической эффективности метода *en bloc*.

При размерах опухоли < 1 см их удаление единым блоком с помощью «торцевых» источников энергии (крючковидный электрод, лазер и гибридный нож) считаем не совсем оправданным — подобные опухоли достаточно просто целиком могут быть удалены обычной петлей, что гораздо удобнее. Также неоправданным считаем *en bloc*-резекцию при размере опухоли > 3 см, даже имеющую неширокое основание. Удаление такой опухоли из МП затруднено и требует ее разделения на несколько частей, что снижает диагностическую ценность метода и создает дополнительную опасность диссеминации опухолевых клеток, а также перфорации МП.

В данной работе мы не проводили сравнения эффективности удаления опухолей единым блоком с помощью различных источников энергии — для корректного сравнения нужны дальнейшие исследования. В доступной литературе также подобных работ пока нет. Однако есть ряд работ, сравнивающих варианты

en bloc-резекции со стандартной ТУР МП. Так, S. Xishuang и соавт. сравнивали эффективность и безопасность стандартной монополярной ТУР МП, гольмиевой резекции и плазмакинетической (биполярной) ТУР МП в группе из 173 пациентов с первичными опухолями МП [7]. Авторами было показано снижение сроков госпитализации, катетеризации и частоты осложнений в группе лазерной резекции (только она была выполнена по методике *en bloc*), однако не было выявлено различий в частоте развития рецидивов РМП. Также авторами было отмечено лучшее качество гистологического материала при его удалении единым блоком.

В последнее время появились сведения о возможности выполнения *en bloc* ТУР МП с помощью тулиевого лазера. Первые работы с участием небольшого числа пациентов показали, что метод сочетает в себе безопасность гольмиевой резекции и быстроту удаления тканей, присущую монополярной электрохирургии [8]. Мы не имеем опыта работы с тулиевым лазером, но на основании собственного опыта *en bloc* ТУР МП с помощью других инструментов (монополярный и биполярный крючковидные электроды, лазерный гольмиевый волновод, водоструйный гибридный электрод) можем дать ряд практических рекомендаций, полезных для ее освоения.

- Наиболее быстро и комфортно с технических позиций выполнять *en bloc* ТУР МП с помощью электрохирургических крючковидных электродов. Этому способствуют качественная эндоскопическая картина, обеспеченная резектоскопом с постоянным промыванием: знакомый и удобный инструментарий, быстрое рассечение тканей и надежная коагуляция сосудов, а также узнаваемость рассекаемых слоев. В то же время это наиболее опасный способ операции — стиму-

ляция запирающего нерва, легкость перфорации стенки МП и проч. заставляют относиться к ней с особой осторожностью.

- Лазерная резекция гораздо безопаснее (глубина воздействия всего 0,4 мм, нет опасности стимуляции запирающего нерва), но более продолжительна и менее технически комфортна для хирурга. Для большей управляемости диаметр лазерного волокна должен практически совпадать с диаметром рабочего канала эндоскопа, что нередко требует дополнительных приспособлений.

- Водоструйная резекция с помощью гибридного ножа — самая безопасная, но и самая техноёмкая методика. Нагнетание жидкости под основание опухоли приподнимает ее вместе со слизистой оболочкой МП, что предотвращает перфорацию стенки МП при ее последующей резекции единым блоком. Однако это не совсем правильно с позиций онкологии — мы не получаем подлежащего мышечного слоя, поэтому в обязательном порядке должны выполнить биопсию основания опухоли вместе с мышечным слоем. Полагаем, что водоструйная резекция будет предпочтительна у лиц с высоким риском перфорации, например у пожилых женщин с небольшой массой тела при локализации опухоли на боковой стенке и др.

Заключение

Трансуретральное удаление опухолей МП единым блоком является эффективной операцией в диагностике и лечении экзофитных опухолей МП размером от 1 до 3 см и позволяет статистически достоверно снизить частоту рецидивов РМП. Дальнейшее изучение этой методики позволит определить ее место в лечении РМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grasso M. Bladder cancer: a major public health issue. *Eur Urol Suppl* 2008;7:510–15.
2. Saito S. Transurethral *en bloc* resection of bladder tumors. *J Urol* 2001;166:2148–50.
3. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С. Рецидивирование мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря: возможные эндоскопические пути решения проблемы. *Онкоурология* 2010;1:6–14. [Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S. Recurrent non-muscle invasive bladder cancer: possible endoscopic modes to solve the problem. *Onkourologiya = Oncourology* 2010;1:6–14 (In Russ.)].
4. Мартов А.Г., Андронов А.С., Ергаков Д.В., Дутов С.В. NBI и SPIES диагностика папиллярных опухолей верхних мочевых путей. 1 Интернациональный и 4 Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям. Батуми, 2014. С. 104–106 [Martov A.G., Andronov A.S., Ergakov D.V., Dutov S.V. NBI and SPIES diagnosis of papillary tumors of the upper urinary tract. 1 International and IV Russian Congress on endourology and new technologies. Batumi, 2014. P.104–106 (In Russ.)].
5. Brausi M., Collette L., Kurth K. et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41:523–31.
6. Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta-T1 bladder cancer: A meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186–90.
7. Xishuang S., Deyong Y, Xiangyu C. et al. Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic, and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer. *J Endourol* 2010;24(1):69–73.
8. Muto G., Collura D., Giacobbe A. et al. Thulium: yttrium-aluminum-garnet laser for *en bloc* resection of bladder cancer: clinical and histopathologic advantages. *Urology* 2014;83(4):851–5.

Опыт применения баллонных дилатаций доброкачественных стриктур зоны уретеронеоцистоанастомоза у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии

А.Д. Белов¹, Е.А. Белова¹, Д.А. Тимофеев¹, А.А. Поликарпов¹, Е.Г. Шачинов¹,
М.И. Школьник¹, И.А. Шумский¹, М.В. Харитонов²

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;

Россия, 197 758 Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70;

²СПб ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района»;

Россия, 196 247 Санкт-Петербург, Новоизмайловский проспект, 77

Контакты: Елена Александровна Белова agirka@yandex.ru

Введение. В России ежегодно регистрируется 12 700 новых случаев рака мочевого пузыря (РМП), треть из них имеет инвазивные формы.

Цель исследования — оценка первых результатов использования баллонных методик в лечении стриктур уретеронеоцистоанастомоза у больных РМП после цистэктомий.

Материалы и методы. С 2006 по 2013 г. в ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ по поводу РМП получили лечение 746 больных, из них цистэктомия выполнена 69 (9,2 %) пациентам. У всех 69 пациентов предоперационно были диагностированы местно-распространенные формы заболевания. Уротелиальная карцинома была выявлена у 66 из 69 больных, у 3 больных — плоскоклеточный рак. У 7 пациентов РМП сочетался с другими опухолями.

Ранние послеоперационные осложнения отмечены у 49 (71 %) пациентов, поздние послеоперационные осложнения — у 14 (20,3 %). Стриктуры уретеронеоцистоанастомоза выявлены у 6 больных, всем им в качестве лечения использовали баллонную дилатацию области уретеронеоцистоанастомоза.

Результаты. Баллонная дилатация стриктур уретеронеоцистоанастомоза была успешной у всех 6 больных. Послеоперационный период протекал без осложнений во всех случаях. Стриктуры были устранены во всех случаях, прогрессирования гидронефроза не отмечено при сроках наблюдения от 6 до 36 мес.

Выводы. По мере накопления результатов баллонных дилатаций, выполненных большему числу пациентов, можно будет рекомендовать ее в качестве малоинвазивного метода лечения стриктур уретеронеоцистоанастомоза у больных РМП после цистэктомии.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, стриктура уретеронеоцистоанастомоза, деривация мочи, малоинвазивный метод, баллонная дилатация, баллон-катетер, послеоперационные осложнения, чрескожная нефростомия, антеградная реканализация, симптом талии

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-50-54

Experience with balloon dilations of benign ureteroneocystoanastomotic strictures in patients with bladder cancer after radical cystectomy

A.D. Belov¹, E.A. Belova¹, D.A. Timofeyev¹, A.A. Polikarpov¹, E.G. Shachinov¹, M.I. Shkolnik¹, I.A. Shumsky¹, M.V. Kharitonov²

¹Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation;
70, Leningradskaya St., Saint Petersburg 197 758, Russia

²Oncology Dispensary of the Moskovsky District; 77, Novoizmailovsky Prospect, Saint Petersburg 196 247, Russia

Background. Russia annually notifies 12,700 new bladder cancer (BC) cases; one third of them have invasive forms.

Objective: to assess the first results of using balloon procedures to treat ureteroneocystoanastomotic strictures in patients with BC after cystectomies.

Subjects and methods. In 2006 to 2013, the Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, treated 746 patients, including 69 (9.2 %) patients who were treated by cystectomy for BC. All the 69 patients were preoperatively diagnosed as having locally advanced BC. Urothelial carcinoma was detected in 66 of the 69 patients; 3 patients had squamous cell carcinoma. BC was concurrent with other tumors in 7 patients.

Early postoperative complications were noted in 49 (71 %) patients; late postoperative ones were seen in 14 (20.3 %). Ureteroneocystoanastomotic strictures were found in 6 patients; they were all treated using balloon dilation of an ureteroneocystoanastomotic area.

Results. Balloon dilation of ureteroneocystoanastomotic strictures was successful in all the 6 patients. The postoperative period was uncomplicated in all the cases. The strictures were removed in all the cases; no hydronephrosis progression was observed during 6–36-month follow-up periods.

Conclusion. As the results of balloon dilation carried out in a larger number of patients accumulate, this may be recommended as a minimally invasive treatment option for ureteroneocystoanastomotic strictures in BC patients after cystectomy.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, ureteroneocystoanastomotic stricture, urinary derivation, minimally invasive method, balloon dilation, balloon catheter, postoperative complications, percutaneous nephrostomy, antegrade recanalization, synton waist

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является одной из наиболее распространенных в мире опухолей мочеполового тракта. В 2012 г. в США было зарегистрировано 73 510 новых случаев РМП, что составило 9 % от всех злокачественных новообразований [1]. В России ежегодно регистрируется 12 700 новых случаев РМП, треть из них имеет инвазивные формы. Кроме того, при первом обращении у 11,6–15,6 % пациентов обнаруживают местно-распространенные и метастатические формы [2, 3]. Для пациентов, страдающих РМП в возрасте до 70 лет, неотягощенных соматической патологией, методом выбора остается хирургическое лечение в объеме радикальной цистэктомии (РЦЭ). Кроме того, РЦЭ показана при наличии множественных и рецидивных опухолей, а также в случае неэффективности проведения комбинированных методов лечения или наличия рецидива заболевания на фоне консервативной терапии [4].

Формирование уретеронеоцистоанастомоза — важный этап этой операции, характеризующейся сложным послеоперационным периодом, значительным процентом ранних и поздних осложнений. К последним относятся стриктуры уретеронеоцистоанастомоза, частота которых, по данным разных авторов, варьирует от 1 до 9,3 % [5, 6].

Главная задача в лечении любых стриктур мочеточников заключается в восстановлении уродинамики, а выбор метода коррекции в основном зависит от степени ее нарушений. В ряде случаев до проведения хирургических вмешательств с целью их дренирования требуется выполнять нефростомию.

В лечении стриктур мочеточников наиболее часто используется хирургический метод (открытая, лапароскопическая или эндоскопическая операция). Данные методики также используют и у пациентов после трансплантации почки, у которых частота развития стриктур мочеточников составляет 3 % [7]. В последние годы стали использовать другие малоинвазивные эндоуретральные методы лечения стриктур различных отделов мочеточника (дилатационные методики с использованием баллонов-катетеров). Их успешно применяли при стриктурах пиелоуретерального соустья, тазового и интрамурального отдела мочеточника, вследствие врожденных аномалий развития, а также туберкулеза мочеточника [5, 8].

В конце прошлого века зарубежными авторами было опубликовано несколько работ, посвященных лечению стриктур мочеточниково-кишечного анастомоза у небольшого числа больных после цистэктомии с отведением мочи по Bricker с использованием эндопротезов. Эндопротезирование выполнялось вследствие безуспешности предшествующих баллонных дилатаций зоны анастомоза [9–11].

Возможности малоинвазивных способов лечения стриктур уретеронеоцистоанастомоза у больных, перенесших цистэктомию по поводу РМП, недостаточно освещены в отечественной и зарубежной литературе, и изучение этой проблемы представляется интересным.

Цель исследования — оценка эффективности использования баллонных методик в лечении стриктур уретеронеоцистоанастомоза у больных РМП после цистэктомии.

Материалы и методы

В период с 2006 по 2013 г. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) по поводу РМП получили лечение 746 больных. Из них 69 (9,2 %) пациентам (59 (85,5 %) мужчин и 10 (14,5 %) женщин) выполнили цистэктомию. Средний возраст больных составил $62,3 \pm 1,4$ года.

У всех 69 пациентов предоперационно были диагностированы местно-распространенные формы заболевания. После операции категория Т изменилась: Т1 выявлена у 7 (10,2 %), Т2 — у 23 (33,3 %), Т3а–Т3б — у 15 (21,7 %), Т4а–Т4б — у 24 (34,8 %) пациентов. Категория N+ подтвердилась только у 9 больных.

Уротелиальная карцинома была выявлена у 66 из 69 больных, у 3 больных — плоскоклеточный рак. У 7 больных РМП сочетался с раком предстательной железы, у 1 — с раком лоханки.

Предоперационное обследование больных проводилось по стандартному алгоритму (внутривенная урография, ренография, остеосцинтиграфия, фиброгастроскопия, ирригоскопия, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости и малого таза).

Обструкция мочевых путей до операции в виде одно- или двустороннего уретерогидронефроза наблюдалась у 34 (49,3 %) пациентов. У 9 из них до операции потребовалось выполнение чрескожной нефростомии (у 8 пациентов — с одной и у 1 больного — с двух сторон).

Таблица 1. Методы деривации мочи у больных РМП, перенесших цистэктомию

Метод	Число пациентов	
	n	%
По Bricker	34	49,3
Сигморезервуар	28	40,6
Mainz-Pouch II	5	7,2
Уретерокутанеостомия	2	2,9
<i>Всего</i>	<i>69</i>	<i>100</i>

Таблица 2. Послеоперационные осложнения у больных РМП после цистэктомии

Послеоперационные осложнения	Число пациентов	
	n	%
Ранние	49	71
Динамическая кишечная непроходимость	14	20,3
Лимфорея	6	8,7
Эвентрация	5	7,2
Спаечная кишечная непроходимость	4	5,8
Пневмония	4	5,8
Пиелонефрит	4	5,8
Нагноение послеоперационной раны	4	5,8
Тромбоэмболия легочной артерии	2	2,9
Несостоятельность резервуара	2	2,9
Несостоятельность межкишечного анастомоза	1	1,4
Тонкокишечный свищ	1	1,4
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	1,4
Перитонит	1	1,4
Поздние	14	20,3
Стриктура уретеронеоцистоанастомоза	6	8,7
Ацидоз	4	5,8
Хронический пиелонефрит	3	4,3
Склероз уростомы	1	1,4

До РЦЭ 19 больным провели органосохраняющее лечение, из них 17 — в сочетании с лучевой терапией, 11 — трансуретральную резекцию, 1 — полихимиоте-


Рис. 1. Антеградная реканализация проводником зоны стриктуры (стрелка)

рапию, 1 — эмболизацию внутренних подвздошных артерий.

Цистэктомию выполняли по стандартной методике, которая заключалась в удалении мочевого пузыря, простаты и/или матки с придатками, подвздошной лимфодиссекции, формировании нового мочевого пузыря различными способами деривации мочи. Методы деривации мочи были следующими: по Bricker — в 34 (49,3 %) случаях, сигморезервуар (по оригинальной запатентованной методике, патент № 2 423 927 от 20.07.2011) — в 28 (40,6 %), по Mainz-Pouch II — в 5 (7,2 %), уретерокутанеоанастомоз — в 2 (2,9 %) случаях (табл. 1).

Длительность оперативного вмешательства варьировала от 215 до 400 мин, объем кровопотери — от 400 до 3000 мл.

Интраоперационной и послеоперационной летальности не зарегистрировано. Ранние послеоперационные осложнения отмечены у 49 (71 %) пациентов, поздние послеоперационные осложнения — у 14 (20,3 %) (табл. 2).

Возникновение стриктур уретеронеоцистоанастомоза в послеоперационном периоде отмечено у 6 (9,4 %) пациентов. У 4 пациентов развилась стриктура уретеронеоцистоанастомоза с отведением мочи по Bricker, у 2 — в уретеронеосигмоанастомозе. Сроки развития стриктур варьировали от 3 до 6 мес.

Всем 6 больным в качестве лечения стриктур использовали баллонную дилатацию области уретеронеоцистоанастомоза.

Перед дилатацией всем пациентам выполняли чрескожную нефростомию (8,5 F, F = 0,3 мм) со стороны поражения, посев мочи и антибактериальную терапию по его результатам.

Методика проведения. Через 2–3 нед после нефростомии в условиях рентгеноперационной производи-

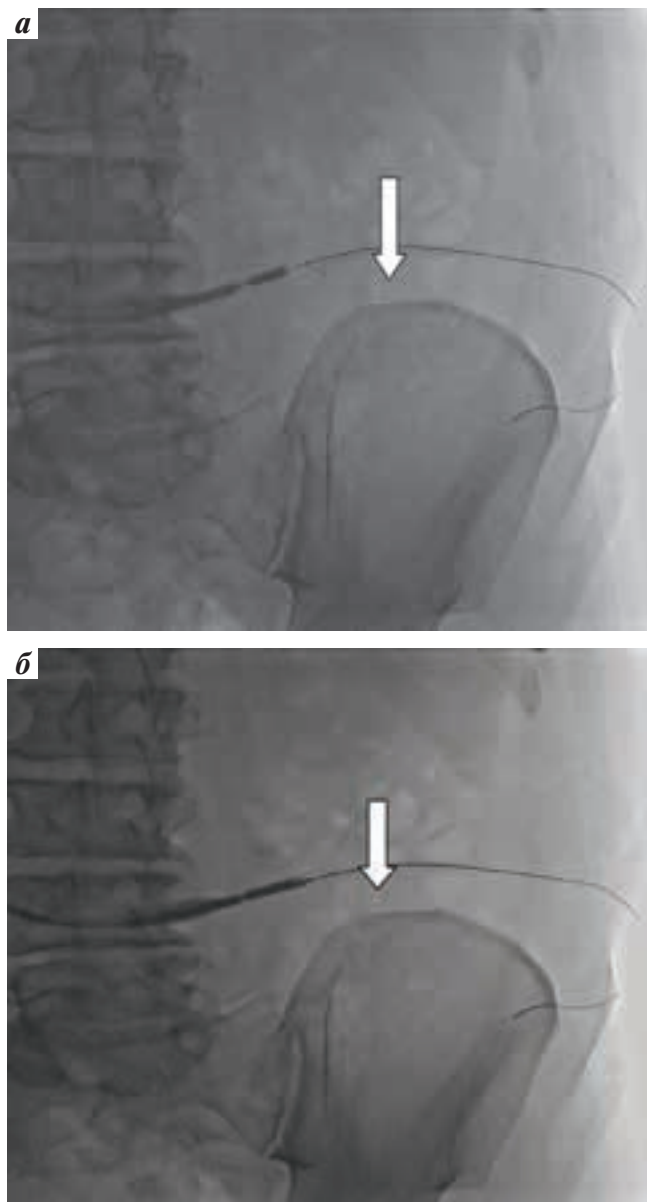


Рис. 2. Баллонная катетеризация: а — введение баллона-катетера, симптом «тали» — зона стриктуры (стрелка); б, дилатация баллоном диаметром 4 мм до исчезновения симптома «тали» (стрелка)

лась антеградная реканализация проводником зоны стриктуры, выявляемой при флюороскопии (рис. 1). После этого проводили баллон-катетер (диаметр от 4 до 6 мм) до зоны стриктуры (рис. 2а). Дилатация выполнялась под давлением 15–20 атмосфер до исчезновения «симптома талии» (рис. 2б), длительность расширения составляла 2–3 мин. После удаления баллона проводился контроль адекватности дилатации, поступление контраста в резервуар свидетельствовало об успешности процедуры (рис. 3). Далее выполняли наружно-внутреннее дренирование мочеточника. Дренаж удаляли на 3–14-е сутки после дилатации при отсутствии симптомов воспаления и обструкции мочевых путей.



Рис. 3. При контрольной пиелоуретрографии отмечается свободное поступление контрастного препарата в неочисторезервуар (стрелка)



Рис. 4. СКТ с внутривенным контрастированием у больного С. через 3 года после баллонной дилатации стриктуры зоны уретеронеоцистоанастомоза справа. Проходимость анастомоза удовлетворительная (стрелка)

Результаты и обсуждение

У всех 6 больных баллонная дилатация стриктур уретеронеоцистоанастомоза была успешной. Послеоперационный период протекал без осложнений во всех случаях.

Всем пациентам после дилатации выполняли МСКТ с внутривенным контрастированием и оценкой выделительной фазы (рис. 4). Стриктуры были устранены во всех случаях, прогрессирования гидронефроза не отмечено при сроках наблюдения от 6 до 36 мес.

По данным О.А. Nassar, М.Е. Alsafa [12], использование баллонных дилатаций для лечения стриктур зоны уретероэнтероанастомоза оправдано при односторонней локализации стриктуры и ее протяженности < 1 см, а также при развитии их в сроки до 6 мес. При развитии стриктур в отдаленные сроки после цистэктомии при билатеральных и протяженных

(> 1 см) стриктурах показано выполнение открытых операций.

Несмотря на небольшой собственный опыт баллонных дилатаций стриктур зоны анастомоза, мы получили схожие данные и считаем, что чем меньше протяженность и сроки развития данного осложнения, тем успешнее будет данная методика.

По данным B. Roth, Q.M. Mueller, U.E. Studer, наибольший успех лечения стриктур уретеронеоцистоанастомоза (82 %) достигается при использовании открытых вмешательств [6]. При этом применение малоинвазивных методов лечения

доброкачественных стриктур недостаточно освещено в литературе.

Мы полагаем, что в лечении осложнений после цистэктомии необходимо стремиться к применению малоинвазивных методик, поскольку это может позволить избежать повторных операций у достаточно тяжелой категории больных.

Возможно, по мере накопления результатов баллонных дилатаций, выполненных большему числу пациентов, можно будет рекомендовать ее в качестве малоинвазивного метода лечения стриктур уретеронеоцистоанастомоза у больных РМП после цистэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;1–3.
2. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011. С. 265–273. [Clinical oncology. Ed. B.P. Matveev. M.: ABV-press, 2011. P. 265–273. (In Russ.)].
3. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2012. С.18. [Malignant neoplasm in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed. V. Chissov, V. Starinsky, G. Petrova. M., 2012. P. 18. (In Russ.)].
4. Hautmann R.E., Abol-Enein H., Hafez K. et al. World Health Organization (WHO) Consensus Conference in Bladder Cancer. Urinary diversion. Urol 2007;9(1): 17–49.
5. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Реканализация верхних мочевых путей. СПб.: Диалект, 2011. [Komjakov B., Guliev B. Recanalization of the upper urinary tract. S.-P.: Publish. «Dialect», 2011. (In Russ.)].
6. Roth B., Mueller Q.M., Studer U.E. Uretero-ileal strictures after continent or non continent urinary diversion with an ileum segment: is a minimally invasive endourological approach equivalent to open surgical revision? Eur Urol Suppl 2008;7(3):320.
7. Morris P.J., Knechtle S.J. Kidney transplantation. Principles and practice. 6th ed. Philad., Saunders Elsevier, 2008.
8. Kallidonis P., Katsanos K., Karnabatidis D. et al. Ureteral metallic stents: ten years experience for treatment of malignant ureteral obstruction. J Endourol 2009;23(10): 2613–8.
9. Barbalius G.A., Liatsikos E.N., Karnabatidis D. et al. Ureteroileal anastomotic strictures: an innovative approach with metallic stents. J Urol 1998;160:1270.
10. Gort H.B., Mali W.P., van Waes P.F., Kloet A.G. Metallic selfexpandable stenting of ureteroileal stricture. AJR 1990;152:422.
11. Reinberg Y., Ferral H., Gonzalez R. et al. Intraureteral metallic self-expanding endoprosthesis (Wallstent) in the treatment of difficult ureteral strictures. J Urol 1994;151:1619–22.
12. Nassar O.A., Alsafa M.E. Experience with ureteroenteric strictures after radical cystectomy and diversion: open surgical revision. J Urol 2011;78(2):459–65.

Результаты тазовой экзентерации у женщин, выполненной по поводу опухолевых поражений и осложнений лучевой терапии

В.Р. Латыпов, Г.Ц. Дамбаев, О.С. Попов, А.Н. Вусик

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634 050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Виктор Равильевич Латыпов alina@mail.tomsknet.ru

Проведенное исследование касалось женщин с поражением органов малого таза. Анализу подвергнуты 35 историй болезни, результат лечения известен о 33 (94,3 %) пациентках. Возраст пациенток составил 55,9 (34–82) года. В зависимости от источника патологического процесса выделены 3 группы пациенток – гинекологические, урологические, колоректальные. Основными видами операции были передняя или тотальная тазовая экзентерация. Особенности всех случаев являлись местно-распространенные опухоли, рецидивные состояния, осложнения проведенного лечения (лучевой терапии) по поводу рака шейки матки. Во всех случаях хирургическое лечение было выполнимо, при этом у всех больных устраняли кровотечение, болевой синдром, восстанавливали контроль за выделением мочи и кала.

Ключевые слова: поражение органов малого таза, рак матки, рак шейки матки, рак прямой кишки, рак мочевого пузыря, рак уретры, тазовая экзентерация, радикальная цистэктомия, реконструкция, лучевая терапия, комбинированные свищи промежности

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-55-63

Results of pelvic exenteration in a woman for cancers and radiotherapy complications

V.R. Latypov, G.Ts. Dambaev, O.S. Popov, A.N. Vusik

Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Moskovsky Road, Tomsk 634 050, Russia

This investigation was conducted in women with small pelvic involvements. Thirty-five case reports were analyzed; treatment results were known in 33 (94.3 %) patients. The patients' age was 55.9 (34–82) years. According to the source of the pathological process, there were 3 patient groups: gynecological, urological, and colorectal. The basic surgical procedure was anterior or total pelvic exenteration. The specific features of all cases were locally advanced tumors, recurrences, and complications due to performed treatment (radiotherapy) for cancer of the cervix uteri. Surgical treatment was feasible in all cases; in this case bleeding was arrested, pain syndrome was relieved, and urination and defecation control was restored.

Key words: small pelvic involvements, uterine cancer, cervical cancer, rectal cancer, bladder cancer, urethral cancer, pelvic exenteration, radical cystectomy, repair, radiotherapy, combined perineal fistulas

Введение

Доля злокачественных новообразований органов малого таза в структуре онкологической заболеваемости составляет около 16 % всех локализаций. В тех случаях, когда в опухолевый процесс вовлечены одновременно несколько органов малого таза: мочевые пути, женские гениталии и прямая кишка, — возникает необходимость в выполнении расширенных операций вплоть до тотальной тазовой экзентерации (ТЭ). Местно-распространенные опухоли тазовых органов без отдаленных метастазов могут сопровождаться серьезными клиническими проявлениями: болевым синдромом, задержкой мочи, уретерогидронефрозом (УГН), кишечной непроходимостью, кровотечением,

что опасно для жизни пациентки и приводит к значительному ухудшению качества жизни.

В случае вовлечения в опухолевый процесс треугольника мочевого пузыря (МП), стенки влагалища, матки, сигмовидной и прямой кишок — ТЭ может потенциально спасти жизнь пациента. ТЭ выполняется при первичном или рецидивном раке шейки матки (РШМ), раке прямой кишки (РПК), тела матки, вульвы, раке мочевого пузыря (РМП) и тазовой саркомы [1–3]. Наиболее часто показаниями к ТЭ служат злокачественные опухоли женской половой сферы, сигмовидной и прямой кишки, мочевой системы.

РШМ составляет 15 % всех онкологических заболеваний, в структуре онкологической смертности на-

ходится на 3-м месте (после молочной железы и эндометрия). Достаточно редкое метастазирование, длительное нахождение опухоли, особенно плоскоклеточных карцином, в пределах малого таза позволило хирургам разработать операцию ТЭ [1, 2]. Среди всех выполняемых ТЭ по поводу местно-распространенных опухолей малого таза контингент больных РШМ составляет около 70 % [2]. Когда речь идет о местно-распространенном РШМ, подразумевается стадия III–IV, либо рецидивное состояние [4]. До 25 % женщин с РШМ стадии Ib–IIa (FIGO) имеют рецидив болезни после начального лечения [5]. К биологическим особенностям этой опухоли относят: инфильтративный характер роста, относительно редкое метастазирование в отдаленные органы и частое возникновение местных рецидивов [1]. Рак матки (РМ) занимает 1-е место в структуре злокачественных новообразований женских половых органов и составляет 40,3 % (в России). У некоторых больных рецидив РМ может быть показанием для ТЭ [5, 6]. Показанием для ТЭ могут быть также рак яичников, вульвы и влагалища.

Колоректальный рак имеет тенденцию к росту практически во всех странах, в том числе и в России. Прогноз при колоректальном раке относительно благоприятен. Пятилетняя выживаемость в целом в мире колеблется в пределах 45–60 %. Хотя большинство случаев РПК диагностируются в более ранние сроки и на более ранних стадиях. Приблизительно 18 % случаев РПК и рака ободочной кишки диагностируются в местно-распространенной стадии, а в 5 % случаев определяется инвазия мочевых путей. Поражения основания МП и треугольника, матки и влагалища являются показанием к ТЭ [7, 8]. Рецидив РПК после хирургического лечения считается наиболее частым, и вероятность его появления составляет до 16 % [9].

Традиционно радикальная цистэктомия (РЦЭ) у женщин выполняется в объеме передней ТЭ — удаление МП, прилежащей стенки влагалища, матки с придатками. Подобная операция гарантирует радикальное удаление опухоли стадии T3 и T4. Кроме мышечно-инвазивного рака, показаниями к РЦЭ являются:

- рак *in situ*, резистентный к лечению БЦЖ-терапией;
- тотальное или субтотальное поражение опухоли МП;
- частое рецидивирование поверхностного РМП со снижением степени клеточной дифференцировки, безуспешность консервативного лечения;
- непрекращающаяся гематурия, сморщенный МП, выраженный болевой синдром, при установленном диагнозе РМП [10].

Показаниями к РЦЭ являются и неэпителиальные опухоли МП. Они встречаются значительно реже

по сравнению с эпителиальными и составляют менее 5 % всех опухолей МП [11–13]. Характерные неэпителиальные опухоли МП, которые могут быть показанием к ТЭ, и частота их встречаемости представлены следующим образом: сквамозно-клеточная карцинома — 3–5 %, аденокарцинома — 0,5–2,0 %, мелкоклеточная карцинома < 0,5 %, саркома < 0,1 %, карциносаркома < 0,1 % и др. [14]. При анализе ракового регистра Нидерландов за период с 1995 по 2006 гг. выявлено 28 807 пациентов с агрессивным РМП, из которых 7,7 % имели неуротелиальную карциному. В случае неуротелиальных опухолей отмечена более частая инвазия мышечного слоя [15].

Рак женской уретры — крайне редкое заболевание и составляет приблизительно 0,02–0,5 % всех женских раковых образований [16, 17] и меньше чем 1 % раковых образований в женском мочеполовом тракте. По данным гайдлайна 2013 г., уротелиальная карцинома уретры, преобладающий гистологический тип первичного рака уретры, составляет 54–65 %, сквамозный рак — 16–22 % и аденокарцинома — 10–16 % [17–19]. Местно-распространенный рак уретры при вовлечении в процесс МП, влагалища является показанием к ТЭ. Первичная меланома женской уретры — очень редкая злокачественная опухоль с высокой смертностью. Из-за ее редкости нет определенных принципов и рекомендаций по диагнозу и лечению таких пациенток. Результаты локального лечения, как и результаты радикальной хирургии, химиотерапии и лучевой терапии (ЛТ), на сегодняшний день имеют плохой прогноз [18].

Серьезным осложнением ЛТ по поводу РШМ остаются комбинированные свищи промежности. При тотальном свищевом поражении органов малого таза с тяжелыми осложнениями, которые не устраняются различными вариантами отведения мочи и кала и приводят к полной социальной дезадаптации больных, ТЭ — единственное вмешательство, позволяющее улучшить состояние данной категории больных [3].

Цель исследования — анализ результатов и определение показаний к ТЭ у женщин по поводу различных поражений МП, уретры, матки и шейки матки, прямой и сигмовидной кишки, комбинированных свищей промежности.

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни женщин, которым выполнены различные варианты ТЭ за период с 1999 по 2013 гг. в клиниках Сибирского государственного медицинского университета. В исследовании приняли участие 35 пациенток, известен результат лечения 33 (94,3 %) из них. Возраст женщин составил 55,9 (34–82) года. Состояние пациенток при подготовке к операции оценивалось по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) как группа

II–III, определялся индекс массы тела (ИМТ). Показаниями для ТЭ служили местно-распространенный РШМ, рак эндометрия, МП, уретры, РПК, рак сигмовидной кишки, комбинированные постлучевые свищи промежности. До операции пациенты проходили комплексное обследование, консультации врача-онколога, гинеколога для исключения местного прогрессирования опухолевого процесса и наличия отдаленных метастазов.

Все операции выполнены одним хирургом. Время операции оценивалось от начала разреза кожи до завершения наложения кожных швов, объем кровопотери определялся количеством крови в емкости отсоса и весом марлевых салфеток. Статистический анализ результатов лечения выполнен с использованием программы Statistica 6.0, сравнение групп пациентов — при помощи модуля t-test для независимых выборок. Выживаемость определялась по методу Каплана–Майера.

Результаты

К моменту завершения исследования живы 7 (21,2 %) пациенток, умерли 26 (78,8 %). Пятилетняя выживаемость составила 20,6 %. Медиана выживания — 19,0 мес (рис. 1).

Общая характеристика пациенток, участвовавших в исследовании, приведена в табл. 1.

В зависимости от источника первичной опухоли выделены 3 группы пациенток: гинекологические, урологические, колоректальные. По числу представленных больных урологическая группа оказалась большей — 20 пациенток, в гинекологической группе — 9 и колоректальной — 6.

У пациенток гинекологической группы в 3 случаях операция выполнена по поводу рецидива РШМ и в 5 случаях по поводу осложнений ЛТ. Во всех случаях рака сигмовидной кишки и РПК имелось поражение

Таблица 1. Характеристика оперированных больных

Показатель	Значение
Число больных	35
Возраст, лет	55,9 (34–82)
ИМТ, кг/м ²	25,5 (16,2–38,0)
Среднее время операции, мин	305 (180–490)
Интраоперационная кровопотеря, мл	764,3 ± 465,4 (от 300 до 3000)
Тип операции, n (%): тотальная ТЭ передняя ТЭ	12 (34,3) 23 (65,7)
Группы пациентов, n (%): гинекологические урологические колоректальные	9/25,8 20/57,1 6/17,1

органов мочевой системы, матки, придатков и матки. Распределение пациенток в зависимости от стадии опухолевого процесса приведены в табл. 2.

Гинекологическая группа. Всего в группе было 9 (25,8 %) больных, средний возраст составил 51,8 года (34–65 лет); ИМТ — 23,5 (от 16,2 до 38,0) кг/м². Местно-распространенные формы РШМ и рака матки были у 4 пациенток. Из них 1 пациентка оперирована по поводу карциносаркомы эндометрия стадии pT4NxM1G₃. Три пациентки оперированы по поводу местного рецидива РШМ после хирургического лечения, 5 пациенток — по поводу осложнения ЛТ, показаниями к которой был РШМ.

Показаниями к операции были рецидивирующие кровотечения из МП и прямой кишки, матки, хронический болевой синдром, УГН с одной или обеих сторон, крайне низкий уровень качества жизни. Тотальная ТЭ выполнена в 5 случаях (пациентки с комбинированными свищами), передняя ТЭ — в 4. Использовались следующие способы отведения мочи: в 3 случаях — уретерокутанеостомия (УКС) с обеих сторон, в 4 случаях — трансуретероуретерокутанеостомия с формированием накового свища в правой подвздошной области, у 1 пациентки — гетеротопический вариант кишечной деривации мочи резервуаром низкого внутрипросветного давления с формированием механизма удержания мочи, в 1 случае — уретероилеокутанеостомия по Бриккеру. Средняя продолжительность операции составила 268,3 ± 48,2 мин, интраоперационная кровопотеря — 722,2 ± 290,6 мл. Отведение каловых масс у пациенток с тотальной ТЭ осуществлено путем формирования одностольного противоестественного заднего прохода на сигмовидной кишке. В 1 случае сформирован низкий колоректальный

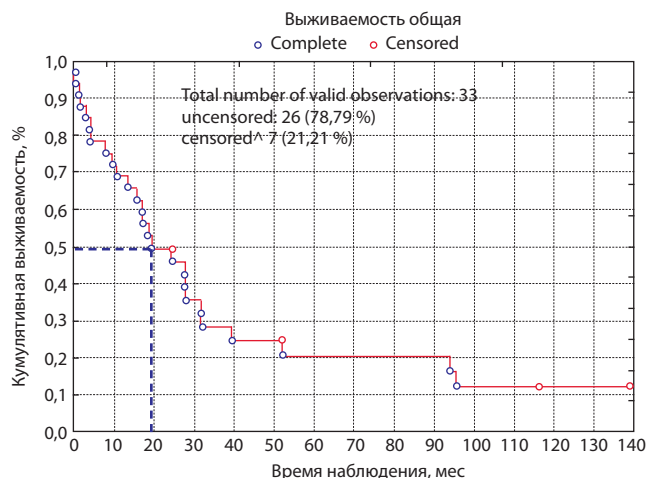


Рис. 1. Общая выживаемость (по Каплану–Майеру) пациенток, участвовавших в исследовании

Таблица 2. Характеристика больных в зависимости от стадии опухолевого процесса

TNM	Стадия	РМП (n = 17)	РШМ и рак эндометрия, свищи (n = 9)	Рак сигмовидной кишки и РПК (n = 6)	Рак уретры (n = 3)
T	II	2	—	—	—
	III	12	—	—	2
	IV	3	1	6	1
N	0	11	—	4	—
	I	6	1	2	—
M	0	14	1	5	—
	I	3	—	1	—
G	I	6	—	—	—
	II	7	—	—	—
	III	4	1	—	—
Рецидив		—	3	—	—
Лучевая терапия		—	5	—	—

анастомоз. Интраоперационной и ранней послеоперационной смерти в этой группе пациенток не было. Пятилетняя выживаемость составила 11,1 %, медиана выживаемости — 8,2 мес. За время наблюдения умерли 8 пациенток: причина смерти в 7 случаях — прогрессирование основного заболевания, в 1 случае через 7 лет после операции — хроническая почечная недостаточность (рис. 2).

Колоректальная группа. Эту группу составили 6 (17,1 %) больных, средний возраст — 59,5 года (от 49 до 66 лет). У всех 6 пациенток был рак сигмовидной кишки или РПК стадии TIV, поражение регионарных лимфатических узлов отмечено у 4 больных и отдаленное метастазирование у 1 пациентки. ИМТ составил

26,8 (от 20,7 до 34,3) кг/м². Показаниями к оперативному лечению явились: в 4 случаях — кишечная непроходимость, в 2 случаях — наличие кишечно-мочепузырного свища. Преобладающими клиническими проявлениями были болевой синдром, кишечная непроходимость, инфекция мочевых путей. В 2 случаях, несмотря на полноценное обследование до операции, вопрос о проведении ТЭ решен только во время хирургического вмешательства. УГН с одной или обеих сторон определялся у 4 пациентов. Объем выполненной операции во всех случаях — тотальная ТЭ. Отведение мочи проведено по 1 случаю способом УКС с обеих сторон и трансуретероуретерокутанеостомии, в 2 случаях — уретероилеокутанеостомии по Бриккеру, в 2



Рис. 2. Макропрепарат: постлучевой пузырно-влагалищный-прямокишечный свищ со стороны МП (а) и со стороны прямой кишки (б)

случаях выполнена деривация мочи по Camey II. У 5 пациентов сформирован колоректальный анастомоз, в 1 случае одностольный противоестественный задний проход. Интраоперационной и ранней послеоперационной смерти не отмечено. Средняя продолжительность операции составила $351,7 \pm 51,9$ мин, объем кровопотери — $800,0 \pm 109,5$ мл. Пятилетняя выживаемость составила 16,6 %, медиана выживания — 19,3 мес. К моменту анализа результатов лечения жива 1 пациентка с ортотопическим кишечным мочевым резервуаром и естественным актом дефекации, но имеются признаки сморщивания левой почки, через 3 года после операции — реконструкция левого мочеточника по поводу его стриктуры. Причиной смерти 4 пациенток явилось прогрессирование опухолевого процесса, в 1 случае — сердечная недостаточность через 2 года после операции (рис. 3).

Урологическая группа. В этой группе объединены пациентки со злокачественными опухолями МП

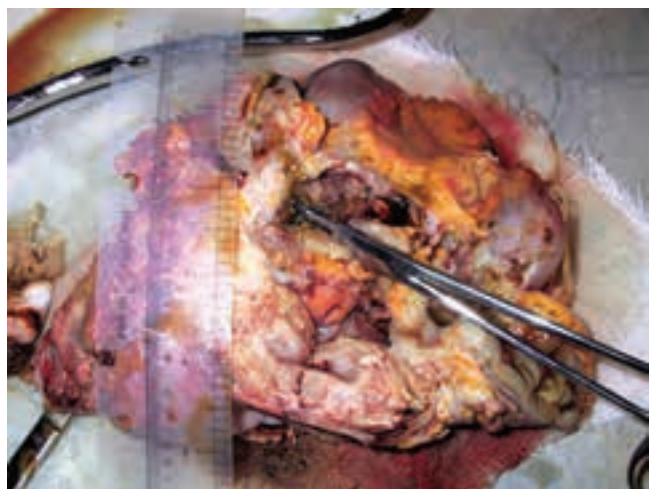


Рис. 3. Макропрепарат: опухоль сигмовидной кишки прорастает в МП, образуя свищ, поражает матку и тонкий кишечник



Рис. 4. Макропрепарат: опухоль уретры, в обоих случаях поражение уретры с инвазией стенки влагалища, МП: а — аденокарцинома уретры, б — меланома уретры

и уретры в местно-распространенные стадии, которым были показаны радикальные хирургические вмешательства. В группу вошли 20 (57,1 %) пациенток среднего возраста 62,2 года (от 35 до 82 лет). ИМТ пациенток группы составил 26,0 (от 21,2 до 31,9) кг/м². Основными клиническими проявлениями были нарушения мочеиспускания, гематурия, болевой синдром. У всех больных РМП имел переходно-клеточную морфологическую структуру. Для рака уретры в 3 случаях имелась различная морфологическая характеристика опухоли, по 1 случаю отмечены меланома, плоскоклеточный рак и аденокарцинома (рис. 4).

В 2 случаях у пациенток с раком уретры в клинической картине преобладало нарушение мочеиспускания — задержка мочи, по поводу чего была выполнена эпицистостомия. Всем пациенткам выполнена операция в объеме передней ТЭ. Деривация мочи после операции осуществлена в 11 случаях вариантами кишечной мочевой диверсии, в 1 — по Mainz 2, в 1 — по Бриккеру, в 3 — гетеротопическая диверсия резервуарами низкого внутрипросветного давления, в 1 — ортотопическая слепокишечная деривация мочи по Gil-Vernet, в 8 — ортотопический кишечный мочевой резервуар по Camey II. В 2 случаях операция выполнена по многоэтапной технологии: на первом этапе — передняя ТЭ и УКС с обеих сторон, на 2-м — проведение курса системной химиотерапии (у 1 пациентки удаление солитарного метастаза легкого) и на 3-м — формирование ортотопического кишечного мочевого резервуара. Деривация мочи с формированием УКС выполнена 9 пациенткам (2 — трансуретероуретерокутанеостомия и 7 — двусторонняя УКС). У всех пациенток с раком уретры выполнена передняя ТЭ с уретрэктомией и способом деривации мочи УКС с обеих сторон. Средняя продолжительность операции в этой группе составила $307,5 \pm 81,1$ мин, кровопотеря — $772,5 \pm$

589,5 мл. Пятилетняя выживаемость — 26,2 %, медиана выживания — 31,5 мес.

К моменту завершения исследования живы 6 больных, информации о 2 пациентках нет, умерли 12 больных. В 1 случае после выполненной ТЭ и операции по Бриккеру на 7-е сутки после операции выявилась несостоятельность межкишечного анастомоза с развитием перитонита, была выполнена экстренная операция, однако через 3 нед наступила смерть по причине двусторонней пневмонии и сердечной недостаточности. Смерть 9 пациенток связана с прогрессированием опухолевого процесса, 2 пациентки умерли от причин, не связанных с перенесенной операцией и прогрессированием опухолевого процесса (рис. 4). Выживаемость пациенток различных клинических групп представлена на графиках выживаемости по Каплану—Майеру (рис. 5). Большая 5-летняя выживаемость у пациентов, оперированных по поводу урологической патологии, меньшая — по поводу гинекологической.

Обсуждение

На сайте PubMed по ключевым словам «pelvic exenteration» получено 1667 ссылок на публикации с 1950 г. В этих ссылках выделено несколько тем: «pelvic exenteration cervical cancer» — 444 публикации, «total pelvic exenteration rectal cancer» — 180, «anterior pelvic exenteration» — 300 и «pelvic exenteration reconstruction» — 261 публикация. По запросу «radical cystectomy female» выведено 2444 ссылки и 307 полнотекстовых статей за период с 1964 г. по настоящее время.

Впервые ТЭ при распространенном РШМ была выполнена в 1948 г. Brunschwig и определялась как радикальное хирургическое лечение. В 1940 г. аналогичное вмешательство по поводу местно-распространенного РМП выполнил E. Bricker, а в 1950 г. L.H. Appleby опубликовал данные о 6 ТЭ по поводу местно-распространенного РПК. Из отечественных хирургов ТЭ по поводу РПК выполнил И.П. Дедков в 1976 г. [2]. Пятилетняя выживаемость после ТЭ у пациентов с первичной опухолью достигает 32–66 %, в случае рецидивной опухоли — 23 % [3, 7, 12]. Большая часть больных местно-распространенным РШМ погибает не от распространенности опухолевого процесса, а от развившихся осложнений со стороны мочевой системы, кровотечений, кишечной непроходимости [2].

В нашем исследовании наиболее «молодой» была группа гинекологических пациенток ($p = 0,02$). Трех- и 5-летняя выживаемость оказалась выше в группе урологических пациенток, меньше у пациенток колоректальной группы и самые низкие показатели в у гинекологических пациенток (рис. 5).

Среднее время операции составило 305 (180–490) мин, а интраоперационная кровопотеря — 764,3 ±

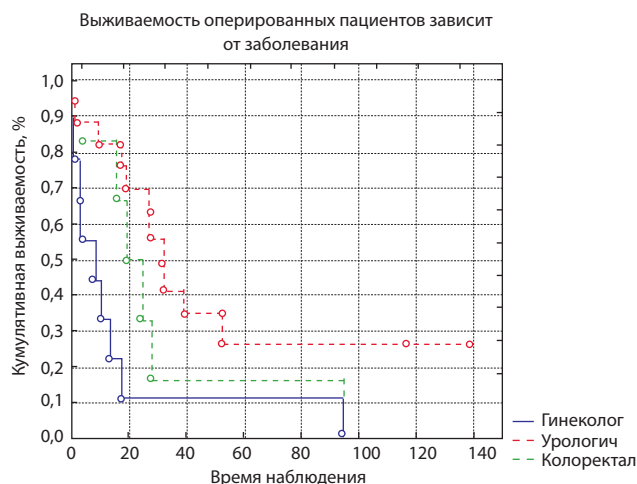


Рис. 5. Выживаемость группы

465,4 (от 300 до 3000) мл. Послеоперационная летальность составила 2,8 % ($n = 1$). По данным Н.Н. López Basave, ТЭ выполнялась по поводу колоректального рака в объеме преимущественно задней ТЭ и ее варианте супралевавторной ТЭ, продолжительность операции в среднем составила 5 (4–7) ч, средняя кровопотеря — 900 (700–1500) мл, послеоперационная смертность — 2 случая [7]. Результаты ТЭ по поводу рецидивного РШМ приведены в работе Н.Д. Юо [4]. Объем операции — тотальная ТЭ, среднее время операции — 10 (5–17) ч, объем кровопотери — 1089 (150–6200) мл, при этом 5-летняя выживаемость составила 56 %. Аналогичные результаты ТЭ у других авторов приведены в табл. 3.

Варианты деривации мочи и каловых масс после ТЭ в большой степени определяют качество жизни пациента. В случае выполнения супралевавторной ТЭ, как правило, восстанавливается естественный пассаж каловых масс, в других вариантах — завершение операции колостомией. По данным О.П. Матылевич и соавт., у всех 4 пациенток, которым была выполнена тотальная ТЭ по поводу РШМ, проведена обструктивная резекция прямой кишки по Хартману [2]. Согласно работам Н.Д. Юо и соавт. при 42 тотальных и 2 задних ТЭ колостомия выполнена 35 раз, мочевого диверсия осуществлялась методом формирования илеального кондуита по Бриккеру [4]. L. Ungar выполнил 29 тотальных ТЭ в супралевавторном исполнении, однако восстановление естественной проходимости каловых масс наблюдалось только в 12 случаях, деривация мочи в 23 случаях достигнута формированием неobladders (Будапештский резервуар) [21]. Варианты деривации мочи после ТЭ по результатам публикаций отражены в табл. 4.

В нашем наблюдении в группах оперированных пациентов передняя ТЭ выполнялась у пациентов

Таблица 3. Характеристика пациентов по данным некоторых публикаций

Автор, год	Патология	Больных всего/жен.	Возраст, лет	Операция, л	Продолжи- тельность операции	Кровопотеря, мл	Послеопе- рационная смертность, л (%)	5-летняя ОВ, %
H.N. López Basave, 2012	РПК	59/53	50 (21–77)	ЗТЭ–41; ЗТЭС–10; ТТЭ–8	5 (4–7) ч	900 (700–1500)	2 (3 %)	—
H.J. Yoo, 2012	Гинекол.	61	61 (29–77)	ТТЭ–42; ПТЭ–17; ЗТЭ–2	10 (5–17) ч	1089 (150– 6200)	—	56
И.П. Костюк, 2012	Гинекол.	12	—	ТТЭ - 12	240 (195–270) мин	900	—	—
О.П. Матылевич, 2010	Гинекол.	26	45 (28–62)	ПТЭ–22; ТТЭ–3; ЗТЭ–1	2–50 ч 7–40 ч	700–1200	нет	36
Л.О. Петров, 2010	РПК	30	52,2 (28–78)	ТТЭ–14; ЗТЭ16	240–680 мин	5160 (1200– 12000)	—	—
F.T.J. Ferenschild, 2009	РПК, гинекол.	69	61 (30–76)	ТТЭ - 69	7–8 ч	6300 (750– 21000)	1 %	66* 8** 45***
M.C. Fleisch, 2007	Гинекол.	208	55 (22–77)	ТТЭ–67; ЗТЭ–45; ПТЭ–91	8,1 ч	—	2 (1 %)	40
J. Harold, 1994	РПК	47/18	59 (40–77)	ТТЭ	18,5 (7,5–25) ч	7,4	4 (8,5 %)	—

Примечание. РПК—рак прямой кишки, гинекол. - гинекологические пациенты, ЗТЭ—задняя тазовая экзентерация, ЗТЭС—задняя тазовая экзентерация супрелеваторная, ТТЭ—тотальная тазовая экзентерация, ПТЭ—передняя тазовая экзентерация.

* Первичный РПК. ** Рецидивный РПК. *** РШМ.

с РМП и РШМ, при этом УКС и кишечные варианты деривации мочи выполнены 11 и 10 раз соответственно. У пациентов с РШМ методом деривации мочи была только УКС. В группе пациентов с РМП варианты кишечной деривации мочи составили

64,7 %, в большей части была ортотопическая реконструкция МП. В колоректальной группе, выполнялась тотальная ТЭ, варианты кишечной деривации и УКС выполнены одинаковое количество раз. Выполнить супрелеваторную ампутиацию прямой кишки

Таблица 4. Способы деривации мочи после ТЭ по данным литературных источников

Автор, год	Всего больных	Способ			
		Необладдер	Гетеротопическая континентная диверсия	Конduit	УКС
И.П. Костюк, 2012	12	0	0	12	0
H.J. Yoo, 2012	61	0	2	59	0
R. Ramamurthy, 2012	50	0	0	(37 + 3 + 10) *	0
О.П. Матылевич, 2010	26	7	5	4	7
F.T. J. Ferenschild, 2009	69	0	0	(58 + 11) **	0
L. Ungar, 2006	29	29	0	0	0

* 37 — передняя ТЭ, 3 — тотальная ТЭ, отдельные илеальная и колостома, 10 — мочеточники в ободочную кишку, формирующую колостому.

** 58 — илеальный conduit, 11 — толстокишечный conduit.

Таблица 5. Способы деривации мочи и отведения кала после тазовой экзентерации у женщин в проведенном исследовании

Операция выполнена по поводу	Число больных, <i>n</i>	Выполненная операция	Отведение мочи		Отведение кала	
			Способ	<i>n</i>	Способ	<i>n</i>
РШМ, эндометрия	4	Передняя ТЭ	УКС с обеих сторон	4		
РМП	17	Передняя ТЭ	УКС с обеих сторон	6	—	
			По Camey II	5		
			По Studer	2		
			По Бриккеру	1		
			РНВПД	2		
			По Mainz pouch II	1		
Рак сигмовидной и прямой кишки	6	Тотальная ТЭ	УКС с обеих сторон	2	Колоректальный анастомоз Колостомы	5
			ТУУКС справа	1		1
			По Бриккеру	1		
			По Camey II	2		
Пузырно-влагалищно-прямокишечный свищ	5	Тотальная ТЭ	УКС с обеих сторон	1	Колостомы Колоректальный анастомоз	4
			ТУУКС справа	3		1
			По Бриккеру	1		
Рак уретры	3	Передняя ТЭ	УКС	3		

Примечание. РНВПД — резервуар низкого внутрипросветного давления; ТУУКС — трансуретероуретеростомия.

удалось только 1 раз. Наиболее сложная категория — пациентки с комбинированными свищами промежности лучевой этиологии. Всем пациенткам этой группы выполнена тотальная ТЭ, отведение мочи — путем УКС, в 1 случае выполнена супрелеваторная ампутация прямой кишки с колоректальным анастомозом. У пациенток с раком уретры выполнена передняя ТЭ, с учетом распространенности опухолевого процесса во всех случаях для отведения мочи осуществлена УКС.

Способы отведения кала и мочи в нашем исследовании приведены в табл. 5.

Большой интерес из-за своей редкости представляли опухоли уретры и особенно первичная меланома уретры. Все опухоли уретры имели местно-распространенный характер, обусловленный поздним выявлением, в 2 случаях это была острая задержка мочи, меланома уретры выявлена при обследовании по поводу нарушений мочеиспускания.

Заключение

Несмотря на многолетнюю историю, отношение к ТЭ до настоящего времени остается неопределенным. Главными причинами непопулярности операции

являются ее техническая сложность, в дооперационном периоде сложность оценки распространенности опухолевого процесса, неудовлетворительное качество жизни оперированных больных, сложности реабилитации.

Главная цель экзентеративной хирургии состоит в том, чтобы удалить опухоль, несмотря на ее размер. Если хотя бы часть опухоли остается, никакие методы лечения в последующем не обеспечат жизни пациенток без осложнений и прогрессирования болезни.

Проведенное нами исследование касалось женщин с поражением органов малого таза. Основными видами операции были передняя или тотальная ТЭ. Особенности всех случаев являлись местно-распространенные опухоли, рецидивные состояния, осложнения основного заболевания либо проведенного лечения (ЛТ) по поводу РШМ. Наиболее грозные осложнения: кровотечение, болевой синдром, уретерогидронефроз, неконтролируемое выделение мочи и кала. В нашем наблюдении ТЭ у женщин при осложненном течении опухолевого процесса тазовых органов у всех больных являлась операцией выбора, так как другие методы лечения не позволяют устранить опасные для жизни осложнения. Практи-

чески у всех пациенток в раннем послеоперационном периоде удалось устранить такие проявления болезни, как болевой синдром, кровотечение, восстано-

вить контроль больного за выделением кала и мочи, что позволило значительно повысить уровень качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косенко И.А., Матылевич О.П. Экзентерация таза у больных раком шейки матки: обзор литературы. Онколог журн;2(4):82–9. [Kosenko I.A., Matylevich O.P. Pelvic exenteration in patients with cervical cancer: review article. Oncologicheskii Journal = Oncological Journal 2008;2(4):82–9. (In Russ.)].
2. Матылевич О.П., Косенко И.А., Красный С.А. и др. Ближайшие результаты экзентерации таза у больных раком шейки матки. Онколог журн 2010;4(1):22–7. <http://www.irinakosenko.com/for-spec/articles-for-spec/1-exenter> [Matylevich O.P., Kosenko I.A., Krasnyy S.A. et al. The short-term outcomes of pelvic exenteration in patients with cervical cancer. Oncologicheskii Journal = Oncological Journal 2010;4(1):22–7. (In Russ.)].
3. Костюк И.П., Шестаев А.Ю., Шостка К.Г. Паллиативные экзентерации малого таза в хирургическом лечении местно-распространенного и рецидивного рака шейки матки. Вестн Рос ВМА 2012;1(37):65–70. [Kostuk I.P., Shestaev A.J., Shostka K.G. Palliative pelvic exenteration in surgical treatment of the recurrent cervical cancer. The bulletin S. M. Kirov Military Medical Academy 2012;1(37):65–70 (In Russ.)].
4. Yoo H. J., Lim M.C., Seo S.S. et al. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten year experience at National Cancer Center in Korea. J Gynecol Oncol 2005;23:4:242–50. <http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2012.23.4.242>.
5. Diver E.J., Rauh-Hain J.A., Del Carmen M.G. Total pelvic exenteration for gynecologic malignancies. Int J Surg Oncol 2012; Art ID 693535:1–9.
6. Gadducci A., Tana R., Cosio S., Cionini L. Treatment options in recurrent cervical cancer (Review). Oncol letters 2010;1:3–11.
7. López-Basave H.N., Morales-Vásquez F., Herrera-Gómez A. et al. Pelvic exenteration for colorectal cancer: oncologic outcome in 59 patients at a single institution. Cancer Manag Res 2012;4:351–356. <http://www.dovepress.com/pelvic-exenteration-for-colorectal-cancer-oncologic-outcome-in-59-pati-peer-reviewed-article-CMAR>.
8. Trustin S. Domes, Patrick H.D. Colquhoun, Brian Taylor, Jonathan I. Izawa et al. Total pelvic exenteration for rectal cancer: outcomes and prognostic factors. Can J Surg 2011;54(6):387–3.
9. Wanebo H.J., Koness R.J., Veziridiz M.P. et al. Pelvic resection of recurrent rectal cancer. Ann Surg 1994;220(4):586–97.
10. Петров С.Б., Левковский Н.С., Король В.Д. и др. Радикальная цистэктомия, как основной метод лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (показания, особенности техники, профилактика осложнений). Практ онкол 2003;4(4):225–30. [Petrov S.B., Levkovskij N.S., Korol V.D. et al. Radical cystectomy as the basic method of treatment of muscle-invasive bladder cancer (the indication, feature of technics, preventive maintenance of complications). Prakticheskay onkologia = Pract oncol 2003;4(4):225–30. (In Russ.)].
11. Queipo Zaragozá J.A., Chicote Pérez F., Borrell Palanca A. et al. Unusual bladder tumors: primary epidermoid carcinoma, adenocarcinoma, and sarcoma. Clinical behavior. Our experience. Act Urol Esp 2003;27(2):123–31.
12. Xu A.X., Wang X.X., Hong B.F. et al. Non-epithelial tissue tumors of the urinary bladder. Zhonghua Wai Ke Za Zhi 2003;41(7):530–3.
13. Abol-Enein H., Kava B.R., Carmack A.J. Nonurothelial cancer of the bladder. Urology 2007;69(1 Suppl):93–104.
14. Dahm P., Gschwend J.E. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder. Eur Urol 2003;44:672–81.
15. Ploeg M., Aben K.K., Hulsbergen-van de Kaa C.A. et al. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. J Urol 2010;183(3):915–20.
16. Wang X., Bai P., Su H. et al. Management of primary adenocarcinoma of the female urethra: Report of two cases and review of the literature. Oncol Letters 2012;4:951–4.
17. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: ООО «АБВ-пресс», 2011. [Clinical oncology. Ed. B.P. Matveev. M: ООО"ABV-PRESS", 2011 (In Russ.)].
18. Lez C., Altarac S., El-Safadi S. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra. 2012;3(1):73–5.
19. Gakis G., Witjes J.A., Compérat E. et al. Guidelines on primary urethral carcinoma. European Association of Urology, 2013; p. 1–16.
20. Петров Л.О., Алексеев Б.Я., Сидоров Д.В. и др. Возможности реконструкции мочевого пузыря после тотальных экзентераций малого таза у пациентов с местно-распространенными первичными и рецидивными опухолями прямой кишки. Онкоурология 2011;1:95–100. [Petrov L.O., Alekseev B.J., Sidorov D.V., et al. Possibility of reconstruction urinary systems after total pelvic exenteration patients with primary the locally -extended and of recurrent rectal cancer. Oncourologia = Oncourology 2011;1:95–100 (In Russ.)].
21. Ungar L., Palfalvi L. Pelvic exenteration without external urinary or fecal diversion in gynecological cancer patients. Int J Gynecol Cancer 2006;16(1):364–8.

Опухоль почки крупных размеров, имитирующая внеоргannую опухоль забрюшинного пространства: клинический случай

И.А. Рева, А.В. Бормотин, В.В. Дьяков, А.Н. Берников, М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, Д.Ю. Пушкар

Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова;
Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, 21

Контакты: Игорь Анатольевич Рева rewa-igor@rambler.ru

Забрюшинное пространство может являться местом локализации широкого спектра как редких доброкачественных, так и злокачественных новообразований, являющихся, в свою очередь, очагом первичного или метастатического поражения. Большую часть опухолей забрюшинного пространства составляют саркомы, лимфомы и различные опухоли эпителиального происхождения (почки, надпочечника, поджелудочной железы). При выявлении крупной опухоли, расположенной у одного из полюсов почки, может встать вопрос о том, является ли данное образование опухолью почки или же внеоргannой опухолью забрюшинного пространства, прилегающей к почке или прорастающей в нее. Ввиду значительных различий в методиках лечения разных опухолей забрюшинного пространства в случае неясного генеза образования для определения оптимальной лечебно-диагностической тактики необходим индивидуализированный подход с привлечением специалистов смежных специальностей.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, внеоргannая опухоль забрюшинного пространства, липосаркома, лейомиосаркома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, дифференциальная диагностика, мультиспиральная компьютерная томография, тонкоигльная биопсия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-64-67

Large-sized kidney tumor mimicking an extraorgan retroperitoneal tumor

I.A. Reva, A.V. Bormotin, V.V. Dyakov, A.N. Bernikov, M.V. Kovylin, E.A. Prilepskaya, D.Yu. Pushkar

Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;
21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia

The retroperitoneal space may be a site for a broad spectrum of both rare benign and malignant tumors that are in turn a focus of primary or metastatic involvement. Sarcomas, lymphomas, and different epithelial tumors (of the kidney, adrenal, and pancreas) constitute the bulk of retroperitoneal tumors. Detection of a large-sized tumor located at one of the renal poles may raise the question of whether this mass is a kidney tumor or an extraorgan retroperitoneal tumor adjacent to or growing into the kidney. In view of significant differences in treatment procedures for various retroperitoneal tumors, when the origin of the mass is unknown, there is a need for an individual approach to defining the optimal therapeutic and diagnostic tactics, by attracting specialists in allied fields.

Key words: renal cell carcinoma, extraorgan retroperitoneal tumor, liposarcoma, leiomyosarcoma, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, Burkitt lymphoma, differential diagnosis, multislice spiral computed tomography, fine-needle biopsy

Введение

Злокачественные опухоли почки составляют порядка 4 % всех эпителиальных опухолей, при этом подавляющее большинство злокачественных опухолей почки представлено почечно-клеточным раком (ПКР). В большинстве случаев ПКР длительное время ничем себя не проявляет. Только у 10 % пациентов клиническая картина представлена классической для ПКР триадой симптомов: гематурия, боли, наличие пальпируемого образования, и, как правило, это пациенты с распространенной стадией заболевания. На сегодняшний день благодаря широкому внедрению в повседневную врачебную практику ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютер-

ной томографии около 50 % всех выявленных случаев ПКР являются случайными находками при обследовании по поводу неспецифических для ПКР симптомов.

При выявлении у пациента опухоли неинвазивные методы визуализации не всегда могут дать достоверную информацию о генезе новообразования. Так, при выявлении крупной опухоли, расположенной у одного из полюсов почки, может встать вопрос о том, является ли данное образование опухолью почки или же внеоргannой опухолью забрюшинного пространства, прилегающей к почке или прорастающей в нее. С учетом большого разнообразия опухолей как злокачественного, так и доброкачественного ха-

рактера, развивающихся в забрюшинном пространстве, значительных различий в методиках их лечения в данной ситуации обязательным является консультирование пациента у специалистов смежных специальностей с целью определения оптимальной лечебно-диагностической тактики.

В настоящем клиническом наблюдении мы приводим пример пациентки с крупной опухолью почки, имитирующей внеоргannую опухоль забрюшинного пространства.

Пациентка К., 42 лет, с февраля 2014 г. стала отмечать периодически возникающие приступы тошноты, подъемы систолического артериального давления до 150 мм рт. ст. При амбулаторном обследовании по данным УЗИ заподозрено новообразование левой почки. С целью уточнения диагноза пациентке выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов забрюшинного пространства, по данным которой левая почка оттеснена кверху и ротирована кнутри за счет объемного образования размерами 98 × 70 × 102 мм, непосредственно прилежащего к нижнему полюсу левой почки. Образование имеет неровные, нечеткие границы, структура его неоднородна. При внутривенном контрастировании образование неоднородно накапливает контрастный препарат до 100 ед. Н в артериальную фазу. Лоханка левой почки и левый мочеточник оттеснены медиально. Образование гипervasкулярно. Увеличенных лимфатических узлов в забрюшинном пространстве не определяется (рис. 1).

В нашу клинику пациентка обратилась в марте 2014 г. с направляющим диагнозом — опухоль левой почки. Данные физикального обследования: поясничная

область не изменена, безболезненна при поколачивании. В левом подреберье пальпируется плотное подвижное образование диаметром до 10 см. Отклонений в анализах крови и мочи не выявлено. Рентгенография органов грудной клетки также без патологических изменений.

На врачебном консилиуме с учетом данных МСКТ почечный генез образования поставлен под сомнение. Высказано предположение, что образование может представлять собой внеоргannую опухоль забрюшинного пространства саркомного, гематогенного или иного генеза. Обсуждался вопрос о необходимости предварительной биопсии образования. С целью определения лечебной тактики пациентка была консультирована хирургом и гематологом. От биопсии новообразования с учетом клинической картины, данных лабораторных исследований и методов визуализации решено воздержаться. С целью избавления пациентки от опухоли, уточнения диагноза принято решение удалить образование, выполнить гистологическое, иммуногистохимическое исследования.

13.03.14 г. пациентке выполнено оперативное вмешательство. При ревизии забрюшинного пространства выявлено, что образование исходит из нижнего полюса левой почки, не имеет собственных магистральных сосудов. Окружающие органы и ткани образованием не компрометированы. Выполнена плоскостная резекция левой почки (рис. 2, 3).

По данным патогистологического исследования образование представляет собой хромофобный ПКР II–III степени клеточной анаплазии по системе градации Фурмана, не прорастающий в капсулу почки. Край резекции без признаков опухолевого роста.

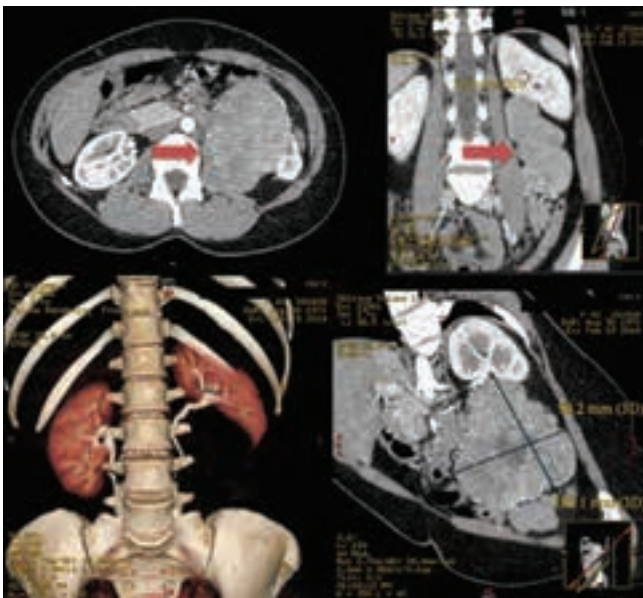


Рис. 1. МСКТ, демонстрирующая наличие крупной опухоли забрюшинного пространства



Рис. 2. Опухоль выделена и выведена в рану. Отчетливо видно, что опухолевый узел исходит из нижнего полюса левой почки

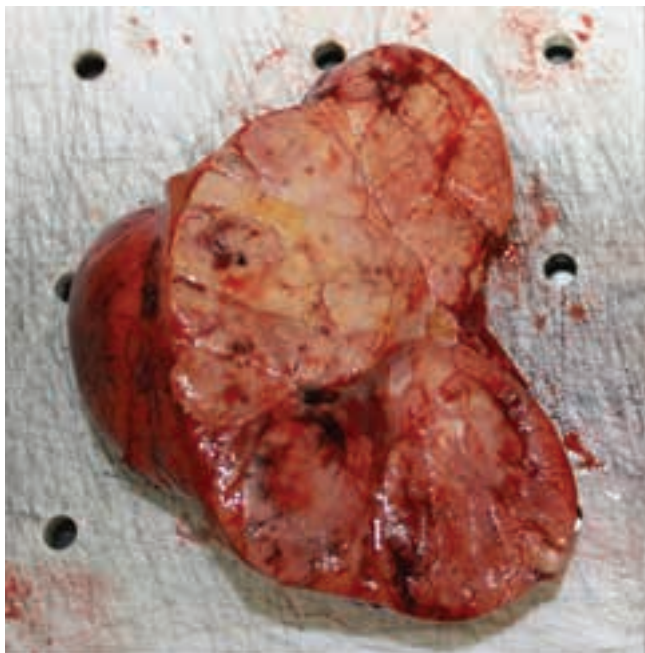


Рис. 3. Макропрепарат удаленной опухоли

Через 6 мес после оперативного вмешательства пациентке выполнена контрольная МСКТ органов брюшинного пространства, по данным которой левая почка расположена обычно. Девиации лоханки левой почки и левого мочеточника не отмечается. Данных, подтверждающих рецидив опухоли, нет. Определяются склеротические изменения брюшинного пространства на стороне перенесенной операции (рис. 4).

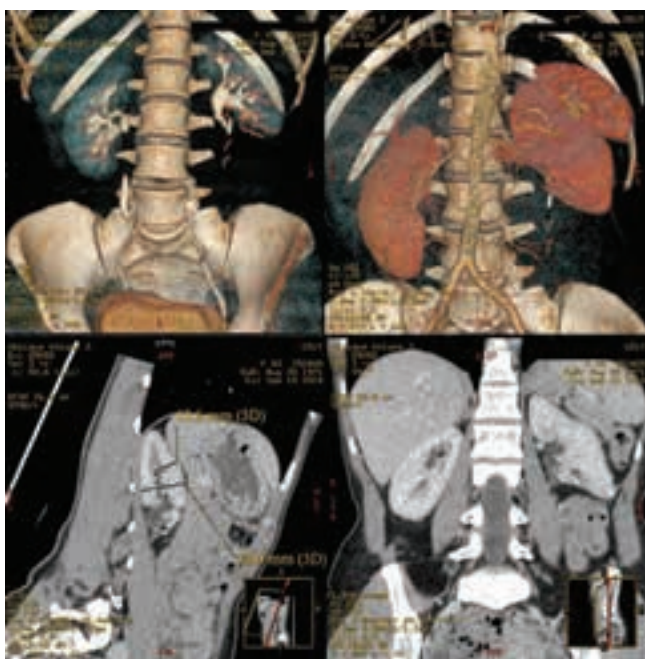
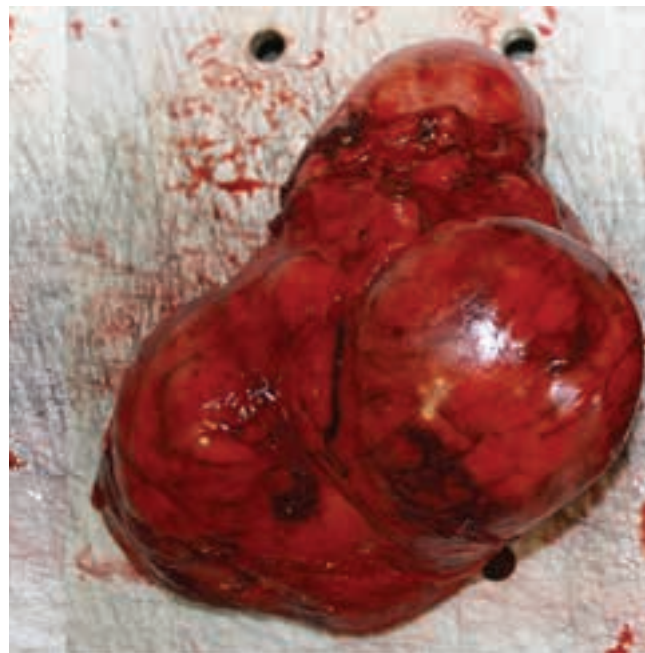


Рис. 4. Контрольная МСКТ, выполненная через 6 мес после оперативного лечения



Обсуждение

Забрюшинное пространство может являться местом локализации широкого спектра как редких доброкачественных, так и злокачественных новообразований, являющихся, в свою очередь, очагами первичного или же метастатического поражения. При этом злокачественные образования встречаются в 4 раза чаще доброкачественных [1, 2].

Среди всех злокачественных опухолей забрюшинного пространства 1/3 часть составляют саркомы с превалированием 2 гистологических типов: липосаркома (70 %) и лейомиосаркома (15 %) [3]. Другие опухоли забрюшинного пространства представлены, как правило, гематогенными опухолями (лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома) и эпителиальными опухолями (опухоли почки, надпочечника, поджелудочной железы). Кроме того, встречаются вторичные опухоли (метастазы герминогенных опухолей, карциномы, меланомы) [3].

Большинство пациентов с опухолями забрюшинного пространства предъявляют такие жалобы, как увеличение объема живота, чувство быстрого насыщения, дискомфорт в животе и наличие пальпируемого образования [4]. Мочевые пути и желудочно-кишечный тракт часто бывают смещены опухолью, однако они редко поражаются опухолевым процессом, вследствие чего симптомы со стороны этих систем нетипичны [5].

При инициальном обследовании пациентов с подозрением на опухоль забрюшинного пространства методом выбора является МСКТ с контрастным усилением. Обследованию подлежат грудная клетка,

брюшная полость с забрюшинным пространством и полость малого таза. МСКТ позволяет оценить размеры, локализацию образования, взаимоотношение с прилежащими органами, а также наличие метастазов. Кроме того, радиологические характеристики опухоли, полученные при МСКТ, в ряде случаев дают возможность судить о природе образования и, следовательно, позволяют определить дальнейшую лечебную тактику [2]. Так, липосаркомы, состоящие преимущественно из жировой ткани, и лейомиосаркомы имеют характерный вид на МСКТ, что позволяет отказаться от биопсии опухоли в предоперационном периоде [3, 6].

Саркомы составляют лишь 1/3 всех опухолей забрюшинного пространства, поэтому МСКТ далеко не всегда позволяет однозначно судить о характере новообразования. При неоднозначности данных радиологического обследования, отклонениях в анализах крови показано выполнение биопсии опухоли. Тонкоигольная биопсия является безопасной диагностической методикой, позволяющей уточнить диагноз и решить вопрос о необходимости неоадьювантной терапии, определить чувствительность опухоли к химиотерапии, что особенно важно в случае новообразований лимфогенного характера [7, 8].

Лимфомы (Ходжкина и неходжкинские) имеют ряд типичных, но не специфических клинических проявлений, таких как необъяснимая потеря массы тела, лихорадка, ночная потливость. Характерно наличие в течение длительного времени увеличенных лимфатических узлов (в области шеи и верхних конечностей, ключиц, паха). При лимфомах с преимущественно абдоминальной локализацией патологического процесса пациентов часто беспокоят увеличение размеров живота и чувство быстрого насыщения [9, 10]. Лимфомы редко формируют единичные опухолевые конгломераты, как в случае нашей пациентки, чаще проявляясь в виде групп увеличенных лимфатических узлов. Однако стоит помнить о лимфоме Беркитта, составляю-

щей 1–2 % всех лимфом и в 90 % поражающей мужчин, способной формировать крупные опухолевые массы, затрагивающие прилежащие органы [11].

Наиболее часто встречающимися в забрюшинном пространстве доброкачественными опухолями являются фибромы, ангиомиолипомы почки, липомы, доброкачественные нейрогенные опухоли (шваннома, нейрофиброматоз) и параганглиомы (гормонально активные и неактивные) [1]. Доброкачественные опухоли выявляются, как правило, случайно при обследовании, не связанном с онкологическим поиском, и не требуют предварительного гистологического исследования [12].

Заключение

Забрюшинное пространство является местом развития широкого спектра новообразований как доброкачественного, так и злокачественного характера. Большую часть опухолей забрюшинного пространства составляют саркомы, лимфомы и различные опухоли эпителиального происхождения (почки, надпочечника, поджелудочной железы). Ввиду большого количества жировой клетчатки и относительно малого количества жизненно важных органов клиническая симптоматика проявляется, как правило, при достижении опухолью больших размеров. При выявлении крупной опухоли забрюшинного пространства часто возникают сомнения в ее генезе, знание которого важно для определения лечебной тактики. Так, под маской опухоли забрюшинного пространства может скрываться опухоль почки. В случае, когда МСКТ не дает достоверных данных о связи опухоли с почкой, может встать вопрос о необходимости биопсии новообразования. При решении этого вопроса стоит учитывать рентгенологические характеристики опухоли (при подозрении на липосаркому и лейомиосаркому), а также клинические проявления и данные лабораторных методов исследования (при подозрении на опухоль лимфогенного характера).

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Roggen J.F., Hogendoorn P.C. Soft tissue tumours of the retroperitoneum. *Sarcoma* 2000;4:17–26.
2. Dirk C. Strauss, Andrew J. Hayes, J. Meirion Thomas. Retroperitoneal tumours: review of management. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93(4):275–80.
3. Clark M.A., Fisher C., Judson I., Thomas J.M. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005;353:701–11.
4. Hueman M.T., Herman J.M., Ahuja N. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surg Clin North Am* 2008;88:583–97.
5. Neuhaus S.J., Barry P., Clark M.A. et al. Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg* 2005;92:246–52.
6. Strauss D.C., Hayes A.J., Thway K. et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 2010;97:698–706.
7. Hoeber I., Spillane A.J., Fisher C., Thomas J.M. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. *Ann Surg Oncol* 2001;8:80–7.
8. Strauss D.C., Qureshi Y.A., Hayes A.J. et al. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *J Surg Oncol* 2010;102:523–9.
9. American Cancer Society. Non-Hodgkin lymphoma detailed guide. 2013; p. 4–27.
10. American Cancer Society. Hodgkin lymphoma detailed guide. 2013; p. 2–17.
11. Grajo J.R., Kayton M.L., Steffensen T.S. et al. Presentation of ileal Burkitt lymphoma in children. *J Radiol Case Rep* 2012;6(8):27–38.
12. Hughes M.J., Thomas J.M., Fisher C., Moskovic E.C. Imaging features of retroperitoneal and pelvic schwannomas. *Clin Radiol* 2005;60:886–93.

Неинтервенционные исследования депо-форм аналогов ЛГРГ при раке предстательной железы в рутинной клинической практике. Старт наблюдательной программы по оценке применения препарата Элигард 45 мг в России

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анна Сергеевна Маркова, mark-an1@yandex.ru

Открытые наблюдательные исследования позволяют дать объективную оценку лечению в повседневной клинической практике, что является важным как с научной, так и с фармакоэкономической точки зрения. С целью описания российского опыта использования препарата Элигард 45 мг в лечении распространенного рака предстательной железы (РПЖ) в рутинной клинической практике в 2013 г. было начато многоцентровое открытое проспективное наблюдательное исследование EQUILIBRIUM. Всего в программу включены 623 пациента с различными стадиями и предшествующим лечением РПЖ. Средний возраст больных составил $68,9 \pm 8,55$ года, средний уровень простатспецифического антигена (ПСА) у них был равен $42,2$ нг/мл, средний уровень тестостерона — 89 нг/дл. При этом концентрация тестостерона перед началом терапии определялась только у 1/3 пациентов. На момент включения в программу пациенты имели достаточно высокий уровень качества жизни по данным опросника EQ-5D-5L — среднее значение индекса составило $0,84 \pm 0,18$ балла (состояние полного здоровья принято за 1), среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной шкале — $75,15 \pm 16,5$ мм (0 — самое плохое, 100 — самое хорошее состояние здоровья). Большинство пациентов в рамках исследования получали гормональную терапию Элигардом 45 мг по поводу местно-распространенного РПЖ, и лишь у 15,89 % больных определялись отдаленные метастазы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, наблюдательные исследования, кастрационная терапия, гормональная терапия, уровень простатспецифического антигена, уровень тестостерона, лутеинизирующий гормон релизинг-гормона, депо-формы аналогов лутеинизирующего гормона релизинг-гормона, лейпрорелина ацетат, Элигард 45 мг

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-68-72

Noninterventional studies of depot formulations of LHRH analogues for prostate cancer in routine clinical practice. The launch of an observational program to assess the use of Eligard 45 mg in Russia

V.B. Matveev, A.S. Markova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Open-label observational studies can objectively assess treatment in routine clinical practice, which is important from both the scientific and pharmacoeconomical points of view. In 2013, a multicenter open-label prospective observational EQUILIBRIUM study was initiated to describe the Russian experience with Eligard 45 mg used to treat disseminated prostate cancer (PC) in routine clinical practice. A total of 623 patients who had different stages of PC and had been previously treated for this condition were included in the program. The mean age of the patients was 68.9 ± 8.55 years; their mean level of prostate-specific antigen was equal to 42.2 ng/ml and that of testosterone was 89 ng/dl. At the same time, pretreatment testosterone concentrations were measured in only one third of the patients. When included in the program, the patients had a rather high quality of life as evidenced by the EQ-5D-5L questionnaire: its mean index was 0.84 ± 0.18 scores (complete well-being was taken as 1); the mean visual analogue scale health status scores were 75.15 ± 16.5 mm (0, worst health; 100, best health). During the study, most patients received hormone therapy with Eligard 45 for locally advanced PC and distant metastases were detectable in only 15.89 % of the patients.

Key words: prostate cancer; observational studies; castration therapy; hormone therapy; prostate-specific antigen level; testosterone level; luteinizing hormone-releasing hormone; depot formulations of luteinizing hormone-releasing hormone; leuprorelin acetate; Eligard 45 mg

Гормональная терапия (ГТ) аналогами лутеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) при распространенном раке предстательной железы (РПЖ) чаще всего проводится в течение нескольких лет. Сегодня, когда выбор аналогов ЛГРГ достаточно широк, а на замену

ежедневным подкожным инъекциям пришли депо-формы аналогов ЛГРГ, позволяющие делать инъекции не чаще 1 раза в месяц, безусловный интерес представляют особенности выбора врачом аналога ЛГРГ и режима его введения, а также отбор пациентов для проведения ГТ.

Наблюдательные, или неинтервенционные, исследования позволяют дать объективную оценку лечению в рутинной клинической практике, что, несомненно, важно как с научной, так и с фармакоэкономической точки зрения. Для нашей страны это несколько новый вид исследовательской работы, который стал получать распространение лишь в последние несколько лет [1]. Мониторинг в условиях реальной клинической практики дает возможность не только проанализировать характер и объем лечения, но и расширить круг сведений о его отдаленных результатах, спектре и частоте нежелательных явлений. Кроме того, на практике наблюдается влияние человеческого и различных социальных факторов, не учитываемых при проведении рандомизированных клинических исследований, которые имеют четкий протокол действий. В Директиве Парламента и Совета ЕС 2001/20/ЕС от 4 апреля 2001 г. дается следующее определение данному виду исследований: «Неинтервенционные исследования — это такие исследования, в которых лекарственное (-ые) средство (-а) назначается (-ются) обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. Вопрос об «отнесении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования. Данный вопрос решается в соответствии с существующей практикой, и назначение препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование. Никакие другие процедуры диагностики или мониторинга для пациентов не применяются, а для анализа собранных данных используются эпидемиологические методы» [2].

Как видно из представленного выше определения, проводимые в рамках разрешенной терапии наблюдательные программы призваны лишь фиксировать применяемое лечение с последующим анализом полученных данных стандартными методами описательной статистики. При этом исключается какое-либо влияние исследователя на выбор схемы лечения. Также наблюдательные программы, безусловно, интересны с точки зрения объективной оценки реальной популярности пациентов, получающих то или иное лечение.

По результатам наблюдательного исследования ELIRE, оценивавшего роль 3- и 6-месячных депо-форм аналогов ЛГРГ в лечении распространенного гормонозависимого РПЖ, основными мотивами для назначения ГТ являлись высокий уровень простатспецифического антигена (ПСА) и наличие метастазов. Выбор 3- или 6-месячной депо-формы аналога ЛГРГ зависел от возраста (27,2 % против 44,0 %), наличия беспокойства у пациента о ходе лечения (27,2 % против 16,8 %) и его предпочтений (3,2 % против 18,4 %). Пациенты, получавшие 6-месячные депо-формы, как правило, были старше, более комплаентны и имели более спокойное отношение к своему заболеванию. Приемлемая периодичность обследований явилась критерием вы-

бора 3-месячной депо-формы аналогов ЛГРГ, в то время как преимуществом для назначения 6-месячной депо-формы стали более длительный интервал между обследованиями и возможность для пациента не беспокоиться о своем заболевании в течение 6 мес [3].

О том, какой режим введения аналога ЛГРГ предпочитают пациенты и чем объясняется этот выбор, более подробно рассказывается в работе F. Montorsi и соавт. [4]. По данным опроса 402 пациентов из разных стран Европы, получавших ГТ аналогами ЛГРГ по поводу распространенного РПЖ, большинство пациентов (70 %) получали 3-месячные депо-формы, 21 % пациентов — 6-месячные депо-формы и 9 % — 1-месячные депо-формы аналогов ЛГРГ. Независимо от текущего режима введения аналога ЛГРГ большинство мужчин (60 %) выбрали полугодовые интервалы между инъекциями препарата (Франция — 68 %, Германия — 63 %, Италия — 67 %, Польша — 44 %; Испания — 71 %); 91 % опрошенных пациентов, уже получающих 6-месячные депо-формы, предпочли эту схему 1- и 3-месячным интервалам. К преимуществам 6-месячных депо-форм были отнесены удобство режима введения и ассоциированное с этим улучшение качества жизни, а также меньшее количество инъекций. Примерно 1/3 (36 %) пациентов считали оптимальными 3-месячные интервалы введения препарата, основываясь на совете врача, нежелании менять привычный режим лечения, мнении о предпочтительности данной схемы или желании сохранить чувство уверенности в безопасности и эффективности терапии. Также 1/3 (32 %) пациентов не знали о возможности изменения интервалов введения препарата, а 41 % — не обсуждали с врачом периодичность лечения, несмотря на то что 77 % опрошенных считали этот аспект важным. Таким образом, депо-формы аналогов ЛГРГ длительностью 3 и 6 мес пользуются наибольшей популярностью среди пациентов по сравнению с ежемесячными инъекциями. Большинство мужчин считают более удобными 6-месячные депо-формы препаратов, хотя пока еще значительная часть (32 %) пациентов не участвует в выборе схемы введения препарата по тем или иным причинам.

Одним из активно используемых в клинической практике агонистов ЛГРГ является Элигард (Astellas), который представляет собой депо-форму лейпрорелина ацетата, использующую специальную запатентованную систему постепенного высвобождения действующего вещества Атригель. В России с 2009 г. доступны 3 депо-формы препарата Элигард для подкожного введения различной длительности действия: 1 мес (7,5 мг), 3 мес (22,5 мг) и 6 мес (45 мг). Все 3 дозировки показали одинаковую эффективность в отношении снижения уровня тестостерона, сопоставимую с хирургической кастрацией, в нескольких крупных клинических исследованиях [5–7].

Наблюдательные программы по оценке результатов лечения препаратом Элигард в рутинной клинической практике уже проводились в ряде европейских стран [7, 8]. Примером проспективного неинтервенционного исследования препарата Элигард может быть работа Ulf W. Tunn и соавт., в которой оценивалась эффективность и безопасность 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата (Элигард 45 мг) в рутинной клинической практике в Германии [9]. В исследовании участвовали 1273 пациента с распространенным РПЖ. Было показано, что значимое снижение уровней ПСА и тестостерона, сопоставимое с результатами клинических исследований, может быть достигнуто при использовании 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата и в рутинной клинической практике. Средний уровень ПСА и тестостерона снизился на 96 % (с 11,6 до 0,5 нг/мл) и 90 % (с 89 до 9 нг/дл) через 12 мес лечения препаратом Элигард 45 мг. Длительный период действия являлся главным аргументом для практикующих врачей при назначении 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата, что может быть особенно удобно для пациентов, которые не имеют возможности часто посещать клинику.

В 2014 г. были опубликованы результаты еще одного неинтервенционного исследования эффективности и безопасности 1- и 3-месячных депо-форм препарата Элигард в рутинной клинической практике в Бельгии (MANTRA), включавшего 247 больных РПЖ [10]. В этой работе также было подтверждено, что 1- и 3-месячные депо-формы лейпрорелина ацетата эффективно снижают уровень ПСА и тестостерона в рутинной клинической практике. Через 6 мес после первого введения депо-формы лейпрорелина ацетата длительностью 1 или 3 мес средний уровень ПСА снижался на 95 % (с 12 до 0,6 нг/мл), а уровень тестостерона на 94 % (с 360 до 20 нг/дл). Что касается безопасности и переносимости данных депо-форм лейпрорелина ацетата, было показано, что меньшее число больных испытывали побочные эффекты, связанные с лечением, в рутинной клинической практике по сравнению с результатами клинических исследований [5, 6].

В России недавно стартовала первая проспективная многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности и безопасности применения 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг у больных распространенным РПЖ в рутинной клинической практике. Согласно протоколу исследования в программе предполагалось участие около 75 онкоурологов и 750 пациентов на территории РФ. Объектом исследования являются больные гормонозависимым РПЖ независимо от предшествующего лечения и стадии заболевания, получающие в качестве основной терапии Элигард 45 мг. Решение врача о назначении ГТ Элигардом 45 мг предшествовало включению

пациента в данную наблюдательную программу. Проведение ГТ планируется в течение 24 мес, т. е. за время наблюдения каждый пациент получит 4 инъекции препарата Элигард 45 мг, посещая врача каждые 6 мес. Первичными конечными точками исследования являются изменения уровня ПСА и тестостерона в сыворотке крови через 12 мес и 24 мес лечения.

В настоящий момент в исследование включено 623 пациента (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 69 (от 46 до 96) лет. По результатам заполнения опросника оценки качества жизни EQ-5D-5L на момент включения в программу среднее значение его индекса составило $0,84 \pm 0,18$ балла (состояние полного здоровья принято за 1), среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной шкале — $75,15 \pm 16,5$ мм (0 — самое плохое, 100 — самое хоро-

Таблица 1. Исходные характеристики больных РПЖ ($n = 623$), включенных в исследование (по протоколу ELI-RUS-001)

Исходные данные	Среднее значение (минимум — максимум)	Медиана (Q25–Q75)
Возраст, лет	69 (46–96)	68 (63–75)
Исходный уровень ПСА, нг/мл	42,2 (0–2152)	8,7 (2,6–25,5)
Исходный уровень тестостерона, нг/дл	89 (0,07–925)	17,2 (5,7–49,0)
Классификация TNM	Число больных (%)	
Категория T:		
T1	44 (7,06)	
T2	210 (33,71)	
T3	308 (49,44)	
T4	32 (5,14)	
Tx	4 (0,64)	
Категория N:		
N0	298 (47,83)	
N+	69 (11,08)	
Nx	231 (37,08)	
Категория M:		
M0	431 (69,18)	
M1	99 (15,89)	
Mx	68 (10,92)	
Нет данных	25 (4,01)	
Предшествующее лечение	Число больных (%)	
Радикальная простатэктомия	112 (18)	
Лучевая терапия	74 (11,9)	
ГТ*	216 (34,7)	
Неизвестно	221 (35,5)	
Всего	623 (100)	

* ГТ как самостоятельный метод лечения (без предшествующего радикального лечения).

Таблица 2. Структура первичного назначения ГТ

Предшествующая терапия	Число больных (%)
Кастрационная терапия	351 (88,4)
Золадекс	151 (38,0)
Элигард (всего)	106 (26,7)
Элигард 7,5 мг	42 (10,6)
Элигард 22,5 мг	59 (14,9)
Элигард (дозировка не указана)	5 (1,3)
Бусерелин	47 (11,8)
Диферелин	38 (9,6)
Люкрин депо	5 (1,3)
Фирмагон	4 (1,0)
Последовательное использование аналогов ЛГРГ*	14 (4,0)
МАБ*	43 (12,3)
Монотерапия антиандрогенами	61 (15,4)
Всего	397 (100)

* Среди получавших кастрационную терапию.

шее состояние здоровья) [8]. Оценка распределения ответов по 5 базовым разделам опросника (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия) показала, что 75 % пациентов сообщали об отсутствии или наличии лишь незначительного нарушения качества жизни. Биопсия предстательной железы с целью верификации диагноза выполнялась в 95,8 % случаев. Наиболее часто встречались опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7 (в 30,7 % случаев). Баллы по шкале Глисона ≥ 8 определялись у 149 пациентов (23,9 %) пациентов. На момент включения в исследование средний уровень ПСА составил 42,2 нг/мл, средний уровень тестостерона — 89 нг/дл. Измерение уровня тестостерона перед началом терапии проводилось только у 1/3 пациентов. В зарубежных наблюдательных программах также констатируется низкий уровень мониторинга тестостерона, что,

конечно, идет вразрез с международными рекомендациями [9, 10].

При рассмотрении структуры предшествующего лечения ГТ до включения в наблюдательную программу получали 397 пациентов, из которых 216 получали только ГТ, а 181 — в комбинации с локальным лечением. Большинству пациентов проводили кастрационную терапию различными аналогами ЛГРГ (табл. 2). В 15,4 % случаев использовали режим монотерапии стероидными и нестероидными антиандрогенами. Максимальная андрогенная блокада (МАБ) назначалась в среднем каждому 10-му пациенту. Переход на другой аналог ЛГРГ осуществлялся только у 4,0 % пациентов, получавших кастрационную терапию. Элигард как предшествующую терапию получали 26,7 % больных, половине из которых назначалась 3-месячная депо-форма этого препарата.

В большинстве случаев ГТ исследуемым препаратом Элигард 45 мг проводилась по поводу местнораспространенного РПЖ, отдаленные метастазы определялись лишь у 15,89 % больных (табл. 1). Предпочтение отдавалось монотерапии Элигардом 45 мг. Только 9,3 % пациентов получали комбинированную ГТ. Одновременно с препаратом исследования назначались бикалутамид, флутамид, ципротерона ацетат и золедроновая кислота. В рамках МАБ бикалутамид использовали почти в 2 раза чаще флутамида. В настоящее время пациенты продолжают лечение в рамках наблюдательной программы. Уже скоро будут получены первые промежуточные результаты исследования.

Таким образом, неинтервенционные исследования являются новым и перспективным направлением научно-исследовательской работы и представляют интерес с практической точки зрения. Исследования депо-форм аналогов ЛГРГ в рутинной клинической практике показали большую востребованность депо-форм длительностью 3 и 6 мес, преимущественно за счет более удобных интервалов обследования по сравнению с 1-месячными депо-формами. Реже стала использоваться МАБ, но по-прежнему популярной среди врачей остается монотерапия антиандрогенами. На практике, вопреки клиническим рекомендациям, основным критерием эффективности ГТ остается снижение уровня ПСА, но не тестостерона, который определяется только у 1/3 пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольская Е.А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов. Качественная клиническая практика 2011;1:19–24.

[Volskaya E.A. The essentials of good clinical practice for non-interventional drug studies. Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice 2011;1:19–24. (In Russ.)].

2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member

States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

3. Ouzaid I., Roupert M. The role of a 6-month depot form of hormone therapy in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer: results from the 'ELIRE' observational study. *Prog Urol* 2011;21:866–74.
4. Montorsi F., Tomlinson P. Which luteinising hormone-releasing hormone agonist injection schedule do men with prostate cancer prefer? Results of a European patient survey. *Eur Urol* (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.055>
5. Perez-Marrero R., Chu F.M., Gleason D. et al. A six-month, open-label study assessing

a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002;24:1902–14.

6. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. LA-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1199–203.
7. Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006;175:533–6.
8. Herdman M., Gudex C., Lloyd A. et al. Development and preliminary testing of the

new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research* 2011;20(10): 1727–36.

9. Tunn Ulf W. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology* 2011. <http://www.biomedcentral.com/1471-2490/11/15>
10. Braeckman J., Michielsen D. Efficacy and tolerability of 1- and 3-month leuprorelin acetate depot formulations (Eligard®/Depo-Eligard®) for advanced prostate cancer in daily practice: a Belgian prospective non-interventional study. *Arch Med Sci* 2014;10(3):477–483.

Сорафениб – первый таргетный агент для лечения метастатического рака почки

В.Б. Матвеев, В.А. Черняев

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Виталий Александрович Черняев cherarc@gmail.com

Сорафениб — первый зарегистрированный препарат нового поколения для лечения метастатического почечно-клеточного рака (ПКР). На сегодняшний день число лекарственных агентов, применяемых в качестве таргетной терапии при диссеминированном ПКР, достигло 7. В связи с появлением возможности выбора возник ряд вопросов, остающихся актуальными и на данный момент. С какого препарата начинать лечение? Какой критерий нужно использовать для оценки эффективности лечения? Существует ли оптимальная последовательность назначения лекарственных препаратов?

В представленной обзорной статье сделана попытка систематизации имеющихся на сегодняшний день данных с целью получить ответы на заданные вопросы.

Согласно результатам недавно завершенных исследований сорафениб уступает другим препаратам первой линии терапии метастатического ПКР в отношении показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП), что не транслируется в показатели общей выживаемости (ОВ). Наоборот, благодаря своим свойствам мультикиназный ингибитор сорафениб обеспечивает лучшие показатели ОВ за счет достижения контроля за заболеванием в большем проценте случаев (число объективных ответов плюс стабилизация), обладает приемлемым профилем токсичности, при этом вероятность отмены лечения из-за непереносимости препарата не превышает 10 %. Таким образом, с учетом возможности последовательного назначения таргетных препаратов в настоящее время, скорее, следует пытаться достичь максимальной ОВ, чем использовать в качестве критерия эффективности ВБП. Данные клинических исследований послужили основанием для включения сорафениба в ведущие отечественные (RUSSCO, Ассоциация онкологов России) и зарубежные (ESMO, NCCN) клинические рекомендации в качестве терапии ПКР первой и последующих линий.

Ключевые слова: сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, эверолимус, акситиниб, бевацизумаб, рак почки, метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, выживаемость

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-73-78

Sorafenib is the first targeted agent to treat metastatic kidney cancer

V.B. Matveev, V.A. Chernyaev

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Sorafenib is the first registered new-generation targeted drug for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). As of today, there have been as many as 7 medications used for targeted therapy for disseminated RCC. This has provided a possibility to choose a drug and raised a number of questions also remaining relevant at this moment: Which drug treatment should be started? Which criterion should be used to evaluate the efficiency of treatment? Is there any optimal sequence of drugs?

The given review attempts to systemize the currently available data to answer the asked questions.

According to the results of recently completed trials, sorafenib ranks below other agents for first-line therapy for metastatic RCC in progression-free survival (PFS), which fails to translate into overall survival (OS) rates. In contrast, due to its properties, the multikinase inhibitor sorafenib ensures better OS rates, by achieving disease control in the larger proportion of cases (the number of objective replies + stabilization), and has an admissible toxicity profile; at the same time the probability of treatment discontinuation because of intolerance of the drug is not greater than 10 %. Thus, by taking into account of the possible sequence of targeted drugs, one should try to achieve the highest OS sooner than to use PFS as an efficiency criterion. The clinical findings have served as the basis for including sorafenib as an agent for first- and next-line therapy for RCC in the leading Russian (RUSSCO, Russian Society of Oncologists) and foreign (ESMO, NCCN) clinical guidelines.

Key words: sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, axitinib, bevacizumab, kidney cancer, metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, survival

С декабря 2005 г. официально началась новая эра в лекарственном лечении диссеминированного почечно-клеточного рака (ПКР). Именно тогда FDA

(Food and Drug Administration) одобрило к применению препарат нового поколения, представитель группы антиангиогенной терапии — сорафениб [1].

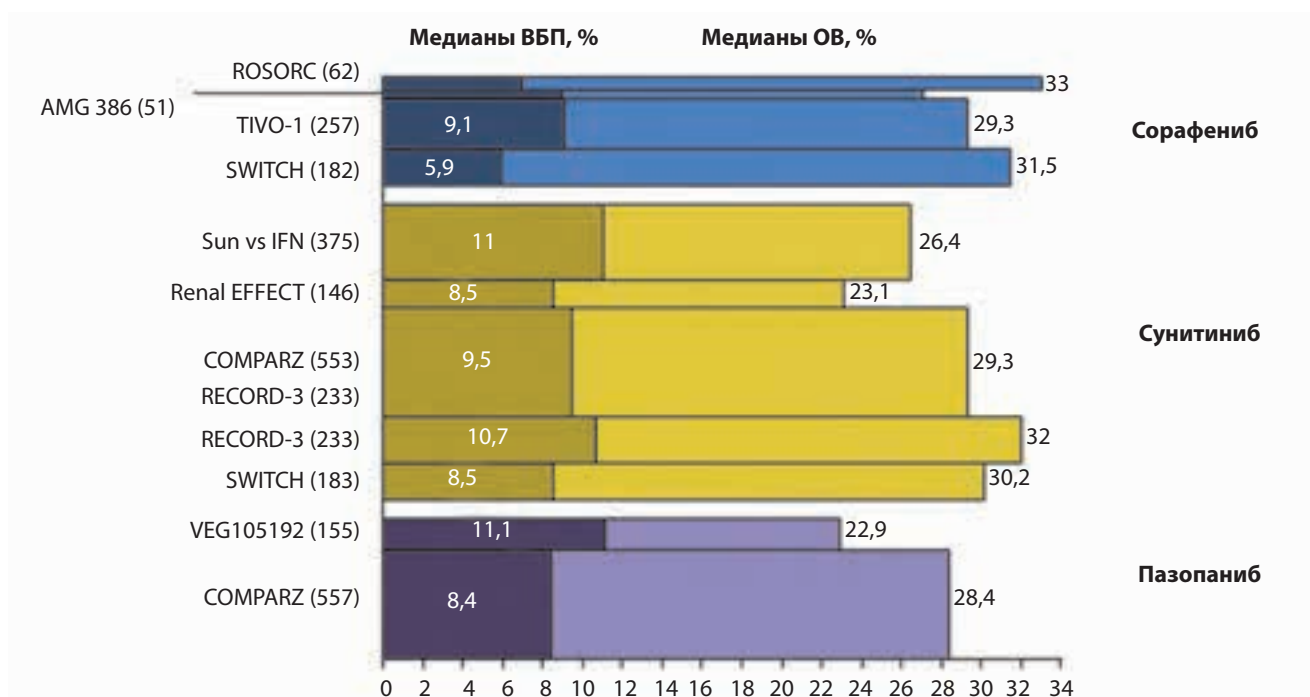


Рис. 1. Медианы ВБП и ОБ в исследованиях сорафениба, сунитиниба и пазопаниба в 1-й линии таргетной терапии (в скобках указано число пациентов, вошедших в исследование)

Эффективность препарата была продемонстрирована в исследовании III фазы TARGET (Treatment Approaches in Renal cancer Global Evaluation Trial) у 903 пациентов с «предлеченным» цитокинами метастатическим ПКР (мПКР) [2]. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) при применении сорафениба составила 5,5 мес, что достоверно превосходило результаты в группе плацебо (2,8 мес, $p < 0,01$). Позднее сорафениб использовался в качестве препарата сравнения в нескольких исследованиях III фазы, оценивающих эффективность 1-, 2- и 3-й линий лекарственного лечения при распространенном ПКР. Медиана ВБП при применении сорафениба в этих исследованиях варьировала от 9,1 мес у первичных пациентов, не получавших никакого специфического противоопухолевого лечения, до 3,6 мес — при 3-й линии лекарственного лечения [3, 4]. В течение следующих нескольких лет число представителей лекарственных средств, доступных в широкой клинической практике (в том числе и в России), увеличилось до 7 (ингибиторы VEGF и mTOR). Какова же роль сорафениба на сегодняшний день?

Выживаемость без прогрессирования в первой линии — главный критерий эффективности терапии?

Не вызывает сомнения тот факт, что в течение последних 10 лет успехи как в хирургическом, так и в лекарственном лечении пациентов с диссеминированным ПКР значительно увеличили показатели общей выживаемости (ОБ). Все чаще в литературе

появляются сообщения о достижении 10-летней ОБ у пациентов с распространенной формой заболевания [5].

До недавнего времени отсутствовали прямые сравнительные исследования 2 активных агентов в качестве 1-й линии лекарственного лечения больных с мПКР. Ранее, как правило, исследуемый препарат сравнивали с плацебо. TIVO-1 стало одним из первых исследований III фазы, в котором оценивалась эффективность 2 препаратов — сорафениба и тивозаниба — в качестве 1-й линии лекарственной терапии диссеминированного ПКР. Дизайн был стандартным для такого рода исследований: пациенты со светлоклеточным ПКР, не получавшие до включения в исследование таргетной терапии, с хорошим соматическим статусом — по шкале ECOG 0–1. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й — больные получали тивозаниб 1,5 мг/сут внутрь в течение первых 3 нед 4-недельного цикла, во 2-й — сорафениб 400 мг внутрь 2 раза в сутки. Первичной конечной точкой являлась оценка ВБП, медиана которой составила 9,1 мес в группе сорафениба и 11,9 мес в группе тивозаниба ($p = 0,042$) [3]. Однако показатель ОБ оказался выше в группе сорафениба (29,3 мес против 28,8 мес, $p = 0,105$).

Сходные результаты были зарегистрированы в исследовании INTORSECT, в котором сравнивались результаты эффективности сорафениба и темсиролимуза в качестве препаратов 2-й линии лекарственного лечения после прогрессирования

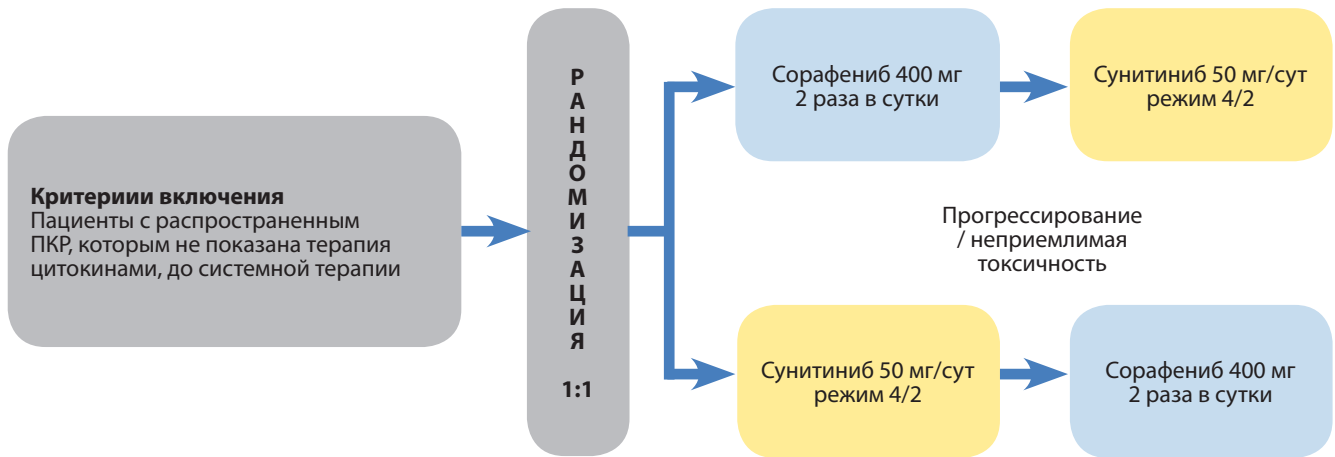


Рис. 2. Дизайн исследования SWITCH

заболевания у пациентов, получавших сунитиниб в 1-й линии терапии [6]. В исследование включено 508 больных, рандомизированных на 2 группы: терапия темсиролимусом 25 мг внутривенно 1 раз в неделю и ежедневная терапия сорафенибом в стандартной дозе 400 мг 2 раза в день перорально. Как и в исследовании TIVO-1, показатель ВБП оказался ниже в группе сорафениба (3,9 мес против 4,3 мес), однако различия оказались недостоверны ($p = 0,19$). Результаты ОВ среди больных, получавших сорафениб, оказались достоверно выше, чем в группе темсиролимуса (16,6 мес против 12,3 мес, $p = 0,01$). Таким образом, исследования TIVO-1 и INTORSECT на сегодняшний день единственные, по результатам которых один препарат из группы ингибиторов тирозинкиназ показал преимущество над другим относительно показателей ОВ.

В целом, если оценить ВБП у пациентов группы применения сорафениба, а также 2 наиболее часто рекомендуемых препаратов 1-й линии терапии сунитиниба и пазопаниба, для первичных пациентов с мПКР, не получавших какого-либо лекарственного лечения, показатели составят 5,9–9,1 мес для сорафениба, 8,5–11 мес для сунитиниба, 8,4–11,1 мес для пазопаниба [3, 7–11]. В то же время показатели ОВ, по данным тех же исследований, имеют следующие результаты: при применении сорафениба — 29,3–33 мес, сунитиниба — 23,1–32 мес, пазопаниба — 22,9–28,4 мес (рис. 1). Согласно представленным данным показатели ВБП при применении сорафениба уступают таковым при применении пазопаниба и сунитиниба в среднем на 2–2,5 мес, при этом ОВ выше при применении сорафениба на 1–5 мес. Таким образом, преимущество в ВБП не транслируется в увеличение ОВ, поэтому целесообразность сравнения эффективности препаратов в 1-й линии терапии только по показателям ВБП представляется сомнительной.

С какого препарата начинать терапию?

В настоящее время в клинической практике в России доступны все имеющиеся на сегодняшний день таргетные агенты. Существует ли оптимальная последовательность выбора лекарственных препаратов при мПКР?

Первые исследования по оценке эффективности препаратов 2-й линии имели следующий дизайн: пациенты включались в исследование при прогрессировании на фоне 1-й линии лечения. К сожалению, подобный дизайн имеет ряд ограничений. Во-первых, не всегда пациенты получали идентичное лечение в рамках 1-й линии. Во-вторых, из-за различий в препаратах 1-й линии не всегда оцениваются схожие комбинации 2-й линии терапии.

Исследование SWITCH-I — первое многоцентровое рандомизированное исследование III фазы по оценке последовательностей сорафениб → сунитиниб и сунитиниб → сорафениб при мПКР — было начато в 2008 г. в Германии, Австрии и Нидерландах. В исследование были включены 365 больных (рис. 2) [11]. Целью исследования было проверить гипотезу о том, что суммарная ВБП после 2 линий терапии выше в случае последовательности сорафениб → сунитиниб по сравнению с последовательностью сунитиниб → сорафениб. Суммарную ВБП рассчитывали по времени от момента рандомизации до прогрессирования или смерти на фоне терапии 2-й линии. Если пациент получил только 1-ю линию, в анализе учитывали прогрессирование или смерть на фоне терапии 1-й линии. Характеристики больных между группами были сбалансированы и соответствовали таковым в повседневной клинической практике (табл. 1).

При оценке результатов после 1-й линии терапии выявлено, что медиана ВБП ниже при применении сорафениба (5,9 мес против 8,5 мес) (рис. 3). Тем не менее суммарная ВБП в случае последова-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов в исследовании SWITCH

Показатель	Сорафениб → сунитиниб (n = 182)	Сунитиниб → сорафениб (n = 183)
Медиана возраста (диапазон), лет	64 (39–84)	65 (40–83)
Женщины, %	23,6	26,2
Светлоклеточный тип, %	90,1	84,2
Резекция почки или нефрэктомия, %	91,8	91,8
Функциональный статус по ECOG, %		
0	67,8	61,3
1	32,2	38,2

тельности сорафениб → сунитиниб не отличалась от ВБП на фоне обратной последовательности. Обращает на себя внимание различие в медианах суммарной ВБП (12,5 и 14,9 мес), однако средний риск прогрессирования или смерти между группами не различался (отношение рисков 1,01), поэтому в данном случае различие в медианах не является отражением истинных различий между группами. Исследование не подтвердило гипотезу о том, что суммарная ВБП на фоне последовательности сорафениб → сунитиниб превышает таковую на фоне последовательности сунитиниб → сорафениб, в связи с чем результат проверки гипотезы был признан отрицательным.

Предварительный анализ ОВ также не выявил различий между применением в 1-й линии сорафениба или сунитиниба. Причем медианы ОВ в обеих группах превысили 30 мес (31,5 и 30,2 мес), что является одним из самых высоких показателей среди исследований III фазы. Вновь, как и почти во всех предыдущих иссле-

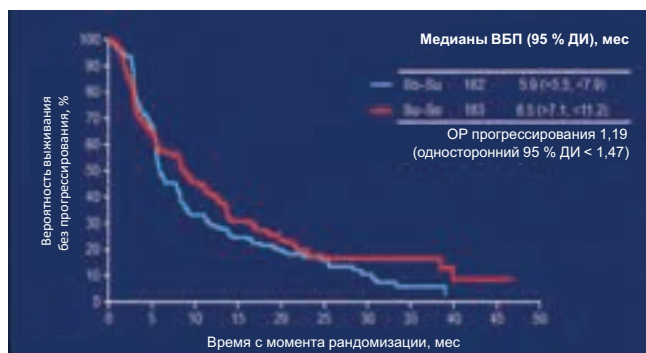


Рис. 3. ВБП по результатам 1-й линии терапии в исследовании SWITCH. ДИ, доверительный интервал, ОР — отношение рисков

дованиях, был получен парадоксальный результат — ВБП на 2,5 мес ниже при применении сорафениба, при этом показатели ОВ в когортах не различались. Благодаря дизайну исследования (идентичность применяемых препаратов) выявлено, что после приема сорафениба в качестве 1-й линии терапии, несмотря на раннее прогрессирование, далее заболевание характеризуется менее агрессивным течением. Так, терапию 2-й и последующих линий в группе сорафениба получили 64 %, в то время как после сунитиниба только 55 %. Кроме того, отличалось и качество ответа на терапию 2-й линии. Контроль за заболеванием (объективный ответ или стабилизация) зарегистрирован в 49 % случаев при использовании сорафениба в 1-й линии и лишь в 32 % при применении сунитиниба в качестве препарата 1-й линии лекарственного лечения (рис. 4).

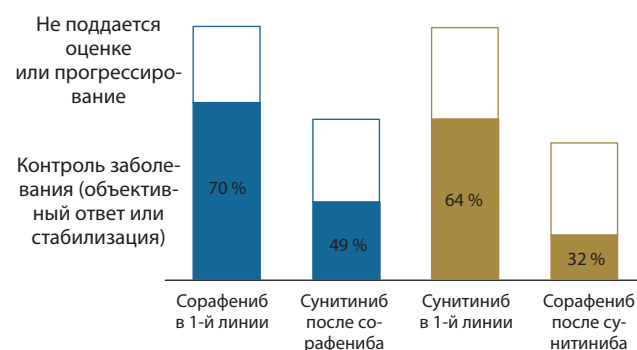


Рис. 4. Результаты лечения после 2-й линии терапии по данным исследования SWITCH

Таблица 2. Терапия 3-й линии по результатам исследования SWITCH

Терапия, препарат, n	Сорафениб → сунитиниб (n = 177)	Сунитиниб → сорафениб (n = 176)
Хотя бы одна линия терапии после сорафениба и сунитиниба	65 (36,7 %)	61 (34,6 %)
Эверолимус	35	39
Пазопаниб	13	15
Сунитиниб	13	12
Сорафениб	8	13
Темсиrolimus	11	9
Бевацизумаб/интерферон альфа	4	4
Другое	15	13

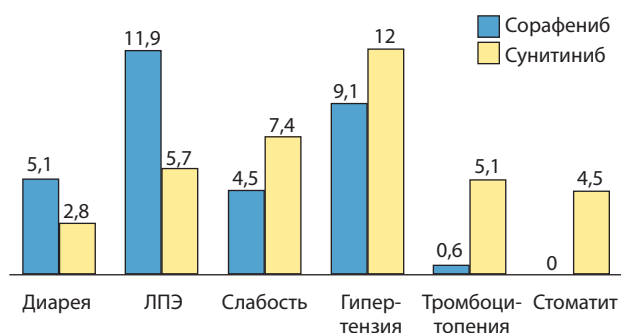


Рис. 5. Нежелательные явления III–IV степени в группах сорафениба и сунитиниба на фоне 1-й линии терапии в рамках исследования SWITCH. ЛПЭ – ладонно-подошвенная эритродизестезия

Таблица 3. Клинические рекомендации для терапии ПКР

Клинические рекомендации	Светлоклеточный рак			Несвет- локле- точный рак
	1-я линия	2-я линия		
		После цитоки- нов	После ингиби- торов тирозин- киназ	
RUSSCO, 2014 (Россия)	+	+	—	+
ESMO, 2014 (Европа)	IIВ	IA	IIA	IIВ
NCCN, 2.2015 (США)	2A	1	2A	2A

Стоит отметить, что группы были сравнимы по числу больных, получивших терапию 3-й и последующих линий (табл. 2). Следовательно, «заслуги» в преимуществе показателей ОВ следует связывать только с приемом сорафениба.

Нежелательные явления терапии

При сходной онкологической эффективности берется во внимание профиль токсичности применяемых лекарственных препаратов. Согласно данным исследования SWITCH-I наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне терапии были

гипертензия, ладонно-подошвенный синдром, слабость, диарея, тромбоцитопения, стоматит. Частота развития токсичности III–IV степени приведена на рис. 5.

Частота прекращения лечения из-за токсичности в данном исследовании невысока и составила на фоне 1-й линии терапии при применении сорафениба 8 %, сунитиниба – 13 %, на фоне 2-й линии при применении сорафениба – 4 %, сунитиниба – 7 %.

Согласно исследованию PISCES до 70 % больных предпочли лечение пазопанибом терапии сунитинибом [7]. После опубликования результатов данного исследования большинство специалистов считают пазопаниб наиболее хорошо переносимым препаратом для применения в 1-й линии лекарственного лечения мПКР. Однако не следует забывать и результаты более крупного исследования COMPARZ, согласно которому в 24 % случаев в группе пазопаниба лечение полностью прекращали из-за непереносимости препарата [9]. В группе сунитиниба прекращение лечения по той же причине имело место в 20 % случаев.

Заключение

Согласно результатам недавно завершенных исследований сорафениб уступает другим препаратам 1-й линии терапии мПКР в отношении показателей ВБП, что не транслируется в показатели ОВ. Наоборот, благодаря своим свойствам мультикиназный ингибитор сорафениб обеспечивает лучшие показатели ОВ за счет достижения контроля за заболеванием в большем проценте случаев (число объективных ответов плюс стабилизация), обладая приемлемым профилем токсичности, при этом вероятность отмены лечения из-за непереносимости препарата не превышает 10 %. Таким образом, с учетом возможности последовательного назначения таргетных препаратов в настоящее время скорее следует пытаться достичь максимальной ОВ, чем использовать в качестве критерия эффективности продолжительность ВБП. Данные клинических исследований послужили основанием для включения сорафениба в ведущие отечественные (RUSSCO, ассоциации онкологов России) и зарубежные (ESMO, NCCN) клинические рекомендации в качестве терапии ПКР 1-й и последующих линий (табл. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2005/ucm108538.htm>
2. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 2009;27:3312–8.
3. Motzer R.J., Nosov D., Eisen T. et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol 2013;31:3791–9.
4. Motzer R.J., Porta C., Vogelzang N.J. et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted

treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:286–96.

5. Yuan J.L., Wang F.L., Yi X.M. et al. More than 10 years survival with sequential therapy in a patient with advanced renal cell carcinoma: a case report. *Braz J Med Biol Res* 2015;48(1):34–8.

6. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Randomized Phase III Trial of Temeirolinus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 32: 760–7.

7. Escudier B., Porta C., Bono P. et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1412–8.

8. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584–90.

9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31.

10. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49(6): 1287–96.

11. Michel M.S., Vervenne W., de Santis M. et al. SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl 4; abstr 393).

70 ЛЕТ ОЛЕГУ ИВАНОВИЧУ БРАТЧИКОВУ

Исполнилось 70 лет со дня рождения Олега Ивановича Братчикова, заведующего кафедрой урологии Курского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора.

Олег Иванович родился 1 января 1945 г. на Дальнем Востоке. В 1968 г. окончил лечебный факультет Хабаровского государственного медицинского института. В 1973 г. после окончания аспирантуры при кафедре урологии Хабаровского медицинского института Олег Иванович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Диагностическая тактика при так называемой эссенциальной почечной гематурии», был избран ассистентом, а затем доцентом этой кафедры. За эти годы он внедряет на Дальнем Востоке методы сосудистых исследований и ультразвуковую диагностику у больных взрослых и детей. Впервые на Дальнем Востоке выполняет операцию Бриккера при опухоли мочевого пузыря и внедряет методику эндоскопической экстракции камней из тазовых отделов мочеточников.

С 1987 г. О.И. Братчиков работает заведующим курсом урологии Курского государственного медицинского института. В 1988 г. впервые в Курске и Черноземье Олег Иванович выполняет такие операции, как экстирпация мочевого пузыря с кишечной пластикой и радикальная простатэктомия. Им внедряются современные технологии – эндоскопическая урология, малоинвазивная хирургия, дистанционная и контактная литотрипсия, широко используются уродинамические, ультразвуковые, бактериологические, цитологические и иммунологические исследования. После защиты в 1995 г. докторской диссертации на тему «Принципы оперативного лечения больных гиперплазией предстательной железы (показания, техника,



осложнения и их профилактика)» организовал и возглавил кафедру урологии Курского ГМУ.

Профессор О.И. Братчиков является известным в стране и за рубежом ученым, специалистом в области урологии. Он академик РАЕН, член Европейской ассоциации урологов, член бюро секции урологии ученого совета Министерства здравоохранения РФ и РАМН, член правления Российского общества онкоурологов, член президиума Российского общества урологов, член редколлегии журнала «Урология», председатель Курского отделения Российского общества урологов, член Профильной комиссии по урологии Минздрава РФ, главный нештатный уролог Комитета здравоохранения Курской области, куратор урологических отделений, руководитель кафедры и урологической клиники.

Олег Иванович имеет более 350 опубликованных научных работ, 5 патентов на изобретения и 6 рационализаторских предложений, является автором и соавтором 9 монографий. Под его руководством подготовлено 12 докторов и кандидатов наук, 85

клинических ординаторов, 347 курсантов получили дипломы и сертификаты урологов. В настоящее время на кафедре обучается 11 клинических ординаторов и 3 аспиранта, выполняются 7 кандидатских и 2 докторские диссертации.

О.И. Братчиков много лет бессменно руководит Курским отделением Российского общества урологов, организовал в Курске 2 выездных заседания Проблемного научного центра № 26 «Урология и нефрология» МЗ РФ и РАМН, Российско-Германский симпозиум по эндоскопии в урологии и хирургии (1992), пленум Всероссийского общества урологов (1993), 9-й Съезд урологов России (1997), Всероссийскую научно-практическую конференцию урологов «Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического простатита» (2000). Постоянный участник форумов, съездов, пленумов и конференций, проводимых в России, на Украине, в Республике Беларусь, а также в Германии, Голландии, Испании, Франции, Швеции, Австрии.

За многолетний и плодотворный труд О.И. Братчиков награжден почетными грамотами Департамента здравоохранения г. Курска, Комитета здравоохранения Курской области, Курской областной думы и губернатора Курской области, почетным знаком «Отличнику здравоохранения», серебряной медалью РАЕН «За вклад в развитие здравоохранения», дипломом и премией Фонда им. академика Н.А. Лопаткина «За вклад в развитие и поддержку отечественной урологии», в феврале 2008 г. указом Президента России ему присвоено почетное звание заслуженного врача Российской Федерации, в 2012 г. решением Президиума РАЕН присуждено почетное звание и знак «Рыцарь науки и искусств».

Правление Российского общества онкоурологов, редколлегия журнала «Онкоурология», коллективы Курского ГМУ, Областной клинической больницы, онкодиспансера, Курской больницы скорой медицинской помощи, урологи Центрального Черноземья сердечно поздравляют Олега Ивановича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и дальнейших успехов на благо отечественной урологии

Петру Александровичу Карлову – 60 лет

15 февраля 2015 г. исполнилось 60 лет Петру Александровичу Карлову.

После окончания ординатуры по онкологии в 1978 г. П.А. Карлов работал врачом, а затем заведующим урологическим отделением Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения ГБ №8. С 2002 г. по настоящее время руководит отделением онкоурологии Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера.

Возглавляемое им отделение – лидер среди онкоурологических коллективов в Северо-Западном регионе России. В отделении проводятся все современные виды диагностики и лечения онкоурологических больных. Ежегодно в отделении проходят лечение свыше 3 тысяч пациентов с опухолями почки, мочеочечника, мочевого пузыря, предстательной железы, яичка, полового члена, забрюшинного пространства, надпочечника, уретры. Петр Александрович – один из наиболее авторитетных отечественных специалистов в области онкоурологии. Им про-



ведено свыше 2 тысяч оперативных вмешательств. П.А. Карлов активно участвует в работе Российской ассоциации онкоурологов, Петербургского общества урологов, Европейской ассоциации урологов, Европейской ассоциации онкологов, является членом Американской онкологической ассоциации, членом экспертного совета Российского общества онкоурологов.

Петр Александрович Карлов является членом редакционной коллегии журнала «Онкоурология», активно ведет преподавательскую деятельность на кафедре урологии в государственном учреждении высшего профессионального об-

разования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ. Под его руководством проходят обучение студенты, клинические ординаторы кафедры, а также практикующие врачи.

В 1997 г. Петр Александрович Карлов был избран членом-корреспондентом Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы (МАНЭБ), а также членом-корреспондентом РАЕН. Награжден серебряной медалью РАЕН «За заслуги в деле возрождения науки и экономики России», медалями имени академика И.П. Павлова и Петра Первого. С 2013 г. Петр Александрович является председателем Северо-Западного регионального отделения Российского общества онкоурологов. Его труд также по достоинству оценен руководством города (награжден медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга», почетной грамотой губернатора Санкт-Петербурга) и почетной грамотой и нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».

Правление Российского общества онкоурологов, редколлегия журнала «Онкоурология» сердечно поздравляют Петра Александровича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и новых творческих успехов

Мероприятия Конгресс-оператора «АБВ-экспо» в 2015 г.



Уважаемые читатели!

Приглашаем вас принять участие в мероприятиях Российского общества онкоурологов (РООУ) в 2015 году. Ознакомиться с подробной информацией, условиями и сроками регистрации вы можете на сайтах www.roou.ru, www.abvexpo.ru.

Технический организатор: Конгресс-оператор «АБВ-экспо».

Информационная поддержка:

Издательский дом «АБВ-пресс» (журнал «Онкоурология», газеты «Урология сегодня» и «Онкология сегодня»).

Подать заявку на участие в мероприятиях вы можете на сайте www.roou.ru, для этого необходимо:

- зайти в личный кабинет на сайте (авторизоваться);
- в разделе «Мероприятия» выбрать необходимую Конференцию (Конгресс);
- выбрать на экране – «Подать заявку на участие»;
- проверить добавление вашей фамилии в «Список зарегистрированных на данное мероприятие» (ссылка на экране).

В вашем личном кабинете сохраняются сведения о мероприятиях, на участие в которых были поданы заявки.

Вы также можете обратиться за помощью к сотрудникам РООУ по электронной почте roou@roou.ru или по телефону **+7(495) 645-21-98**. Вас зарегистрируют на мероприятие по телефону или при необходимости направят вам бланк регистрационной анкеты.

По любым дополнительным вопросам, связанным с участием в мероприятиях РООУ, обращайтесь, пожалуйста, по телефонам: **+7(495) 988-89-92, +7-962-954-01-19** или **e-mail: info@abvexpo.ru**.

24
апреля
2015 г.

Конференция РООУ в Уральском федеральном округе

Дата проведения: 24 апреля.

Место проведения: г. Тюмень, ул. Первомайская, 20. Конференц-зал Администрации г. Тюмени.

Организатор: Российское общество онкоурологов.

Конференция проводится при содействии:

- ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ Департамента здравоохранения Тюменской области;
- Департамента здравоохранения Тюменской области;
- Администрации города Тюмени;
- ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»;
- ОАО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»;
- Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака».

Информационная поддержка:

Издательский дом «АБВ-пресс» (журнал «Онкоурология», газеты «Урология сегодня» и «Онкология сегодня»).

Аудитория: онкоурологи, урологи, онкологи, химиотерапевты, лучевые терапевты, радиологи федерального округа.

Число участников: 150–200.

Мероприятия Конгресс-оператора «АБВ-экспо» в 2015 г.

1–3
октября
2015 г.

X Юбилейный Конгресс Российского общества онкоурологов

Дата проведения: 1–3 октября.

Место проведения: г. Москва, пр-т Мира, 150, ГК «Космос».

Организатор: Российское общество онкоурологов.

Конгресс проводится при содействии

Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака».

Информационная поддержка:

Издательский дом «АБВ-пресс» (журнал «Онкоурология», газеты «Урология сегодня» и «Онкология сегодня»).

Аудитория: онкоурологи, урологи, онкологи, химиотерапевты, лучевые терапевты, радиологи РФ, стран СНГ, Европы, США.

Число участников: 1000–1300.

Прием тезисов:

Тезисы принимаются **до 1 июня 2015 г. включительно.**

Отправить тезисы вы можете по электронной почте на адрес:

tezis@roou.ru или загрузить на сайте www.roou-congress.ru.

Требования к оформлению тезисов:

- структура: название, ФИО авторов, страна, город, учреждение, должность, контактный e-mail и мобильный телефон;
 - не более 2 печатных страниц (не более 2500 символов);
 - шрифт Times New Roman 12, интервал 1,5;
 - содержание: цель исследования, материалы и методы, результаты и выводы.
- Обращаем ваше внимание на то, что работы должны быть представлены на русском языке.

4
декабря
2015 г.

Конференция РООУ в Северо-Западном федеральном округе

Дата проведения: 4 декабря.

Место проведения: г. Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, 56. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер».

Организатор: Российское общество онкоурологов.

Конференция проводится при содействии

Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака».

Информационная поддержка:

Издательский дом «АБВ-пресс» (журнал «Онкоурология», газеты «Урология сегодня» и «Онкология сегодня»).

Аудитория: онкоурологи, урологи, онкологи, химиотерапевты, лучевые терапевты, радиологи федерального округа.

Число участников: 150–200.



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



Книги и наши издания
можно заказать и приобрести
в редакции по адресу:
г. Москва, Каширское ш.,
д. 24, стр. 15
и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.
Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.abvpress.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.netoncology.ru



www.urotoday.ru



www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru



ДЖЕВТАНА® — ЗА ГРАНЬЮ ВОЗМОЖНОГО!¹⁻⁵

*Увеличение общей выживаемости больных
с метастатическим гормонорезистентным
раком предстательной железы после
химиотерапии доцетакселом¹⁻⁵*

ДЖЕВТАНА®
(кабазитаксел)

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Джевтана® (кабазитаксел), Российская Федерация. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-001500. ²Garmey E. G., Sartor O., Halabi S., Vogelzang N. J. Second-line chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2008; 6 (2): 118–122, 127–132. ³Rosenberg J. E., Weinberg V. K., Kelly W. K. et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. Cancer. 2007; 110 (3): 556–563. ⁴Sternberg C. N., Petrylak D. P., Sartor O. et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. J Clin Oncol. 2009; 27 (32): 5431–5438. ⁵De Bono J. S., Oudard S., Ozguroglu M. et al; for the TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010; 376 (9747): 1147–1154. Реклама.

RU.CAB.14.08.62

SANOFI 

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru