

№ 2

ОНКОУРОЛОГИЯ

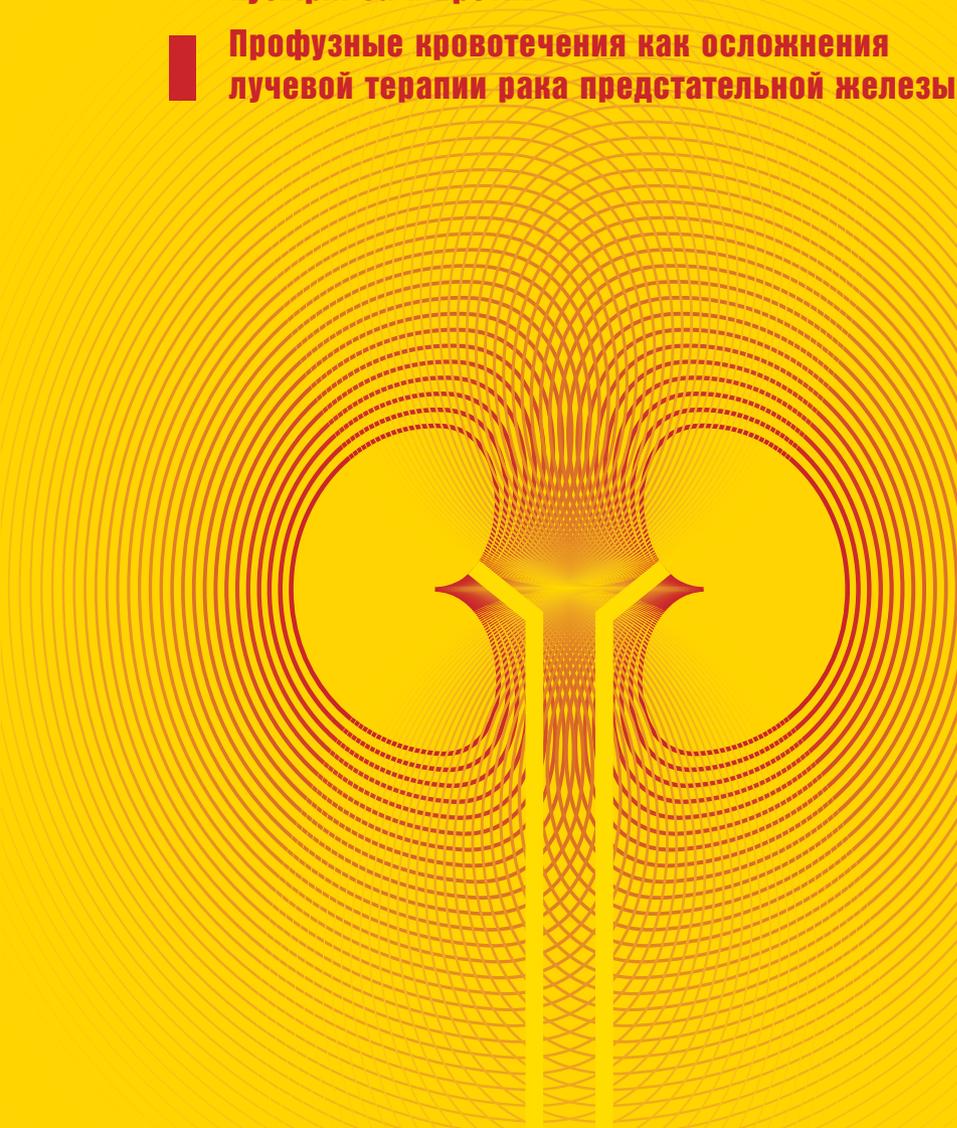
(2006)

■ Хирургическое лечение метастазов рака почки в кости таза

■ Тактика оперативного лечения при местно-распространенных опухолях малого таза

■ Неадъювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против

■ Профузные кровотечения как осложнения лучевой терапии рака предстательной железы





NOVARTIS



ЗОМЕТА[®] 
золедроновая кислота

**- единственный бисфосфонат,
эффективный в лечении
КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ
рака предстательной железы**

Полную информацию
о препарате можно получить
в Представительстве компании
Новartis Фарма Сервисес Инк. по адресу:
123104, Москва, Б. Палашевский пер., 15
Тел.: (095) 969 2175 Факс: (095) 969 2176
www.novartis.ru

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

Основан в 2005 г.

ОНКОУРОЛОГИЯ

2 ' 2006

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф. Б.П. Матвеев

Заместители

главного редактора:

член-корр. РАМН, проф. Ю.Г. Аляев

проф. О.Б. Карякин

член-корр. РАМН, проф. О.Б. Лоран

проф. И.Г. Русаков

Ответственный секретарь

докт. мед. наук Б.В. Бухаркин

Редакторы от стран СНГ:

Д.Т. Гоцадзе (Грузия)

И.А. Клименко (Украина)

А.С. Переверзев (Украина)

О.Г. Суконко (Беларусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Б.Я. Алексеев (Москва)

Е.И. Велиев (Москва)

А.З. Винаров (Москва)

Р.Х. Галеев (Казань)

С.П. Даренков (Москва)

А.В. Зырянов (Екатеринбург)

В.П. Изгейм (Тюмень)

А.Д. Каприн (Москва)

П.А. Карлов (С.-Петербург)

М.И. Коган (Ростов)

В.О. Магер (Екатеринбург)

В.Б. Матвеев (Москва)

В.М. Моисеенко (С.-Петербург)

С.Б. Петров (С.-Петербург)

А.Н. Понукалин (Саратов)

С.А. Тюляндин (Москва)

К.М. Фигурин (Москва)

Ю.Н. Хризман (Уфа)

Л.В. Шаплыгин (Москва)

Адрес редакции:

115478, Москва,
Каширское шоссе, д. 24, проф. Б.П. Матвееву
Тел./факс: (095) 411 66 28
e-mail: oncurolog@netoncology.ru
www.netoncology.ru

Зав. редакцией **Л.В. Вечёркина**

Редактор-координатор

Б.Ш. Камолов

Корректор

Т.А. Краснова

Дизайн и верстка

А.В. Амаспюр

Журнал зарегистрирован Министерством по
делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30 декабря 2004 г.
ПИ № ФС 77-19283

ISSN 1726-9776. Онкоурология. 2006. №2. 1—72.

© ООО «АБВ-пресс», 2006

При перепечатке материалов ссылка на журнал
«Онкоурология» обязательна

Отпечатано в типографии

ЗАО «Д-графикс»

Тираж 2 000 экз.

Каждое мгновение жизни бесценно...



 **ТАКСОТЕР®**
ДОЦЕТАКСЕЛ
От исследований к практике

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

К.М. Фигурин

Злокачественные новообразования почечных лоханок и мочеточников5

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

В.Б. Матвеев, К.В. Сорокин

Ангиомилиома почки: диагностика и лечение14

М.Д. Алиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов

Хирургическое лечение метастазов рака почки в кости таза21

Рак мочевого пузыря

*М.И. Давыдов, Т.С. Одарюк, М.И. Нечушкин, И.А. Файнштейн,
А.В. Триголосов, В.Ю. Страхов, Т.Г. Геворкян*

Тактика оперативного лечения при местно-распространенных опухолях
органов малого таза с поражением мочевого пузыря26

О.Б. Карякин, А.М. Попов

Неoadьювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против31

Бретт Лебед, Ричард Гринберг

Спасительная внутривезикулярная химиотерапия митомицином С после безуспешной БЦЖ-терапии35

К.Н. Сафиуллин, О.Б. Карякин

Отдаленные результаты лечения рецидивов
поверхностного рака мочевого пузыря вакциной БЦЖ «Имурон»41

Рак предстательной железы

Ю.Г. Аляев, Е.А. Безруков, П.А. Шестиперов

Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая
и прогностическая значимость основных маркеров45

И.Г. Русаков, А.А. Быстров, Ф.Р. Амосов

Современная гормонотерапия распространенных форм рака предстательной железы54

М.С. Бардычев, В.В. Пасов, А.К. Курпешева, О.В. Терехов, Ж.М. Ниязова, Д.М. Бардычев

Профузные кровотечения из прямой кишки и мочевого пузыря
как осложнения лучевой терапии рака предстательной железы59

Е.Н. Киселев, Л.И. Корытова, М.И. Карелин

Эффективность повторных курсов системной лучевой терапии ($^{90}\text{SrCl}_2$)
при метастатическом раке предстательной железы61

ИЗ ИСТОРИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ УРОЛОГИИ

Л.В. Шаплыгин, Д.В. Фурашов, А.С. Девятов, Д.М. Монаков

Становление онкоурологии в Главном военном клиническом госпитале
(к 300-летию ГВКГ им. Н.Н. Бурденко)64

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

М.И. Волкова

Обзор материалов III съезда Европейского общества онкоурологов (ESOU), 13—15 января 2006 г.66

НОВЫЕ КНИГИ

В.Б. Матвеев

Отзыв на монографию Ю.Г. Аляева, В.Е. Сеницына, Н.А. Григорьева
«Магнитно-резонансная томография в урологии»71

НЕКРОЛОГ

Памяти Бориса Леонидовича Гущина72

C O N T E N T S

LECTURES

K.M. Figurin

Renal pelvic and ureteric malignancies	5
--	---

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY TRACT TUMORS

Renal Cancer

V.B. Matveyev, K.V. Sorokin

Renal angiomyolipoma: diagnosis and treatment	14
---	----

M.D. Aliyev, E.R. Musayev, Ye.A. Sushentsov

Surgical treatment for renal cancer with pelvic bone metastases	21
---	----

Bladder Cancer

*M.I. Davydov, T.S. Odaryuk, M.I. Nechushkin, I.A. Fainshtein,
A.V. Trigoloso, V.Yu. Strakhov, T.G. Gevorkyan*

Surgical treatment policy for locally advanced small pelvic tumors involving the bladder	26
--	----

O.B. Karyakin, A.M. Popov

Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer: the pros and cons	31
--	----

Brett Lebed, Richard Greenberg

Intravesical mitomycin C salvage chemotherapy after BCG failure	35
---	----

K.N. Safiullin, O.B. Karyakin

Long-term results of treatment for recurrent supercificial bladder carcinoma with “Imuron” BCG vaccine	41
--	----

Prostate Cancer

Yu.G. Alyaev, Ye.A. Bezrukov, P.A. Shestiporov

Molecular pathology of prostate cancer: diagnostic and prognostic value of major markers	45
--	----

I.G. Rusakov, A.A. Bystrov, F.R. Amosov

Current hormonal therapy for disseminated prostate cancer	54
---	----

M.S. Bardychev, V.V. Pasov, A.K. Kurpesheva, O.V. Terekhov, Zh.M. Niyazova, D.M. Berdychev

Profuse bleedings from the rectum and bladder as complications of radiotherapy for prostate cancer	59
--	----

Ye.N. Kiselev, L.I. Korytova, M.I. Karelin

Efficiency of refresher courses of systemic (⁸⁹ SrCL ₂) radiotherapy for metastatic prostate cancer	61
---	----

FROM HISTORY OF RUSSIAN UROLOGY

L.V. Shaplygina, D.V. Furashov, A.S. Devyatov, D.M. Monakov

Establishment of oncurology at the Main Military Hospital (On the occasion of the 300th anniversary of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital)	64
--	----

CONGRESSES AND CONFERENCES

Review of the Proceedings of the Third Congress of the European Society of Oncurologists (ESOU), January 13–15, 2006	66
---	----

NEW BOOKS

V.B. Matveyev

Review of the monograph “Magnetic Resonance Imaging in Urology” by Yu.G. Alyaev, V.Ye. Sinitsyn, N.A. Grigoryev	71
--	----

OBITUARY

In memory of Boris Leonidovich Gushchin	72
---	----

Злокачественные новообразования почечных лоханок и мочеточников

К.М. Фигурин

ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

RENAL PELVIC AND URETERIC MALIGNANCIES

К.М. Figurin

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

The lecture presents the currently available data on the prevalence of upper urinary tract tumors, their etiology and epidemiology, and anatomical pathology. The clinical manifestations of the disease are stated. The bulk of the lecture is dedicated to the diagnosis of tumors of the renal pelvis and ureter. Treatment options, such as open and endoscopic surgery, radio- and chemotherapy, are discussed.

Почечные лоханки и мочеточник относят к верхним мочевыводящим путям (ВМП), и новообразования этих органов, как правило, описывают вместе как опухоли верхних мочевыводящих путей. О переходноклеточной карциноме верхнего мочевого тракта было впервые сообщено в 1841 г. Rayet (цит. по [1]).

Злокачественные опухоли почечной лоханки и мочеточника являются достаточно редкими. Их частота составляет в среднем 6–8% от всех первичных опухолей почек, колеблясь, по данным различных авторов, от 2 до 74% [1–8]. Исключение составляет область Балканской эндемической нефропатии, где новообразования почечной лоханки составляют более 50% от всех злокачественных опухолей почек [7, 8].

Среди злокачественных новообразований мочевого тракта на опухоли ВМП приходится менее 1% [8].

Новообразования ВМП в 2–3 раза чаще отмечаются у мужчин, чем у женщин. Наблюдения рака лоханки или мочеточника у детей исключительно редки. Как у мужчин, так и у женщин заболевание развивается в основном в возрасте 50–70 лет [8–11].

Рак почечной лоханки наблюдается в 1,5–2 раза чаще, чем рак мочеточника. Так, по данным J.J. Munoz и L.M. Ellison [12], проанализировавших заболеваемость злокачественными новообразованиями ВМП в нескольких регионах США, охватывающих около 10% населения страны, с 1973 по 1996 г. выявлено 9072 новых случая заболевания, включая 5379 случаев рака почечной лоханки и 3678 – рака мочеточника. Отмечено повышение заболеваемости раком мочеточника и увеличение частоты рака *in situ*.

При локализации новообразований в мочеточнике чаще поражается нижняя треть органа – более чем в 60% наблюдений; около 20–25% опухолей локализуется в средней трети и до 15% – в верхней [2, 13].

Опухоли ВМП могут быть однофокусными, но достаточно часто (16–47%) наблюдается многофокусное поражение уротелия почечной лоханки, мочеточника и мочевого пузыря в различных сочетани-

ях [1, 2, 11, 13–15]. Особенно часто встречается многофокусное поражение при раке *in situ*.

Двустороннее поражение наблюдается относительно редко, приблизительно в 2% случаев, однако в очагах эндемической Балканской нефропатии его частота может достигать 10% [1, 2, 5, 7, 8].

Опухоли ВМП могут развиваться у больных раком мочевого пузыря. Риск их появления после цистэктомии составляет от 1 до 9%. Чаще они диагностируются в течение первых 3 лет после операции, но могут выявляться через 10 лет и более. Неблагоприятными прогностическими факторами являются опухолевое поражение дистальных отделов мочеточников, низкая степень дифференцировки опухолевых клеток, наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса. Риск появления новообразований мочеточника и лоханки достигает 21% у больных с сохраненным мочевым пузырем, получающих консервативную терапию по поводу поверхностного рака мочевого пузыря, особенно рака *in situ* [16–19].

Этиология

Связь развития переходноклеточного рака с воздействием некоторых факторов внешней среды известна более 100 лет. Впервые Rehn в 1895 г. заподозрил влияние анилиновых красителей на развитие рака у рабочих красильных фабрик (цит. по [1]). С тех пор выявлены многие канцерогенные вещества, приводящие к развитию уротелиального рака. Среди них β-нафтиламин, бензидин, 4-аминобифенил, 4,4'-диаминобифенил. Ретроспективный анализ показал, что между воздействием канцерогена и развитием опухоли проходит в среднем около 20 лет.

Кроме воздействия вышеуказанных агентов установлена причинная связь между развитием переходноклеточного рака и курением, употреблением некоторых анальгетиков, в частности, фенацетина. Высокая частота развития рака ВМП наблюдается в очагах Балканской нефропатии.

Несмотря на то что повышенный риск развития новообразований ВМП наблюдается у рабочих,

занятых в химической, нефтехимической, пластмассовой, угольной отраслях промышленности, замечено, что промышленные канцерогены приводят к развитию главным образом рака мочевого пузыря, в то время как при Балканской нефропатии, курении или злоупотреблении фенацетинсодержащими анальгетиками чаще развивается переходноклеточный рак лоханки и мочеточника [20–23].

Точный механизм канцерогенеза при приеме фенацетина неизвестен. Предполагают, что его основной метаболит — 4-ацетоаминопрофенол — имеет структуру, сходную со структурой известных канцерогенов, и воздействует, с одной стороны, непосредственно, как канцероген, с другой, — вызывая папиллярный некроз («фенацетиновая нефропатия»), способствует возникновению опухоли [11, 20–22]. Риск развития рака ВМП у больных с «нефропатией» в 150 раз превышает риск возникновения опухоли у больных без таковой. Однако процесс канцерогенеза является достаточно длительным. При многолетнем чрезмерном злоупотреблении анальгетиками требуется более 20 лет для развития опухоли. Пациенты, когда-либо получавшие анальгетики в течение 30 дней подряд, имеют вдвое больший риск заболеть раком почечной лоханки или мочеточника по сравнению с больными, не получавшими анальгетики столь длительно [20, 21, 24].

Причины Балканской нефропатии неизвестны. Однако у жителей этого региона опухоли ВМП возникают значительно чаще (в 100–200 раз), чем у жителей других регионов или чем у родившихся на Балканском полуострове, но уехавших оттуда. Часто (до 10%) встречается двустороннее поражение, и опухоли главным образом высокодифференцированные. Больные чаще погибают от нефропатии, чем от опухолей.

Курение является одним из важных факторов, приводящих к развитию рака ВМП. R.K. Ross и соавт. [21] показали, что курение более 25 лет в 4,5 раза повышает риск развития рака почечной лоханки и мочеточника по сравнению с некурящими ($p < 0,0001$).

Т.К. McLaughlin и соавт. [25] было проведено крупное контролируемое исследование, показавшее, что риск развития переходноклеточного рака ВМП у курящих мужчин в 2,6–6,5 раза, а у курящих женщин в 1,6–2,4 раза превышает риск развития новообразований у некурящих. Курение оказывало влияние в большей степени на развитие рака мочеточника. Вероятность заболеть зависела от продолжительности курения (в годах), количества выкуренных в день сигарет и количества пачек сигарет в год.

Другие авторы также подтвердили этиологическую роль курения в развитии рака ВМП.

Патологическая анатомия

Более 90% опухолей ВМП представлены переходноклеточным раком. Опухоли могут быть папил-

лярными, солидными, часто сочетаются с раком *in situ* и бывают мультифокальными.

Доля плоскоклеточного рака составляет около 7%; почти всегда эти опухоли ассоциируются с хроническим воспалительным процессом, часто на фоне длительно существующих конкрементов. Эти опухоли имеют тенденцию к инвазивному росту и отличаются плохим прогнозом.

Аденокарцинома — очень редкая опухоль, на ее долю приходится менее 1% новообразований ВМП [8, 26].

Метастазирование

Метастазирование опухолей ВМП наблюдается довольно часто. Раннее прорастание опухолью тонкой стенки лоханки и мочеточника и инвазия почечной паренхимы и окружающей клетчатки способствуют распространению опухолевых клеток. Прорастание опухолью почечной и нижней полой вен может привести к образованию опухолевого тромба. Низкодифференцированные опухоли обладают большим метастатическим потенциалом.

Метастазирование опухоли может осуществляться лимфогенным путем в парааортальные и парааортальные лимфатические узлы, гематогенным — в печень, легкие, кости. Кроме того, переходноклеточный рак часто распространяется по слизистой мочевыводящих путей, главным образом в каудальном направлении [2, 26, 27]. Частота развития переходноклеточного рака мочевого пузыря у больных, ранее получавших лечение по поводу новообразований ВМП, достигает 50% [1, 5, 6, 28]. Однако до сих пор не известно, результат ли это диффузного поражения уротелия или следствие «посеивания» опухолевых клеток на поврежденные участки слизистой оболочки.

Клинические проявления заболевания

Ведущим клиническим симптомом рака почечной лоханки и мочеточника является гематурия. Она наблюдается у 70–95% больных. У 49–55,6% больных она является единственным, а у 66% — первым симптомом заболевания [2, 10]. Характерна безболевая гематурия, однако, если сгусток крови вызывает обструкцию мочеточника, во время макрогематурии могут появиться болевые ощущения по типу почечной колики.

Боль является вторым по частоте симптомом опухоли ВМП. Она отмечается у 8–65% больных [2, 8, 10]. Чаще всего она вызывается закупоркой мочеточника сгустком крови и появляется внезапно. Обычно болевому приступу предшествует безболевая макрогематурия. При восстановлении пассажа мочи колика проходит. Постоянная изнуряющая пациента боль чаще всего говорит о местной распространенности заболевания.

Определяемая пальпаторно опухоль крайне редко наблюдается при новообразованиях лоханки и мочеточника. Иногда удается обнаружить опухоль

дистального отдела мочеточника у женщин при пальпации через влагалище. При длительно существующей обструкции мочеточника может пальпироваться нижний полюс увеличенной гидронефротической почки.

Клиническими проявлениями опухоли ВМП могут быть симптомы пиелонефрита, дизурия, проявления общей интоксикации при распространенном заболевании.

Диагностика

До широкого внедрения эндоскопического оборудования ведущее значение в диагностике новообразований ВМП имели рентгенологические методы исследования.

Экскреторная урография является методом, с которого следует начать рентгенологическое обследование больного. Характерными урографическими признаками рака почечной лоханки являются дефекты наполнения, которые при папиллярных опухолях имеют неровные изъеденные контуры. При раке мочеточника дефект наполнения имеет фестончатые контуры, повторяющие очертания опухоли, иногда он напоминает «язык змеи». Как правило, наблюдается дилатация выше расположенного отдела мочеточника и лоханки. Дефект наполнения присутствует на 50–75% урограмм. Кроме того, при экскреторной урографии можно видеть стриктуру мочеточника или лоханочно-мочеточникового сегмента, гидронефроз, расширение и деформацию чашечек, нефункционирующую почку. Точность экскреторной урографии в диагностике рака почечной лоханки и мочеточника составляет 53–74% [2, 8–10, 29].

Ретроградная уретеропиелография может быть применена для уточнения характера изменений, видимых на урограмме, или при недостаточной контрастности экскреторной урограммы. Кроме того, она может быть выполнена при непереносимости большим контрастного вещества.

При «немой» почке весьма информативно сочетание ретроградной уретерографии с антеградной пиелуретерографией, выполненной с помощью чрескожной пункционной нефростомии. Сочетание двух методов помогает установить правильный диагноз и определить протяженность поражения мочеточника [9].

При катетеризации мочеточника следует помнить о симптоме Шевассю: при проведении мочеточникового катетера мимо опухоли вследствие ее травматизации наблюдается выделение крови из устья мочеточника; при продвижении катетера выше новообразования моча вновь становится прозрачной. Катетеризация мочеточника должна начинаться или заканчиваться взятием мочи для цитологического исследования.

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) применяется для диагностики опухолей почечной

лоханки. Особенно полезной она может быть при нефункционирующей или плохо функционирующей почке, когда интерпретация экскреторных урограмм невозможна. При КТ могут быть видны мягкотканые образования в почечной лоханке с коэффициентом плотности около 50 НУ, что позволяет дифференцировать их от рентгеногегативных конкрементов, плотность которых значительно выше.

В некоторых случаях КТ оказывается полезной в диагностике опухолей мочеточника, вызывающих уретерогидронефроз. Прослеживая расширенный мочеточник до места препятствия, в его просвете можно обнаружить обтурирующее просвет мягкотканое образование [9].

Точность КТ в диагностике опухолей лоханки в целом составляет около 50%, а чувствительность в распознавании минимально инвазивных опухолей – всего 17% [30].

Большее значение КТ имеет в диагностике местно-распространенных новообразований. При распространенных опухолях на паренхиму почки или в паранефральную (парауретеральную) клетчатку чувствительность метода составляет 75 и 67%, специфичность – 43 и 44% и точность 77 и 72% соответственно [31, 32].

В последние годы в клиническую практику внедрена *мультиспиральная КТ*, которая более информативна, чем обычная рентгеновская КТ. Компьютерное преобразование множества срезов мочеточника и лоханки, полученных при спиральной КТ, позволяет составить трехмерную модель просвета мочеточника и лоханки и выполнить *виртуальную уретеропиелоскопию*. Метод расширяет возможности врача в диагностике опухолей ВМП. Он незаменим в случаях невозможности выполнения эндоскопической уретеропиелоскопии.

Магнитно-резонансная томография является высокоинформативным методом диагностики опухолей почечных лоханок и мочеточников. Она незаменима у больных, не переносящих йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты. По диагностической точности она может конкурировать со спиральной рентгеновской КТ.

Применение *ультразвуковой томографии* может оказаться полезным при диагностике новообразований лоханки. С помощью этого метода могут быть выявлены опухоли в лоханке и чашечках, определено прорастание опухоли в паренхиму почки, оценено состояние регионарного лимфатического аппарата, обнаружена инвазия опухоли в вены [10]. Ультразвуковой метод оказывается ценным в дифференциальной диагностике новообразований лоханки от рентгеногегативных камней, однако отличить сгустки крови от внутрилоханочных опухолей трудно.

Ангиография редко применяется в диагностике опухолей ВМП, так как специфические ангиографи-

ческие признаки этих опухолей отсутствуют. Тем не менее авторы, применявшие этот метод, отмечают, что наиболее часто на ангиограммах обнаруживаются обеднение сосудистого рисунка почки, раздвигание внутривисцеральных сосудов и образование мелких извитых патологических сосудов, в капиллярной фазе — снижение степени контрастирования почки [9]. Ангиография позволяет дифференцировать опухоль лоханки от почечноклеточного рака, что важно при планировании оперативного вмешательства.

Цитологическое исследование мочи часто используется для диагностики опухолей мочевого пузыря и ВМП. Если в моче обнаруживаются опухолевые клетки при отсутствии ультразвуковых и эндоскопических данных за рак мочевого пузыря, часто при дальнейшем обследовании выявляются новообразования ВМП. Цитология мочи особенно ценна в диагностике рака *in situ*, где чувствительность ее достигает 90%. К сожалению, доля ложнонегативных заключений при цитологическом исследовании мочи составляет при опухолях верхних мочевых путей в среднем 65% [33–37] и еще более возрастает при высококодифференцированных новообразованиях.

Предложены специальные методики для повышения точности цитологического исследования. Так, применяют ретроградную катетеризацию мочеточника и собирают мочу на фоне усиленного фurosемидом диуреза: при этом положительные результаты цитологического анализа получены у 61% больных по сравнению с 33% при исследовании обычной мочи [38].

Рентгенологические и цитологические изменения часто могут быть неоднозначны. Злокачественные опухоли ВМП приходится дифференцировать с почечноклеточным раком, доброкачественными образованиями, конкрементами, сгустками крови, воспалительными изменениями (кистозным пиелитом, уретритом, туберкулезом), кровеносными сосудами и прилежащими лимфатическими узлами, вызывающими сдавление лоханки и дефект наполнения.

Эндоскопическая диагностика

Обязательным компонентом обследования больных с подозрением на переходноклеточный рак почечной лоханки или мочеточника является *цистоскопия*. Она позволяет выявить опухолевое поражение мочевого пузыря, часто сопутствующее новообразованиям ВМП, оценить состояние устьев мочеточников, иногда — увидеть пролабирование опухоли или выделение крови из устья мочеточника пораженной стороны.

Разработка современного эндоскопического оборудования и его широкое внедрение в урологическую практику улучшили раннюю диагностику новообразований ВМП. Определение размеров опухолей, их количества, оценка состояния окружающего опухоль уротелия с помощью эндоскопии могут

быть выполнены намного точнее, чем при применении других методов исследования. С помощью гибкого уретеропиелоскопа сегодня можно осмотреть весь мочеточник и любой участок чашечно-лоханочной системы, а также произвести биопсию из всех подозрительных участков. Чувствительность *уретеропиелоскопии* составляет 86% при опухолях лоханки и 90% — при опухолях мочеточника [39]. Для повышения чувствительности эндоскопических методов диагностики папиллярных опухолей верхних мочевых путей применяется фотодинамическая диагностика с 5-аминолевулиновой кислотой [40].

Во время выполнения уретеропиелоскопии может быть проведена *эндюлюминальная эхография* с помощью специального ультразвукового датчика. Метод позволяет определить степень инвазии новообразования в стенку мочевых путей, состояние парауретеральных тканей, что практически невозможно сделать при других исследованиях [64].

Неудачи могут быть при невозможности проведения инструмента через устье и интрамуральный отдел мочеточника, несмотря на применение дилаторов, другие места сужения мочеточников; при стриктурах, извилистом ходе мочеточников; иногда возникают затруднения при осмотре нижней чашечки.

Осложнениями уретеропиелоскопии являются острый пиелонефрит, отек и обструкция мочеточника, стриктура, перфорация, имплантация опухоли.

Прогноз

Прогноз при злокачественных опухолях ВМП зависит от многих факторов: стадии заболевания, степени клеточной дифференцировки, мультифокальности поражения, наличия сопутствующего рака мочевого пузыря, плоидности, гистологического строения опухоли. Так, при общей выживаемости около 40% 5-летняя выживаемость для высококодифференцированных опухолей составляет около 56%, а для низкокодифференцированных — 16%. Пять лет прожили 60% пациентов с неинвазивным раком и 25% — с инвазивными новообразованиями [41, 42].

При диплоидных опухолях 5- и 10-летняя выживаемость составляет 79 и 70%, при тетраплоидных — 55 и 44%, а при анеуплоидных — 25 и 0% соответственно [45].

Кроме того, большое значение имеет локализация опухоли. Несмотря на то что опухоли почечной лоханки и опухоли мочеточника имеют одинаковое гистологическое строение, 5-летняя выживаемость при переходноклеточном раке почечной лоханки стадии T3 (распространение на окололоханочную или околомочеточниковую клетчатку) лучше, чем при раке мочеточника той же стадии — 54 и 24% соответственно [33, 43, 44].

Появление регионарных или отдаленных метастазов также является неблагоприятным прогности-

ческим фактором: большинство больных погибают в течение 3 лет. С плохим прогнозом ассоциируется наличие плоскоклеточного рака.

Лечение

Хирургический метод лечения является основным при злокачественных новообразованиях ВМП. Для принятия решения о виде операции необходимо учитывать стадию, степень дифференцировки, локализацию, количество опухолей, состояние контрлатеральной почки.

При опухоли почечной лоханки и нормально функционирующей контрлатеральной почке методом выбора считается нефроуретерэктомия с резекцией стенки мочевого пузыря вокруг устья мочеточника на стороне поражения. Обоснованием подобного объема оперативного вмешательства служат первично-множественная природа уротелиальных опухолей, высокий риск развития рецидива в дистальном отделе мочеточника, низкая (2–4%) частота возникновения опухолей на противоположной стороне [10, 46].

Обоснованность подобного объема оперативного вмешательства нашла подтверждение в исследовании E. Mazeman [33], изучившего результаты лечения 1096 больных новообразованиями ВМП. Рецидивы в оставленной после нефрэктомии культе мочеточника развились в отдаленном периоде у 31% пациентов; частота рецидивов была пропорциональна длине культы мочеточника. Рецидивные опухоли в 25% имели более поздние стадии и обладали более низкой степенью дифференцировки, чем первичная. После «радикальной нефроуретерэктомии» частота рецидивов составила 19%.

Операция может выполняться как из внебрюшинных доступов, так и чрезбрюшинно. Мы предпочитаем выполнять нефроуретерэктомию с резекцией мочевого пузыря из срединного лапаротомного подхода и удаляем почку, мочеточник и сегмент мочевого пузыря единым блоком. Как правило, выполняем регионарную лимфодиссекцию.

Вопрос о целесообразности удаления регионарных лимфатических узлов остается спорным, хотя большинство авторов считают необходимым выполнение лимфодиссекции. Следует иметь в виду, что поражение лимфатических узлов при поверхностной опухоли отмечается редко, а при стадиях T3 и T4 — в 48 и 78% соответственно [49]. Однако выполнение лимфаденэктомии при поздних стадиях и низкой дифференцировке опухоли не улучшает прогноз заболевания.

Длительное время (а в последние годы в связи с развитием эндоскопической хирургии — особенно активно) обсуждается вопрос: всем ли больным опухолями ВМП нужна радикальная хирургия? Возможно ли выполнение операций меньшего объема?

Многими авторами были проведены исследования, показавшие строгую корреляцию между час-

тотой рецидивов и стадией заболевания и степенью злокачественности первичной опухоли. Продемонстрировано, что при низких стадиях заболевания и высокой степени клеточной дифференцировки не отмечается статистически достоверной разницы в выживаемости между больными, получавшими различные виды локальных операций: дистальную или сегментарную уретерэктомию, эндоскопическую резекцию, фульгурацию или лазерную деструкцию. Частота рецидивов при опухолях лоханки колеблется от 22 до 65% [26, 33], а при опухолях дистального отдела мочеточника — от 8 до 17% [33, 47].

H. Zincke и соавт. [48] показали, что после «консервативных операций» рецидивировали 52% высокодифференцированных и 100% низкодифференцированных опухолей лоханки; рецидивы развивались в лоханке почки в 62% наблюдений, а в мочеточнике — только в 15%; ни в одном случае рака мочеточника не наблюдалось системных рецидивов, тогда как при раке лоханки их частота составила 19%. Выживаемость больных при III и IV стадиях заболевания была значительно выше после нефроуретерэктомии с резекцией устья мочеточника, чем после «консервативных операций».

Таким образом, выбирая метод оперативного лечения при раке ВМП и нормальной функции контрлатеральной почки, следует учитывать стадию заболевания, степень дифференцировки опухолевых клеток, локализацию, количество опухолей. Кроме того, следует иметь в виду, что занижение стадии на основании дооперационной диагностики имеет место у 35% больных вследствие слишком поверхностной биопсии (из-за боязни перфорации) или неадекватной рентгенологической оценки [50, 51]. Поэтому, если есть сомнения в возможности выполнения радикальной «консервативной» операции, следует выбрать нефроуретерэктомию.

В последнее время в ряде клиник применяют следующий вариант операции: терминальный отдел мочеточника, его устье и окружающую слизистую мочевого пузыря удаляют с помощью трансуретральной резекции мочевого пузыря и выполняют открытую нефроуретерэктомию [65] или лапароскопическое удаление почки и мочеточника. Подобный подход является менее травматичным. Однако для окончательной оценки данной методики необходимо большее количество наблюдений и получение отдаленных результатов.

«Консервативная» операция может быть выполнена при одиночной, неинвазивной, высокодифференцированной опухоли почечной лоханки; при низкодифференцированной, инвазивной опухоли, множественном поражении показана нефроуретерэктомия с удалением устья мочеточника и резекцией стенки мочевого пузыря вокруг устья. При раке верхней

или средней трети мочеточника, учитывая худший прогноз при этой локализации опухоли, также показана радикальная нефроуретерэктомия. При раке нижней трети мочеточника в зависимости от прогностических факторов возможно выполнение как нефроуретерэктомии с удалением устья мочеточника и резекцией стенки мочевого пузыря, так и резекции мочеточника с реимплантацией в мочевой пузырь [1].

При единственной или единственной функционирующей почке, в случаях двусторонних опухолей ВМП, при хронической почечной недостаточности, Балканской или фенацетиновой нефропатии и в других ситуациях, когда выполнение нефроуретерэктомии противопоказано, прибегают к «консервативным» органосохраняющим операциям.

Консервативное эндоскопическое лечение может проводиться во всех вышеперечисленных случаях, а также у больных, которым по общему состоянию не показана открытая операция и если имеются четкие доказательства наличия одиночной высокодифференцированной поверхностной опухоли. Применяются перкутанные и трансуретральные доступы. Эндоскопическое лечение может быть осуществлено в виде резекции лоханки или мочеточника, диатермии или лазерной деструкции опухоли.

Если возможно, предпочтение отдается трансуретральному доступу, чтобы снизить возможность рассеивания опухолевых клеток за пределы мочевыводящей системы. Однако использование уретеропиелоскопов имеет недостатки: малое поле зрения и ограниченный отток промывной жидкости. Преимущество перкутанного доступа при опухолях лоханки заключается в хорошей визуализации, легком подходе к опухолям чашечек и в возможности использовать различные инструменты через большой порт. Кроме того, в послеоперационном периоде возможно местное проведение иммунотерапии или химиотерапии через нефростому. Недостатком является нарушение целостности ВМП и потенциальный риск рассеивания опухоли, хотя последнее наблюдается крайне редко.

Риск эндоскопической операции связан с возможностью перфорации и затека промывной жидкости в забрюшинное пространство; развития пиеловенозного или пиелолимфатического рефлюкса; взрыва в лоханке при диатермии; кровотечения, требующего гемотрансфузии, эмболизации или нефрэктомии, и посева опухолевых клеток в перкутанном канале или области перфорации. После перфорации мочеточника может развиваться стриктура.

Для профилактики развития пиеловенозного рефлюкса и уменьшения риска посеивания опухоли внутрилоханочное давление поддерживают в пределах 20 см вод. ст. [52]. Некоторые авторы одновременно с резекцией выполняют нефростомию.

Частота рецидивов рака ВМП после эндоскопических операций составляет в среднем около 30% [46]. Она зависит от степени дифференцировки опухолевых клеток, стадии заболевания, количества опухолей.

Неблагоприятным прогностическим фактором и даже, по мнению некоторых авторов, противопоказанием к эндоскопическим операциям является обнаружение опухолевых клеток при цитологическом исследовании мочи. Как правило, оно свидетельствует о наличии высокозлокачественной папиллярной опухоли (G3) или рака *in situ* [53, 54]. В таком случае, если возможно, целесообразно произвести более радикальную операцию.

Многие специалисты, занимающиеся лечением опухолей ВМП, дополняют эндоскопические операции локальной иммунотерапией или химиотерапией. Препараты вводятся либо через нефростомический дренаж антеградно, либо ретроградно через мочеточниковый катетер. Первый путь является более предпочтительным, так как не создается повышенного внутрилоханочного давления. Используются главным образом митомицин С и вакцина БЦЖ. Применяются схемы, как при раке мочевого пузыря, потому что дозы и режимы лечения при опухолях верхних мочевыводящих путей не определены [53, 55–57]. Так, J. Martinez-Pineiro и соавт. [53] в результате применения митомицина С и БЦЖ отметили уменьшение частоты рецидивов до 20% по сравнению с 40% в группе больных, не получавших терапии. Применение вакцины БЦЖ при раке *in situ* ВМП позволило получить полную регрессию опухоли у 63–89% больных [57].

Учитывая высокую частоту мультицентричного поражения мочевых путей и склонность уротелиальных опухолей к рецидивированию, частое поражение мочевого пузыря при опухолях ВМП, больные, подвергнутые «консервативным» операциям, нуждаются в регулярном эндоскопическом контроле. Наряду с лучевыми методами в обязательном порядке должны производиться цистоскопия, уретеропиелоскопия, цитологическое исследование мочи. Точные сроки контрольных обследований не установлены. По-видимому, как и при раке мочевого пузыря, их целесообразно проводить через каждые 3 мес в течение первых 2 лет наблюдения, а затем через каждые полгода.

Остаются неудовлетворительными результаты лечения при инвазивном раке ВМП, особенно при опухолевой инфильтрации парапельвикальной или парауретеральной клетчатки, а также при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов. Операция выполняется, как правило, в объеме нефроуретерэктомии с резекцией мочевого пузыря и парааортальной и параилиакальной лимфодиссекции.

ей. Однако целесообразность удаления метастатических лимфатических узлов неясна. По данным одних авторов, она незначительно влияет на эффективность лечения: большинство больных погибают в течение 2 лет. С другой стороны, имеются публикации, доказывающие положительное влияние регионарной лимфодиссекции на отдаленные результаты [58].

Пятилетняя выживаемость больных переходноклеточным раком ВМП после нефроуретерэктомии составляет при pTIS — 75%, pTa — 54–100%, pT1 — 90%, pT2 — 54–80%, pT3 — 0–54%, pT4 — 0–27%, N+ — <5% [59].

В литературе имеются сообщения об успешном применении лучевой терапии после нерадикальных и условно-радикальных операций при наличии регионарных метастазов или при местных рецидивах опухоли [60]. Лучевая терапия позволяет снизить частоту местных рецидивов у ряда больных, но не

уменьшает риск появления отдаленных метастазов.

Учитывая, что гистологическое строение большинства опухолей ВМП и мочевого пузыря одинаково (переходноклеточный рак), предпринимают попытки проведения неoadъювантной, адъювантной химиотерапии, как при раке мочевого пузыря. Кроме того, при диссеминированных опухолях химиотерапия назначается как самостоятельный метод лечения. Используются схемы терапии, в основе которых лежит применение цисплатина: MVAC, CISCA [61–63]. По данным С.Н. Sternberg и соавт. [61], метастазы рака почечной лоханки и мочеточника были более чувствительными к химиотерапии, чем метастазы рака мочевого пузыря. Дальнейшее развитие химиотерапии связано с применением схемы GC (гемцитабин + цисплатин), а также с введением в клиническую практику трехкомпонентных комбинаций на основе таксанов (паклитаксел) и цисплатина.

Литература

- Donat S.M., Herr H.W. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: diagnosis, staging, management, and prognosis. In: Urologic oncology. Eds. J.E. Oesterling, J. Richie, W.B. Saunders company, Philadelphia—Tokyo 1997:215–34.
- Мебель М. Опухоли почечной лоханки и мочеточника. В кн.: Клиническая урология. Под ред. Е.Б. Маринбаха. М., 1975;57–66.
- Матвеев Б.П. Опухоли почечной лоханки и мочеточника. В кн.: Справочник по онкологии. Под ред. Н.Н. Трапезникова и И.В. Поддубной. М. 1996: 348–52.
- Переверзев А.С., Шукин Д.В., Россихин В.В. и соавт. Опухоли почечной лоханки. В кн.: Опухоли почек и мочевых путей, Харьков, 1994:111–5.
- Melamed M.R., Reuter V.E. Pathology and staging of urothelial tumors of the kidney and ureter. Urol Clin North Am 1993; 20 (2): 333.
- Rubenstein M.A., Walz B.J., Bucy J.G. Transitional cell carcinoma of the kidney: 25-year experience. J Urol 1978; 119: 594.
- Petkovic S., Mutavdzic M., Petronic V.L., Markovic V. Tumors of the renal pelvis and ureter: clinical and etiologic studies. J Urol Nephrol 1971;77:429.
- Richie J.P., Kantoff P.W. Neoplasms of the renal pelvis and ureter. Cancer medicine, 4th ed., 1997;2(124):2097–103.
- Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Диагностика опухолей верхних мочевых путей. Урол нефрол 1988; 5:29–34.
- Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. Харьков, 1997:327–52.
- Mufti G.R., Gove J.R., Blandy J.P. et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. Br J Urol 1989; 63: 135.
- Munoz J.J., Ellison L.M. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol 2000;164(5): 1523–5.
- Tashiro K., Nakajo H., Iwamuro S. et al. A study of tumor location and prognosis in renal pelvic and ureteral cancer. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1995: 279–82.
- Charbit L., Gendreau M.C., Cukier J. et al. Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience. J Urol 1991;146: 1243.
- Al-Abadi H., Nagel R. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: prognostic relevance of nuclear deoxyribonucleic acid ploidy studied by slide cytometry: an 8-year survival time study. J Urol 1992; 148: 31.
- Kenworthy P., Tanguay S., Dinney C.P.N. The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. J Urol 1996;155(26): 501–3.
- Oldbrig J., Glibberg I., Pawel M. et al. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk factors and clinicopathological findings. J Urol 1989; 141: 1311.
- Malkowicz S.B., Skinner D.G. Development of upper tract carcinoma after cystectomy for bladder cancer. Urology 1990; 36: 20.
- Herr H.W., Cookson M.S., Soloway S.M. Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. J Urol 1996;156(4):1286.
- Kleer E., Oesterling J.E. Transitional cell carcinoma of the upper tracts. Prob Urol 1992; 6(3): 531.
- Ross R.K., Paganini-Hil A., Henderson B.E. Analgesics, cigarette smoking, and other risk factors for cancer of the renal pelvis and ureter. Cancer Res 1989; 49: 1045.
- McCredie M., Stewart J.H., Day N.E. Different roles for phenacetin and paracetamol in cancer of the kidney and renal pelvis. Int J Cancer 1993; 53: 245.
- Jensen O.M., Knudsen J.B., McLaughlin J.K., Sorensen B.L. The Copenhagen case-control study of renal pelvis and ureter cancer: role of smoking and occupational exposures. Int J Cancer 1988; 41: 557–61.
- McCredie M., Ford J.M., Stewart J.H. et al. Analgesics and cancer of the renal pelvis in New South Wales. Cancer 1982; 49: 2617.
- McLaughlin J.K., Silverman D.T., Fraumeni J.F. et al. Cigarette smoking, and cancer of the renal pelvis and ureter. Cancer Res 1992; 52: 254.
- Catalona W.J. Urothelial tumors of the urinary tract. In Campbell's urology 6-th edition (ed. by P.C. Walsh) 1992: 1094–158.
- Johnson D.E., Bahaian R.J. Conservative surgical management for non-invasive distal ureteral carcinoma. Urology 1979; 13: 365.
- Hisataki T., Miyao N., Masumori N. et al. Risk factors for development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. Urology 2000; 55: 663–7.
- Пытель А.Я., Пытель Ю.А. Рентгенодиагностика урологических заболеваний. М. 1966: 290–92.
- Buckley J.A., Urban B.A., Soyer P. et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis: a retrospective look at CT staging with pathologic correlation. Radiology 1996; 201 (1): 194–8.
- McCoy J.G., Honda H., Williams R.D. et al. Computerized tomography for detection and staging of localized and pathologi-

- cally defined upper tract urothelial tumors. J Urol 1991;146: 1500.
32. Badalament R.A., Bennett W.F., Perez J. et al. Computed tomography of primary transitional cell carcinoma of upper urinary tracts. Urology 1992; 40 (1): 71.
33. Mazeman E. Tumours of the upper urinary tract calyces, renal pelvis and ureter. Eur Urol 1976; 2: 120.
34. Gill W.B., Lu C., Bibbo M. Retrograde brush biopsy of the ureter and renal pelvis. Urol Clin North Am 1979; 6 (3): 573.
35. Grace D.A., Taylor W.N., Taylor J.N. Carcinoma of the renal pelvis: a 15 year review. J Urol 1967; 98: 566.
36. Hawtrey C.E. Fifty-two cases of primary ureteral carcinoma: a clinical-pathologic study. J Urol 1971; 105: 188.
37. Sarnacki C.T., McCormack L.J., Kiser W.S. et al. Urinary cytology and the clinical diagnosis of urinary tract malignancy: a clinicopathologic study of 1400 patients. J Urol 1971; 106: 761.
38. Zincke H., Aguilo J.J., Farrow G.M. et al. Significance of urinary cytology in the early detection of transitional cell cancer of the upper urinary tract. J Urol 1976; 116: 781—3.
39. Blute M.L., Segura J.W., Patterson D.E. et al. Impact of endourology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. J Urol 1989; 141: 1298—301.
40. Waidelich R., Hofstetter A., Stepp H. et al. J Urol 1998; 159: 401—4.
41. Batata M.A., Whitmore W.F. Jr Hilaris B.S. et al. Primary carcinoma of the ureter: a prognostic study. Cancer 1975; 35:1626—32
42. Bloom N.A., Vidone R.A., Lytton B. Primary carcinoma of the ureter: a report of 102 new cases. J Urol 1970; 103: 590—8.
43. Guinan P., Vogelzang N.J., Sylvester J. et al. Renal pelvic cancer: a review of 611 patients treated in Illinois 1975—1985. Urology 1992; 40 (5): 393.
44. Guinan P., Vogelzang N.J., Sener S. et al. Renal pelvic transitional cell carcinoma: the role of the kidney in tumor-node-metastasis staging. Cancer 1992; 69 (7): 1773.
45. Blute M.L., Tsushima K., Lieber M.M. et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis: nuclear deoxyribonucleic acid ploidy studied by flow cytometry. J Urol 1988; 140: 944.
46. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Ермаков Д.В. Эндоскопические методы диагностики и лечения папиллярных опухолей верхних мочевыводящих путей. Урология 2001; 3: 46—51.
47. Mazeman E., Biserte J. Renal-sparing treatment of upper tract urothelial tumors. Curr Opin Urol 1994; 4:168.
48. Zincke H., Neves R.J. Feasibility of conservative surgery for transitional cell carcinoma of the upper tract. Urol Clin North Am 1984; 11: 717.
49. Freiha F.S. Renal, renal pelvis and ureteral tumors: should retroperitoneal nodes be treated? In: The lymphatic system and cancer. Eds. Meyer J.L. Basel, Karger 1994; 28: 155.
50. Braslis K.G., Soloway M.S. Management of ureteral and renal pelvis recurrence after cystectomy. Urol Clin North Am 1994; 21 (4): 653.
51. Gerber G.S., Lyon E.S. Endourological management of upper tract urothelial tumors. J Urol 1993; 150: 2.
52. Lim D., Shattuck M., Cook W. J. Urol 1993; 149: 109—11.
53. Martinez-Pineiro J., Matres J., Martinez-Pineiro L. et al. J Urol 1996; 156: 377—85.
54. Huben R.P., Mounzer A.M., Murphy G.P. Tumor grade and prognostic variables in upper tract urothelial tumors. Cancer 1988; 62: 2016.
55. Borkowski A., Malouf D. Br J Urol 1999; 83: 369—73.
56. Ramsey J., Soloway M. J Urol 1990; 143: 1220—2.
57. Bassi P.F. Intracavitary BCG therapy of non-invasive transitional cell carcinomas of the upper urinary tract: still investigational? Eur Urol Today 2002; 13(4): 1.
58. Johansson S., Wählqvist L. A prognostic study of urothelial renal pelvic tumors: comparison between the prognosis of patients treated with intrafascial nephrectomy and perifascial nephroureterectomy. Cancer 1979; 43: 2525.
59. Dudak S.D., Soloway M.S., Neulander E.Z. Surgical management. In: Comprehensive textbook of Genitourinary Oncology second edition (eds. N.J. Vogelzang et al). 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000; 24B: 378.
60. Brookland R.K., Richter M.P. The postoperative irradiation of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol 1985; 133: 952.
61. Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 1989; 64: 2448—58.
62. Scher H.I., Yagoda A., Herr H.W. et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for extravesical urinary tract tumors. J Urol 1988; 139: 475.
63. Logothetis C.J., Samuels M.L., Selig D.E. et al. Combined intravenous and intra-arterial cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CISCA) in the management of select patients with invasive urothelial tumors. Cancer Treat Rep 1985; 69: 33—38.
64. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Крапивин А.А. Диагностика опухоли лоханки и мочеточника. В кн.: Тезисы VI Всероссийской научно-практической конференции Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний 4—5 октября 2005 г. Онкоурология (приложение) 2005: прил.: 5—6.
65. Мартов А.Г., Ермаков Д.В., Крендель Б.М., Гушин Б.Л. Нephroureterectomy с эндоскопической резекцией мочевого пузыря, устья и терминального отдела мочеточника при папиллярных опухолях верхних мочевых путей. Урология 2004; 5: 3—10.



Уважаемые читатели!

Если вы заполняли форму подписки на журналы издательства «АБВ-пресс» на сайте www.netoncology.ru или высылали анкеты по электронному адресу wpr@netoncology.ru в период с 8 по 27 февраля 2006 г., пожалуйста, сделайте это вновь. Из-за технических неполадок мы, к сожалению, не можем быть уверены, что ваши данные попали в базу рассылки.

Просим извинить за причиненные неудобства!
Служба технической поддержки «АБВ-пресс»

Шприц-тюбик или шприц-ручка

роферон[®]-А

Интерферон альфа-2а

«ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ»
современной иммунотерапии

Роферон А – стандарт ВОЗ для человеческих интерферонов-альфа

Роферон А – длительный опыт применения и достоверная эффективность

Роферон А – безопасен, не содержит компонентов крови человека

Роферон А – высокое качество производства, выпускается в виде готового раствора

Роферон А – шприц-тюбик и шприц-ручка – максимальное удобство подбора и модификации дозы, возможность применения в любых условиях

Роферон А:

- Регрессия меланомы кожной и висцеральной локализации достигнута более чем 25% случаев.
- Продемонстрировано достоверное увеличение безрецидивной выживаемости у больных локальной меланомой толщиной более 1.5 мм, перенесших хирургическое лечение.
- Гематологическая ремиссия достигнута у 60% больных в хронической стадии ХМЛ, независимо от предшествующей терапии. У 2/3 больных полная гематологическая ремиссия сохраняется минимум 18 мес. после начала лечения.
- Объективный ответ на иммунотерапию Рофероном А получен более чем у 20% больных диссеминированным почечноклеточным раком.



«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
Тел.: 258 2777, факс: 258 2771
<http://www.roche.ru>



Ангиомиолипома почки: диагностика и лечение

В.Б. Матвеев, К.В. Сорокин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

RENAL ANGIOMYOLIPOMA: DIAGNOSIS AND TREATMENT

V.B. Matveyev, K.V. Sorokin

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

Renal angiomyolipoma (RAML) is a most common benign tumor. It consists of fat, vascular, epithelioid cells, and smooth-muscle elements. Two types are described: isolated RAML and RAML associated with tuberous sclerosis. Tuberous sclerosis-associated RAML accounts for 20% of the tumors; these lesions are typically larger than RAMLs; they are often bilateral and multiple and tend to grow. The adequate diagnostic tools for RAML include ultrasonography and computed tomography. Fine-needle biopsy can elucidate the diagnosis of RAML in difficult cases. Most minor lesions are asymptomatic and those smaller than 5 cm need only a regular follow-up without intervention. Nephron-sparing surgery is recommended if large RAMLs or symptomatic lesions are present. In these cases, the optimum treatment is partial nephrectomy or selective renal embolization. Angioembolization of RAML is a new technique which obviates surgical disadvantages. Positive immunoreactivity to HMB-45 and α -smooth muscle actin is diagnostic for RAML and distinguishes it from renal cell carcinoma

Ангиомиолипома (АМЛ) — самая распространенная доброкачественная опухоль почки. В типичных случаях АМЛ представляет собой сочетание гладкомышечной, жировой ткани, эпителиоидных клеток и извитых крупнокалиберных сосудов. Уникальной особенностью АМЛ является экспрессия меланоцитарных (HMB-45) и гладкомышечных (α -гладкомышечный актин) маркеров, которые никогда не встречаются в эпителиальных злокачественных опухолях почки [1].

В ГУ РОНЦ накоплен большой опыт лечения больных с АМЛ почки. Нами изучено 173 больных с диагнозом АМЛ почки. Около 80% АМЛ почки встречаются спорадически, остальные 20% — в сочетании с туберозным склерозом (ТС) [2]. У наших больных АМЛ почки в сочетании с ТС наблюдалась в 18 (10,4%) случаях.

По данным большинства исследований, АМЛ почки чаще бывает солитарной [3, 4], что подтверждает опыт и нашей клиники — здесь солитарные опухоли наблюдались у 68,7% больных. По нашим данным и данным других авторов [3, 4], средний возраст больных с АМЛ — 48 лет. Среди больных АМЛ почки в ГУ РОНЦ преобладали женщины — 90%.

АМЛ почки и туберозный склероз

ТС — это аутосомно-доминантное генетическое заболевание с широким спектром клинических проявлений. Его относят к факоматозам, наподобие нейрофиброматоза и синдрома Хиппель — Ландау. При ТС могут поражаться все органы, за исключением скелетной мускулатуры, периферических нервов и спинного мозга [5].

Долгое время общепринятой в клинической диагностике ТС являлась триада признаков, предложенная в 1908 г. Н. Vogt: судороги, умственная отсталость и ангиофибромы лица (рис. 1).

Наличие этой триады действительно дает основание поставить диагноз ТС. Однако, как показали дальнейшие наблюдения, некоторые признаки триады становятся явными лишь в стадии развернутых клинических проявлений [6]. Проявления ТС могут варьировать от небольших изменений на коже до умственной отсталости или почечной недостаточности; чаще поражены лишь некоторые органы, а в 10% случаев возможно полное отсутствие триады Vogt. Следует помнить, что многие клинические проявления ТС могут развертываться на протяжении всей жизни [7, 8].

Благодаря современным возможностям диагностики количество новых случаев ТС значительно увеличилось, так как заболевание выявляют уже при минимальных проявлениях. Основной симптомокомплекс ТС включает в себя изменения кожи, внутренних органов, органов зрения, нервной и эндокринной систем. АМЛ в сочетании с ТС чаще представлены мультицентричными и билатеральными опухолями, тогда как спорадические АМЛ — это, как правило, солитарные образования (рис. 2) [9]. При сочетании АМЛ с ТС достоверно чаще отмечен рост опухоли, что также продемонстрировано в нашем исследовании.

Кожные изменения при ТС — гипопигментные пятна, ангиофибромы лица, участки «шагреновой кожи», околоногтевые фибромы, фиброзные бляшки, белые пряди волос (см. рис. 1, 3) [6, 7].

Поражение нервной системы является доминирующим в клинической картине ТС. Среди неврологических проявлений ТС — корковые туберсы, субэпендимарные узлы и субэпендимарные гигантоклеточные астроцитомы, которые, нарушая развитие и архитектуру мозговой ткани, приводят к судорожным, умственным и поведенческим нарушениям, а также к обструктивной гидроцефалии (рис. 4) [7].

Поражения почек при ТС включают в себя различные проявления: АМЛ, кисты, рак почки, онкоцитому, периренальные кисты и поликистозные почки [7, 10, 11]. Патология почек занимает 2-е место после неврологических проявлений по частоте смертельных исходов и осложнений [12, 13].

Патогенез и молекулярные аспекты АМЛ почки

Изначально АМЛ относили к гамартомам. Некоторые исследователи, следуя сложившейся традиции, и в настоящее время причисляют АМЛ к гамартомам. Однако проведенные в последнее десятилетие исследования молекулярно-генетических нарушений, приводящие к развитию АМЛ, неопровержимо доказывают, что АМЛ – истинные новообразования, хотя в основном и доброкачественные, но способные озлокачиваться или быть «первично» злокачественными [13, 14].

До настоящего времени не существует единого мнения о том, какой из клеточных компонентов АМЛ наиболее важен с точки зрения гистогенеза опухоли. F. Bonetti и соавт. [15] связывают происхождение АМЛ с периваскулярными эпителиоидными клетками (ПЭК), которые можно охарактеризовать как крупные полигональные гладкомышечные клетки с признаками меланоцитарной дифференцировки, обычно располагающиеся вокруг сосудов. ПЭКомы, как называют их эти авторы, – доброкачественные опухоли. Однако в литературе описано несколько случаев озлокачившихся и злокачественных АМЛ и «сахарных» опухолей, которые пока не выделены в самостоятельные нозологические единицы и обозначаются как «атипичные» АМЛ [16].

Как известно, АМЛ почки наиболее распространена среди женщин. К тому же зафиксированы случаи стремительного роста АМЛ почки на фоне беременности [17]. Все это навело на мысль о возможной роли половых гормонов в патогенезе АМЛ. Позднее при иммуногистохимическом исследовании выявлено наличие в АМЛ рецепторов к прогестерону и эстрогену [18]. По данным ГУ РОНЦ, в 36,3% случаев АМЛ зафиксирована положительная экспрессия к рецепторам прогестерона и эстрогена.

В последние годы изучаются генетические аспекты АМЛ и ТС. Клонированы 2 гена, вызывающие ТС: TSC1 и TSC2. Причем у половины больных задействован первый ген, а у другой половины – второй [5]. Продуктами указанных генов являются белки гамартин и туберин. Высказано предположение, что гены туберозного склероза



Рис. 1. Ангиофибромы лица

за являются генами-супрессорами для развития АМЛ [2]. Мутация, или делеция, генов ТС заключается в потере одного из аллелей гена (потеря гетерозиготности). В ряде исследований продемонстрировано, что потеря гетерозиготности какого-то из генов ТС всегда имеет место в АМЛ почки у больных ТС [14].

Клиническая картина АМЛ

Боль в боковых отделах живота, наличие пальпируемой опухоли и макрогематурия – наиболее характерные признаками АМЛ при первичном обращении больных. Нередко АМЛ является случайной находкой при ультразвуковой компьютерной томографии (УЗКТ) или рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) [2]. Почти 60% больных при первичном обращении за медицинской помощью имеют клинические проявления [4]. Самыми распространенными жалобами, по данным ГУ РОНЦ, являются боль в животе (37,6%), пальпируемая опухоль (21,4%), артериальная гипертензия (12,3%) и слабость (13,9%). Клинические проявления при

первичном обращении, спонтанный разрыв и кровотечения чаще отмечаются при опухолях крупных размеров [4]. Бессимптомное течение АМЛ (76%) чаще наблюдается при небольших опухолях (< 4 см), тогда как при крупных опухолях (> 4 см) клинические проявления отсутствуют только у 18% пациентов [19]. Чем больше размеры АМЛ, тем чаще наблюдается почечная симптоматика. По нашим данным, у пациентов с небольшими образованиями (< 5 см) жалобы отмечены в 42,7% случаев, при АМЛ от 5 до 10 см – в 69,6%, при гигантских опухолях (> 10 см) – в 82,9%.

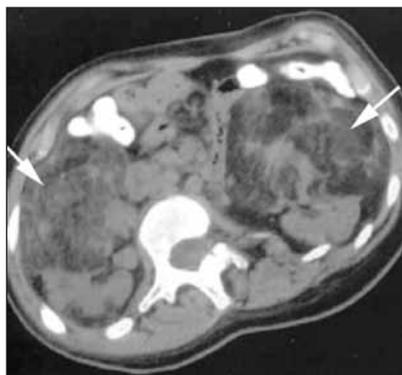


Рис. 2. РКТ больного туберозным склерозом. Билатеральные гигантские АМЛ (показаны стрелками). Каждая опухоль содержит участки низкой плотности, что соответствует жировой ткани



Рис. 3. Участок «шагреновой кожи»

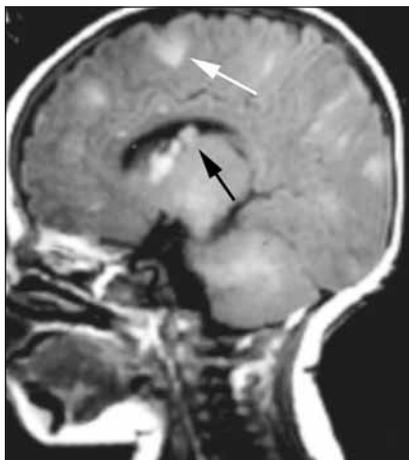


Рис. 4. МРТ. Видно субэпендимарные узлы (черная стрелка) и корковые туберсы (белая стрелка)

Особенностью АМЛ почки является слабость сосудистой стенки, что предрасполагает к развитию внутривисцеральных и забрюшинных кровотечений. По сводным данным литературы, у 15% больных с АМЛ почки при первичном обращении к врачу отмечаются кровотечения [2], что является прямым показанием к хирургическому лечению или эмболизации. В нашем центре мы не наблюдали подобных случаев, поскольку таких пациентов госпитализируют по экстренным показаниям в хирургические клиники общего профиля. Мы располагаем данными о 2 больных, которым выполняли нефрэктомия в других лечебных учреждениях по ургентным показаниям в связи с разрывом АМЛ. Оба пациента наблюдаются в ГУ РОНЦ по поводу АМЛ единственной почки. Тем не менее у 7 больных при УЗИ или РКТ фиксировали признаки забрюшинных или внутривис-

церальных старых гематом (4%), связанных с разрывом сосудов в АМЛ. В связи с высоким риском забрюшинного кровотечения эти больные подвергнуты оперативному лечению или суперселективной эмболизации сосудов почки, питающих АМЛ.

Диагностика АМЛ почки

Диагноз АМЛ почки устанавливают на основании характерных признаков наличия жировой ткани в опухоли, которые в некоторых случаях становятся патогномоничными. По данным РКТ и УЗИ, в 95% случаев диагноз можно установить без морфологического подтверждения (рис. 2, 5) [2, 20].

Большинство типичных АМЛ содержит жировую ткань, которая проявляется участками отрицательного разряжения на РКТ и повышением эхогенности на УЗИ (см. рис. 5). Однако в редких случаях АМЛ содержат мало жира или вообще не содержат жир, в этом случае по данным РКТ или УЗИ дифференцировать рак почки от АМЛ затруднительно [21]. АМЛ с минимальным содержанием жировой

ткани встречается в 4,5% случаев [22]. Кроме того, типичную картину АМЛ могут нарушать участки кровотечения или некрозов [23]. Осложнить диагностику может редко встречающееся и малоизученное вовлечение в процесс лимфатических узлов [24].

При нетипичных АМЛ, когда отсутствует жировой компонент опухоли, при помощи инструментальных методов часто трудно отличить эту опухоль от рака почки. В этом случае рекомендована аспирационная биопсия почки [2, 20]. Другим показанием к биопсии считается необходимость верификации диагноза перед эмболизацией. В ГУ РОНЦ выполнено 22 пункции тонкой иглой под контролем УЗИ или РКТ. Использовали иглы фирмы Cook длиной 15 и 20 см, шириной от 18 до 22 Gauge. Чувствительность аспирационной биопсии составила 33%.

Ангиографическое исследование почек в настоящее время потеряло свою актуальность. Прежде всего, это связано с инвазивностью метода, а также с отсутствием патогномоничных признаков АМЛ, которые позволили бы отличить доброкачественную опухоль от злокачественной. До некоторого времени считалось, что такие ангиографические признаки АМЛ, как аневризмы, извитые сосуды и рассеянные артериовенозные шунты, характерны для АМЛ. Однако в ряде исследований показано, что эти признаки не всегда присутствуют и могут встречаться и при злокачественных опухолях почки [25].



Рис. 5. УЗИ. Представлена АМЛ в виде гиперэхогенного участка (стрелка), который окружен гипоэхогенной тканью почки

В ГУ РОНЦ перед выбором метода лечения больные проходили комплексное обследование, включавшее РКТ, УЗИ, ангиографию, рентгенографию органов грудной клетки. Для оценки функции почек применяли реносцинтиграфию и реже — экскреторную урографию. В 22 случаях, когда процесс трудно было дифференцировать от злокачественного поражения, использовали аспирационно-пункционную биопсию почки.

При подозрении на ТС проводят следующие исследования: магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, электроэнцефалографию, УЗИ, РКТ или МРТ почек; РКТ органов грудной клетки, ЭхоКГ и ЭКГ, исследование кожных покровов (в том числе лампой Вуда); исследование глазного дна, оценку интеллекта и поведения [8].

Мы изучили данные морфологического исследования АМЛ почки 59 больных, оперированных с 1993 по 2002 г. Все АМЛ были хорошо отграничены без образования капсулы и имели размер от 2 до 20 см (в среднем — 8,7 см). Цвет и консистенция опухоли определялись количеством жировой ткани, участками кровоизлияний, жировыми некрозами, гиалином. Все опухоли состояли из гладкомышечной, жировой ткани, эпителиоидных клеток и сосудов. Соотношение этих структур варьировало в рамках одной опухоли вплоть до почти полного исчезновения жирового или мышечного компонента.

В настоящее время описаны эпителиоидный, веретенчатый, онкоцитарный, светлоклеточный, атипичный варианты АМЛ. Часть из них относят к потенциально злокачественным [26].

Изученный нами материал был представлен преимущественно АМЛ с типичной морфологией, за исключением 1 наблюдения. Все мономорфные АМЛ или АМЛ без жирового компонента сложны для дифференциальной диагностики с злокачественными неэпителиальными новообразованиями. Наши данные показывают, что экспрессия НМВ-45 и α -гладкомышечного актина позволяют уточнить диагноз. В ГУ РОНЦ использовали следующие наборы маркеров и рецепторов (табл. 1).

Таким образом, в большинстве случаев при типичной опухоли морфологический диагноз не вызывает затруднений. Однако, если опухоль не содержит жирового компонента, следует использовать специфические маркеры (НМВ-45, α -гладкомышечный актин), которые помогут прояснить диагноз.

Лечение АМЛ почки

Выбор тактики лечения базируется на размерах АМЛ и наличии клинических проявлений. Стандартным подходом при небольших бессимптомных опухолях < 4–5 см является динамическое наблюдение [2, 20]. В нашем исследовании под наблюдением было оставлено 80 пациентов. Из них рост опухоли

отмечен только в 15% случаев, при этом в большинстве случаев фиксировали незначительный рост (приблизительно на 1 см в год) или появление новых небольших АМЛ в той же или контрлатеральной почке, что не требовало хирургического лечения. Интересно, что достоверно чаще отмечен рост АМЛ у больных с ТС (44,4%) по сравнению с больными без ТС — только в 13,6% случаев.

Можно выделить две группы показаний к хирургическому лечению больных АМЛ. Первая группа связана с наличием клинических проявлений АМЛ — крупные размеры или рост опухоли, осложнения опухолевого процесса в виде забрюшинного или внутривисцерального кровотечения, сдавления чашечно-лоханочной системы, болевого синдрома, ренальной гипертензии. Вторая группа показаний связана с трудностями дооперационной диагностики.

Таблица 1. *Маркеры и рецепторы, используемые для диагностики АМЛ*

Маркер	Количество наблюдений	Положительная экспрессия
НМВ-45	22	22 (100)
Виментин	22	5 (22,7)
α -гладкомышечный актин	22	22 (100)
C-Kit	6	1 (16,6)
Десмин	22	19 (86,3)
S-100	3	3 (100)
Рецепторы к эстрогену	22	8 (36,3)
Рецепторы к прогестерону	22	8 (36,3)

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках — показатели в %.

Таблица 2. *Варианты лечения, используемые в ГУ РОНЦ*

Вид лечения	Число больных
Нефрэктомия	49 (28,3)
Резекция	35 (20,2)
Ангиоэмболизация	9 (5,2)
Наблюдение	80 (46,2)
Всего	173 (100)

Именно неясность диагноза приводит к высокому числу нефрэктомий, тогда как с современных позиций ключевым при выборе хирургического метода лечения больных с АМЛ является органосохранный подход [2, 20]. При АМЛ > 5 см или при наличии клинических проявлениях даже при меньших разме-

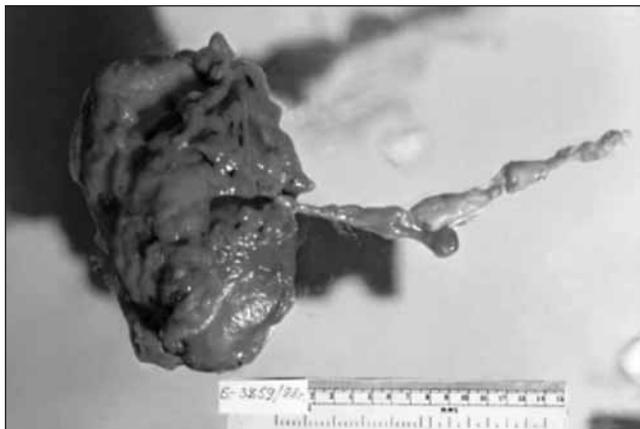


Рис. 6. Удаленная почка с тромбом нижней полой вены

рах опухоли следует выбирать между резекцией почки или суперселективной ангиоэмболизацией АМЛ [3, 4, 20]. В ГУ РОНЦ применяли следующие варианты лечения больных с АМЛ: нефрэктомия, резекция почки, суперселективная ангиоэмболизация почки, в некоторых случаях ограничивались наблюдением (табл. 2). В настоящее время нефрэктомия по поводу АМЛ не следует рассматривать как стандартный подход. К нефрэктомии следует прибегать при невозможности выполнения резекции или эмболизации АМЛ. К таким случаям относят: замещение опухолью всей почки, локализацию солитарной АМЛ в области синуса почки или огромную АМЛ [20].

Другим редким показанием к нефрэктомии можно считать наличие опухолевого тромба в нижней полой вене или увеличенные регионарные лимфатические узлы. В этих случаях до операции нельзя исключить злокачественный процесс, поэтому оправданным становится выполнение радикальной нефрэктомии с лимфодиссекцией [2]. В нашей клинике пациентке с опухолевым тромбом, входящим в правое предсердие, выполнены нефрэктомия и тромбэктомия.

Приводим описание этого уникального случая.

Больная А., 46 лет. При амбулаторном обследовании после перенесенной пневмонии случайно была выявлена опухоль верхнего сегмента правой почки, размером 5х6 см, имеющая УЗ-признаки АМЛ. По данным РКТ, это объемное образование состояло из жировой ткани и распространялось на почечную вену и нижнюю полую вену. Опухолевый тромб верхним концом достигал правого предсердия и входил в него на 3 см, что было подтверждено результатами кавографии, ЭхоКГ, томографии сердца. Больной была выполнена нефрэктомия справа, тромбэктомия (рис. 6). Гистологическое заключение: опухолевый узел и опухолевый тромб имеют строение АМЛ. В послеоперационном периоде у больной развилась тромбоземболия правой и левой легочных артерий неокклюзивного характера, в связи с чем проводилась антикоагулянтная терапия, получен хороший эффект. Через 7 лет после операции больная жива без признаков рецидива.

В нашей клинике нефрэктомия чаще выполняли в связи с неубедительными данными дооперационной диагностики, когда нельзя было исключить рак почки. Так, в указанной группе больных правильный дооперационный диагноз был поставлен только в 8 (18,4%) из 49 случаев. Начиная с 1999 г. доля нефрэктомий в нашей клинике существенно уменьшилась в связи с лучшими диагностическими возможностями, и теперь мы чаще прибегаем к органосохраняющему лечению.

С учетом современных представлений размер опухоли не может считаться противопоказанием для резекции почки. Имеется несколько сообщений о резекции или энуклеации гигантских АМЛ с удовлетворительными результатами [3, 27, 28]. В нашем исследовании размер опухоли существенно не отличался у больных, подвергнутых резекции или нефрэктомии, и даже был несколько больше у больных, которым выполняли резекцию. Так, средний размер опухоли у больных в группе нефрэктомий составил 8,3 см (2,2–19 см), а в группе резекций – 9,5 см (2–23 см).

В нашей клинике 35 (20,2%) больных подверглись резекции почки, из них 15 выполнена резекция правой почки, 15 – левой, 2 – энуклеация АМЛ, 1 – энуклеорезекция, еще 1 – адреналэктомия со спленэктомией и 1 – удаление паранефральной клетчатки с опухолью. 2 больным произведена резекция АМЛ обеих почек, а еще 1 больной с двусторонним процессом сначала выполнили резекцию почки, а после этого – суперселективную эмболизацию сосудов АМЛ в контрлатеральной почке.

Приводим описание этого наблюдения.

Больная Д., 38 лет, находилась на лечении в ГУ РОНЦ с диагнозом: множественные АМЛ обеих почек. Предположительный диагноз ТС поставлен на основании наличия множественных АМЛ почек, печени, мягких фибром в области шеи.

В 1998 г. при обследовании по месту жительства выявлены двусторонние опухоли почек. В связи с ростом АМЛ с 2002 г. больная направлена в ГУ РОНЦ. Отмечала боль в поясничной области. При обследовании выявлены множественные АМЛ обеих почек (наиболее крупная АМЛ располагалась в левой почке – до 7,7 см в диаметре, в правой почке – до 5,3 см), АМЛ печени. 15.04.03 выполнена резекция левой почки, при которой удалены 3 АМЛ. Гистологическое заключение – АМЛ. В удовлетворительном состоянии больная выписана для наблюдения по месту жительства. Рекомендована повторная консультация в ГУ РОНЦ для решения вопроса о тактике лечения АМЛ правой почки. При повторном поступлении в октябре 2003 г. больная отмечала жалобы на периодические тянущие боли в пояснице справа, головные боли.

РКТ от 16.10.03 – в печени несколько АМЛ от 0,8 до 3 см. В средней трети правой почки по задней поверхности – АМЛ размерами до 5,5 см в диаметре и мелкие АМЛ от 0,5 до

1,5 см (рис. 7). В паренхиме левой почки — несколько мелких АМЛ от 0,3 до 1,3 см, состояние после резекции АМЛ средней трети левой почки.

17.10.03 больной выполнена суперселективная ангиография правой почки (рис. 8). В верхнезадних отделах правой почки выявляется АМЛ до 4 см в диаметре с характерным сосудистым рисунком. Кровоснабжение ее осуществляется по сосуду, отходящему под острым углом от ветви 3-го порядка правой почечной артерии, что исключает возможность его суперселективной катетеризации. Ветви этого сосуда с аневризматическими расширениями размером от 2 до 4 мм — угроза разрыва. Решено выполнить эмболизацию самой ветви 3-го порядка, несмотря на возможность развития сегментарного инфаркта правой почки. Эта ветвь эмболизирована фрагментами металлической спирали и тefлоновым фетром. На контрольных селективных и суперселективных ангиограммах правой почки отмечается отсутствие контрастирования питающих основную часть АМЛ артерий, включая аневризматически измененные ветви (рис. 9). Однако из бассейна других ветвей правой почечной артерии отмечается заполнение сосудов АМЛ в отдельных мелких периферических ее участках.

В постэмболизационном периоде на протяжении 5 дней больная предъявляла жалобы на слабость, головокружение, тошноту, боли в области поясницы справа. В последующем отмечен подъем АД до 160/100 мм рт. ст., головные боли. Проводилась антибактериальная терапия с хорошим эффектом.

При контрольной УЗКТ органов брюшной полости и доплерографии в области верхнего полюса правой почки — АМЛ без участков деструкции. Кровоток в почечной артерии сохранен, его скорость — 40 см/с. В периферических отделах АМЛ в области верхнего полюса почки определяются единичные артериальные сосуды. В структуре опухоли кровотока не регистрируется.

Через год после эмболизации больной находится в удовлетворитель-

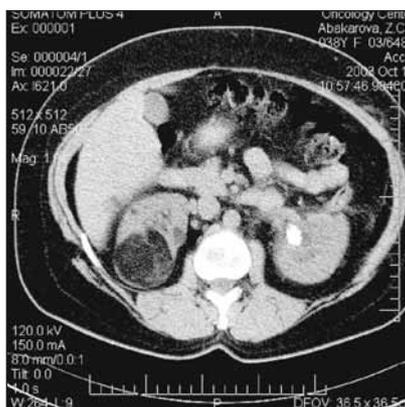


Рис. 7. РКТ у больной Д. В правой почке определяется АМЛ диаметром 5,5 см

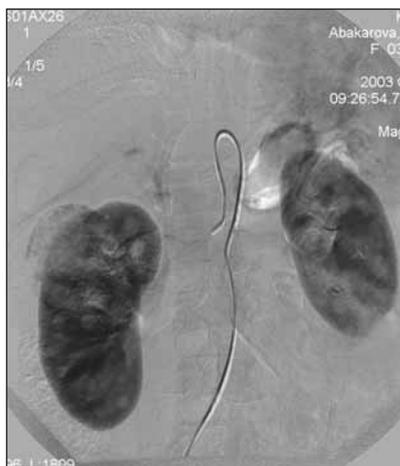


Рис. 8. Суперселективная ангиография правой почки у больной Д. Контрастируется АМЛ



Рис. 9. Контрольная ангиография правой почки у той же больной. Состояние после эмболизации АМЛ правой почки. Стрелки — отсутствие контрастирования артерий, питающих основную часть АМЛ

ном состоянии без признаков хронической почечной недостаточности и болевого синдрома. За этот период АМЛ уменьшилась на 1,5 см.

Впервые о суперселективной ангиоэмболизации АМЛ почки сообщил J. D. Moorhead и соавт. [29]. Благодаря современным технологиям (катетеры и материалы для эмболизации) и навыкам ангиоэмболизации данный вид лечения становится методом выбора при «симптоматических» АМЛ почки [19]. Более того, многие исследователи считают, что прибегать к резекции или нефрэктомии следует только после неудавшихся попыток ангиоэмболизации [30, 31]. Стандартным показанием к ангиоэмболизации АМЛ почки считают кровотечение из-за разрыва опухоли.

Суперселективная эмболизация представляется наиболее оправданной у больных АМЛ почки с клиническими проявлениями, когда резекция почки может быть связана с потенциальным риском развития почечной недостаточности или других осложнений, а эмболизация позволяет сохранить неизмененную паренхиму почек. Многие авторы подчеркивают, что при необходимости сохранения почечного резерва эмболизация особенно актуальна. К таким ситуациям можно отнести множественные АМЛ, аутосомно-доминантную поликистозную болезнь у больных с ТС или крупные солитарные ангиомиолипомы единственной почки [29, 30].

В ГУ РОНЦ суперселективную эмболизацию почечных артерий выполняют с 2000 г. Проведено 9 ангиоэмболизаций, при этом у 1 больной — на обеих почках. Всем 9 больным выполнена адекватная суперселективная эмболизация артериальных ветвей, что подтверждено контрольной ангиографией сосудов после процедуры. Осложне-

ний во время эмболизации не отмечено. Эмболизацию выполняли в ангиографическом кабинете в стерильных условиях. Для этого использовали правосторонний чресбедренный доступ к артериям почки. Эпизодов забрюшинного кровотечения после эмболотерапии не было. Все больные отмечали уменьшение или исчезновение болевого синдрома после эмболотерапии.

Для эмболизации используют различные материалы: всасывающие желатиновые губки, чистый этанол, йодированное масло, поливиниловые спиртовые частицы и металлические спирали [32]. В ГУ РОНЦ эмболизационным материалом служили фрагменты металлической спирали, шелк или тефлоновый фетр.

По данным литературы, у 85% больных развивается постэмболизационный синдром, проявляющийся болями в боковых отделах живота, лихорадкой, лейкоцитозом, тошнотой [33]. В настоящем исследовании характерными осложнениями постэмболизационного синдрома были лихорадка и болевой синдром — они наблюдались у половины наших больных (55,5%). Эти осложнения купировали антибиотиками, анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами. Продолжительность постэмболизационного синдрома составила от 2 до 4 нед.

Мировой опыт суперселективной эмболизации сосудов по поводу АМЛ не превышает 100

наблюдений, поэтому окончательные выводы об эффективности данного метода лечения можно будет сделать по мере накопления достаточного количества наблюдений.

Выводы

АМЛ почки — доброкачественная опухоль с благоприятным течением. Наличие опухолевого тромба нижней полой вены или поражения забрюшинных лимфатических узлов не является признаками злокачественности и не влияет на отдаленный прогноз. Больные с ТС требуют более тщательного наблюдения, так как у них чаще отмечается рост АМЛ. Для диагностики АМЛ почки следует использовать РКТ и УЗКТ, а в трудных диагностических случаях — аспирационно-пункционную биопсию.

Хирургическое лечение показано при опухолях > 4–5 см или при клинических проявлениях АМЛ. В этих случаях следует выбирать между резекцией почки и суперселективной ангиоэмболизацией почечных артерий. Ангиоэмболизация АМЛ является новым малоинвазивным методом, лишенным недостатков хирургического вмешательства.

Морфологический диагноз в большинстве случаев не вызывает затруднений при классической АМЛ. При нетипичной опухоли с отсутствием одного из ее компонентов следует прибегать к иммуногистохимическому исследованию. Для уточняющей диагностики используют маркеры НМВ-45 и α -гладкомышечный актин.

Литература

1. Stone C.H., Lee M.W., Amin M.B. et al. Renal Angiomyolipoma. Further Immunophenotypic Characterization of an Expanding Morphologic Spectrum. Arch Pathol Lab Med 2001; 125: 751–8.
2. Nelson C.P., Sanda M.G. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol 2002; 168: 1315–25.
3. De Luca S., Terrone C., Rossetti S. R. Management of renal angiomyolipoma: a report of 53 cases. BJU Int 1999; 83: 215.
4. Dickinson M., Ruckle H., Beagler M. et al. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. Clin Nephrol 1998; 49 (5): P.281–6.
5. Crino P.B. and Henske E. P. New developments in the neurobiology of the tuberous sclerosis complex. Neurology 1999; 53: 1384.
6. Gomez M.R. Phenotypes of the tuberous sclerosis complex with a revision of diagnostic criteria. Ann NY Acad Sci 1991; 615:1.
7. Lendvay T.S., Marshall F.F. The tuberous sclerosis and its highly variable manifestations. West J Med 2003; 169: 1635–42.
8. Roach E.S., Gomez M.R., Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol 1998; 13:624–8.
9. Stillwell T.J., Gomez M.R. and Kelalis P. P. Renal lesions in tuberous sclerosis. J Urol 1987; 138: 477.
10. Jozwiak S., Pedich M., Rajszys P. Incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. Arch Dis Child 1992; 67:1363.
11. Tsui W.M.S., Colombari R., Portmann B.C. et al. Hepatic angiomyolipoma: a clinicopathologic study of 30 cases and delineation of unusual morphologic variants. Am J Surg Pathol 1999; 23: 34–48.
12. Cook J.A., Oliver K., Mueller R.F. et al. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. J Med Genet 1996; 33: 480.
13. O'Hagan A. R., Ellsworth R., Secic M. et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. Clin Pediatr 1996; 35: 483.
14. Niida Y., Stemmer-Rachamimov A., Logrip M. et al. Survey of somatic mutations in tuberous sclerosis complex (TSC) hamartomas suggests different genetic mechanisms for pathogenesis of TSC lesions. Am J Hum Genet 2001; 69: 493–503.
15. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. Clear cell ('sugar') tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma: the concept of a family of lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). Pathology 1994; 26: 230–6.
16. Delgado R., de Leon Bojorge, Aldores-Saavedra J. Atypical angiomyolipoma of the kidney: a distinct morphologic variant that is easily confused with a variety of malignant neoplasm. Cancer 1998; 83: 1581–92.
17. Fernandez A.M., Minguez R., Serrano P. et al. Rapidly-growing renal angiomyolipoma associated with pregnancy. Actas Urol Esp 1994; 18: 755.
18. Henske E.P., Ao X., Short M.P. et al. Frequent progesterone receptor immunoreactivity in tuberous sclerosis-associated renal angiomyolipomas. Mod Pathol 1998; 11: 665.
19. Mourikis D., Chatziioannou A., Antoniou A. et al. Selective arterial embolization in the management of symptomatic renal angiomyolipomas. Eur J Radiol 1999; 32: 153.
20. Bissler J.J., Kingswood J.C. Renal angiomyolipomata. Kidney Int 2004; 66: 924–34.
21. Maizlin Z.V., Gottlieb P., Corat-Simon Y. et al. Various appearances of multiple

- angiomyolipomas in the same kidney in a patient without tuberous sclerosis. J Ultrasound Med 2002; 21: 211–3.
22. Jinzaki M., Tanimoto A., Narimatsu Y. et al. Angiomyolipoma: imaging findings in lesions with minimal fat. Radiology 1997; 205: 497–502.
23. Roy C., Tuchmann C., Lindner V. et al. Renal cell carcinoma with a fatty component mimicking angiomyolipoma. Br J Radiol 1998; 71: 977–9.
24. Fröhlich T., Brands A., Thon W.F. et al. Angiomyolipoma of the kidney and lymph nodes. World J Urol 1999; 17(2): 123–5.
25. Paivansalo M., Lahde S., Hyvarinen S. et al. Renal angiomyolipoma. Ultrasonographic, CT, angiographic and histologic correlation. Acta Radiol 1991; 32: 239.
26. Martignoni G., Pea M., Bonetti F. et al. Carcinomalike monotypic epithelioid angiomyolipoma in patients without evidence of tuberous: a clinicopathologic and genetic study. Am J Surg Pathol 1998; 22: 663–72.
27. Ciancio S.J., Vira M., Simon M.A. et al. Giant bilateral renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis. Urology 2001; 57: 554.
28. Hsu T.H., O'Hara J., Mehta A. et al. Nephron-sparing nephrectomy for giant renal angiomyolipoma associated with lymphangioleiomyomatosis. Urology 2002; 59 (1):138.
29. Moorhead J.D., Fritzsche P., Hadley H.L. Management of hemorrhage secondary to renal angiomyolipoma with selective arterial embolization. J Urol 1977; 117: 122.
30. Han Y.M., Kim J.K., Rob S.B. et al. Renal angiomyolipoma: selective arterial embolization—effectiveness and changes in angiomyogenic components in long-term followup. Radiology 1997; 204 (1): 65–70.
31. Kessler O.J., Gillon G., Neuman M. et al. Management of renal angiomyolipoma: analysis of 15 cases. Eur Urol 1998; 33: 572.
32. Lee W., Kim T.S., Chung J.W. et al. Renal angiomyolipoma: embolotherapy with a mixture of alcohol and iodized oil. J Vasc Intervent Radiol 1998; 9: 255.
33. Hamlin J.A., Smith D.C., Taylor F.C. et al. Renal angiomyolipoma: Long term follow-up of embolization for acute hemorrhage. Can Assoc Radiol J 1997; 48: 191–8.

Хирургическое лечение метастазов рака почки В КОСТИ ТАЗА

М.Д. Алиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов

ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

SURGICAL TREATMENT OF RENAL CANCER METASTASES TO PELVIC BONES

M.D. Aliev, E.R. Musaev, E.A. Sushentsov

N.N. Blokhin Oncological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Surgical treatment of 5 patients with renal cancer metastases in pelvic bones is analyzed. Resection of pelvic bones is an intricate surgical intervention with a high incidence of complications, and therefore the indications for this intervention in patients with metastases in pelvic bones should be discussed with the chemotherapist, radiologist, and oncurologist. A clinical example of a patient with renal cancer metastasis into the ileosacral articulation is presented.

Рак почки (РП) занимает 10-е место по уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований. В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости данной патологией.

На момент установления диагноза РП метастазы обнаруживаются у 25% пациентов. Солитарные метастазы имеют место только в 8–11% случаев.

У пациентов с поражением костной системы течение метастатического процесса осложняется возникновением патологических переломов. У большинства больных с метастатическим поражением костей таза развиваются различные осложнения, которые значительно снижают качество их жизни — патологические переломы, боли, часто требующие применения наркотических анальгетиков, вынужденное положение больного.

Метастазы РП резистентны к химио- и лучевой терапии [1]. Последняя, как правило, проводится с целью купирования болевого синдрома [2]. В то же время при солитарных костных метастазах РП 5-летняя выживаемость составляет приблизительно 70% [3]. Многие авторы указывают на достоверно лучшую выживаемость при длительном безметастатическом периоде [4, 5]. Относительно удовлетворительный онкологический прогноз у больных с метастазами РП в кости скелета делает акту-

альным проведение паллиативного лечения, улучшающего качество жизни пациентов [6], а в случае солитарного метастатического поражения костей таза целесообразной является радикальная (wide по Enneking) резекция; необходимость в замещении образовавшихся дефектов зависит от локализации и размеров метастатического поражения. Резекция костей таза представляет собой травматичное оперативное вмешательство, часто сопровождающееся массивной кровопотерей, высоким риском интра- и послеоперационных осложнений [7]. По данным F. Zeifang и соавт [8], частота осложнений при сохранных операциях на костях таза составляет от 55 до 77%. Кроме того, нарушение целостности тазового кольца требует реконструктивного замещения дефекта (кроме переднего отдела таза), что само по себе является достаточно сложным [9]. В связи с этим следует подчеркнуть необходимость тщательного отбора пациентов для выполнения радикального оперативного вмешательства при метастазах РП в кости таза. В последние годы также появились публикации, посвященные малоинвазивным методам лечения метастазов, в основном при небольших метастазах у диссеминированных больных. Таким образом производится термоабляция метастаза с остеопластикой костным цементом [10].

Представляем собственный опыт хирургического лечения 5 пациентов с метастазами РП в кости таза.

Основными клиническими симптомами у обследованных являлись боль, нарушение функции пораженной конечности, деформация пораженной области при наличии мягкотканного компонента. Болевой синдром имеет постепенно нарастающий характер, не зависит от активности пациента и часто может возникать в покое.

До операции всем больным проводили обследование, включающее рентгенографию, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), радиоизотопное сканирование скелета, УЗИ, рентгенографию органов грудной клетки, ангиографию. У 2 больных проведена предоперационная эмболизация, что позволило уменьшить интраоперационное кровотечение, поскольку метастазы РП в кости отличаются богатой



Рис. 1. КТ области таза (а) с 3D-реконструкцией (б) до операции

патологической васкуляризацией [11]. Кроме того, в последние годы больным проводилось КТ с контрастированием и 3D-реконструкцией, затем создавалась модель таза, на которой планировалась резекция, измерялся образованный костный дефект и в случае необходимости изготавливался трансплантат.

У 5 пациентов проведены радикальные оперативные вмешательства при метастазах РП в кости таза. Локализация метастазов, вид оперативного вмешательства и выживаемость представлены в таблице.

Как видно из таблицы, 4 больных с солитарными метастазами живы в различные сроки после выполнения радикальных операций. 1 больной с диссеминированным РП умер через 19 мес после удаления метастаза. Больные после резекции крыла подвздошной кости и лонной и седалищной костей не нуждались в реконструктивном этапе, быстро реабилитировались и имели отличный или хороший функциональный результат по шкале Enneking [12].

После выполнения оперативных вмешательств больные каждые 3 мес проходили контрольное обследование, включавшее физикальный осмотр, рентгенографию места костной резекции, радиоизотопное сканирование скелета, рентгенографию легких, УЗИ.

Представляем клинический пример наиболее сложного проведенного нами оперативного вмешательства.

Пациент К., 56 лет, поступил в Клинику общей онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в плановом порядке с диагнозом: рак правой почки. Состояние после хирургического лечения в 1995 г. Солитарный метастаз в область КПС слева.

Из анамнеза: в 1995 г. выполнена резекция нижнего полюса правой почки по поводу светлоклеточного рака. С сентября 2004 г. отмечается дискомфорт в левой пояснично-крестцовой области при длительном сидении на мягком стуле. Периодически имеют место иррадирующие боли в левой нижней конечности. При поступлении предъявляет жалобы на периодические боли в левой ягодичной области с иррадиацией по заднебоковой поверхности левой нижней конечности до передней лодыжки. Неврологический статус: симптом Лосега отрицательный, ахиллов рефлекс слева отсутствует, справа сохранен. Чувствительных нарушений (в том числе в аногенитальной зоне) нет. Заключение: вторичный корешковый синдром с уровнем корешка S₁ слева.

При КТ с внутривенным контрастированием в левых отделах крестца определяется обширная зона литической деструкции, размерами до 7,5 × 6,0 × 6,5 см, захватывающая левые боковые массы крестцовых позвонков на уровне S₁–S₃ и распространяющаяся на левые суставные отростки S₁, L₁; левую половину задней дужки и левый корень дужки S₁; медиальные отделы тела и крыла левой подвздошной кости. Практически по всем направлениям вокруг зоны деструкции определяется внекостный мягкотканый компонент:

- спереди от медиальных отделов крыла левой подвздошной кости до 2,2 см (смещает, деформирует и прорастает (?) левую подвздошную мышцу);
- кзади от суставных отростков S₁–L₁ до 1,3 см (смещает и деформирует левую остистую мышцу);
- кнутри проникает в межпозвонковые отверстия L₁–S₁ до 1,0 см, S₁–S₂ – до 0,6 см (на уровне L₁–S₁ фрагменты разрушенных суставных отростков сдавливают левый корешок L₁–S₁; на уровне S₁–S₂ левый корешок не сдавлен, мягкотканый компонент не проникает в позвоночный канал);

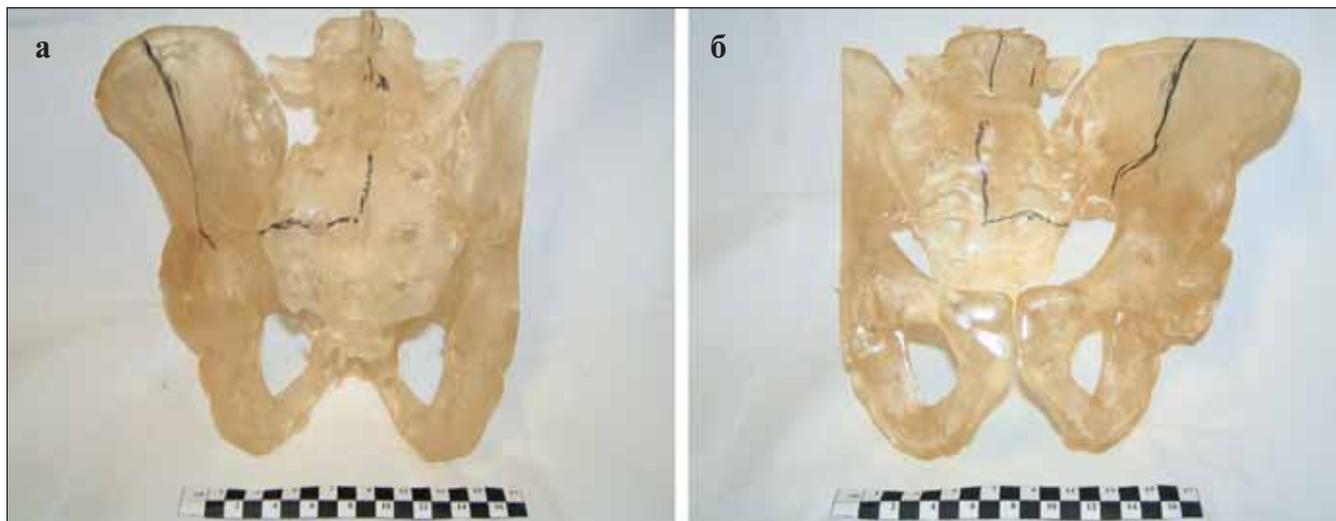


Рис. 2. Предполагаемый объем резекции, спланированный на модели таза пациента: а – вид сзади; б – вид спереди

– наружный кортикальный слой по задней поверхности левой подвздошной кости фрагментирован, на некоторых срезах вовсе не прослеживается – отмечается внекостный мягкотканый компонент, распространяющийся кзади на 0,7 см и сдавливающий среднюю ягодичную мышцу.

При внутривенном введении омнипака 350 мягкотканый компонент активно, но негомогенно накапливает контрастный препарат (активнее на периферии). В непосредственной близости от зоны деструкции располагается левая подвздошно-поясничная артерия, которая проходит по передней поверхности внекостного мягкотканного компонента. Левые внутренние подвздошные сосуды не имеют контакта с зоной поражения.

На основании данных КТ с 3D-реконструкцией (рис. 1, а, б) создана модель таза, на которой спланированы границы резекции костей таза, размеры образовавшегося дефекта и вид реконструкции тазового кольца (рис. 2, а, б).

Пациенту выполнена ангиография с эмболизацией левой внутренней подвздошной, сакральной и патологических артерий. Учитывая солитарный характер поражения, решено провести радикальное оперативное вмешательство. Больному выполнена операция из комбинированного расширенного пахово-подвздошного и заднего доступа (по А.Н.В.Р. Симпсон [13]; рис. 3) – ламинэктомия L_V–S_{III} (рис. 4), резекция левого КПС слева (рис. 5) с удалением левых подвздошных лимфатических узлов, замещением дефекта костным цементом (Gentafix 1) с фиксацией спицами: 2 спицы проведены через цемент и зафиксированы между левой подвздошной костью и крестцом, 3-я спица зафиксирована в левой подвздошной кости и теле позвонка L_V (рис. 6, 7).

Кровопотеря составила 9000 мл.

На 10-е сутки после операции в 15 ч пациента начали беспокоить сильные головные боли, повышение температуры тела до 38°C. При осмотре сознание заторможенное, определяется незначительная ригидность затылочных мышц. Клиника развилась на фоне антибактериальной терапии меронемом 1,0 г 3 раза в день. Пациенту изменена схема антибактериальной терапии: 1) меронем 2,0 г 3 раза в день; 2) линезолид 600 мг 2 раза в день; 3) дифлюкан 200 мг 2 раза в день. Также выполнены пункция и катетеризация люмбального простран-

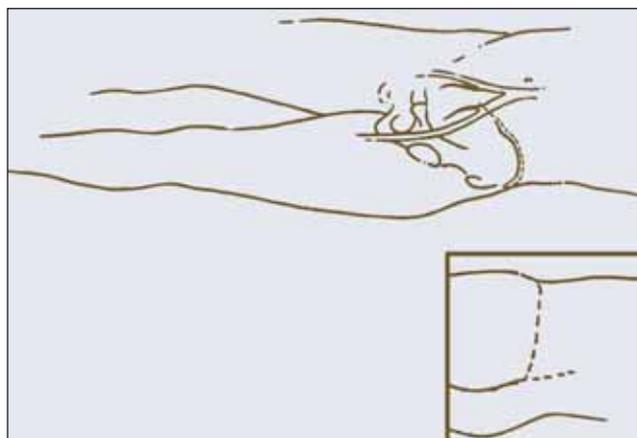


Рис. 3. Комбинированный расширенный пахово-подвздошный и задний оперативный доступ (по А.Н.В.Р. Симпсон)

ства на уровне L_I–L_{II}, получен ликвор частыми каплями под высоким давлением мутного цвета. Установлена система для наружного дренирования спинномозговой жидкости (СМЖ). Результаты исследования СМЖ от 20.12.04. белок 1,13 ‰, количество клеток 2390 в 1 мм³, н. 82%, мон. 6%, лимф. 12%. Состояние больного стабилизировалось.

На 12-е сутки в пояснично-крестцовой области слева определялся краевой некроз в области раны размером 10×3 см. 20.12.04 при микробиологическом исследовании выявлен рост *E. faecium*, чувствительных к ванкомицину. Проводили перевязки с промыванием раны растворами антисептиков, наложением мажевых повязок. Выполнена частичная некрэктомия в левой пояснично-крестцовой области. Дефект раны – 10×3 см, заживающей вторичным натяжением.

Через 1 мес после операции пациент делал шаги по палате.

Заключение невропатолога от 14.01.05: сохраняется прежняя неврологическая симптоматика в виде поражения бедренного нерва, корешков L_V–S_I. Выраженная положительная динамика в виде восстановления чувствительности в аногенитальной зоне слева. Проведено 2 курса лечения пен-

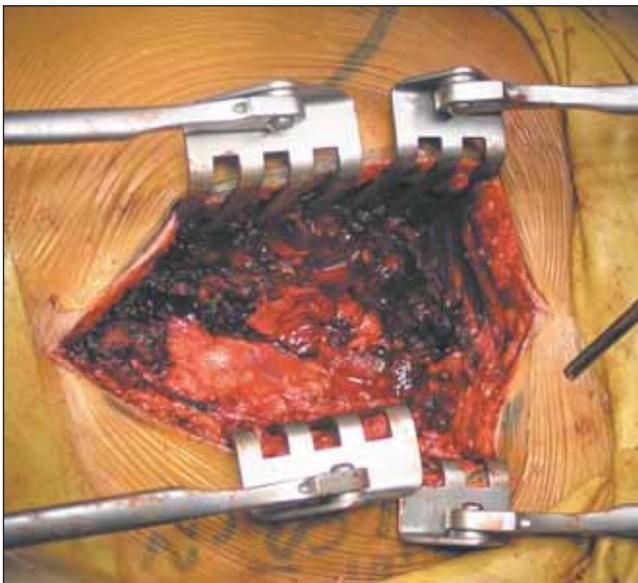


Рис. 4. I этап операции: задним доступом выполнена ламинэктомия L₅-S_{III}

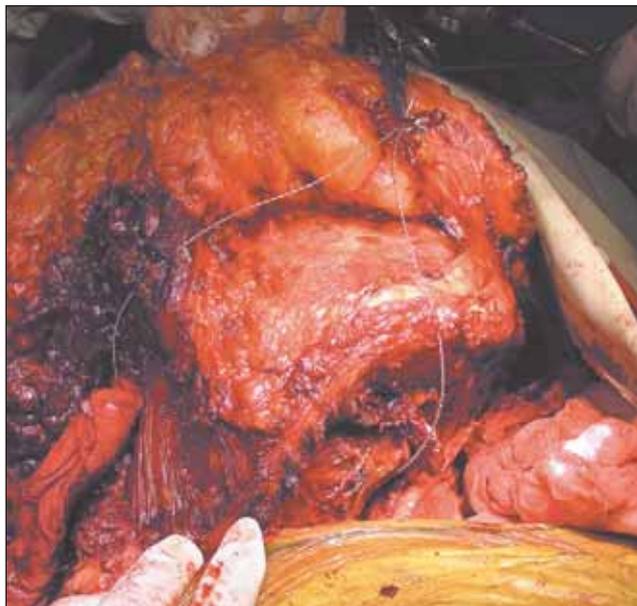


Рис. 5. II этап операции: выполнена резекция подвздошной кости пилой Джигли



Рис. 6. III этап операции: выполнена пластика дефекта тазового кольца

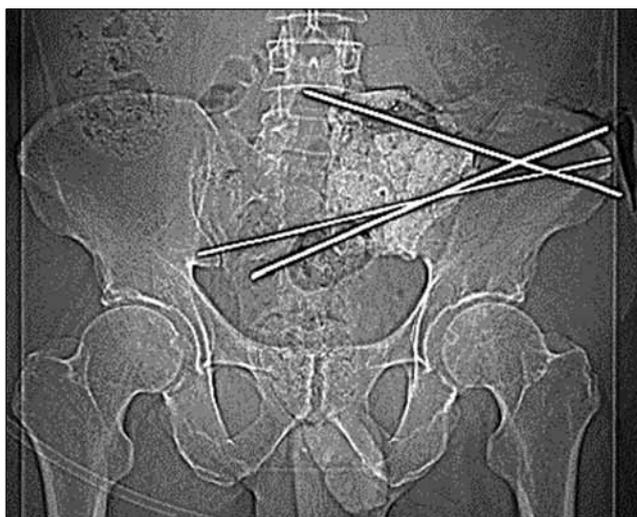


Рис. 7. Рентгенография области таза после операции

таглобином. Еще через 1 нед пациент ходил по коридору с двумя подмышечными костылями и в ортезе левой нижней конечности.

Данные КТ костей таза с 3D-реконструкцией от 18.01.05 (рис. 8): состояние после оперативного вмешательства — удаления метастазов в крестец и подвздошную кость и замещения дефекта костным цементом. В зоне удаленного метастаза располагается костный цемент с единичными пузырьками газа в толще. Массивный послеоперационный дефект мягких тканей и кожи спины. Фиксирующие металлические шурупы вызывают выраженные артефакты.

Пациенту удален катетер из мочевого пузыря, мочеиспускание самостоятельное, контролируемое в достаточном количестве.

Через 2 мес при оценке неврологического статуса отмечалось полное восстановление чувствительности в аноге-

нитальной зоне слева. Тазовые функции контролируемые. В остальном без динамики.

На 50-е сутки произведены ревизия раны, наложение вторичных швов, удаление спицы. Установлена диализная система с растворами антисептиков (лавасепт, диоксидин). Проведена антибактериальная терапия тазоцином 4,5 г 3 раза в день, орунгалом 200 мг. Рана зажила первичным натяжением. Больной выписан. В настоящее время состояние пациента удовлетворительное, выходит на работу.

На представленном примере продемонстрирована возможность радикального хирургического лечения при солитарном поражении метастаза РП даже такой сложной локализации, как область КПС.

Показанием к радикальному оперативному лечению при метастатическом поражении костей таза явля-

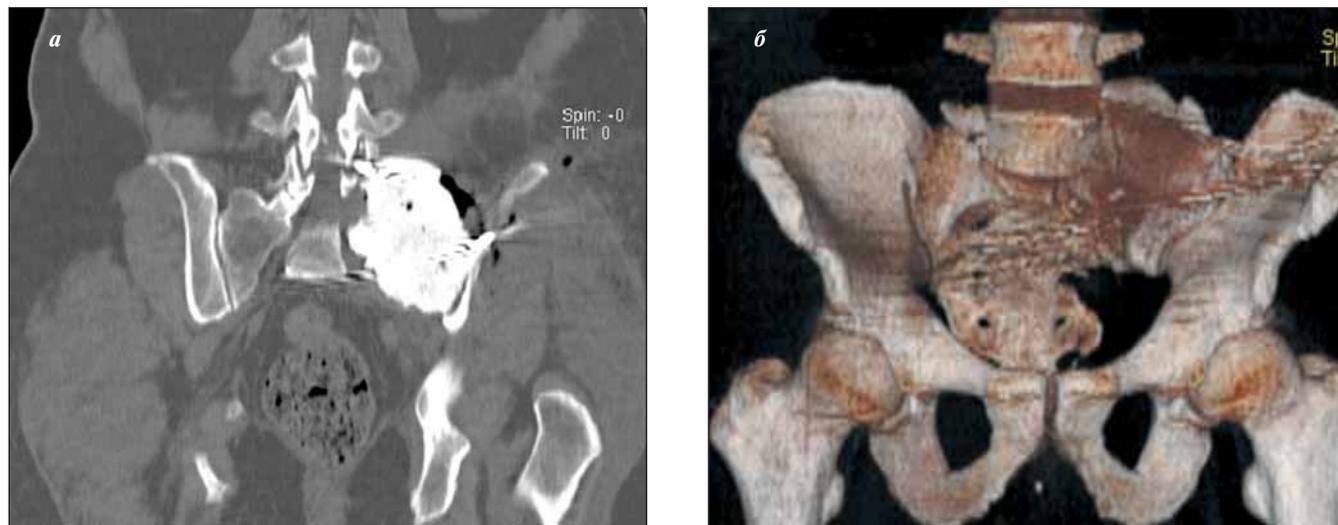


Рис. 8. КТ области таза (а) с 3D-реконструкцией (б) после операции

Данные наблюдения больных РП

Пол	Возраст, годы	Локализация метастазов	Наличие других метастазов	Операция	Другое лечение	Срок наблюдения, мес	Исход
Мужской	55	Крестцово-подвздошное сочленение (КПС)	Нет	Ляминэктомия LV–SIII, резекция КПС	Нет	9	ЖБПЗ
Мужской	52	Крыло подвздошной кости	То же	Резекция крыла	Лучевая терапия	38	То же
Женский	63	То же	То же	То же	Иммунотерапия	46	То же
Мужской	47	Лонная и седалищная кости	Надпочечник, другие кости	Резекция лонной и седалищной костей	Иммунотерапия + адреналэктомия	19	УОПЗ
Мужской	51	То же	Нет	То же	Нет	43	ЖБПЗ

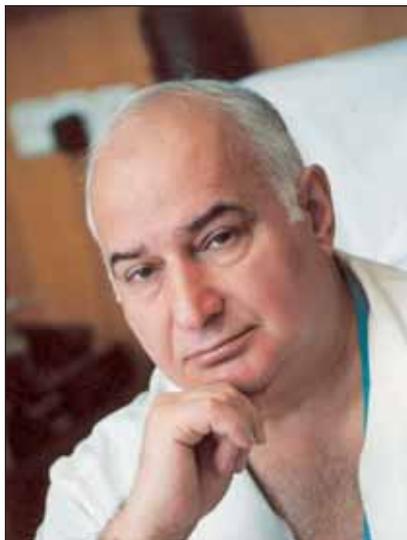
Примечание. ЖБПЗ – жив без признаков заболевания, УОПЗ – умер от прогрессирования основного заболевания.

ется солитарное костное поражение. Учитывая сложность выполнения резекций костей таза, при наличии других метастазов РП объем оперативного вмешательства необходимо определять в зависимости от ожидаемой

продолжительности жизни в каждом конкретном случае. Обязательным при этом является обсуждение с участием рентгенолога, онкоортопеда, химиотерапевта, радиолога и онкоуролога.

Литература

1. Махсон А.Н., Махсон Н.Е. Хирургия при метастатических опухолях костей. М. 2002.
2. Kostuik J.P., Weinstein J.N. Differential diagnosis and surgical treatment of metastatic spine tumors. The Adult Spine: Principles and Practice Frymoyer J.W. (ed). NY Raven Press, 1991: 861–88.
3. Sim F.H. Diagnosis and management of Metastatic Bone Disease. 1987: 1–6.
4. De Forges A., Rey A., Klink M. et al. Prognostic factors of adult metastatic renal cell carcinoma: a multivariate analysis. Semin Surg Oncol 1988; 4:149–54.
5. Dineen M.K., Pastore R.D., Emrich L.J., Huben R.P. Results of surgical treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. J Urol 1988; 140:277–9.
6. Skinner D.G., Colvin R.B., Vermillion S.D. et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. Cancer 1971; 28:1165–77.
7. Трапезников Н.Н., Григорова Т.М. Первичные опухоли костей таза. М. 1978.
8. Zeifang F., Buchner M., Zahltzen-Hinguranage A. et al. Complications following operative treatment of primary malignant bone tumours in the pelvis. EJSO 2004; 30, 893–9.
9. Hillmann A., Rodl A., Ozaki R., Winkelmann T. Complication after reconstructive surgery of pelvic sarcomas. EMSOS Turkey 1996:40.
10. Dijkstra P.D.S., Muijs S.P.J., vd Linden E., Taminiau A.H.M. Radiofrequency heat ablation in combination with vertebroplasty, a novel treatment in spinal metastases with osteolytic defects. Preliminary results. EMSOS Italy 2005: 74–75.
11. Saitoh H., Hida M., Nakamura K. et al. Metastatic processes and potential indication of treatment for metastatic lesions of renal adenocarcinoma. J Urol 1982; 128:916–8.
12. Enneking W.F., Dunham W.K. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. J Bone Joint Surg Am 1978; 60(6):731–46.
13. Simpson A.H.R.W., Porter A., Davis A. et al. Cephalad Sacral Resection with a Combined Extended Iliioinguinal and Posterior Approach. J Bone Joint Surg 1995; 70-A:405–11



В марте этого года на XVI сессии общего собрания Российской академии медицинских наук Президентом был избран академик РАН и РАМН директор Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина профессор М.И. ДАВЫДОВ.

Мы поздравляем Михаила Ивановича с победой и не сомневаемся, что как виртуозный хирург, талантливый ученый и организатор здравоохранения, человек большого темперамента он успешно справится с возложенными на него непростыми обязанностями. Особые надежды мы связываем с дальнейшим развитием онкологической науки, проблемы которой Михаил Иванович, будучи директором крупнейшего в стране онкологического центра, знает не понаслышке.

Успеха Вам, дорогой Михаил Иванович, терпения и упорства в достижении наших общих целей.

Редколлегия

Тактика оперативного лечения при местно-распространенных опухолях органов малого таза с поражением мочевого пузыря

**М.И. Давыдов, Т.С. Одарюк, М.И. Нечушкин, И.А. Файнштейн,
А.В. Триголосов, В.Ю. Страхов, Т.Г. Геворкян**

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Государственный научный центр колопроктологии МЗ РФ

SURGICAL TREATMENT POLICY FOR LOCALLY ADVANCED SMALL PELVIC TUMORS INVOLVING THE BLADDER

*M.I. Davydov, T.S. Odaryuk, M.I. Nechushkin, I.A. Fainshtein, A.V. Trigoloso, V.Yu. Strakhov, T.G. Gevorkyan
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences*

As high as 40% of patients have locally advanced pelvic tumors without distant metastases and many of them have previously undergone radical treatment. The only possible treatment for these patients is combined and expanded surgery.

Subjects and methods: *In 1996 to 2004, a total of 38 patients with locally advanced pelvic tumors involving the bladder underwent different types of evisceration at the Department of Radiosurgery, Russian Cancer Research Center. There were internal fistulas in 18 cases. Total evisceration was performed in 4 (10.5%) patients, subtotal supralelevator evisceration in 25 (65.8%), subtotal infralevator evisceration in 3 (7.9%), and frontal evisceration in 6 (15.8%) patients. Thirty-one (81.6%) patients underwent ureteral reconstruction without ureterostomy; normal stool restored in 35 (92.1%) patients.*

Results: *One (2.6%) patient died intraoperatively. Twenty-eight patients had postoperative complications that needed resurgery in 12 cases. Three patients with the single-stage ileal orthotopic bladder reported that they had a fair urinary retention. One patient complained about nocturnal urinary incontinence. Stool retention was fair in all cases.*

Conclusion: *Careful selection of patients, comprehensive preoperative preparation, and improved surgical performance will reduce the incidence of postoperative complications.*

Несмотря на неуклонное совершенствование методов современной диагностики злокачественных опухолей органов малого таза, до 40% больных поступают в стационар с местно-распространенными формами опухолей при отсутствии отдаленных метастазов. По данным отечественных основоположников обширной тазовой хирургии И.П. Дедкова и В.А. Черного, местно-распространенные тазовые опухоли имеют низкий потенциал злокачественности и у 39,6% нелечившихся больных до конца жизни опухолевый процесс не выходит за пределы таза [1].

К сожалению, зачастую выход опухолевого процесса за пределы органа побуждает хирургов отказываться от радикальной операции и использовать паллиативные

методы лечения. Основным аргументом противников суперрадикальных вмешательств является высокая техническая сложность и травматичность последних.

Мы не можем согласиться с данным суждением, так как многолетняя мировая практика и наш скромный опыт выполнения комбинированных и расширенных операций не только позволяют надеяться на хорошие отдаленные результаты, но и открывают огромные перспективы по улучшению качества жизни больных путем выполнения одномоментных или отсроченных пластических операций [2–5].

Злокачественные везикоректальные и ректовезиковагинальные свищи являются крайней степенью локального распространения опухолей прямой кишки,

мочевом пузыря, рака шейки и тела матки, а также их рецидивов. Как правило, в подавляющем большинстве случаев единственно возможным радикальным лечением данной категории пациентов является выполнение комбинированных и расширенных оперативных вмешательств, другими словами — различных видов эвисцерации таза.

Терминологически тотальная эвисцерация таза подразумевает полное моноблочное удаление всех органов малого таза (прямой кишки, матки с придатками и влагалища, мочевого пузыря у женщин и прямой кишки, мочевого пузыря, предстательной железы, семенных пузырьков — у мужчин). В зависимости от отношения нижней границы резекции органов к диафрагме таза применяются термины супралевавторной и инфралевавторной эвисцерации таза [1, 5–8].

Клинический опыт показывает, что у большинства больных с местно-распространенными опухолями органов малого таза с вовлечением в процесс мочевого пузыря его сфинктер и запирающий аппарат прямой кишки остаются интактными. В связи с этим существует возможность их сохранения и выполнения более функционально выгодных реконструктивных вмешательств [2].

У женщин, на наш взгляд, уместно использование понятия «передняя» и «задняя» эвисцерации таза для терминологического упрощения описания комбинированной радикальной операции на прямой кишке и женских половых органах в первом случае и операции на гениталиях и мочевом пузыре — во втором.

На наш взгляд, к подобным вмешательствам следует прибегать лишь в тех случаях, когда исчерпаны возможности других методов лечения или имеет место распад опухоли, сопровождающийся формированием межорганых свищей, препятствующих использованию химиолучевого лечения.

Материалы и методы

Техника вмешательства. После лапаротомии, ревизии органов брюшной полости приступали к основному этапу операции. Парietaльную брюшину рассекали в области отхождения нижнебрыжеечной артерии, разрез продолжали вниз, вправо и влево вдоль общих подвздошных сосудов. Одномоментно удаляли парааортальную клетчатку по ходу внутренних подвздошных сосудов и из запирающей ямки. Пересекали и перевязывали запирающие сосуды, оставляя запирающий нерв. Отступив достаточное расстояние от опухолевого конгломерата, пересекали мочеточники и интубировали их мочеточниковыми катетерами до почечных лоханок. Затем выполняли мобилизацию брыжейки сигмовидной кишки, перевязку нижнебрыжеечной артерии у места отхождения ее от аорты и пересечение стенки кишки. Острым путем производили выделение задней стенки прямой кишки до верхушки копчика. Затем выполняли мобилизацию передней и боковых стенок мочевого пузыря с паравезикальной клетчаткой. Уретру пересекали на уровне тазового дна. У женщин пересекали крестцово-маточные, пузырно-маточные и кардинальные связки с обеих сторон. Таким образом соблюдался один из основных принци-

пов онкологической операции — выделение препарата единым блоком.

На промежуточном этапе вмешательства выполняли окаймляющий разрез кожи промежности от верхушки копчика до корня полового члена у мужчин и до наружного отверстия уретры — у женщин (сохраняя малые половые губы). В случаях выхода опухолевого процесса на перианальную кожу или наличия свищей промежности разрез производили отступив достаточное расстояние от поражения, при необходимости удаляя клетчатку ягодичных областей. Пересекали анокопчиковую связку и мышцу, поднимающую задний проход. Препарат удаляли со стороны брюшной полости единым блоком.

Клинический опыт показывает, что у большинства больных с местно-распространенными опухолями органов малого таза с вовлечением в процесс мочевого пузыря его сфинктер и запирающий аппарат прямой кишки остаются интактными. В связи с этим существует возможность их сохранения и выполнения более функционально выгодных реконструктивных вмешательств.

Техника реконструкции мочевыводящих путей. Наиболее актуальными методами отведения мочи являются способы цистоластики, направленные на восстановление естественного пассажа [1–6, 9]. В случаях резекции мочевого пузыря и тазовых отделов мочеточников мы ушивали мочевой пузырь двухрядным атравматическим швом и реимплантировали мочеточники в дно на катетерах, проводимых наружу через эпицистостому во избежание перерастяжения сфинктера уретры (31 больной). В тех случаях, когда объем оставшейся части мочевого пузыря не превышал 50 мл, или в случаях полного удаления мочевого пузыря для цистоластики использовали изолированный сегмент подвздошной кишки длиной около 20 см, который фиксировали к оставшейся части или шейке мочевого пузыря, а мочеточники реимплантировали в проксимальную часть кишечного трансплантата (3 больных). При этом в 1 наблюдении формировали J-образный резервуар и резервуароуретральный анастомоз (рис. 1).

В послеоперационном периоде проводили активные системные и местные противовоспалительные мероприятия. На 14-е сутки осуществляли рентгенологический контроль состоятельности швов мочевыводящих путей и последовательно удаляли мочеточниковые и пузырный катетеры.

Техника восстановления пассажа кишечного содержимого. Не менее важной проблемой является восстановление естественного пассажа кишечного содержимого. В одном наблюдении при поражении тонкой кишки выполнили резекцию тонкой кишки с межкишечным анастомозом.

В нашей работе объем удаляемой части прямой кишки и выбор метода кололастики определяли согласно общепринятым в онкопроктологии критериям в зависимости от отношения опухолевого поражения к запирающему аппарату прямой кишки [5].

При локализации опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки или дистальной части сигмовидной кишки предпочтение отдавали выполнению передней (чрезбрюшинной) резекции прямой кишки с

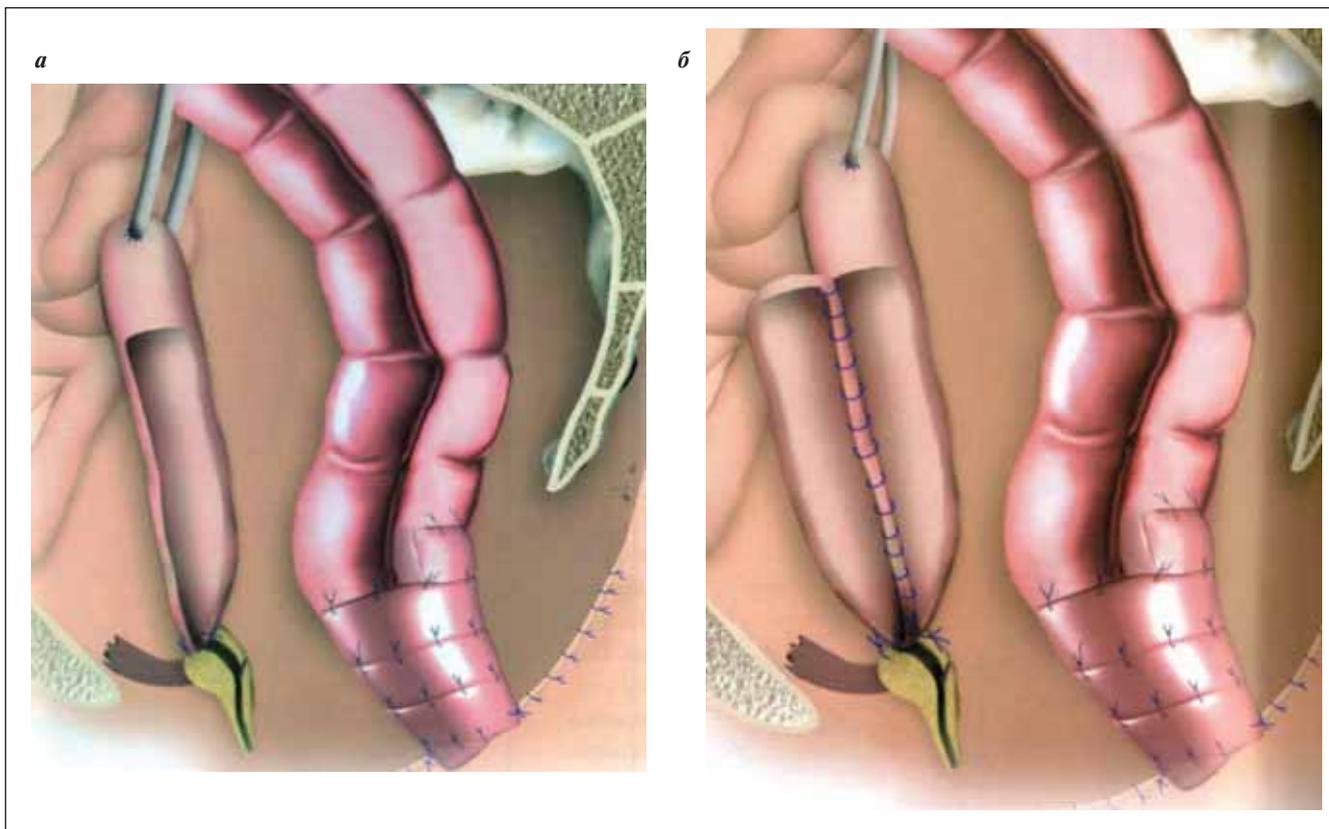


Рис. 1. Реконструкция мочевого пузыря прямым сегментом подвздошной кишки (а) и формированием J-образного тонкокишечного резервуара (б)

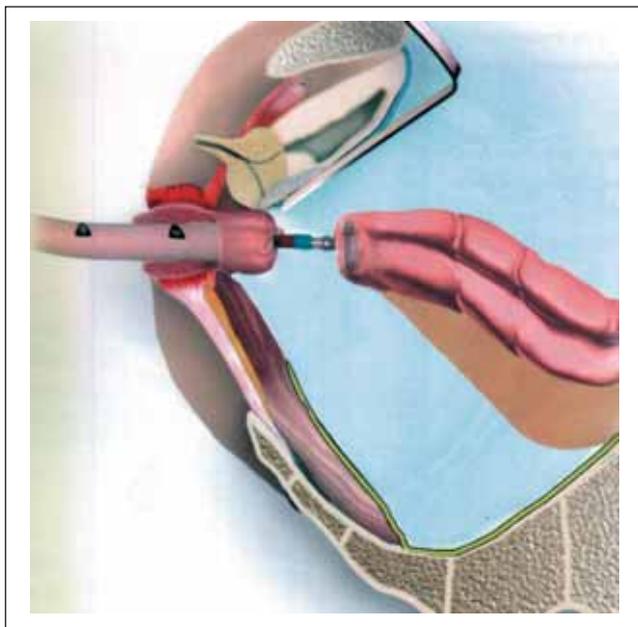


Рис. 2. Формирование прямого аппаратного колоректального анастомоза

формированием сигморектального аппаратного анастомоза (6 больных; рис. 2), а при невозможности наложения первичного анастомоза (вследствие выраженного воспалительного процесса в малом тазу или

кишечной непроходимости) – операции Гартмана (3 больных).

В случае локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки операцией выбора, на наш взгляд, является брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной в анальный канал. Для минимизации риска возникновения несостоятельности колоанального анастомоза мы предпочитали оставлять избыток низведенной кишки сроком до 2 нед с последующим его отсечением, что практически не снижало функциональные результаты держания кишечного содержимого.

Особого внимания заслуживает группа больных с поражением нижеампулярного отдела прямой кишки, так как реабилитация этих больных наиболее трудна. Как известно, в этом случае приходится выполнять экстирпацию прямой кишки с полным удалением запирающего аппарата. В типичном исполнении эта процедура заканчивается формированием колостомы на передней брюшной стенке. У 5 наших больных, перенесших инфралевавторную эвисцерацию таза, мы выполнили низведение ободочной кишки в рану промежности с формированием гладкомышечной манжетки в области промежностной колостомы. На первом этапе выполняли мобилизацию брыжейки сигмовидной кишки с целью подготовки кишечного трансплантата необходимой длины. После пересечения стенки кишки терминальную часть трансплантата на протяжении 10–12 см освобождали

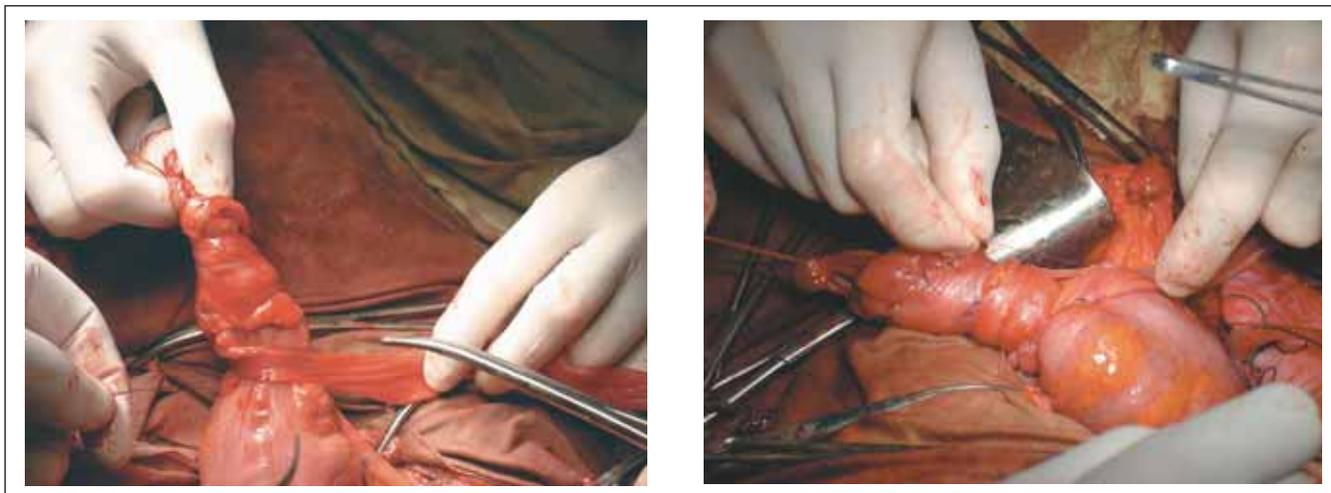


Рис. 3. Формирование гладкомышечной манжетки в зоне терминального участка низводимой кишки

от подвесок и брыжейки. Острым путем отделяли серозно-мышечный слой от слизистой оболочки на всем протяжении освобожденного от брыжейки и подвесок участка кишки. Затем спиралевидным разрезом из серозно-мышечного цилиндра выкраивали лоскут на ножке длиной 10–12 см и шириной 2–3 см. Лоскут растягивали в поперечном направлении и оборачивали вокруг терминальной части низведенной кишки так, чтобы каждый последующий виток соприкасался с предыдущим. При этом натяжение витков постепенно уменьшали от первого к последнему; каждый виток фиксировали к кишечной стенке. В конечном итоге в области дистальной части низведенной кишки создавался конусовидный гладкомышечный жом протяженностью 4–5 см (рис. 3).

После выполнения основного этапа операции, подготовленный сегмент низводили в рану промежности таким образом, чтобы был виден край серозно-мышечного слоя, а участок слизистой кишки выступал над уровнем кожи. Затем жом фиксировали к культиям *m. levator ani*, ушивали промежностную рану до жома, а край серозно-мышечной манжетки фиксировали по периметру к коже. Таким образом формировалась колостома до 3 см в диаметре и с оставлением избытка слизистой до 5 см (рис. 4).

Характеристика клинических наблюдений. С 1996 по 2004 г. в отделении радиохирургии РОНЦ РАМН различные виды эвисцераций таза были выполнены 38 больным местно-распространенными опухолями органов малого таза с вовлечением в опухолевый процесс мочевого пузыря; среди оперированных преобладали больные местно-распространенным раком прямой кишки (табл. 1).

В 18 случаях течение опухолевого процесса осложнялось наличием межорганных свищей (табл. 2).

Наибольшее количество мультивисцеральных операций было выполнено в объеме субтотальной суправенторной эвисцерации таза (табл. 3), т.е. у большинства больных имелась возможность сохранения как сфинктера мочевого пузыря, так и запирающего аппарата прямой кишки.

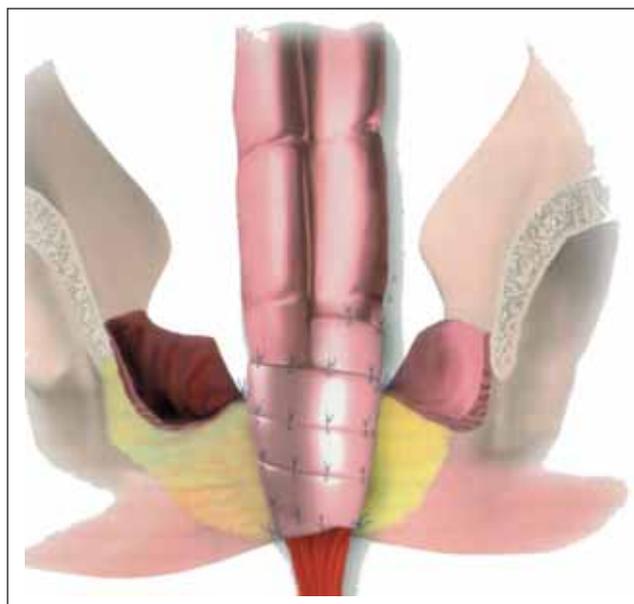


Рис. 4. Низведение толстой кишки с гладкомышечной манжеткой в рану промежности

Обсуждение предварительных результатов

В ранних сообщениях об экзентерациях таза указывалось о высокой летальности, большом количестве послеоперационных осложнений и низкой 5-летней выживаемости [7, 8, 10, 11]. По данным клиники Мейо, обладающей наиболее значительным опытом выполнения эвисцераций таза, за 40 лет существования этого вмешательства операционная летальность снизилась с 50 до 15% и ниже [12]. В нашем исследовании в послеоперационном периоде умер 1 больной от тромбоэмболии легочной артерии на 21-е сутки, что составило 2,6%.

К сожалению, остается высоким количество послеоперационных осложнений. Последние развились в 28 (73,7%) случаях. В 2 случаях несостоятельность швов кишечного анастомоза потребовала формирования колостомы на передней брюшной стенке. В 10 случаях несостоятельности швов мочевого пузыря наложена

Таблица 1. *Распределение больных по локализации первичной или рецидивной опухоли*

Происхождение опухоли	Число больных абс.	%
Рак прямой кишки	18	47,3
Рак влагалища	1	2,6
Рак шейки матки	7	18,4
Рак мочевого пузыря	1	2,6
Рак мочеточника	1	2,6
Рак тела матки	4	10,5
Рак яичников	4	10,5
Рак предстательной железы	1	2,6
Внеорганный саркома	1	2,6
Всего	38	100,0

Таблица 3. *Распределение больных по объему мультивисцеральных операций*

Объем вмешательства	Число больных абс.	%
Тотальная эвисцерация	4	10,5
Субтотальная супралевадорная эвисцерация	25	65,8
Субтотальная инфралевадорная эвисцерация	3	7,9
Передняя эвисцерация	6	15,8
Всего	38	100,0

Таблица 2. *Локализация межорганых свищей*

Локализация свища	Число больных абс.	%
Ректовезикальный	6	33,3
Тонкокишечно-везикальный	1	5,6
Везиковагинальный	8	44,4
Параректальный	2	11,1
Комбинированный (ректотвезиковагинальный)	3	16,7
Всего	18	100,0

двусторонняя нефростомы. У остальных больных воспалительные осложнения купированы консервативными мероприятиями. У 3 пациентов, перенесших одномоментное формирование ортотопического илеального мочевого пузыря, отмечены удовлетворительные результаты держания мочи. Лишь один больной страдает ночным недержанием и вынужден пользоваться ночной прокладкой.

Хотелось бы подчеркнуть, что основная масса больных находилась в тяжелом состоянии, сопровождавшемся кахексией, анемией и интоксикацией. Перифокальное воспаление и/или кишечная непроходимость осложняли течение опухолевого процесса практически у всех наших пациентов. Из них, как указывалось выше, у 18 больных, т.е. больше чем у половины, наблюдались различные свищи. Все это ухудшало условия заживления трансплантатов.

На наш взгляд, тщательный отбор больных, комплексная предоперационная подготовка, дальнейшее совершенствование техники выполнения операции позволят в будущем добиться снижения частоты послеоперационных осложнений.

Литература

- Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.Л. Клиническая оперативная колопроктология. М. 1994: 258–63.
- Гоцадзе Д.Т., Чакевадзе В.Т., Данелия Э.В. Результаты модифицированной цистэктомии с сохранением простаты и семенных пузырьков. В кн.: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Тезисы VI научно-практической конференции. М. 2005: 41–2.
- Даренков С.П., Самсонов Ю.В., Чернышев И.В. и соавт. Качество жизни больных после радикальной цистэктомии при инвазивном раке мочевого пузыря. В кн.: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Тезисы VI научно-практической конференции. М. 2005: 44–5.
- Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л. и соавт. Влияние метода отведения мочи после радикальной цистэктомии на отдаленные результаты лечения больных раком мочевого пузыря. В кн.: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Тезисы VI научно-практической конференции. М. 2005: 53–4.
- Одарюк Т.С., Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А. Хирургия рака прямой кишки. М. 2005: 158–65.
- Давыдов М.И., Одарюк Т.С., Нечушкин М.И. и соавт. Обширные комбинированные вмешательства в хирургическом лечении местнораспространенных новообразований органов малого таза. Вопр онкол 1998; 4(5): 618–22.
- Bricker E.M. Pelvic exenteration. Adv Surg 1970;4:13–9.
- Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma. Cancer 1948; 1: 177–83.
- Merz V.W., Studer U.E. Bladder substitutes made of cross folder ileum Scan. J Urol Nefr Suppl 1988;142:100–4.
- Ketcham A.S., Deckers P.J., Surgerbaker E.V. Pelvic exenteration for carcinoma of the uterine cervix: a 15-year experience. Cancer 1970; 26: 189–92.
- Margina J.F. Types of pelvic exenterations: a reappraisal Gynecol Oncol 1990; 37(2): 234–8.
- Stanhope C.R., Webb M.J. Pelvic exenteration. In Atlas of surgical oncology. Eds. Donohue J.H. et al. Blackwell Science 1995: 310–8.

Неoadъювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против

О.Б. Карякин, А.М. Попов

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR BLADDER CANCER: THE PROS AND CONS

O.B. Karyakin, A.M. Popov

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

In the past 15 years, the results of studies on neoadjuvant chemotherapy have been contradictory. The 2005 meta-analysis pooled data on 3005 patients with bladder cancer. The results of the analysis show an absolute increase in survival by 5% over 5 years when neoadjuvant chemotherapy was used in combination with cisplatin in patients with T2-T4aN0 bladder cancer. These data are of clinical significance for patients with Stage 0-1 bladder cancer and creatinine clearance >50 ml/min and in those aged under 70 years.

With neoadjuvant chemotherapy used in combination with transurethral resection and radiation teletherapy, 5-survival rates are about 50%. Neoadjuvant chemotherapy with platinum agents should be used in multimodality treatment for invasive bladder cancer.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) в настоящее время относится к опухолям, высокочувствительным к химиотерапевтическим препаратам. В связи с этим изучение эффективности новых комбинаций химиопрепаратов при использовании в схемах комбинированного лечения инвазивного РМП является крайне актуальным. Как известно, с началом инвазии опухоли в мышечный слой увеличивается частота метастазирования в регионарные лимфоузлы и отдаленные органы. Анализ выживаемости и прогноз заболевания тесно коррелируют с распространенностью заболевания. Значительно ниже выживаемость при прорастании опухоли в клетчатку и наличии регионарных метастазов. Так, 5-летняя выживаемость после цистэктомии у больных без регионарных метастазов составляет 64,5%, а с поражением лимфоузлов – всего лишь 14% ($p < 0,00001$) [1].

В Российской Федерации в 2003 г. у 43,8% пациентов установлена III–IV стадия заболевания, в 5,3% случаев распространенность болезни вообще не выявлена. Число умерших на 100 вновь выявленных больных составляет 59% [2]. Эти цифры отражают как позднюю обращаемость пациентов, неточное определение стадии заболевания, так и неадекватность проведенного лечения. Основным методом лечения больных РМП в РФ остается хирургический, хотя при такой распространенности заболевания в план лечения должны включаться как химиотерапия (ХТ), так и лучевое лечение.

Эффективность неoadъювантной ХТ у больных инвазивным РМП

Неoadъювантная ХТ – вид противоопухолевого воздействия, который используется до проведения радикального лечения. У больных инвазивным РМП такая терапия проводится до цистэктомии или

лучевой терапии, а также как компонент органосохраняющего лечения.

Эффективность этого метода лечения изучается уже 15 лет. Полученные данные противоречивы, и метод имеет как сторонников, так и противников. И только в последние годы, когда комбинированная ХТ прочно заняла свое место в лечении местно-распространенного и распространенного РМП, появилась возможность обобщить результаты и сделать определенные выводы.

Каких же преимуществ можно ожидать от использования неoadъювантной ХТ?

- Воздействие на микрометастазы до начала радикального лечения.
- Оценка регрессии опухоли *in vivo* (можно добиться полной резорбции новообразования или прекратить лечение ввиду нечувствительности).
- Более эффективное распределение химиопрепарата до хирургического лечения (лучевой терапии).
- Низкая токсичность в связи с удовлетворительным статусом пациента.
- Возможность проведения органосохраняющего лечения.

К недостаткам неoadъювантной ХТ можно отнести следующее:

- отсрочка времени до проведения радикального лечения (вероятность местного роста, развитие метастазов при нечувствительности к ХТ);
- необоснованное использование ХТ у пациентов с неточно установленной стадией заболевания.

В связи с изложенным можно было ожидать увеличения продолжительности жизни после проведенного радикального лечения. Исследования начались с внедрения в лечение больных РМП препарата цисплатины.

В последующем, с развитием комбинированной ХТ, интерес к неoadъювантной ХТ возрос.

Таблица 1. Эффективность использования неоадьювантной ХТ у больных инвазивным РМП [3]

Группа	Число больных	Общая выживаемость, % без ХТ	с ХТ	p	Относительный риск (95% ДИ)
CUETO	122	37,3	35,5	> 0,05	0,97 (0,54–1,77)
WMURG	159	40	30	> 0,05	1,11 (0,67–1,81)
ABCSG	96	41	38	> 0,05	1,33 (0,68–2,62)
GUONE	206	54	55	> 0,05	
GISTV	171	Нет данных		> 0,05	
Nordic I	325	51	58	> 0,05	
Nordic II	316	Нет данных		> 0,05	
DAVECA I	33	46	64	> 0,05	
DAVECA II	120	24	19	> 0,05	
RTOG	126	49	48	> 0,05	
EORTC	976	50	55	0,05	0,85 (0,71–1,02)
SWOG	317	42	57	0,044	0,78

В табл. 1 [3] представлены результаты рандомизированных исследований, посвященных использованию неоадьювантной ХТ у больных инвазивным РМП.

Из представленных исследований в трех использовалась монотерапия цисплатиной. Кроме того, исследования различались как по количеству больных, так и по дизайну. Наибольшую ценность представляют протоколы, где включено большое количество больных и, следовательно, статистические различия в группах более достоверны. Как следует из приведенных данных, в большинстве исследований не выявлено достоверных преимуществ неоадьювантной ХТ. Для объективизации суммарных данных проводятся метаанализы.

Первый метаанализ включал 2688 больных в 9 рандомизированных исследованиях [4]. Во всех исследованиях использовалась цисплатина в качестве монотерапии или в составе комбинированной ХТ. Относительный риск для исследований с комбинированной ХТ составил 0,87 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,78–0,97, $p = 0,016$). Полученные данные эквивалентны относительному снижению риска смерти на 13% и абсолютному увеличению выживаемости на 5% в течение 5 лет (с 45 до 50%). В тех случаях, когда использовалась монотерапия цисплатиной, результаты статистически не различались ($p = 0,264$).

Последующий метаанализ показал сходные результаты, свидетельствующие в пользу ХТ [3], также с разницей в 5%. Эти данные говорят о четком преимуществе

неоадьювантной ХТ, в связи с чем она может стать новым стандартом в лечении больных инвазивным РМП.

В 2005 г. опубликованы результаты метаанализа 3005 больных с учетом индивидуальных данных пациентов. Проведенные исследования подтвердили преимущества неоадьювантной ХТ с использованием платиносодержащих препаратов. В табл. 2 [5] представлены результаты выживаемости по группам в зависимости от вида ХТ.

При комбинировании степени рисков 0,86 показано снижение риска смерти на 14% после ХТ по сравнению с контрольной группой (95% ДИ 0,77–0,95; $p = 0,003$). Эти данные говорят об абсолютном приросте выживаемости на 5% (с 45 до 50%) в течение 5 лет. Однако имеются различия по выживае-

Таблица 2. Выживаемость больных РМП в зависимости от вида ХТ

Выживаемость	Число больных / циклов	Степень риска (95% ДИ)	p	Выигрыш на 5 лет (95% ДИ), %
Общая				
Платина	261/376	1,15 (0,90–1,47)	0,26	-5 (-14–4)
Комбинированная поли-ХТ с платиной	1430/2433	0,86 (0,77–0,95)	0,003	5 (2–9)
Всего	1691/2890	0,89 (0,81–0,98)	0,022	4 (0–7)
Безрецидивная				
Платина	166/217	1,14 (0,83–1,55)	0,42	-5 (-16–7)
Комбинированная поли-ХТ с платиной	1681/2629	0,78 (0,71–0,86)	<0,0001	9 (5–12)
Всего	1847/2846	0,81 (0,74–0,89)	<0,0001	8 (4–11)

Таблица 3. Результаты комбинированного лечения: неoadъювантная ХТ + операция

Автор	Число больных, стадия	Число больных с ПР после поли-ХТ (%)	Вид лечения (число больных)	Скорректированная 5-летняя выживаемость, %
C. N. Sternberg [6]	87, T2a–4aNxM0	40 (46)	M-VAC + ТУР (43) M-VAC + резекция (13) M-VAC + цистэктомия (32)	71 (pT0, pT1 после поли-ХТ) 29 (≥pT2 после поли-ХТ)
H.W. Herr [7]	111, T2–3N0M0	60 (54)	M-VAC + ТУР (28) M-VAC + резекция (15) M-VAC + цистэктомия (17)	74 65
Б.П. Матвеев [8]	87, T2–3aN0M0	12 (13,8)	M-VAC + ТУР (56) M-VAC + резекция (31)	74,9 75,6

Примечание. ПР – полная регрессия. В работе [7] приведены показатели 10-летней выживаемости.

мости в подгруппах, выделяемых в зависимости от стадии, возраста, статуса активности и т.д. Полученные данные подтверждают увеличение выживаемости на 5%. Это означает, что из 20 пролеченных пациентов 19 не получили выигрыша от проведенного лечения, что может быть обусловлено как низкой эффективностью ХТ, так и недостаточно корректным проведением исследований, включенных в метаанализ.

Исследования различались не только по схемам ХТ, но и по стадиям, возрасту, прогнозу заболевания и т.д. В протоколы включались пациенты с T2, T3 и T4, хотя течение и исход болезни у всех разные. В случаях T2 около 80% больных могут быть излечены или наблюдаться свыше 5 лет. В связи с неоднородностью когорты пациентов преимущество в 5% должно расцениваться как суммарный результат лечения пациентов с более длительной и более короткой продолжительностью жизни.

Таким образом, проведенный метаанализ продемонстрировал отчетливое преимущество неoadъювантной ХТ на базе препаратов цисплатины у пациентов с T2–4aN0. Тем не менее эти результаты имеют клиническую значимость в тех случаях, когда статус активности соответствует 0–1, клиренс креатинина превышает 50 мл/мин, а возраст больных менее 70 лет. Другой когорте пациентов (30–40%) – старше 70 лет, со статусом активности 1–3 и нарушениями функции почек в результате такого лечения не удастся увеличить

продолжительность жизни. Для улучшения результатов лечения этих больных необходимо разрабатывать другие подходы.

Неoadъювантная ХТ в органосохраняющем лечении

Цистэктомия до настоящего времени остается стандартным методом лечения инвазивного РМП. С другой стороны, у ряда больных имеется возможность сохранения органа без ущерба для продолжительности жизни.

Благоприятными прогностическими факторами для проведения органосохраняющего лечения являются:

- размер солитарной опухоли не более 5 см;
- отсутствие гидронефроза;
- папиллярное строение опухоли;
- «видимое» полное удаление опухоли с помощью трансуретральной резекции (ТУР);
- полная регрессия опухоли после индукционной ХТ.

В настоящее время существуют различные варианты органосохраняющего лечения. Условно их можно разделить на две группы. Первую составляют ТУР, резекция мочевого пузыря, дистанционная лучевая терапия. Вторая группа – различные комбинации вышеуказанных методов в сочетании с ХТ и/или брахитерапией.

Системная ХТ используется как один из компонентов комбинированного лечения больных инвазивным РМП.

Таблица 4. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения с использованием ТУР, ХТ, ДЛТ

Автор	Стадия заболевания (число больных)	Схема лечения	Скорректированная 5-летняя выживаемость, %	Выживаемость с интактным мочевым пузырем, %
J. Cervek [9]	T1–4 (105)	ТУР + поли-ХТ CMV + ДЛТ СОД 50–60 Гр + цисплатин	58	45
F. Arias [10]	T2–4 (50)	ТУР + поли-ХТ M-VAC + ДЛТ СОД 65 Гр + цисплатин	48	—
L.A. Kachnic [11]	T2–T4a (106)	ТУР + CMV + ДЛТ СОД 64,8 Гр + цисплатин	52	43

Примечание. ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, СОД – суммарная облучающая доза. В работе [9] приведены данные 4-летнего наблюдения.

В неoadъювантном режиме ХТ может применяться перед органосохраняющими вмешательствами (лучевой терапией). В данной ситуации этот метод воздействия служит своего рода маркером чувствительности опухоли *in vivo* и позволяет отобрать пациентов для органосберегающей тактики, о чем упоминалось выше. В табл. 3 представлены результаты подобных работ.

Выживаемость пациентов, ответивших на химиотерапевтическое воздействие, значительно выше по сравнению с больными, у которых определялась мышечно-инвазивная форма опухоли в момент оперативного вмешательства [6]. В исследовании Н.В. Негг и соавт. [7] 10-летняя выживаемость сопоставима с таковой после удаления мочевого пузыря, но авторами представлены результаты лечения больных, достигших полной регрессии после неoadъювантной ХТ. В ГУ РОНЦ РАМН также продемонстрирована высокая эффективность органосохраняющего лечения [8]. Однако отмечено, что безрецидивная выживаемость в те же сроки оказалась ниже общей более чем в 2 раза. В связи с частыми рецидивами заболевания больным выполнялись повторные ТУР, лучевая терапия, «спасительная» цистэктомия.

Другим вариантом использования ХТ в схеме органосохраняющего лечения является ее применение на циторедуктивном этапе после ТУР экзофитной части опухоли. Основной задачей проведения ХТ в этой ситуации является профилактика метастазирования и воздействие на микрометастазы.

Отдаленные результаты скорректированной выживаемости сопоставимы с эффективностью радикальной цистэктомии (табл. 4). Следует отметить, что большинство этих пациентов имеют функционирующий мочевой пузырь без признаков опухоли.

Сложно однозначно высказаться об истинном значении неoadъювантной ХТ в схемах органосохраняющего лечения, представленных в табл. 4. Более того, рандомизированное исследование W.U. Shipley и соавт. [12] не выявило преимуществ в выживаемости в группе пациентов, у которых использовалась неoadъювантная ХТ, по сравнению с больными, которым проводилась только ТУР с последующей сочетанной химиолучевой терапией. Однако в это исследование был включен 121 больной, что недостаточно для обнаружения 5% преимущества. Тем не менее мультимодальный подход, сочетающий эндоскопическую хирургию, химио- и лучевую терапию, является наиболее эффективным методом органосохраняющего лечения.

Заключение

Анализ результатов лечения более 3000 больных инвазивным РМП выявил статистически достоверное преимущество в выживаемости при использовании неoadъювантной ХТ. Ее применение в виде комбинированных платиносодержащих схем позволило добиться 5% увеличения в общей и 9% — безрецидивной выживаемости.

При органосохраняющей тактике назначение неoadъювантной ХТ как одного из высокоэффективных видов лечения переходноклеточного РМП, на наш взгляд, также является целесообразным.

Разработка органосохраняющих методов лечения инвазивных форм заболевания, использование неoadъювантной ХТ у больных, имеющих благоприятные факторы прогноза, позволяют увеличить продолжительность жизни больных и в более чем половине случаев сохранить функционирующий орган.

Таким образом, можно высказаться за проведение неoadъювантной ХТ у данной категории больных.

Литература

1. Bassi P., Ferrante G.D., Piazza N. et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161(5):1494–7.
2. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России. *Онкоурология* 2005;1: 3–6.
3. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48 (2):202–5.
4. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2003;361:1927–34.
5. Pectasides D., Pectasides M., Nikolaou M. et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: literature review. *Eur Urol* 2005;48(1):60–7.
6. Sternberg C.N., Pansadoro V., Calabro F. et al. Neoadjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Ann Oncol* 1999;11: 1301–5.
7. Herr H.W., Bajorin D.F., Scher H.I. et al. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998;16: 1298–301.
8. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Токтомушев А.Т. Результаты органосохраняющей терапии инвазивного рака мочевого пузыря. *Урология* 2002;3: 3–5.
9. Cervek J. et al. Invasive bladder cancer: our experience with bladder sparing approach. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;41(2): 273–8.
10. Arias F., Dominguez M.A., Martinez E. et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47 (2):373–8.
11. Kachnic L.A., Kaufman D.S., Heney N.M. et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15: 1022–9.
12. Shipley W.U., Winter K.A., Kaufman D.S. et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16 (11): 3576–83.

Спасительная внутрипузырная химиотерапия митомицином С после безуспешной БЦЖ-терапии

Бретт Лебед¹, Ричард Гринберг²

¹Отделение урологии, Temple University Hospital, ²Отделение уроонкологии, Fox Chase Cancer Center, Филадельфия, Пенсильвания

INTRAVESICAL MITOMYCIN C SALVAGE CHEMOTHERAPY AFTER BCG FAILURE

B.D. Lebed, R.E. Greenberg

Department of Urology, Temple University Hospital and Department of Urologic Oncology, Fox Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania

Objectives: To evaluate the effect of an intravesical mitomycin C (MMC) protocol in patients refractory to prior intravesical BCG treatment for superficial transitional cell carcinoma, in an effort to prevent or delay recurrence and radical cystectomy.

Methods: Patients who demonstrated biopsy proven superficial tumor recurrence after prior BCG treatment received six weekly intravesical instillations of MMC 40 mg, followed by monthly instillations of MMC 40 mg for 10 to 20 months. Interval cystoscopy, biopsy, and urine cytological evaluations were performed to evaluate recurrence and progression until last recorded follow-up date.

Results: 19 consecutive patients were treated based on order of presentation after BCG failure. 53% (10/19) of patients had a complete response to mitomycin, 5% (1/19) had a partial response, and 42% (8/19) had evidence of recurrence. Average disease-free interval after start of mitomycin treatment was 16 months, 22 months for complete responders. Stage progression occurred in 16% (3/10) of patients; no patients developed muscle invasive disease. 26% (5/19) of patients completed the entire protocol, reasons for withdrawal included significant side effects or tumor recurrence.

Conclusion: The results suggest that mitomycin C salvage chemotherapy is a possible alternative to cystectomy for high-risk recurrent superficial transitional cell cancer disease after BCG failure.

Введение

От 70 до 80% всех случаев рака мочевого пузыря (РМП) составляют поверхностные опухоли — Та, Т1, Тis и сопутствующая Тis. Хотя большинство впервые диагностированных новообразований данной локализации являются поверхностными, существует значительный риск последующей прогрессии заболевания. От 5 до 30% поверхностных опухолей в итоге прогрессируют в инвазивные [1]. Первичное лечение поверхностного рака заключается в трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. Частота рецидивов после операции составляет 50–80% и зависит как от патологической стадии, так и от степени анаплазии удаленной опухоли [2].

Высокая частота рецидивов РМП после ТУР обуславливает необходимость использования адъювантной интравезикальной химио- и иммунотерапии, уменьшающей риск рецидивирования. Анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований Отдела клинических рекомендаций американской урологической ассоциации (the American Urologic Association Clinical Guidelines Panel) выявил снижение частоты рецидивов поверхностного РМП после ТУР и проведения внутрипузырной иммунотерапии бактериями Кальмета — Герена (БЦЖ) на 30% по сравнению с только ТУР мочевого пузыря [3]. Вакциноterapia БЦЖ была признана многими авторами более эффективным методом профилактики рецидивов высокодифференцированного поверхностного РМП и карциномы *in situ*, чем использование митомицина С (ММС) [4, 5]. Поддерживающая терапия вакциной БЦЖ продемонстрировала достоверное преимущество перед ММС в отношении опухолевой прогрессии [6].

Несмотря на применение внутрипузырной терапии, поверхностный РМП по-прежнему рецидивирует и прогрессирует в инвазивные опухоли. Неэффективность индукционной БЦЖ-терапии послужила предпосылкой для проведения исследований, посвященных БЦЖ-терапии и комбинированному внутрипузырному лечению с целью предотвращения дальнейшего рецидивирования. Больным с персистирующими и рецидивными поверхностными опухолями группы высокого риска, у которых внутрипузырная терапия оказалась неэффективной, как правило, выполняется цистэктомия [2].

Число публикаций, касающихся результатов применения ММС в качестве профилактики рецидивов после предшествующей внутрипузырной БЦЖ-терапии, ограничено. Мы изучили эффективность ММС у этой категории больных. В данном исследовании проведен анализ результатов индукционной и поддерживающей терапии ММС у пациентов, страдающих поверхностным РМП, рефрактерным к вакцине БЦЖ, с целью предотвращения или безопасного увеличения интервала времени до выполнения радикальной цистэктомии.

Материал и методы

Больные. С августа 2001 г. до марта 2004 г. в проспективное нерандомизированное исследование Fox Chase Cancer Center (FCCC) (онкологический госпиталь) было последовательно включено 19 больных — 16 (84%) мужчин и 3 (16%) женщины. Средний возраст пациентов составил 66,6 года (52–81 год), для мужчин — 67,4 года (52–81 год), для женщин — 62,7 года (56–70 лет). Лечение всех пациентов проводил один врач-уролог. Критериями включения в исследование служили: гистологическое подтверждение поверхностного (Та, Т1, Тis) РМП

после выполнения ТУР и последующая неэффективная БЦЖ-иммунотерапия. Все пациенты, включенные в протокол спасительной терапии ММС, прошли по крайней мере один курс индукционной БЦЖ-терапии. Более одного курса или поддерживающая терапия вакциной БЦЖ, лечение интерфероном- α , адриамицином и предшествующая терапия ММС не являлись основанием для исключения из исследования. Критериями исключения были инвазивные опухоли и положительные результаты цитологического или гистологического исследования материала, полученного из верхних мочевых путей. Все гистологические препараты из других лечебных учреждений пересматривались и рестадировались в нашем институте. Использовалась шкала гистопатологической дифференцировки ВОЗ [7].

Индукция ММС. Перед началом спасительной терапии ММС в FССС всем больным с опухолями, рефрактерными к БЦЖ, выполняли повторную биопсию. Индукционный курс ММС включал 6 еженедельных инстилляций (40 мг ММС на 50 мл стерильной воды). Время хранения приготовленного раствора составляло 1–2 ч. Перед каждой инстилляцией брали мочу для цитологического исследования. Приблизительно через 1 мес после индукции выполняли цистоскопию, случайную биопсию мочевого пузыря и цитологическое исследование мочи.

Поддерживающая терапия. Больным, завершившим индукцию без признаков рецидива, проводилась поддерживающая терапия. Поддерживающее лечение ММС начинали приблизительно через 1 мес после биопсии, выполненной по окончании индукционного цикла. Ежемесячно в течение 10–12 мес проводили инстилляцию ММС (40 мг на 50 мл стерильной воды). Перед каждой инстилляцией выполняли цитологическое исследование мочи. Цистоскопию выполняли через 3, 6 и 9 мес, а также после окончания поддерживающего лечения.

Наблюдение. Длительное наблюдение включало выполнение цистоскопии каждые 3 мес в течение первого года и каждые 6 мес в течение второго года наблюдения. При положительных результатах цитологического исследования мочи или обнаружении патологических изменений при цистоскопии интервалы между контрольными визитами сокращали до 3 мес. Повторные биопсии в процессе динамического наблюдения выполняли при наличии участков слизистой, подозрительных в отношении опухоли.

Индукционную и поддерживающую терапию прекращали при наличии постоянных положительных результатов цитологического исследования мочи, рецидива опухоли или выраженной токсичности, включавшей макрогематурию, выраженные кожные проявления (сыпь), тяжелую дизурию, развившиеся в процессе лечения. Во всех случаях при получении положительных результатов цитологического исследования мочи выполняли цистоскопию. Из всех подозрительных участков слизистой, выявленных во время цистоскопии, проводили биопсию с последующей их резекцией.

Оценка результатов. Пациента исключали из исследования при появлении рецидива опухоли, позитивных результатах цитологического исследования мочи, гистологическом подтверждении опухолевой прогрессии. Полную ремиссию диагностировали при отсутствии опухоли в биопсийном материале и по данным цистоскопии, отрицательных результатах цитологического исследования мочи на момент последнего наблюдения. При отсутствии опухоли в биопсийном материале и по данным цистоскопии у больных с постоянными положительными результатами цитологического исследования мочи до момента последнего наблюдения результаты считали частичными. Отсутствием эффекта считали наличие любого рецидива опухоли. Опухолевая прогрессия определялась как любое увеличение стадии Т по данным гистологического исследования последующего биопсийного материала по сравнению с биопсией до начала терапии ММС.

Результаты

Демографические данные. С августа 2001 г. по март 2004 г. в данное исследование было включено 19 больных. Всем пациентам проводилась предшествующая терапия вакциной БЦЖ с дополнительной внутривезикулярной химиотерапией или без; у всех пациентов в последующем развился рецидив опухоли. Табакокурение в анамнезе было у 16 (84%) больных, 14 из 16 пациентов курили вплоть до момента включения в исследование. Больные направлялись в Fox Chase Cancer Center в среднем через 34 мес после установления диагноза переходного-клеточного РМП. Стадия заболевания до проведения БЦЖ-терапии включала Та, Т1, Тis и сопутствующую Тis (табл. 1). Средний временной интервал от момента первичного диагноза до начала спасительной терапии ММС составил 35 (3–69) мес. В течение этого времени больные получали только индукционную терапию вакциной БЦЖ (13 больных), несколько индукционных и поддерживающих курсов вакцины БЦЖ (2), индукцию БЦЖ и интерфероном- α (ИФН- α) (2), несколько индукционных курсов вакцины БЦЖ, БЦЖ/ИФН- α и AD32 (1), несколько индукционных курсов БЦЖ, VCG, ИФН- α и индукцию ММС (1). Результаты гистологического исследования биоптатов, полученных до лечения ММС, приведены в табл. 2.

Завершенность исследования, побочные эффекты. Индукционную терапию ММС завершили 18 из 19 больных. Только 5 (26%) из 19 пациентов, включенных в протокол, прошли полный курс лечения. Причинами преждевременного прекращения поддерживающей терапии ММС являлись тотальная макрогематурия (3 больных), дизурия (7), стриктура уретры (1), положительные результаты биопсии при рецидиве опухоли (5). На этапе проведения поддерживающего лечения из протокола были исключены 9 пациентов (до завершения полного курса) из-за развития побочных эффектов. Все 19 больных были включены в анализ независимо от того, было прервано лечение или нет.

Рецидивы. Частоту рецидивов регистрировали по результатам последней цистоскопии, выполненной в

процессе динамического наблюдения. Полный эффект спасительной терапии ММС отмечен у 10 (53%) больных. Лечение оказалось неэффективным у 8 (42%) пациентов с гистологически подтвержденными рецидивами опухоли. Все 8 рецидивов появились в процессе лечения (табл. 3). Рецидивирование отмечено на момент постиндукционной биопсии в 3 наблюдениях, во время поддерживающего лечения – в 5. У 1 больного выявлен рецидив в уретре Та. Частичный эффект зарегистрирован у 1 (5%) больного с постоянным положительным результатом цитологического исследования мочи при негативных результатах гистологического исследования биоптатов слизистой мочевого пузыря. Среднее время до появления рецидива на фоне ММС-терапии составило 16 (2–30) мес. Самым ранним сроком рецидивирования был период, соответствующий биопсии после индукции ММС. Среднее время жизни без признаков болезни было 16 (2–39) мес, в группе пациентов, достигших полного ответа, данный показатель составил 22 мес.

Прогрессия. В 3 из 9 случаев рецидивирования на фоне неэффективной спасительной химиотерапии ММС отмечена прогрессия стадии. Опухолевая прогрессия, которая регистрировалась как любое увеличение стадии Т или развитие сопутствующей карциномы *in situ*, имела место у 3 (16%) больных (см. табл. 3). Ни в одном случае на момент последнего наблюдения не отмечено прогрессии в инвазивную опухоль.

Исход. Четырем больным, продемонстрировавшим резистентность к спасительной химиотерапии ММС, выполнена радикальная цистэктомиа, 1 женщине – передняя экзентерация таза, 3 – ТУР мочевого пузыря. При гистологическом исследовании удаленного материала ни в одном случае не выявлено инвазии мышечного слоя мочевого пузыря и поражения лимфатических узлов.

Обсуждение

Целью настоящего исследования являлась оценка роли спасительной терапии ММС у больных с резистентностью к БЦЖ-терапии для того, чтобы отсрочить или избежать выполнения радикальной цистэктомии, не увеличив риска опухолевой прогрессии. По нашим данным, применение ММС сравнимо с другими методами внутрипузырной терапии второй линии в отношении частоты полных эффектов и риска опухолевой прогрессии и может быть рекомендовано как безопасное лече-

Таблица 1. Первичный диагноз: стадия и степень анаплазии первичной опухоли

Стадия опухоли (число больных)	Степень анаплазии		
	G1	G2	G3
Ta (6)	2	2	2
T1 (4)	0	0	4
Tis (2)	0	0	2
Ta+ Tis (3)	0	0	3
T1+ Tis (4)	0	0	4
Всего (19)	2	2	15

Таблица 2. Результаты биопсии опухоли до индукции ММС: стадия и степень анаплазии первичной опухоли

Стадия опухоли (число больных)	Степень анаплазии		
	G1	G2	G3
Ta (6)	0	2	4
T1 (8)	0	4	4
Tis (4)	0	0	4
Ta+ Tis (0)	0	0	0
T1+ Tis (1)	0	0	1
Всего (19)	0	6	13

ние, позволяющее увеличить временной интервал до выполнения цистэктомии у отобранных больных.

Проводились многочисленные исследования, посвященные лечению рецидивного поверхностного РМП. Традиционно агентом первой линии терапии у данной категории больных является вакцина БЦЖ. Пациентам с рецидивами высокодифференцированных опухолей, как правило, проводится второй индукционный курс БЦЖ-терапии. Наши больные, подвергнутые спасительной химиотерапии ММС, перед включением в протокол получили индукционную БЦЖ-иммунотерапию и, в некоторых случаях, несколько курсов поддерживающей БЦЖ-терапии, а также дополнительную внутрипузырную химиотерапию. У 53% пациентов с опухолями, резистентными к БЦЖ, спасительная терапия ММС привела к полной ремиссии, в среднем на 22 мес.

Для сравнения: эффект дополнительного индукционного курса БЦЖ-терапии у больных с рецидивами РМП Та или Тis после первичного индукционного курса БЦЖ достигается в 38–50% случаев [8, 9]. Второй курс БЦЖ-терапии позволяет добиться полной ремиссии у 36–53% пациентов, у которых начальная индукция была неэффективна [10, 11]. Иммунотерапия вакциной БЦЖ после безуспешного лечения тиотетом, митомицином или обоими препаратами приводит к полному эффекту в 60% случаев [12]. В исследовании Е. Kaasinen и соавт. [13] 2- и 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с частыми рецидивами рака мочевого пузыря Та и Т1, полу-

Таблица 3. Неэффективность спасительной химиотерапии ММС

Больной	Гистологическое исследование до ММС	Цитологическое исследование мочи	Заключительное гистологическое исследование	Цитологическое исследование мочи	Опухолевая прогрессия
1	Ta G3	Положительное	T1 G3	Положительное	Да
4	T1 G3	Положительное	T1 G3, Tis	Положительное	Да
5	Ta G3	Атипия	Ta G2	Атипия	Нет
8	T1 G3	Положительное	Ta G2, Tis	Положительное	Да
9	Ta G2	Атипия	Ta G2	Положительное	Нет
12	T1 G2	Атипия	T1 G3	Атипия	Нет
14	Tis	Положительное	Нет опухоли	Положительное	Нет
15	Tis	Положительное	Tis	Атипия	Нет
19	T1 G2	Нет данных	T1 G3	Положительное	Нет

чавших индукцию митомицином и последующую поддерживающую терапию БЦЖ, составила 73 и 67% соответственно. Однако только у 2 из 102 больных в данной серии наблюдений была низкодифференцированная опухоль (G3) и ни в одном наблюдении не было Tis [13]. В другом исследовании безрецидивная выживаемость пациентов с Tis или сопутствующей Tis, получавших ММС и БЦЖ-терапию или только БЦЖ-иммунотерапию, в течение 1 года составила 79 и 78% соответственно. Следует отметить, что не у всех больных в этой работе первичная внутрипузырная терапия была неэффективна и только в 30% наблюдений имелась опухоль G3 [14]. Частота полных ремиссий после терапии ММС при новообразованиях, резистентных к тиотефу, составила 30% [9, 15, 16]. Значительная часть наших больных имела поверхностный РМП группы высокого риска, что, вероятно, обуславливает более низкую частоту ремиссий в данной серии наблюдений по сравнению с работами других авторов.

В настоящем исследовании прогрессия стадии на момент регистрации отсутствия эффекта спасительной терапии ММС отмечена в 16% случаев. Складывается впечатление, что стадия является более надежным показателем прогрессии, чем степень гистопатологической дифференцировки, в связи с меньшей субъективностью методов ее оценки. Прогрессия стадии и степени гистопатологической дифференцировки имела место у 26% больных (см. табл. 3). На момент последнего наблюдения ни у одного пациента не отмечено прогрессии в инвазивный рак. В исследовании R.V. Nadler и соавт. [17] дополнительные курсы терапии БЦЖ у больных с рефрактерными опухолями ассоциировались с высоким риском опухолевой прогрессии у 20–50% пациентов. Согласно результатам, полученным другими авторами, риск прогрессии в течение 3 лет колеблется от 5% при поражениях TaG1 до 50% при T1G3 [18], при этом от 5 до 30% поверхностных опухолей прогрессирует в мышечно-инвазивный рак. Кроме того, индукционный 6-недельный курс еженедельных инстилляций вакцины БЦЖ при

опухолях Ta или Tis ассоциирован с актуальным риском прогрессии, достигающим 7% [8]. Проведение более чем 2 циклов индукции БЦЖ при рецидивном поверхностном переходно-клеточном РМП повышает частоту развития инвазивной опухоли до 50% и более при вероятности достижения полной ремиссии, составляющей только 20%. В нашем исследовании стадия и степень анаплазии опухоли, по данным гистологического исследования материала, полученного при первичной биопсии, значительно различались от пациента к пациенту (см. табл. 1, 2). Кроме того, существенные различия исходного лечения, предшествовавшего ММС-терапии, так же, как и преобладание часто рецидивирующих опухолей, затрудняют сравнение наших результатов с полученными другими авторами. Несмотря на это, частота прогрессий вполне сопоставима. Больным с рецидивами РМП T1G3 с или без сопутствующей Tis в большинстве случаев рекомендуется выполнение радикальной цистэктомии, особенно, если рецидивы развиваются в течение 1 года [19]. Большинство больных, включенных в наше исследование, были излечены консервативными методами. У 5 пациентов выполнение радикальной цистэктомии было отсрочено на 20 мес. При этом ни в одном случае при гистологическом исследовании удаленного материала не было выявлено инвазии опухоли в мышечный слой и метастазов в лимфатические узлы. Несмотря на необходимость тщательного наблюдения за больными, складывается впечатление, что спасительная терапия ММС позволяет отсрочить выполнение цистэктомии без риска дальнейшего прогрессирования.

По данным литературы, исход лечения поверхностного РМП во многом определяется степенью гистопатологической дифференцировки. Все пациенты, у которых развилась опухолевая прогрессия, при первичной биопсии имели опухоли G3. Ни в одном наблюдении карциномы in situ признаков прогрессии при последующих биопсиях не выявлено. Средний интервал времени от первичного диагноза до индукции

ММС составил 29 мес у 3 больных с опухолевой прогрессией и 24 мес у 6 пациентов, у которых было отмечено появление рецидива без опухолевой прогрессии. Корреляций между типом и числом циклов предшествующей внутрипузырной терапии и ответом на спасительное лечение ММС не выявлено.

Только 26% пациентов, получавших спасительную терапию ММС, смогли полностью завершить лечение согласно протоколу. Это было обусловлено как положительными результатами гистологического исследования биопсийного материала, так и развитием побочных эффектов ММС. В исследовании С. Lundholm и соавт. [20], посвященном сравнению инстилляции ММС и БЦЖ, тотальная макрогематурия была зарегистрирована в 63 и 21%, дизурия – в 71 и 50% случаев соответственно. Следует отметить, что в большинстве работ, в которых сравнивалась токсичность ММС и БЦЖ, продемонстрирована меньшая частота местных и системных побочных эффектов у пациентов, получавших ММС [21]. Не ясно, было ли связано преобладание побочных эффектов в нашей серии наблюдений с тем, что у некоторых больных включению в протокол предшествовали многочисленные попытки использования других методов внутрипузырного лечения. Однако в более раннем исследовании перемежающаяся ММС/БЦЖ-терапия не продемонстрировала различий в частоте проявлений тяжелой токсичности [14]. Четырнадцать пациентов не смогли завершить лечение в предусмотренных протоколом рамках, при этом 9 из них – только из-за побочных эффектов терапии. После исключения из протокола 5 из 9 пациентов оставались живы без признаков болезни. Таким образом, возможно достижение хорошего лечебного эффекта в случае использования только индукционного цикла ММС, хотя наиболее эффективным является проведение полного курса лечения, включающего поддерживающую терапию. Все 5 больных, прошедших весь курс лечения в рамках протокола, живы без признаков рецидива.

Интервалы между цистоскопиями во время проведения поддерживающего цикла терапии в ряде случаев

увеличивались, особенно к 6-му месяцу лечения. Это могло послужить причиной позднего выявления рецидивов во время поддерживающего курса. Малое число наблюдений в нашей серии, а также отсутствие рандомизации для сравнения с другими методами лечения являются существенными недостатками настоящего протокола. В данном исследовании нет группы контроля. При проведении дальнейших разработок в данной области следует принимать во внимание необходимость сравнения результатов подобного лечения с таковыми в когорте больных, подвергнутых цистэктомии непосредственно после выявления рецидива после неэффективной БЦЖ-терапии. Являясь крупным центром, мы готовы отбирать пациентов с агрессивным течением заболевания. Наибольшая зарегистрированная длительность полного эффекта в протоколе составляет 3 года. Необходимо наблюдение в течение более длительных промежутков времени.

Заключение

Несмотря на определенные успехи внутрипузырной терапии при поверхностном РМП, число методов, эффективных у больных с высоким риском рецидива, ограничено. У многих пациентов повторные рецидивы и последующая прогрессия в мышечно-инвазивный рак являются показанием к выполнению радикальной цистэктомии. У больных, получавших спасительную терапию ММС, частота полных ремиссий составила 53% при средней длительности эффекта 22 мес и риске прогрессии, достигающем 16%. Ни в одном случае не зарегистрировано прогрессии в инвазивный рак. Отсроченная цистэктомия была безопасно выполнена в 5 наблюдениях. ММС-терапия может быть рекомендована как эффективный метод лечения переходно-клеточного РМП агрессивного течения у больных с тяжелой токсичностью БЦЖ или с резистентными к БЦЖ опухолями. С целью оценки роли спасительной терапии в снижении риска прогрессии и частоты выполнения цистэктомии у пациентов с рефрактерным к БЦЖ поверхностным переходно-клеточным РМП необходимо проведение дальнейших многоцентровых исследований.

Литература

- Alhausen A.F., Prout G.R., Daly J.J. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976; 116: 575.
- Soloway M.S., Sofer M., Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002; 167(4): 1573–83.
- Smith J.A., Jr, Labasky R.F., Cockett A.T. et al. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis). American Urological Association. *J Urol* 1999; 162: 1697.
- Oosterlinck W., Lobel B., Jaske G. et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 105.
- Shelley M.D., Wilt T.J., Court J. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93(4): 485–90.
- Bohle A., Bock P.R. Intravesical bacilli Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63(4): 682–6.
- Mostofi F.K., Sobin L.H., Torloni H. Histological Typing of Urinary Bladder Tumors: International Classification of Tumors, 10. Geneva: World Health Organization, 1973.
- Catalona W.J., Hudson M.A., Gillen D.P. et al. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; 137: 220–4.
- Baniel J., Grauss D., Engelstein D., Sella A. Intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1998; 52: 785.
- Bretton P.R., Herr H.W., Kimmel M. et al. The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1990; 143: 710–3.
- Coplen D.E., Marcus M.D., Myers J.A. et al. Long term follow up of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* 1990; 144: 652–7.
- Soloway M.S. Intravesical therapy for bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1988; 15: 661–9.

13. Kaasinen E., Rintala E., Pere A.K. et al. Weekly mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guerin or alternating monthly interferon- α 2B and bacillus Calmette-Guerin for prophylaxis of recurrent papillary superficial bladder carcinoma. *J Urol* 2000; 164(1): 47–52.
14. Kaasinen E., Wijkstrom H., Malmstrom P.U. et al. Nordic Urothelial Cancer Group. Alternating mitomycin C and BCG instillations in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a Nordic study. *Eur Urol* 2003; 43(6): 637–45.
15. Guinan P., Richardson C., Hanna M. et al. BCG in the management of superficial bladder cancer. In: *Therapeutic Progress in Urologic Cancers*, New York: Alan R Liss; 1989. p. 447–53.
16. Koontz W.W. Jr, Heney N.M., Soloway M.S. et al. Mitomycin for patients who have failed on thiotepa. *Urology* 1985; 26 (Suppl) : 30–1.
17. Nadler R.B., Catalona W.J., Hudson M.A., Ratliff T.L. Durability of the tumor free response for intravesical BCG therapy. *J Urol* 1994; 152: 367–73.
18. Heney N.M., Ahmed S., Flanagan M.J. et al. Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130: 1083.
19. Herr H.W. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: 15 year outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 762.
20. Lundholm C., Norlen B.J., Ekman P. et al. A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1996; 156(2 Pt 1): 372–6.
21. Bohle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169(1): 90–5.
22. Rintala E., Jauhainen K., Rajala P. et al. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of the bladder. The Finnbladder Group. *J Urol* 1995; 154(6): 2050–3.
23. Rintala E., Jauhainen K., Kaasinen E. et al. Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. Finnbladder group. *J Urol* 1996; 156: 56.
24. Malmstrom P.U., Wijkstrom H., Lundholm C. et al. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999; 161(4): 1124–7.
25. Witjes J.A., van der Meijden A.P., Sylvester L.C. et al. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacillus Calmette-Guerin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. EORTC GU Group and the Dutch South East Cooperative Urological Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. *Urology* 1998; 52(3): 403–10.

Отдаленные результаты лечения рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря вакциной БЦЖ «Имурон»

К.Н. Сафиуллин, О.Б. Карякин

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT FOR RECURRENT SUPERFICIAL BLADDER CARCINOMA WITH «IMURON» BCG VACCINE

K.N. Safiullin, O.B. Karyakin

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Intravesical immunotherapy with the BCG vaccine «Imuron» along with courses of maintenance therapy has been performed in 25 patients. During a more than 10-year follow-up, there are 20 (80%) survivors; of them 15 (75%) patients have no recurrences. The used treatment regimen is effective and allows a long monitoring of the disease with the good quality of life. The occurrence of recurrences in 5 (25%) patients in the late period of the follow-up (after 8-13.5 years) leads to the conclusion that patients should be long followed up by an oncurologist and undergo cytoscopic studies with photodynamic diagnosis

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из наиболее распространенных неопластических заболеваний; в России в структуре онкологической заболеваемости на его долю приходится 2,7%. Число больных с I–II стадиями РМП среди пациентов с впервые установленным диагнозом постепенно увеличивается, в 2003 г. этот показатель составлял 50,8% [1].

Основной причиной неудовлетворительных исходов при поверхностном РМП является частое и раннее рецидивирование опухоли после лечения. Согласно современным представлениям, лечение поверхностного РМП должно состоять из удаления новообразования, профилактики рецидивов и предупреждения инвазивного роста опухоли [2].

Эффективность вакцины БЦЖ, по мнению многих авторов, зависит от двух факторов: количества колоний, формирующих группу, и их жизнеспособности. Разные авторы используют различные длительность лечения, режимы и дозы этой вакцины для терапии рецидива поверхностного РМП. В основном применяется 6-недельный курс с различными дозами вакцины [3, 4]. Однако многие авторы считают, что при рецидивах поверхностного РМП и после основного цикла лечения необходим курс поддерживающей терапии [4, 5]. М.Г. Нанна и соавт. [6] приводят результаты лечения различными штаммами (5 штаммов) и отмечают, что полная регрессия опухоли достигнута в 39,4–100% случаев. J.A. Mitjes и соавт. [7] указывают, что эффективность лечения рецидивов

Таблица 1. Характеристика больных, получавших внутрипузырную иммунотерапию вакциной «Имурон»

Пол (м/ж)	13/12
Возраст, годы	22–73 (средний – 53,1)
Переходно-клеточный рак	25
Гистологическая дифференцировка:	
G ₁	8
G ₂	13
G ₃	4
Сопутствующие заболевания	14 (56%)

рые получали внутрипузырную иммунотерапию вакциной БЦЖ «Имурон».

Диагноз рецидива рака подтверждался морфологическим исследованием после биопсии опухолевых образований. В тех случаях, когда больные поступали из других лечебных учреждений, диагноз поверхностного РМП ставили на основании выписки из истории болезни и гистологического заключения по ме-

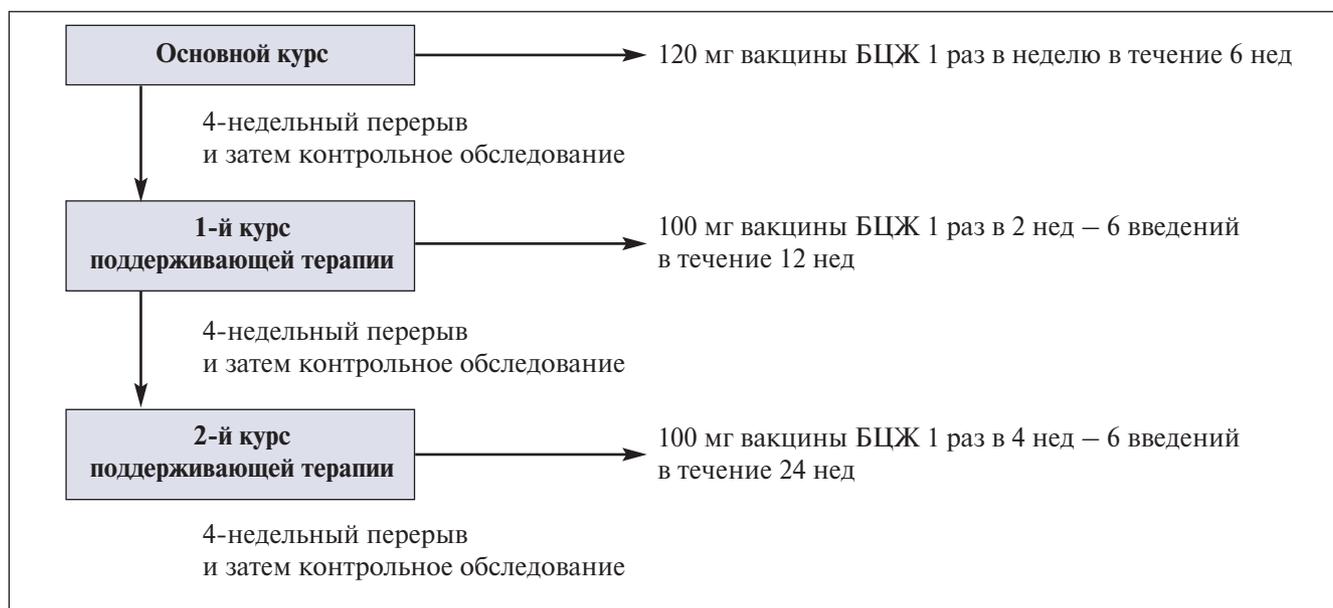


Схема внутрипузырной иммунотерапии вакциной «Имурон» больных с рецидивами поверхностного РМП

поверхностного РМП, по данным различных клиницистов, составляет 63–100%. Однако результаты длительного наблюдения за пациентами после внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ отражены в небольшом количестве работ (А. M'Liss, M.D. Hundson, J. Adam, M.D. Gerber и др.).

С 1988 г. на базе урологического отделения (руководитель – проф. Б.П. Матвеев) РОНЦ РАМН (Москва), урологического отделения (руководитель – докт. мед. наук О.Б. Карякин) МРНЦ РАМН совместно с лабораторией препаратов для профилактики и диагностики туберкулеза (заведующий – докт. мед. наук Д.Т. Леви) ГИСК им. Л.А. Тарасевича и НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалея проводилось исследование вакцины БЦЖ «Имурон». Препарат зарегистрирован Минздравом РФ (№ 98/115/9 от 08.06.1998) и разрешен к медицинскому применению и промышленному выпуску.

Материал и методы

С 1988 по 1993 г. в исследование включено 25 больных с рецидивом поверхностного РМП, кото-

сту первичного лечения. Возраст больных был от 22 до 73 лет, в среднем – 53,1 года. Мужчин было – 13 (52%), женщин – 12 (48%).

Характеристика больных с рецидивами поверхностного РМП, леченных вакциной «Имурон», представлена в табл. 1. Средний безрецидивный период после первичного лечения составил 11,9 мес. После установления первичного рецидива РМП до поступления в институт 7 (28%) больным неоднократно проводились электрокоагуляции, 1 (4%) больному – внутрипузырная химиотерапия Тио-ТЭФ, 5 (20%) – повторные резекции мочевого пузыря.

При трансабдоминальном и трансректальном (трансвагинальном) УЗИ мочевого пузыря у 7 (28%) больных опухоль имела отображение, из них у 3 (12%) констатировано множественное поражение слизистой мочевого пузыря, у 15 (60%) пациентов опухоль УЗ-отображения не имела, у 14 (56%) из 25 больных было до 5 рецидивов опухолей в мочевом пузыре, у 8 (32%) – от 5 до 10 и у 3 (12%) – более 10.

Таблица 2. Эффективность внутрипузырной иммунотерапии вакциной «Имурон»

Регрессия	Через 4 нед после основного курса	Через 4 нед после 1-го курса поддерживающей терапии	Через 4 нед после 2-го курса поддерживающей терапии
Полная (100%)	11 (44)	17 (68)	19 (76)
> 50%	10 (40)	5 (20)	4 (16)
< 50%	4 (16)	3 (12)	2 (8)
Прогрессирование	—	—	—

Примечание. В скобках – процент больных.

Таким образом, у 22 (88%) больных цистоскопически определялось до 10 опухолей.

Показаниями для лечения вакциной «Имурон» у больных с рецидивами поверхностного РМП являлись:

- множественное поражение мочевого пузыря поверхностными рецидивными опухолями;
- неэффективная предшествующая внутрипузырная химиотерапия;
- отказ больного от цистэктомии или противопоказания к ней в связи с сопутствующими заболеваниями.

Противопоказаниями для внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ служили:

- наличие туберкулеза в анамнезе;
- сопутствующие аллергические заболевания;
- наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы с остаточной мочой > 50 мл;
- наличие в анамнезе второго рака, за исключением базалиомы;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Лечение проводилось по разработанному в отделении протоколу и состояло из ряда преемственных этапов (см. схему).

Больным после опорожнения мочевого пузыря эластическим одноразовым катетером Тимана вводили в мочевой пузырь 120 мг вакцины БЦЖ, растворенной в 50 мл физиологического раствора. Для равномерного контакта препарата со всей поверхностью слизистой мочевого пузыря больные каждые 15 мин в течение 2 ч меняли положение тела. В последующем пациенты самостоятельно опорожнялись мочевой пузырь. Препарат вводили строго 1 раз в неделю в течение 6 нед. Через 4 нед после окончания основного 6-недельного курса лечения, при котором клиника цистита, как правило, исчезала, проводили контрольное обследование. Брали кровь для иммунологического исследования, цистоскопию проводили с помощью операционного цистоскопа. По показаниям выполняли УЗИ мочевого пузыря, биопсию, динамическую сцинтиграфию почек.

Пациентов с полной или частичной регрессией опухоли, стабилизацией процесса, удовлетворительной переносимостью лечения переводили на поддерживающую терапию, состоящую из двух курсов. 1-й курс поддерживающей терапии заключался в том, что через 4 нед после окончания основного курса внутрипузырно вводили 100 мг вакцины БЦЖ, растворенной в 50 мл физиологического раствора, 1 раз в 2 нед в течение 12 нед, затем делали перерыв на 4 нед и проводили контрольное обследование.

После обследования приступали ко 2-му курсу поддерживающей терапии: 100 мг препарата вводили 1 раз в 4 нед в течение 24 нед. За 54 нед лечения пациентам было введено по 1920 мг вакцины БЦЖ «Имурон». Контрольное обследование проводили через 4 нед после окончания этого курса терапии, в последующем – каждые 3 мес в течение 2 лет. В дальнейшем при отсутствии опухоли больных обследовали 1 раз в год.

При внутрипузырной иммунотерапии возможны побочные эффекты, чтобы их избежать, пациенты должны соблюдать правила гигиены (препарат из мочевыводящих путей не должен попасть на руки и тем более на кожу лица и в глаза). Для снижения побочных реакций в процессе лечения назначали уроантисептики, при повышении температуры тела выше 38°C – парацетамол (1 г), при кратковременной гематурии – гемостатическую терапию. Как правило, побочные эффекты исчезали до следующего введения препарата и не являлись показанием к прерыванию лечения. Лечение проводили амбулаторно под наблюдением уролога.

Результаты

Регрессию опухоли оценивали через 4 нед после основного курса лечения и после курсов поддерживающей терапии. При цистоскопическом исследовании определяли объем мочевого пузыря, состояние его слизистой, при явно видимой опухоли – ее размеры после лечения и распространенность, характер, количество опухолей, состояние слизистой на месте бывшей опухоли. Оценивали наличие или отсутствие гранулематозных очагов, состояние устьев мочеточника. Отсутствие видимых опухолей и появление очаговой гиперемии на месте предыдущих опухолей – свидетельство положительного результата лечения. По показаниям исследовали мочу на наличие флоры и чувствительность к антибиотикам. Непосредственные результаты лечения представлены в табл. 2. Как видно из представленных данных, проведение поддерживающих курсов терапии увеличило процент

больных с полной регрессией. При регрессии опухоли > 50% или стабилизации процесса после окончания лечения больных подвергали оперативному лечению. Цистэктомия выполнена у 1 (4%) больного, лазерная деструкция опухолей — у 3 (12%), трансуретральная резекция (ТУР) опухоли мочевого пузыря — у 2 (8%). При переводе больных на поддерживающую терапию переносимость лечения была лучше, побочных эффектов практически не наблюдали. Местная реакция на внутривезикулярное введение вакцины БЦЖ в виде поллакиирии и болезненного мочеиспускания отмечается у большинства больных. Она развивается после 3–4 инстилляций препарата и длится от нескольких часов до 1 сут. Реже имеет место выраженная дизурия, которая длится до 2–3 сут. Эти явления наблюдаются к концу основного курса лечения. На боль в области мочевого пузыря указали 16 (64%) пациентов, как правило, она развивается после 4–5-го введения вакцины и редко при поддерживающей терапии. Терминальная гематурия отмечена у 8 (32%) больных. Повышение температуры тела более 38°C имелось у 9 (36%) пациентов, конъюнктивит — у 2 (8%) пациентов. Как правило, все эти побочные реакции к началу следующего введения препарата исчезали или были настолько незначительны, что не являлись противопоказаниями к продолжению иммунотерапии.

Описанные в литературе случаи сепсиса, аллергические реакции в нашем исследовании не отмечены. Соблюдение пациентами правил гигиены, применение одноразовых уретральных катетеров существенно снижают количество осложнений лечения.

За 5 лет наблюдения получены следующие результаты: в первые 3 года наблюдения безрецидивная выживаемость составила 100%, через 4 года — 95,56%, через 5 лет — 91,0%. Для оценки выживаемости использовали так называемый моментный метод расчета выживаемости Каплана — Мейера и N.C. Mantel при продолжительности наблюдения 1 год.

Длительность наблюдения за больными после лечения составила от 10,8 года до 15 лет, в среднем — 11,9 года.

Из 25 пациентов, получавших внутривезикулярно иммунотерапию вакциной «Имурон», в различные сроки после лечения умерли 5 (20%): у 1 пациента, умершего через 7 лет после окончания лечения, появились метастазы в легкие и местный рецидив, у остальных 4 (16%) причиной смерти стала сердечно-сосудистая патология. 20 больных живы, у 5 (25%) из них через 8–13,5 года наблюдения констатирован морфологически подтвержденный повторный поверхностный рецидив РМП. ТУР рецидивных опухолей проведена 3 больным, радикальный курс дистанционной лучевой терапии — 1, выполнена трансуретральная лазерная деструкция — 1.

Таким образом, из 25 больных, получавших внутривезикулярную иммунотерапию вакциной «Имурон», более 10 лет живы 20 (80%), из них 15 (75%) без рецидива РМП. Появление рецидивов в поздние сроки наблюдения позволяет сделать вывод, что после констатации полной регрессии опухоли пациенты должны длительно наблюдаться онкоурологом, при этом их обследование должно обязательно включать в себя цистоскопию, желательна с фотодинамической диагностикой, так как лучевые методы обследования (УЗИ, компьютерная томография органов малого таза) в большинстве случаев не визуализируют мелкие стелющиеся опухоли. Внутривезикулярная иммунотерапия вакциной «Имурон» при рецидивах поверхностного РМП является эффективной при правильном отборе больных для лечения и адекватном его проведении. Такая терапия позволяет длительно контролировать заболевание при хорошем качестве жизни пациента. Использование фотодинамической диагностики по показаниям в отдаленные сроки наблюдения у этой группы больных, вероятно, позволит на длительное время предохранить мочевой пузырь от рецидива опухоли. При выявлении в отдаленные сроки рецидива и эндоскопическом удалении опухоли возможность введения вакцины «Имурон» должна стать предметом дальнейшего изучения.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М. 2005.
2. Карякин О.Б. Факторы прогноза у больных поверхностным раком мочевого пузыря. Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Обнинск 1997.
3. Morales A., Eiding D., Bruce A.W. Intracavitary bacillus Calmette- Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. J Urol (Baltimore) 1976;116:180–3.
4. Фигурин К.М. Клиническая онкоурология. М. 2003;271–93.
5. Lamm D.L. Preventing progression and improving survival with BCG maintenance. Eur Urol 2000;37 (Suppl 1): 9–15.
6. Hanna M.G., De Iager R., Guinan P. et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine for Tuberculosis: Antitumor effect in Experimental Animals and Humans. Vaccine Research 1992;1(2):69–91.
7. Mitjes J.A., Van der Meijden A.P. et al. A randomized prospective staid comparing intravesical instillations of Mitomycin — C, BCG TICE and BCG RIVM in pTa-pT1 tumors and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. Eur J Cancer 1993;12:1672.

КИТРИЛ®

ОСОЗНАННЫЙ ВЫБОР ПРОФЕССИОНАЛА



Современная проблема цитостатической терапии:

- Высвобождение серотонина из поврежденных энтерохромаффинных клеток слизистой ЖКТ на фоне проведения цитостатической терапии и его связывание с 5-НТ₂ – рецепторами афферентных нейронов блуждающего нерва и ЦНС приводит к возбуждению рвотного центра.
- Цитостатическая химиотерапия в 70-80% случаев сопровождается тошнотой и рвотой.
- Более 80% больных считают тошноту и рвоту основным нежелательным последствием химиотерапии.¹

Уникальное молекулярное строение Китрила позволяет добиться эффективного предотвращения тошноты и рвоты за счет качественного неконкурентного пролонгированного селективного связывания с 5-НТ₂ – рецепторами.

Китрил® – высокоэффективный и безопасный антизметик

- Однократный прием минимальной дозы обеспечивает 24 часовую защиту от тошноты и рвоты.²
- Эффективность более чем у 60% больных, не ответивших на лечение другими антизметиками.³
- Минимальный риск лекарственных взаимодействий
- Отсутствие ограничений по использованию у больных с сердечно-сосудистой патологией
- Не требуется коррекции дозы при печеночной и почечной недостаточности
- Равная эффективность пероральной и инъекционной форм
- Продолжительность внутривенной инфузии – 30 секунд

Препарат включен в список льготных лекарственных препаратов МЗ РФ

¹ Graves T. *Rharmacotherapy*, 1992;12:337-345

² Perez PR et al. *J.clin.Oncol*, 1998; 16:754-760

³ Carmichael J., Cantwell B.M.J., Cupissol B et al// *Anticancer drugs*, 1998;9:381-5



«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
Тел.: 258 2777, факс: 258 2771
<http://www.roche.ru>



КИТРИЛ®
гранисетрон
Таблетки и инъекции

Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров

Ю.Г. Аляев, Е.А. Безруков, П.А. Шестиперов

Урологическая клиника ММА им. И.М. Сеченова

MOLECULAR PATHOLOGY OF PROSTATE CANCER: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF MAJOR MARKERS

Yu.G. Alyaev, Ye.A. Bezrukov, P.A. Shestiperov

Clinic of Urology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Prostate cancer is well-known to be a multifactorial disease and this explains the baffling complexity of its study. Novel advances in molecular medicine have permitted detection of considerable molecular changes underlying the development of prostate cancer. Unfortunately, emerging "pure scientific" findings have left far behind their clinical use and prostatic-specific antigen (PSA) still remains the only achievement in molecular pathology that has found wide clinical application. This review discusses the most significant and clinically relevant advances in molecular pathology with respect to prostate cancer.

Биомаркерная диагностика рака предстательной железы (РПЖ) не является инновационной методикой в урологии, ее история насчитывает уже три четверти века. Еще в 1938 г. А.В. Gutman и соавт. [1] отметили значительное повышение уровня кислой фосфатазы сыворотки крови у мужчин с метастазами РПЖ. В дальнейшем был разработан более точный метод определения простатспецифической субфракции кислой фосфатазы (ПКФ). Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность (повышение ПКФ в 70–80% случаев сопутствовало метастатическому РПЖ и лишь в 10–30% – локализованному), этот биомаркер на протяжении почти полувека являлся основным в «арсенале» уролога. В период с 1966 по 1971 г. несколькими научными группами независимо друг от друга была проведена серия работ по выделению белков, специфичных для ткани предстательной железы [2–5]. Обнаруженные в их ходе маркеры (р30, гамма-семинопротеин, Е1-антиген) использовались поначалу только в судебно-медицинской практике при расследовании преступлений на сексуальной почве. В 1979 г. М.С. Wang и соавт. [6] сделали предположение, что все упомянутые выше маркеры являются попросту разными описаниями одного и того же белка, названного впоследствии простатспецифическим антигеном (ПСА) [6]. Тогда же было доказано, что ПСА свойственна исключительно простатической локализация, причем его уровень был повышен при доброкачественной гиперплазии и РПЖ. В 1986 г. FDA в США лицензирован первый коммерческий метод определения ПСА сыворотки крови, в 1987 г. показана возможность его использования в качестве скринингового маркера РПЖ [7], а в начале 90-х годов реализованы первые скрининговые программы. Их введение принесло в целом положительные результаты: выявляемость заболевания

возросла на 82% [8], специфическая смертность снизилась с 8,9 до 4,9%, частота развития отдаленных метастазов – с 27,3 до 13,4% [9]. В то же время скрининг с применением ПСА имеет и массу недостатков. В частности, причиной повышения уровня ПСА является не только аденокарцинома, но и доброкачественная гиперплазия простаты, хронический и острый простатит, массаж железы, недавняя эякуляция, биопсия, оперативное вмешательство на простате, что говорит о невысокой специфичности метода. Кроме того, в 20–40% случаев РПЖ уровень ПСА не превышает принятой в настоящее время нормы 4 нг/мл [10, 11]. Для решения данной проблемы многими специалистами было предложено снизить пороговое значение ПСА с 4 до 2,5 нг/мл [12, 13]. Однако это сопряжено с определенными трудностями: в настоящее время в США около 3 млн мужчин имеют уровень ПСА выше 4 нг/мл, столько же – от 2,5 до 4,0 нг/мл. Таким образом, снижение порогового значения ПСА до 2,5 нг/мл привело бы к двукратному увеличению числа случаев, подозрительных на РПЖ – до 6 млн [14]. Это повлечет за собой не только известные экономические проблемы, но и усугубит ситуацию с гипердиагностикой заболевания. Ряд специалистов считают, что подобный детальный скрининг ведет в основном к выявлению клинически незначимых форм рака, и в результате на лечение направляются пациенты, которым оно на самом деле не требуется. Исследования естественного течения РПЖ стадий T1–T2 (а в России в структуре заболеваемости РПЖ таких пациентов треть) показали, что у 83% пациентов в течение первых 10–15 лет наблюдения не развивается клинически значимого заболевания, а увеличение специфической смертности отмечается лишь после 15 лет наблюдения [15]. Тем не менее в последние годы в экономически развитых странах наблюда-

ется тенденция к старению населения, что приводит к выявлению как клинически значимых, так и латентных форм РПЖ.

Таким образом, для определения тактики ведения больного с локализованным РПЖ важное значение имеет не только своевременное выявление заболевания, но и возможность прогнозировать дальнейшее его течение, выявление потенциально агрессивных его форм. Единственный широко используемый ныне маркер — ПСА — эффективен для определения прогноза после проведенной лучевой терапии или простатэктомии, но не способен помочь урологу определить, когда следует и следует ли вообще начинать лечение. В свете вышесказанного необходимость поиска и внедрения в клиническую практику новых, более чувствительных, специфичных и прогностически эффективных маркеров РПЖ не вызывает сомнений. «Идеальный» маркер должен соответствовать, по нашему мнению, следующим критериям:

- возможность проведения анализа максимально простым, удобным, желательно неинвазивным способом без причинения неудобств пациенту;
- максимальная нозологическая и органоспецифичность;
- прогностическая значимость, что подразумевает вовлеченность маркера в патогенез прогрессии рака (многие маркеры являются лишь ее следствием);
- строгая корреляция с эффективностью лечения.

Современные методы изучения биомаркеров

Протеомика¹. Основной целью протеомики является изучение совокупности белков человека (протеома). Толчком к развитию протеомики послужили результаты международной программы по исследованию генома человека: было картировано около 22 тыс. генов, в то время как предположительное число белков человека насчитывает порядка 400 тыс. Таким образом, протеом, неразрывно связанный с геномом, отличается от него значительно меньшим постоянством и варьирует от клетки к клетке. Такая вариабельность обусловлена альтернативным сплайсингом и посттрансляционной модификацией белков.

Протеомика включает следующие направления: разделение белков, их качественное и количественное определение, структурная протеомика, анализ функции и взаимодействия белков на различных уровнях. Для исследований используются самые эффективные на сегодняшний день методы: масс-спектрометрия, жидкостная хроматография, 2-D гель-электрофорез, рентгенокристаллография, ЯМР-спектроскопия и др. [17].

Метод ДНК-микроматриц. Данный метод заключается в создании ДНК-микроматрицы, т.е. нанесении участков ДНК на твердую поверхность (например, пластик, силикон или стекло) в определенной последовательности с дальнейшим изучением их экспрессии.

Протеомика и метод ДНК-микроматриц позволили сравнить состав белков и экспрессию различных генов в нормальной ткани и при гиперплазии и аденокарциноме предстательной железы. На данный момент выявлено значительное количество биомаркеров РПЖ, которые по степени значимости можно разделить на следующие основные группы:

- **неспецифические маркеры:** свойственны большинству злокачественных опухолей, однако могут использоваться при иммуногистохимических исследованиях;

- **специфические маркеры:** свойственны ткани предстательной железы, но не имеют прогностического значения либо их функция на данный момент не установлена;

- **специфические опухолевые маркеры, участвующие в патогенезе опухоли.**

Неспецифические опухолевые маркеры

Е-кадгерины. Кадгерины являются мембранными гликопротеидами и играют важную роль в кальцийзависимой межклеточной адгезии. Считается, что утрата межклеточных «мостиков» и связи с соседними эпителиальными клетками является одним из первых этапов развития опухоли. Снижение экспрессии Е-кадгерина нередко наблюдается при РПЖ и, как сообщалось, коррелирует с выживаемостью, клинической и морфологической стадией заболевания [18–21]. Однако существуют и противоположные данные. М.А. Rubin и соавт. [22] показали, что при метастатическом и гормонорезистентном раке экспрессия Е-кадгерина значительно повышена, а ее связь с экстрапростатическим ростом и инвазией семенных пузырьков статистически незначима.

Коллагеназа типа IV (ММР-2 и ММР-9). Общеизвестно, что в патоморфологии принципиальным признаком, различающим дисплазию эпителия высокой степени и собственно аденокарциному, считается целостность базальной мембраны (БМ), которая служит препятствием на пути инвазии опухоли в строму органа. Основными ее компонентами являются гликопротеиды, в том числе ламинин, коллаген IV типа, фибронектин, витронектин. Лишенная связей с соседними эпителиоцитами и зачастую подвижная опухолевая клетка, тем не менее, не в состоянии сама либо под действием внутрилюминального давления проникнуть через интактную БМ. Инвазия происходит только после ферментного разрушения структурных компонентов БМ. Этот процесс реализуется за счет паракринной активации стромальных фибробластов и макрофагов или синтеза и секреции ферментов самой опухолевой

¹ Программа координируется Human Proteome Organization (HUPO), штаб-квартира базируется в Квебеке, Канада. Сайт — <http://www.hupo.org/>

клеткой [23]. Как показали многочисленные исследования, основными продуцируемыми опухолью ферментами, разрушающими компоненты межклеточного матрикса, являются коллагеназы типа IV (металлопротеиназа-2 и -9; MMP-2 и MMP-9) [24]. В связи с этим можно предположить, что степень повышения продукции коллагеназы отражает агрессивность фенотипа опухоли и характеризует способность ее к дальнейшей местной инвазии [25, 26].

p53 и p63. Мутации гена p53 — обычное для большинства злокачественных новообразований явление, однако при РПЖ встречается нечасто и наблюдается в первую очередь при метастатической и гормонорезистентной формах заболевания. Кроме того, было показано, что нарушение экспрессии p53 коррелирует со снижением выживаемости после простатэктомии [27, 28].

p53 локализуется в ядре клетки, является супрессором опухолевого роста, предотвращая вступление клетки с поврежденной ДНК в синтетическую фазу цикла и индуцируя апоптоз. Утрата нормально функционирующего p53 ведет к неконтролируемому делению клетки.

Оценка экспрессии p53 при РПЖ представляет определенные трудности, так как мутантный p53 имеет более длительный период полураспада (в норме — 20 мин) и легче обнаруживается при иммуногистохимическом исследовании. Однако такую же реакцию может дать и клетка с повышенной экспрессией нормального p53. Очевидно, что способность к делению у таких схожих при исследовании клеток будет принципиально различаться.

p63 является функциональным гомологом p53, но экспрессируется в ткани предстательной железы исключительно базальным слоем эпителия и играет, как предполагается, важную роль в его формировании. При РПЖ экспрессия p63 значительно снижается, что выявляется при иммуногистохимическом исследовании. Таким образом, p63 используется при составлении так называемых коктейлей из антител в качестве отрицательного теста в сочетании с такими «положительными» маркерами, как, например, альфа-метилацил-КоА-рацемеза [29, 30].

Белки p21cip1 и p27kip1 также являются опухолевыми супрессорами и ингибируют все типы циклин-зависимой киназы (cyclin dependent kinase — CDK), препятствуя вступлению клетки в очередную фазу цикла деления. Мутации генов, кодирующих p21 (CDKN1A) и p27 (CDKN1B), встречаются при раке предстательной железы достаточно часто и коррелируют с плохим прогнозом заболевания. Утрата последовательностей ДНК в участках, кодирующих CDKN1A/CDKN1B, наблюдается в 23% случаев локализованного рака простаты, в 30% — при поражении регионарных лимфоузлов и в 47% — при метастатиче-

ском раке [31]. Иммуногистохимическая экспрессия p21/p27 коррелирует с длительностью безрецидивного течения, выживаемостью, степенью местной инвазии, поражением регионарных лимфоузлов [32, 33].

Ретинобластома (Rb). pRb является первым изученным супрессором опухолевого роста. Структурно он относится к фосфопротеинам и играет важную роль в регуляции клеточного цикла, являясь своеобразным «стоп-краном» при переходе из G1- в S-фазу цикла. Его функция тесно связана с семейством регуляторов транскрипции E2F. Дефосфорилированная форма pRb связывает (или, возможно, разрушает) E2F, активирующие транскрипцию целого ряда генов, ответственных за клеточный рост и пролиферацию. Утрата гетерозиготности локуса Rb наблюдается более чем в 60% случаев РПЖ, однако в опытах на трансгенных мышах было показано, что дезактивация pRb способна вызвать лишь клеточную пролиферацию, но не неоплазию [35, 36].

Теломераза. Подавляющее большинство клеток человека имеют запрограммированное количество делений, после совершения которых они подвергаются апоптозу либо переходят в G0-фазу клеточного цикла. «Счетчиком» клеточных делений считаются теломеры — концевые участки хромосом, содержащие повторяющиеся короткие нуклеотидные участки (TTAGGG) [36]. С каждым делением клетки происходит укорочение теломеров. Однако теломеры могут и достраиваться посредством рибонуклеопротеина теломеразы. Теломеразная активность особенно выражена у одноклеточных микроорганизмов, в значительно меньшей степени — в стволовых клетках и отсутствует в большинстве остальных соматических клеток, в том числе в здоровой предстательной железе и при ее доброкачественной гиперплазии. Подобно стволовым, клетки рака простаты также демонстрируют повышенную активность теломеразы [37–40]. Существует корреляция между этим показателем, степенью дифференцировки аденокарциномы по шкале Глисона и местной агрессивностью опухоли [41]. В настоящее время активно изучается возможность создания ингибиторов теломеразы в целях терапии РПЖ.

DD3/PCA3. Повышенная экспрессия данного гена при РПЖ была впервые описана в 1999 г. По всей видимости, он относится к недавно открытой группе генов (H19, Xist, his-1, BORG и др.), конечным продуктом экспрессии которых является не белок, а РНК. Предполагается, что эти гены влияют на развитие и дифференцировку тканей, однако функция DD3/PCA3 точно не установлена. Экспрессия гена в ткани аденокарциномы простаты превышает таковую в норме и при других патологиях в 34 раза и является высокоспецифичным показателем (только в почечной ткани отмечается незначительная экспрессия DD3/PCA3). К сегодняшнему дню разработан метод

оценки экспрессии DD3/PCSA3 в моче. Его чувствительность составляет 82%, специфичность — 76%, прогностическая значимость отрицательного и положительного результатов — 67 и 87% (соответствующие показатели для ПСА — 98, 5, 40 и 83%) [42–44].

Ki-67 (MIB-1) и PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток). Ki-67 и PCNA выявляются при иммуногистохимическом исследовании в ядре в любую активную фазу клеточного цикла (G1, S, G2, M), но отсутствуют в фазу G0, что позволяет использовать их в качестве эффективных маркеров клеточной пролиферации и определения ростовой фракции клеточной популяции. Исследования показали, что Ki-67 и PCNA позволяют с высокой точностью дифференцировать ПИН II–III степени и аденокарциному. Выявлена корреляция с показателем шкалы Глисона, стадией и уровнем ПСА, однако в отношении прогностической значимости данные противоречивы. На данный момент нет убедительных свидетельств эффективности применения Ki-67 и PCNA для оценки риска развития местной инвазии, метастазирования или биохимического рецидива после радикальной простатэктомии. Для их выявления потребуются дополнительные исследования [45–51].

CD44. Механизмы, лежащие в основе формирования костных метастазов РПЖ, до сих пор мало изучены. Предполагается, что для проникновения через эндотелий сосудов костного мозга клетки аденокарциномы используют те же механизмы, что и лимфоциты и циркулирующие прогениторные клетки. Одним из необходимых условий адгезии к эндотелию и экстравазации является наличие на поверхности клетки рецептора CD44. Экспрессия CD44 выявляется в 77,8% случаев аденокарциномы предстательной железы и коррелирует с частотой метастазирования [52, 53].

КА11/CD82. Большинство индукторов апоптоза (фактор некроза опухолей, церамид, интерферон и др.) функционально активны только в условиях достаточного снабжения кислородом клетки, на которую они воздействуют. Это объясняется тем, что активные формы кислорода, необходимые для реализации апоптоза, поставляются из дыхательной цепи. При формировании микрометастазов на этапе, предшествующем васкуляризации, опухолевые клетки находятся в состоянии гипоксии, вследствие чего вышеупомянутые механизмы оказываются малоэффективны.

КА11/CD82 представляет собой мембранный гликопротеин (266 а.а.) и способен индуцировать апоптоз в условиях гипоксии. Утрата экспрессии КА11/CD82 ведет к повышению риска развития метастазов РПЖ. Имеются также данные о наличии обратной связи между экспрессией КА11/CD82 и местной агрессивностью опухоли [54–57].

Специфические опухолевые маркеры

Метастазассоциированный протеин (MTA1).

MTA1 был впервые описан при изучении экспрессии генов аденокарциномы молочной железы в 1994 г. Функция его точно не установлена, но предполагается, что он играет определенную роль в активизации транскрипции ДНК. Исследования показали, что экспрессия MTA1 при метастатической форме рака значительно превышает таковую при локализованных формах. Как маркер РПЖ рассматривается с 2004 г., характер экспрессии соответствует таковому при раке молочной железы. Однако следует отметить тот парадоксальный факт, что высокий уровень MTA1 соответствует низкому проценту рецидивов после радикальной простатэктомии [58].

Человеческий калликреин 2 (hK2). Калликреины — подгруппа семейства сериновых протеаз, в которую входит и ПСА (hK3). Физиологические функции hK2 в целом соответствуют таковым ПСА, однако есть и некоторые различия. В частности, hK2 способен расщеплять белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста, что, как предполагается, благоприятствует развитию опухоли. Определение уровня hK2 в сочетании с ПСА может иметь определенное диагностическое значение. Так, в группе пациентов со стадией pT3a уровень hK2 в 1,5 раза выше, чем в группе с pT2a-b при одинаковых средних уровнях ПСА. Таким образом, определение повышенного уровня hK2 позволило бы сразу ориентировать диагностику на поиск экстрапростатического роста. Кроме того, предлагается использовать соотношение hK2/ПСА для дифференцировки доброкачественной гиперплазии и рака, так как при последнем соотношение повышается. До сих пор не получены убедительные данные о прогностической значимости hK2 в отношении биохимического рецидива после радикальной простатэктомии, однако в целом данный маркер позволяет повысить специфичность анализа на ПСА, особенно при результатах в пределах «серой» шкалы [59–63].

Дипептидилпептидаза IV (DP-IV). DP-IV является мембранным гликопротеидом, функционально относится к сериноподобным экзопептидазам и секретируется эпителием в основном периферической зоны предстательной железы. Среди ее функций — регуляция обмена экстрацеллюлярного матрикса, а также метаболизма биоактивных пептидов, цитокинов и факторов роста. Локальное повышение активности DP-IV отмечается при РПЖ, а также в зонах гиперплазии, прилегающих к узлам аденокарциномы [64, 65].

Альфа-метилалил-КоА-рацемеза (AMACR) рассматривается как онкомаркер с 2000 г., когда при помощи метода ДНК-микроматриц впервые было выявлено повышение ее экспрессии при РПЖ [67]. Функционально рацемеза относится к ферментам (382 а.а.), катализирующим переход ветвящихся

жирных кислот из R- в S-стереоизомеры и затем подвергающихся действию пероксисомных оксидаз, что, в свою очередь, усиливает свободнорадикальные процессы в клетке и повреждение ДНК. По-видимому, это объясняет повышенный риск РПЖ при высоком уровне поступления разветвленных жирных кислот с пищей (например, с молочными продуктами или говядиной) [68]. Выявление АМАСР в физиологических жидкостях организма имеет существенные ограничения из-за невысокой специфичности, так как этот маркер экспрессируется злокачественными новообразованиями некоторых других локализаций (например, молочной или поджелудочной железы). В то же время он высокоэффективен при иммуногистохимическом исследовании и позволяет дифференцировать рак от других процессов, более точно определить стадию заболевания, в том числе и на биопсийном материале [69–71].

Специфические опухолевые маркеры, участвующие в патогенезе опухоли

Тимозин β-15. Как известно, метастазирование при РПЖ наблюдается поздно и сопутствует уже местно-распространенному процессу. Однако свойства, которые обеспечивают в дальнейшем диссеминацию раковых клеток, закладываются на начальных этапах опухолевой прогрессии. Ключевым среди них является способность опухолевой клетки к передвижению, осуществляющаяся через каскад биохимических реакций, направленных на полимеризацию/деполимеризацию актина. Для обеспечения однонаправленного роста фибриллярного актина (F-актина) концентрация мономера (G-актина) на его (-)-конце должна быть ниже, чем на противоположном, полимеризующемся участке, что реализуется путем связывания мономеров со специальным белком – тимозином β-15, высокоспецифичным для аденокарциномы предстательной железы [72]. Как недавно показали L.M. Hutchinsohn и соавт. [73], повышенная экспрессия тимозина β-15 коррелиру-

ет с частотой метастазирования и позволяет судить об агрессивности опухоли.

Заключение

На протяжении последних 10 лет открыто значительное количество рецепторов, ферментов, структурных белков, которые полноправно могут считаться маркерами РПЖ. Для одних доказана важная роль в патогенезе опухоли, для других – высокая органоспецифичность. В десятках публикаций показана диагностическая и прогностическая эффективность того или иного маркера, однако ни один из них до сих пор не используется в широкой клинической практике. По всей видимости, это можно объяснить отсутствием комплексного подхода к маркерной диагностике рака. Общеизвестно, что развитие злокачественной опухоли – процесс мультифакторный, сопряженный с нарушением или перестройкой большей части внутриклеточных механизмов. В связи с этим составить представление о течении процесса лишь по одному маркеру практически невозможно. Так, например, показано, что экспрессия мембранного индуктора апоптоза KAI1/CD82 снижена при склонности опухоли к метастазированию, однако та же самая картина может наблюдаться и при утрате вторичного мессенджера, отвечающего за передачу сигнала от KAI1/CD82. При этом экспрессия рецептора может даже превышать нормальную.

По нашему мнению, приоритетной задачей в настоящее время является не разработка способов применения каждого маркера в отдельности, а создание набора из доступных онкомаркеров, способного достаточно подробно охарактеризовать опухоль. Воссоздание биомаркерного, а следовательно, биохимического и, возможно, патогенетического «портрета» опухоли позволит не только достоверно выявить само заболевание и провести дифференциальную диагностику, но и спрогнозировать дальнейшее его течение.

Литература

1. Gutman A.B., Gutman E.B. An Aacid A phosphate occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest* 1938;17:473–8.
2. Ablin R.J. Prostate-specific antigen: A prognostic indicator of prostate pathophysiology. <http://www.oncolink.upenn.edu/disease/prostate/Ablin.html>, pp. 1.10 (10/29/96 5:10 PM)
3. Ablin R.J., Soanes W.A., Bronson P., Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 1970; 22: 573–4.
4. Hara M., Inorre T., Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jap. J Legal Med* 1971;25:322–4.
5. Graves H.C., Sensabaugh G.F., Blake E.T. Postcoital detection of a male-specific semen protein. Application to the investigation of rape. *N Engl J Med* 1985; 312(6): 338–43.
6. Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P., Chu T.M. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17: 159–63.
7. Huber P.R., Schnell Y., Hering F., Rutishauser G. Prostate specific antigen. Experimental and clinical observations. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1987;104:33–9.
8. Potosky A.L., Miller B.A., Albertsen P.C. et al. The role of detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995;273:548–52.
9. Holmberg L., Bill-Axelsson A., Helgesen F. et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:781–9.
10. Oesterling J.E. Prostate-specific antigen and diagnosing early malignancies of the prostate. *J Cell Biochem Suppl* 1992;16H:31–43.
11. Partin A.W., Criley S.R., Subong E.N. et al. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol* 1996;155(4):1336–9.
12. Gilbert S.M., Cavallo C.B., Kahane H.,

- Lowe F.C. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65(3):549–53.
13. Saraiya M., Kottiri B.J., Leadbetter S. et al. Total and percent free prostate-specific antigen levels among U.S. men, 2001–2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2178–82.
14. Welch H.G., Schwartz L.M., Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(15):1132–7.
15. Johansson J.E., Andren O., Andersson S.O. et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291(22):2713–9.
16. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М. 2001.
17. Twyman R. M. Principles of proteomics. BIOS Scientific Publishers, New York 2004;1:25–7.
18. Umbas R., Isaacs W.B., Bringuier P.P. et al. Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 3929–33.
19. Umbas R., Schalken J.A., Aalders T.W. et al. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992;52:5104–9.
20. Ross J.S., Figge H.L., Bui H.X. et al. E-cadherin expression in prostatic carcinoma biopsies: correlation with tumor grade, DNA content, pathologic stage, and clinical outcome. *Mod Pathol* 1994;7:835–41.
21. Jaggi M., Rao P.S., Smith D.J. et al. E-cadherin phosphorylation by protein kinase D1/protein kinase C μ is associated with altered cellular aggregation and motility in prostate cancer. *Cancer Res* 2005;65(2):483–92.
22. Rubin M.A., Mucci N.R., Figurski J. et al. E-cadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology. *Hum Pathol* 2001;32:690–7.
23. Price J.T., Bonovich M.T., Kohn E.C. Biochemistry of cancer dissemination. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1997;32:175.
24. Chambers A.F., Matrisian L.M. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(17):1260–70.
25. Morgia G., Falsaperla M., Malaponte G. et al. Matrix metalloproteinases as diagnostic (MMP-13) and prognostic (MMP-2, MMP-9) markers of prostate cancer. *Urol Res* 2005;33(1):44–50.
26. Semaan M., Jovenin N., Birembaut P. et al. Prognostic value of stromal immunolabeling by MMP-2, MT1-MMP and TIMP-2 in clinically localized prostate cancer. *Prog Urol* 2005;15(2):250–4.
27. Jiang T., Jiang H., Song X.S. et al. P53 expression and its clinical significance in prostatic carcinoma. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005;11(6):448–51, 454.
28. Grignon D.J., Caplan R., Sarkar F.H. et al. p53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:158–65.
29. Kurita T., Medina R.T., Mills A.A., Cunha G.R. Role of p63 and basal cells in the prostate. *Development* 2004;131(20):4955–64.
30. Hameed O., Sublett J., Humphrey P.A. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: a comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues. *Am J Surg Pathol* 2005;29(5):579–87.
31. Kibel A.S., Faith D.A., Bova G.S. et al. Loss of heterozygosity at 12P12–13 in primary and metastatic prostate adenocarcinoma. *J Urol* 2000;164:192–6.
32. Kuczyk M.A., Bokemeyer C., Hartmann J. et al. Predictive value of altered p27Kip1 and p21WAF/Cip1 protein expression for the clinical prognosis of patients with localized prostate cancer. *Oncol Rep* 2001;8(6):1401–7.
33. Revelos K., Petraki C., Gregorakis A. et al. p27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer. *In Vivo* 2005;19(5):911–20.
34. Shaffer D.R., Viale A., Ishiwata R. et al. Evidence for a p27 tumor suppressive function independent of its role regulating cell proliferation in the prostate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(1):210–5.
35. Maddison L.A., Sutherland B.W., Barrios R.J., Greenberg N.M. Conditional deletion of Rb causes early stage prostate cancer. *Cancer Res* 2004; 64(17):6018–25.
36. Morin G.B. The human telomerase terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. *Cell* 1991; 59:521.
37. Kim N.W., Piatyszek M.A., Prowse K.R. et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266:2011–5.
38. Broccoli D., Young J.W., de Lange T. Telomerase activity in normal and malignant hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92: 9082–6.
39. Sommerfeld H.J., Meeker A.K., Piatyszek M.A. et al. Telomerase activity: a prevalent marker of malignant human prostate tissue. *Cancer Res* 1996;56: 218–22.
40. Botchkina G.I., Kim R.H., Botchkina I.L. et al. Noninvasive detection of prostate cancer by quantitative analysis of telomerase activity. *Clin Cancer Res* 2005;11(9):3243–9.
41. Kamradt J., Drosse C., Kalkbrenner S. et al. Telomerase activity and telomerase subunit gene expression levels are not related in prostate cancer: a real-time quantification and in situ hybridization study. *Lab Invest* 2003;83: 623–33.
42. Bussemakers M.J.G., van Bokhoven A., Verhaegh G.W. et al. Isaacs DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59: 5975–9.
43. de Kok J.B., Verhaegh G.W., Roelofs R.W. et al. DD3PCA3, a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62: 2695–8.
44. Tinzi M., Marberger M., Horvath S., Chypre C. DD3PCA3 RNA analysis in urine—a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46(2):182–6, 187.
45. Rubio J., Ramos D., Lopez-Guerrero J.A. et al. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2005;48(5):745–51.
46. Rioux-Leclercq N., Leray E., Patard J.J. et al. The utility of Ki-67 expression in the differential diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2005;36(5):531–5.
47. Ojea C.A., Mosteiro C.M.J., Dominguez F.F. et al. Prognostic factors of prostate cancer: usefulness of Ki-67 expression in preoperative biopsies. *Arch Esp Urol* 2004;57(8):805–16.
48. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182(3):311–22.
49. Taftachi R., Ayhan A., Ekici S. et al. Proliferating-cell nuclear antigen (PCNA) as an independent prognostic marker in patients after prostatectomy: a comparison of PCNA and Ki-67. *BJU Int* 2005;95(4):650–4.
50. Mulligan J.M., Mai K.T., Parks W., Gerritzen R.G. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and MIB 1: Markers of locally advanced and biologically aggressive prostate cancer. *Can J Urol* 1997;4(3):422–5.
51. Bantis A., Giannopoulos A., Gonidi M. et al. Expression of p120, Ki-67 and PCNA as proliferation biomarkers in imprint smears of prostate carcinoma and their prognostic value. *Cytopathology* 2004;15(1):25–31.
52. Draffin J.E., McFarlane S., Hill A. et al. Waugh D44 potentiates the adherence of metastatic prostate and breast cancer cells to one marrow endothelial cells. *Cancer Res* 2004;64: 5702–11.
53. Gu H., Shang P., Zhou C. Expression of CD44v6 and E-cadherin in prostate carcinoma and metastasis of prostate carcinoma. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004; 10(1): 32–4, 38.
54. Schoenfeld N., Bauer M.K., Grimm S. The metastasis suppressor gene C33/CD82/KAI1 induces apoptosis through

reactive oxygen intermediates. *FASEB J* 2004;18(1):158–60.
 55. Gao A.C., Lou W., Dong J.T. et al. Defining regulatory elements in the human KAI1 (CD 82) metastasis suppressor gene. *Prostate* 2003;57(4):256–60.
 56. Hu W.L., Li Y.Q., He H.X. et al. KAI1/CD82 gene expression in benign prostatic hyperplasia and late-stage prostate cancer in Chinese. *Asian J Androl* 2000;2(3):221–4.
 57. Lijovic M., Somers G., Frauman A.G. KAI1/CD82 protein expression in primary prostate cancer and in BPH associated with cancer. *Cancer Detect Prev* 2002; 26(1):69–77.
 58. Hofer M.D., Kuefer R., Varambally S. et al. The role of metastasis-associated protein 1 in prostate cancer progression. *Cancer Res* 2004;64, 825–9.
 59. Cloutier S.M., Chagas J.R., Mach J.-P. et al. Substrate specificity of human kallikrein 2 (hK2) as determined by phage display technology. *Eur J Biochem.* 2002; 269, 2747–54.
 60. Diamandis E.P., Yousef G.M. Human tissue kallikreins: A family of new cancer biomarkers. *Clin Chem* 2002;48 (8): 1198–205.
 61. Haese A., Graefen M., Steuber T. et al. Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally-advanced prostate

cancer in total PSA-levels below 10 ng/ml. *Prostate* 2001;49(2):101–9.
 62. Lintula S., Stenman J., Bjartell A. et al. Relative concentrations of hK2/PSA mRNA in benign and malignant prostatic tissue. *Prostate* 2005;63(4):324–9.
 63. Steuber T., Vickers A.J., Haese A. et al. Risk assessment for biochemical recurrence prior to radical prostatectomy: Significant enhancement contributed by human glandular kallikrein 2 (hK2) and free prostate specific antigen (PSA) in men with moderate PSA-elevation in serum. *Int J Cancer* 2006;118(5):1234–40.
 64. Wilson M.J., Haller R., Li S.Y. et al. Elevation of dipeptidylpeptidase iv activities in the prostate peripheral zone and prostatic secretions of men with prostate cancer: possible prostate cancer disease marker. *J Urol* 2005;174(3):1124–8.
 65. Wilson M.J., Ruhland A.R., Quast B.J. et al. Dipeptidylpeptidase IV activities are elevated in prostate cancers and adjacent benign hyperplastic glands. *J Androl* 2000;21(2):220–6.
 66. Xu J., Stolk J.A., Zhang X. et al. Identification of differentially expressed genes in human prostate cancer using subtraction and microarray. *Cancer Res* 2000; 60:1677–82.
 67. Giovannucci E., Rimm E.B., Colditz G.A. et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer*

Inst 1993;85:1571–9.
 68. Evans A.J. Alpha-methylacyl CoA race-mase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies. *J Clin Pathol* 2003;56:892–7.
 69. Nassar A., Amin M.B., Sexton D.G., Cohen C. Utility of alpha-methylacyl coenzyme A racemase (p504s antibody) as a diagnostic immunohistochemical marker for cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13(3):252–5.
 70. Rubin M.A., Bismar T.A., Andren O. et al. Decreased alpha-methylacyl CoA race-mase expression in localized prostate cancer is associated with an increased rate of biochemical recurrence and cancer-specific death. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(6):1424–32.
 71. Jiang Z., Li C., Fischer A. et al. Using an AMACR (P504S)/34betaE12/p63 cocktail for the detection of small focal prostate carcinoma in needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2005;123(2):231–6.
 72. Chakravatri A., Zehr E.M., Zietman A.L. et al. Thymosin beta-15 predicts for distant failure in patients with clinically localized prostate cancer—results from a pilot study. *Urology* 2000;55(5):635–8.
 73. Hutchinson L.M., Chang E.L., Becker C.M. et al. Use of thymosin beta15 as a urinary biomarker in human prostate cancer. *Prostate* 2005;64(2):116–27.

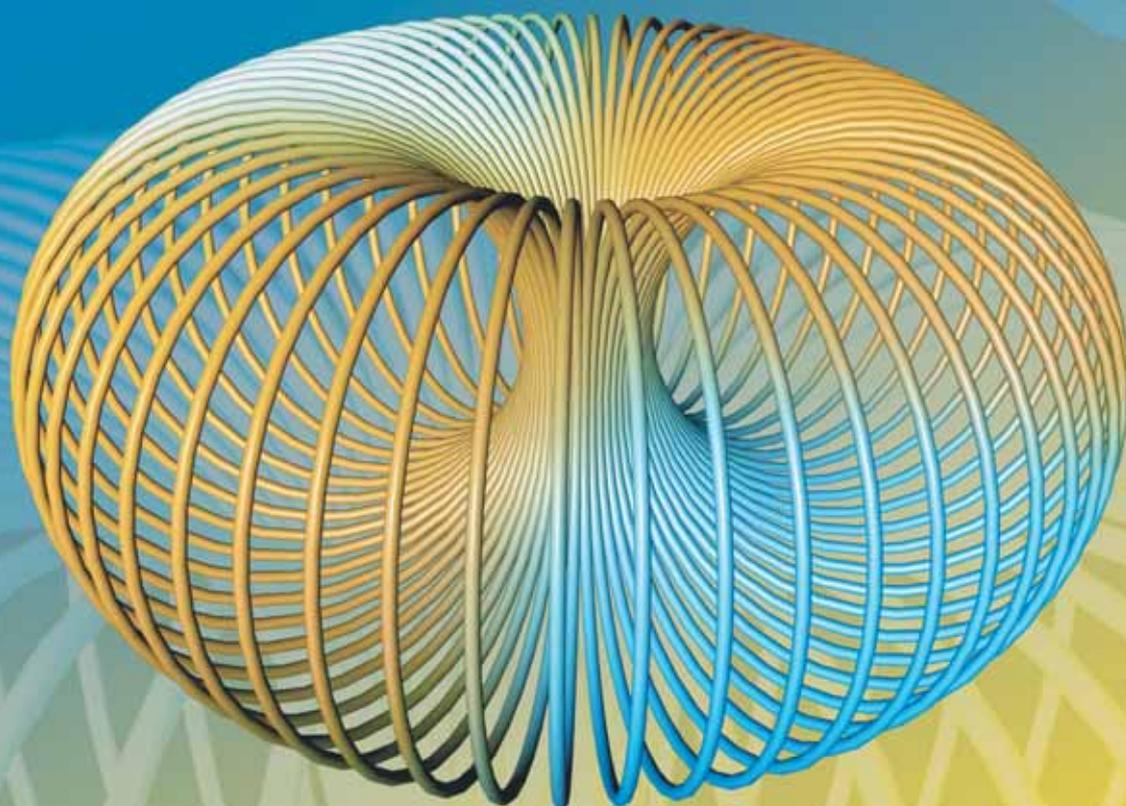
Чтобы получать наш журнал бесплатно, вы должны заполнить анкету и выслать ее по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, а/я 35. Проф. Б.П.Матвееву, или по электронной почте: oncurolog@netoncology.ru, или по факсу: +7 (095) 324 96 64.

Фамилия	Имя	Отчество
Ученая степень, звание	Должность, стаж	Специализация (узкая специальность)
Лечебное учреждение, отделение, кафедра и др.	Коечный фонд	Заведующий отделением
Почтовый индекс, домашний адрес, телефон	Почтовый индекс, рабочий адрес, телефон	Руководитель учреждения должность, фамилия, имя, отчество
Электронный адрес		Дата заполнения

Бондронат®

Roche

Очевидные преимущества



Единственный бисфосфонат 3-го поколения, имеющий таблетированную форму

• **БЕЗОПАСНОСТЬ:**

Наименьшая среди бисфосфонатов частота побочных эффектов и отсутствие нефротоксичности^{1,2}

• **ЭФФЕКТИВНОСТЬ:**

Снижение риска развития тяжелых костных осложнений более, чем на 40% ($p=0.0001$)³

Снижение смертности от костных поражений на 20% ($p=0.004$)⁴

Быстрое и пролонгированное снижение интенсивности болевого синдрома и достоверное улучшение качества жизни онкологических больных

• **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:**

Равноэффективная инъекционная и таблетированная формы

¹ Dirk Henrich, Raoul Bergner et al, 2005

² Bengt Bergstrom, Mikhail Lichinitser et al, 2005

³ Kanis J., Diel LJ et al, 2003;

⁴ Body JJ, Lichinitser MR, et al, 2003; Scott M. et al, 2003

«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
Тел.: 258 2777, факс: 258 2771
<http://www.roche.ru>

Бондронат®
ибандроновая кислота

Бондронат® (Bondronat®)

Ибандроновая кислота

Химическое название: [1-Гидрокси-3-(метилпентиламино)пропилиден] бисфосфоновая кислота (в виде натриевой соли).

Препарат, подавляющий остеолиз.

Регистрационный номер 007952 (13.11.96).

Состав

Одна ампула с 1 мл концентрата для приготовления разведенного раствора для внутривенной инфузии содержит: ибандроновой кислоты 1 мг (в виде натрия моногидроибандроната 1,125 мг).

Одна таблетка содержит:

ибандроновой кислоты 50 мг.

Наполнители: натрия хлорид, уксусная кислота, натрия ацетат, вода для инъекций.

Показания

Метастатическая костная болезнь при опухолевых заболеваниях.

Гиперкальцемия при опухолевых заболеваниях (с метастазами или без).

Формула для расчета кальция, скорректированного по альбумину

Концентрация кальция в сыворотке с поправкой на альбумин (ммоль/л) равна: кальций сыворотки (ммоль/л) — [0,02 x альбумин (г/л)] + 0,8.
Для пересчета концентрации в мг/дл полученный показатель умножают на 4.

Противопоказания

Гиперчувствительность к препарату; тяжелая почечная недостаточность (креатинин сыворотки > 5 мг/дл, или 442 мкмоль/л).

Ибандронат не следует назначать детям в связи с отсутствием клинического опыта, а также при беременности и лактации.

Побочные действия

Организм в целом: чаще всего — повышение температуры тела, иногда — гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах, которые в большинстве случаев специфического лечения не требуют, эти симптомы исчезают через несколько часов или дней); гиперчувствительность к препарату.

Желудочно-кишечный тракт: отдельные случаи желудочно-кишечной непереносимости препарата.

Лабораторные изменения: часто снижение экскреции кальция почками сопровождается уменьшением концентрации фосфатов в сыворотке, не требующим терапевтического вмешательства; иногда — гипокальциемия.

Органы дыхания: прием других бифосфонатов вызывал бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, чувствительных к аспирину.

Лекарственные взаимодействия

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении бифосфонатов с аминогликозидами, поскольку препараты обоих типов уменьшают уровень кальция в сыворотке на длительное время. Следует помнить о возможности гипوماгнемии.

Срок и условия хранения

2 года. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Приготовленный раствор для инфузии стабилен в течение 24 часов при 2—8°C.

Современная гормональная терапия распространенных форм рака предстательной железы

И.Г. Русаков, А.А. Быстров, Ф.Р. Амосов

МНИОИ им. П.А. Герцена, ГКБ № 62, Московский городской онкологический диспансер

CURRENT HORMONAL THERAPY FOR DISSEMINATED PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov, A.A. Bystrov, F.R. Amosov

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, City Clinical Hospital No. 62, Moscow City Cancer Dispensary

Prostate cancer (PC) is one of the most common malignancies in males. Hormonal therapy (HT) is the method of choice in treating disseminated PC. LHRH agonists are used for therapy of disseminated and metastatic PC; a number of studies have shown the advantages of adjuvant and neoadjuvant HT for its locally advanced process over radiotherapy (RT) alone and radical prostatectomy (RPE). Diferelin (tryporelin) that has been used for over 20 years is one of the most studied LHRH agonists. The efficiency of HT with diferelin is comparable with that of bilateral orchiectomy, the quality of life being much higher in the patients receiving this drug. The efficiency of intermittent diferelin HT is shown to be the same as that of continuous HT, by considerably improving the quality of life. Diferelin may be used for evaluation of the hormonal sensitivity of a tumor and for choice of an efficient treatment policy. Comparison of diferelin with other LHRH agonists has yielded comparable results in the trend of prostate-specific antigen levels and testosterone concentrations to decrease.

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в мире регистрируется более 550 тыс. новых случаев РПЖ. На его долю в структуре онкологической заболеваемости приходится 10,2% (76,5% случаев РПЖ регистрируется в развитых странах). В структуре онкологической заболеваемости РПЖ выходит на первое место. В России заболеваемость РПЖ на 2004 г. составила 15,7 на 100 тыс. мужского населения. По величине прироста РПЖ занимает 1-е место (годовой прирост — 63,9%). По данным на 2004 г., в России локализованный РПЖ (T1–2N0M0) диагностируется в 35,5% случаев. Большинство составляют больные с местнораспространенным (T3a–T3bN0M0) процессом — 38,4%. Метастатический (N1M1) РПЖ диагностируется в 22,7% случаев. Стадия процесса не была установлена у 3,4% больных [1, 2].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и внедрение программ, направленных на активное выявление РПЖ на ранних стадиях, количество больных с запущенными формами заболевания остается высоким [1, 2].

В настоящее время основным методом лечения метастатического РПЖ является гормональная терапия. Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показали С. Huggins и соавт. еще в 1941 г. Они доказали, что как нормальные, так и злокачественные клетки предстательной железы обладают гормональной зависимостью [3].

За последующие годы изучено и внедрено в клиническую практику множество схем и методов гормонального лечения. В основе любого гормонального лечения лежит принцип устранения эндо-

генного воздействия тестостерона на клетки РПЖ путем снижения его выработки в организме больного или блокирования андрогенных рецепторов клеток опухоли. Основными видами гормональной терапии РПЖ на сегодняшний день являются хирургическая кастрация (билатеральная орхидэктомия), медикаментозная кастрация (применение агонистов лютеинизирующего гормон-релизинг-фактора — ЛГРФ-агонистов), комбинация ЛГРФ-агонистов и антиандрогенов (максимальная андрогенная блокада — МАБ), монотерапия антиандрогенами и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии первой линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности эстрогенов [4].

Хирургическая кастрация в настоящее время остается одним из наиболее признанных методов гормонального воздействия. Орхидэктомия способствует снижению уровня общего эндогенного тестостерона на 80–95%. Операция технически проста и не длительна. Тем не менее хирургическая кастрация имеет ряд серьезных недостатков, среди которых основным является необратимый характер гормонального воздействия, а также невозможность проведения интермиттирующей гормональной терапии. Как известно, до 20% впервые выявленных опухолей предстательной железы являются первично гормонорезистентными [5]. Выполнение кастрации данной группе больных не оправдано. Кроме того, учитывая возраст больных, даже столь незначительное оперативное вмешательство может стать причиной возникновения серьезных интра- и послеоперационных осложнений. Удаление яичек для большинства больных становится серьезной психологической травмой и значительно ухудшает качество жизни.

Применение аналогов ЛГРФ является альтернативой двусторонней орхидэктомии. Медикаментозная кастрация обратима, так как синтез тестостерона в ткани яичка восстанавливается через некоторое время после отмены препарата. В этой связи применение аналогов ЛГРФ оправдано с целью уточнения чувствительности опухоли к гормональному воздействию. Снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА), ослабление дизурических явлений, уменьшение объема предстательной железы после назначения аналогов ЛГРФ подтверждают гормональную чувствительность опухоли. Это способствует рациональному выбору тактики лечения. В то же время терапия ЛГРФ-агонистами может применяться в качестве самостоятельной линии гормонального воздействия или в комбинации с другими методами андрогенной депривации. Кроме того, только применение ЛГРФ-агонистов позволяет проводить интермиттирующую гормональную терапию.

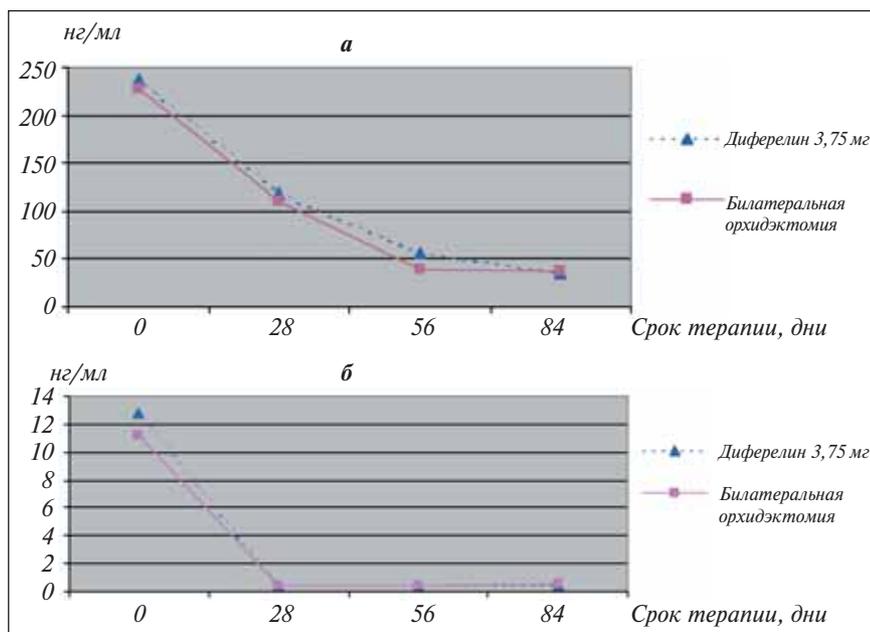
В настоящее время синтезировано 4 основных класса веществ, которые по химической структуре можно отнести к агонистам ЛГРФ: гозередин, трипторелин (диферелин), бузерелин и леупролид. Все представленные препараты схожи по своему химическому строению и дают однотипный эффект. Данные препараты просты и удобны в применении, а многочисленные рандомизированные исследования показали их одинаковую эффективность при сравнении с билатеральной орхидэктомией и терапией эстрогенами [6]. Терапия агонистами ЛГРФ, как и любое другое гормональное воздействие, может вызывать ряд побочных эффектов, однако они обратимы и прекращаются при отмене препарата. К ним относятся симптомы, возникающие как следствие андрогенной депривации (приливы, снижение либидо и потенции, гинекомастия и пр.), наблюдающиеся и при выполнении хирургической кастрации, и при терапии эстрогенами. Тем не менее терапия ЛГРФ-агонистами оправданна, а в некоторых случаях имеет ряд преимуществ по сравнению с другими видами гормонального воздействия.

ЛГРФ-агонисты вошли в клиническую практику с 1971 г., когда А. Schally и соавт. выделили и описали молекулярную структуру естественного ЛГРФ-гормона, продуцируемого гипоталамусом в организме человека, а позднее синтезировали его. После выявления структуры ЛГРФ были предприняты многочисленные попытки синтезировать сверхактивные аналоги естественного гормона для применения в малых дозах при лечении заболеваний, вызванных недостатком нативного гормона. Открытие антигонадального действия агонистов гонадотропинвысвобождающего гормона (ГнВГ) привело к появлению новых возможностей медикаментозной кастрации у больных с андрогено- или эстрогенозависимыми злокачественными опухолями.

По своей химической структуре естественный ЛГРФ представляет собой пептид, состоящий из 10 аминокислотных оснований. В организме человека секреция ЛГРФ происходит в пульсирующем режиме со средним интервалом около 90 мин. В ответ на ЛГРФ в гипофизе вырабатываются лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), которые затем выделяются в кровь. При стимуляции ЛГ клетки Лейдига в яичках продуцируют тестостерон. Синтетические аналоги ЛГРФ схожи по химической структуре с естественным гормоном, однако искусственное замещение нескольких аминокислотных остатков в молекуле протеина позволило в несколько десятков раз увеличить активность синтетических ЛГРФ-агонистов, механизм действия которых сходен с таковым природного ЛГРФ, за что они и получили свое название. Одним из наиболее изученных ЛГРФ-агонистов является диферелин (трипторелин). После первого назначения диферелина очень большое количество рецепторов к ЛГРФ оказываются занятыми препаратом, что приводит к временному повышению уровня ЛГ в крови и, как следствие, — к повышенной выработке тестостерона в яичках (эффект вспышки). Уровень ЛГ достигает пиковых значений через 2 ч, уровень тестостерона — к 7-му дню. После этого в результате постоянного взаимодействия ЛГРФ с рецепторами они постепенно исчезают с поверхности питуицитов; этот процесс называется «даун-регуляция» рецепторов. Если даже синтезируются новые рецепторы, они сразу же связываются ЛГРФ-агонистом и также исчезают. Таким образом, ЛГРФ-агонисты предотвращают появление новых рецепторов к ЛГРФ и вызывают постепенное снижение уровня ЛГ и тестостерона в крови. Уровень ЛГ начинает снижаться на 2-е сутки после инъекции. Концентрация тестостерона снижается до кастрационного уровня к 21–28-му дню. Последующие инъекции ЛГРФ не вызывают повышения уровня ЛГ или тестостерона в крови. Восстановление исходных концентраций ЛГ и тестостерона происходит не ранее чем через 50 дней после введения диферелина [7, 8].

Основным показанием к назначению ЛГРФ-агонистов является генерализованный РПЖ, однако многими исследователями показана возможность применения ЛГРФ-агонистов и при лечении местно-распространенного процесса в качестве нео- или адьювантной терапии [6, 9–15]. В настоящее время ЛГРФ-агонисты применяются не только как самостоятельные средства гормонального воздействия, но и в комбинации с другими препаратами.

Диферелин хорошо зарекомендовал себя как средство гормонального воздействия при лечении больных метастатическим и местно-распространенным РПЖ. Данный препарат производится во флаконах в виде порошка для приготовления суспензии



Изменение концентрации ПСА (а) и тестостерона (б) в сыворотке крови больных при лечении диферелином 3,75 мг и хирургической кастрации

для внутримышечного введения. В одном флаконе содержится 3,75 мг трипторелина. Диферелин является пролонгированной депо-формой и вводится 1 раз в 4 нед, что представляет дополнительное удобство для больных.

В настоящее время проведен ряд исследований, показавших, что диферелин является одним из наиболее надежных синтетических аналогов ЛГРФ, применяемых при лечении метастатического и местно-распространенного РПЖ. С апреля 2000 г. по март 2001 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и Московском городском онкологическом диспансере проведено исследование с целью сравнения эффективности ЛГРФ-агониста диферелина и хирургической кастрации. В исследование включен 61 больной с впервые выявленным распространенным РПЖ. Средний возраст больных составил 71,4 года. Всем больным выполняли УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, трансректальное УЗИ, сканирование костей и компьютерную томографию органов малого таза, определяли уровень ПСА и тестостерона. Гистологический диагноз РПЖ подтвержден у всех больных. По данным сканирования костей метастатическое поражение скелета верифицировано у 56 (83,6%) больных. По методу лечения больные были разделены на две группы таким образом, что число больных с определенной степенью дифференцировки опухоли было приблизительно одинаково в обеих группах. В 1-ю группу включено 29 больных, которым проводили медикаментозную кастрацию диферелином в дозе 3,75 мг внутри-

мышечно 1 раз в 28 дней в течение 3 мес. Для предотвращения феномена вспышки всем больных из данной группы назначали антиандрогены, которые больные получали в течение 2 нед (за 5 дней до инъекции и в течение 10 дней после). Во 2-ю группу включено 32 больных, которым выполнена хирургическая кастрация по стандартной методике. Значение ПСА на момент начала исследования у больных 1-й группы варьировало от 12,10 до 654,10 нг/мл (среднее – 236,06 нг/мл), у больных 2-й группы – от 11,40 до 545,30 нг/мл (227,03 нг/мл); уровень тестостерона составил 1,38–28,30 нг/мл (12,75 нг/мл) и 1,53–39,7 нг/мл (11,25 нг/мл) соответственно. Ни один больной не получал специфического лечения по поводу РПЖ до включения в исследова-

ние. Эффективность гормонального воздействия оценивалась в течение первых 3 мес от начала терапии. В результате исследования первичный гормонорефрактерный рак выявлен у 4 больных (по 2 в каждой группе). После гормональной терапии значения ПСА в 1-й и 2-й группах составили 1,3–120,3 нг/мл (35,6 нг/мл) и 0,5–145 нг/мл (36,7 нг/мл), уровень тестостерона – 0,1–7,4 нг/мл (0,47 нг/мл) и 0,4–8,3 нг/мл (0,53 нг/мл) соответственно. Динамика уровня ПСА и тестостерона отражена на рисунке. Частота и выраженность побочных эффектов в обеих группах не различались. Частичная регрессия и стабилизация процесса в 1-й группе больных наблюдались в 92,4% случаев, во 2-й группе – в 92,6%. Таким образом, эффективность гормональной терапии диферелином, а также ее переносимость и вероятность возникновения побочных эффектов сопоставимы с результатами билатеральной орхидэктомии.

В другое исследование, проведенное на базе нескольких урологических клиник Москвы, включено 42 больных генерализованным РПЖ [16]. Средний возраст больных 71,2 года, медиана наблюдения составила 24 мес. В исследование включены больные метастатическим РПЖ с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 12 мес и статусом по шкале Карновского не менее 70. Больные разделены на две группы. Больным 1-й группы (n=22) проводили гормональную терапию в режиме МАБ. Продолжительность первичного курса гормональной терапии составила 6 мес: диферелин вводили в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с пероральным приемом нестероидного антиандрогена,

Частота эректильной дисфункции на фоне гормональной терапии

Группа	В начале исследования			Через 24 мес		
	число больных	больные с сохраненной эректильной функцией		число больных	больные с сохраненной эректильной функцией	
		абс.	%		абс.	%
Аналог ГнРГ+нестероидный антиандроген в интермиттирующем режиме	22	11	50	14	6	42,9
Аналог ГнРГ+нестероидный антиандроген в постоянном режиме	20	9	45	12	1	0,83

после чего лечение прекращалось. Во время первичного курса уровень ПСА контролировали 1 раз в 3 мес. После прекращения лечения контроль ПСА был ежемесячным. Лечение возобновлялось при ПСА > 10 нг/мл или при увеличении ПСА более чем в 2 раза от достигнутого после первичного курса. Больным 2-й группы (n=22) проводили МАБ в постоянном режиме, дозировка препаратов не отличалась от таковой в 1-й группе. В группе интермиттирующей гормонотерапии средний уровень ПСА после первого вводного курса лечения составил 0,15 нг/мл, длительность первого перерыва в лечении – в среднем 20 нед (12–24 нед), средняя длительность второго курса – 18 нед. Второй минимум ПСА (средняя концентрация 0,15 нг/мл), требуемый для прерывания гормонального лечения, достигнут у 17 (81%) из 21 больного. У 4 отмечены признаки прогрессирования (у всех больных имелось исходно более 5 костных метастазов). Второй перерыв в лечении в среднем составил 15,5 нед. После очередного курса гормонотерапии, занявшего в среднем 21 нед, концентрации ПСА 0,15 нг/мл достигли 13 (76,4%) из 17 больных. Прогрессирование после третьего курса отмечено у 4 (23,5%) больных. Пациенты с солитарными метастазами в кости, уровнем ПСА менее 100 нг/мл до начала лечения и высокой дифференцировкой опухоли получили три и более курса лечения без признаков прогрессирования. Во 2-й группе прогрессирование заболевания отмечено у 8 (40%) больных. Для сравнительной оценки побочных эффектов изучаемых режимов приема препаратов использовали таблицу CTC NCIC. Прерывистая гормональная терапия характеризовалась лучшей переносимостью. За счет периодов, свободных от приема препаратов, было отмечено значительно меньше побочных эффектов, несмотря на то что гипогонадные симптомы после перерывов в лечении персистировали. Вероятность возникновения эректильной дисфункции на фоне интермиттирующей гормональной терапии также была значительно выше (см. таблицу). В группе прерывистой гормонотерапии не было случаев отмены препаратов из-за по-

бочного действия, в группе непрерывного приема отменить терапию потребовалось 7 больным.

При сравнении эффективности диферелина с другими ЛГРФ-агонистами получены сопоставимые результаты. Так, в работе J.M.Kuhn и соавт. [17] оценена эффективность трипторелина и леупролида при терапии местно-распространенного и метастатического РПЖ. В исследование включены 67 больных, которые были рандомизированы на две группы: больные 1-й группы (n=33) получали диферелин в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно, больные 2-й группы (n=34) – леупролид в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней подкожно. Концентрацию ПСА и тестостерона в сыворотке определяли за 24 ч до и через 72 ч после инъекции препарата. Спустя 2 мес от начала гормональной терапии концентрация тестостерона < 1 нмоль/л наблюдалась у 77% больных в группе терапии трипторелином и у 48% больных, получавших леупролид (p=0,02). После 2-й и 3-й инъекции препаратов скачка тестостерона и повышения концентрации ПСА не отмечено ни в одной из групп. В работе С.С.Аббю и соавт. [18] также проведено сравнение гормональной терапии с использованием трипторелина (n=32) и леупролида (n=36). Существенной разницы в концентрации тестостерона между группами не отмечено. Кастрационный уровень тестостерона сыворотки < 0,5 нг/мл достигнут в группе трипторелина и леупролида у 90 и 100, 97 и 100, 100 и 96% больных спустя 1, 2 и 3 мес после введения препарата соответственно. Побочные явления и субъективный эффект терапии были сопоставимы в обеих группах. С.Ф.Неупс и соавт. [19] в рандомизированном исследовании с участием 284 больных диссеминированным РПЖ сравнивали монотерапию трипторелином (3,75 мг) с терапией леупролидом (7,5 мг) внутримышечно 1 раз в 28 дней. Доля больных, у которых достигнуто снижение уровня тестостерона сыворотки крови до кастрационных значений (< 1,735 нмоль/л или < 500 нг/л) через 29 дней, в группе трипторелина была ниже, чем в группе леупролида (91,2 и 99,3% соответственно). Однако к 57-му дню процент больных с кастрационной концентрацией тестостерона в груп-

пах был одинаковым (97,7 и 97,1 соответственно). Частота среднего (98,8 и 97,3% соответственно) и кумулятивного (96,2 и 91,2% соответственно) поддержания кастрационного уровня тестостерона между 29-м и 253-м днями лечения между группами также не различалась. Концентрация ЛГ, уровень ПСА сыворотки крови, интенсивность боли в костях и качество жизни в группах были сопоставимы. Однако девятилетняя выживаемость пациентов, получавших трипторелин, была достоверно выше, чем в группе пациентов, которым назначали леупролид (97,0 и 90,5% соответственно, $p=0,033$). Переносимость обоих препаратов была удовлетворительной.

Как показал ряд исследований, применение ЛГРФ-агонистов в комбинированной терапии местно-распространенного РПЖ имеет ряд преимуществ при сравнении с использованием только лучевой терапии или радикальной простатэктомии [6, 9–15, 20–22]. Результаты исследований показали ряд преимуществ в увеличении общей, опухолево-специфической выживаемости, снижении вероятности прогрессирования заболевания и возникновения отдаленных метастазов. Дальнейшее изучение эффективности гормональной терапии с использованием ЛГРФ-агонистов является актуальной задачей.

Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что при метастатическом РПЖ эффективность диферелина сравнима с таковой хирургической кастрации. Медикаментозная кастрация диферелином может назначаться для оценки гормональной чувствительности опухоли и выбора рациональной тактики лечения больного, использование хирургической кастрации в данном случае не оправдано. Побочные эффекты при применении диферелина выражены в меньшей степени, чем после выполнения орхидэктомии. При диссеминированном РПЖ диферелин эффективен в монорежиме как терапия первой и, в ряде случаев, второй линии; его применение обеспечивает результаты, сравнимые с таковыми при использовании других аналогов ЛГРФ, двусторонней орхидэктомии, диэтилстильбэстрола и парентеральных форм эстрогенов. Диферелин также может применяться при лечении больных местно-распространенным РПЖ в качестве адъювантной терапии после радикальной простатэктомии или лучевой терапии, однако необходимо проведение дальнейших исследований данного препарата для оценки его преимуществ и сравнения с другими ЛГРФ-агонистами.

Литература

1. Аксель Е.М. Эпидемиология рака предстательной железы. М., 2005.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.; 2003. с. 274–86.
3. Huggins C., Hoges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941; 63.
4. Bayar D.P. Studies on prostate cancer and its treatment. 1977. p. 164.
5. Daneshgari F., Crawford E.D. Endocrine therapy of advanced prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 (3 Suppl): 1089–97.
6. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991; 67(5): 502–8.
7. Labrie F., Belanger A., Dupont A. et al. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med* 1993; 16(6):475–92.
8. Teillac P., Heyns C.F., Kaisary A.V. et al. Pharmacodynamic equivalence of a decapeptyl 3-month SR formulation with the 28-day SR formulation in patients with advanced prostate cancer. *Horm Res* 2004; 62(5):252–8. Epub 2004 Oct 19.
9. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360(9327): 103–6.
10. Bolla M., Maingon P., Fournier P. et al. Indications of the association of radiotherapy and hormonal treatment in prostate cancer. *Cancer Radiother* 2005; 9(6–7): 394–8. Epub 2005 Oct 11.
11. Bolla M. Does adjuvant androgen suppression after radiotherapy for prostate cancer improve long-term outcomes? *Natl Clin Pract Urol* 2005; 2(11):536–7.
12. Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85–31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(4):937–46.
13. Messing E.M. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003; 170(5): 1955–6.
14. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5):1243–52.
15. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5):1285–90.
16. Русаков И.Г., Амосов Ф.Р., Быстров А.А. Место диферелина в лечении распространенного рака предстательной железы. *Фарматека* 2004; 18:102–7.
17. Kuhn J.M., Abourachid H., Brucher P. et al. Randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 1997; 32(4):397–403.
18. Abbou C.C., Lucas C., Leblanc V. Tolerance and clinical and biological responses during the first 6 months of treatment with 1-month sustained release LHRH agonists leuproterin and triptorelin in patients with metastatic prostate cancer. *Prog Urol* 1997; 7(6):984–95.
19. Heyns C.F., Simonin M.P., Grosurin P. et al. For the South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003; 92(3):226–31.
20. Messing E.M., Thompson I. Jr. Follow-up of conservatively managed prostate cancer: watchful waiting and primary hormonal therapy. *Urol Clin North Am* 2003; 30(4):687–702.
21. Roach M. 3rd, Lu J., Pilepich M.V. et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3):617–27.
22. Shipley W.U., Lu J.D., Pilepich M.V. et al. Effect of a short course of neoadjuvant hormonal therapy on the response to subsequent androgen suppression in prostate cancer patients with relapse after radiotherapy: a secondary analysis of the randomized protocol RTOG 86-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(5):1302–10.

Профузные кровотечения из прямой кишки и мочевого пузыря как осложнения лучевой терапии рака предстательной железы

М.С. Бардычев, В.В. Пасов, А.К. Курпешева, О.В. Терехов, Ж.М. Ниязова, Д.М. Бардычев
ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

PROFUSE BLEEDINGS FROM THE RECTUM AND BLADDER AS COMPLICATIONS OF RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER

*M.S. Bardychev, V.V. Pasov, A.K. Kurpesheva, O.V. Terekhov, Zh.M. Niyazova, D.M. Berdychev
Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk*

Among more than 300 patients with end-stage radiation-induced bladder and rectal lesions treated at different institutions of Russia, the authors observed 38 patients with severe profuse hemorrhage after megavoltage radiotherapy for localized forms of prostate cancer. The pathogenetic mechanisms of a radiation lesion and profuse bleeding from the bladder and rectum are substantiated. Effective treatments in such patients are given.

Рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) побудил к поиску более эффективных методов лечения. В частности, в последние 5–10 лет во многих учреждениях стала применяться высокодозная мегавольтная лучевая терапия с суммарной поглощенной дозой (СОД) 70 Гр и выше [1, 2]. Несмотря на выполнение всех требований концепции гарантии качества лучевой терапии, применение столь больших доз радиации приводило к развитию местных лучевых повреждений прилежащих к простате отделов мочевого пузыря и прямой кишки – лучевых циститов и лучевых ректитов [3].

В настоящем исследовании нами представлен анализ течения и лечения лучевых повреждений больных, у которых лучевая терапия локализованных форм РПЖ осложнилась тяжелыми профузными кровотечениями из прямой кишки и мочевого пузыря.

В последние 5 лет под нашим наблюдением находилось на лечении более 300 больных с лучевыми ректитами и циститами, из которых 38 больным (мужчинам в возрасте 56–80 лет), страдавшим РПЖ, наряду с другими методами лечения (гормонотерапия, хирургические вмешательства) проводилась высокодозная лучевая терапия с последующим развитием профузных

кровотечений из мочевого пузыря или прямой кишки. Больные поступали из различных регионов России. У 19 пациентов отмечались одновременно лучевые повреждения мочевого пузыря и прямой кишки, ведущим симптомом которых являлась обильная кровопотеря в виде макрогематурии или профузного кровотечения из прямой кишки с выраженной вторичной анемией: у 4 (10,5%) пациентов уровень гемоглобина составлял 28–49 г/л, у 18 (47,4%) – в пределах 50–90 г/л и у 16 (42,1%) больных – 91–100 г/л.

Лучевая терапия применялась как один из компонентов проводившегося лечения (см. таблицу 1) у 31 (81,6%) больного, а у 7 (18,4%) – как единственный метод лечения (у одного больного в сочетании с гипертермией).

Всем больным диагноз ставили на основании морфологического исследования ткани предстательной железы: у 35 (92,1%) пациентов выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки, у 3 (7,9%) – переходно-клеточный рак.

При оценке распространения злокачественной опухоли стадия T1N0M0 выявлена у 3 больных, T2N0M0 – у 7, T2N1Mx – у 5, T3NxMx – у 19, T4N1Mx – у 4.

Методы лечения РПЖ

Методика лечения	Всего	Лучевой геморрагический цистит	Лучевой геморрагический ректит
Гамма-терапия	7	2	5
Трансуретральная резекция + орхэктомия + гамма-терапия	22	12	10
Аденомэктомия + лучевая терапия	5	2	3
Тазовая лимфаденэктомия + лучевая терапия	4	3	1
Всего	38	19	19

Гамма-терапия в классическом варианте (2 Гр 5 раз в неделю) в СОД 60–70 Гр (ВДФ – 99–115, номинальная стандартная доза – НСД – 1766–1989) проводилась 12 (31,6%) больным, у 26 (68,4%) СОД составила 72–78 Гр (ВДФ=118–128, НСД=2000–2200), в том числе — динамическое фракционирование (1 Гр + 1,5 Гр с 5-часовым интервалом между фракциями) — 7 больным (18,4%) в СОД 60 Гр (ВДФ=111, НСД=1920).

Допустимые толерантные дозы для мочевого пузыря составляют 60 Гр, что соответствует 1766 ед. НСД, а для кишечника допустимая НСД равна 1582 ед. [3]. Таким образом, возникновение лучевых повреждений у данного контингента больных объясняется превышением допустимых толерантных доз.

Клиническое течение у всех больных было во многом сходным и проявлялось в первую очередь частыми позывами на мочеиспускание и дефекацию с обильной кровопотерей как при лучевых повреждениях прямой кишки, так и (особенно) при лучевом повреждении мочевого пузыря. Гематурия часто осложнялась тампонадой мочевого пузыря, что требовало соответствующих ургентных терапевтических мероприятий, установки трехпросветного катетера и постоянного отмывания сгустков крови, восстановления кровопотери (отдается предпочтение переливанию компонентов крови — плазмы крови одноименной группы, свежеприготовленной эритроцитарной массы и т.п.).

Особо следует подчеркнуть, что, несмотря на тяжелые геморрагии, снижение свертываемости крови отмечено лишь у 8 (21,0%) больных, а у других 30 (79,0%) пациентов показатели коагуляции соответствовали норме (МНО 2,0–2,5). Указанная закономерность позволяет заключить, что геморрагии при лучевых повреждениях мочевого пузыря и прямой кишки являются проявлением местной патологии коагуляционного процесса. Причиной кровотечений является не только нарушение процессов свертываемости крови, но и то, что вследствие радиационно-индуцированного фиброза на микро- и макроскопическом уровне эрозированное отверстие стенки кровеносного сосуда в области лучевого повреждения фиксировано в сетях этого фиброза, оно постоянно зияет и, следовательно, постоянно кровоточит [4, 5]. Вот почему в лечении больных с профузными кровотечениями основное внимание отводится местным терапевтическим мероприятиям — инстилляцией медикаментозных средств в мочевой пузырь и их введение в виде микроклизм при лучевых повреждениях прямой кишки. Учитывая, что ведущим симптомом лучевого повреждения мочевого пузыря и прямой кишки являются различной выраженности (I–IV степени) симптомы лучевого цистита или лучевого ректита, приоритет всегда отдается активному местному противовоспалительному гемостатическому лечению.

Больным лучевым язвенно-некротическим циститом при отсутствии тампонады проводили непрерывное (24–48 ч) орошение полости мочевого пузыря 0,02–0,05% раствором хлоргексидина. В последующем, по мере стабилизации осуществляли последовательные инстилляции 10% димексида однократно в день в течение 5–7 сут (димексид — препарат с выраженным противовоспалительным, противоотечным и фибринолитическим действием, способный, как органический растворитель, глубоко проникать в ткани, транспортируя растворенные в нем медикаменты). В последующем с интервалом 3–5 ч после инстилляции димексида инстиллировали препарат супероксиддисмутазы («Рексод», «Содерм», фирма НПО «Трис», РФ) из расчета 4 мг на 10–15 мл физиологического раствора 1 раз в сутки в течение 15–20 дней. При выраженном септическом процессе в мочевом пузыре лечение дополнялось инстилляциями 0,04% раствора гепона в течение 7–15 дней (гепон — препарат с мощным местным противовоспалительным и противовирусным действием).

Больным с профузным геморрагическим ректитом лечение проводили по той же схеме с введением препаратов в виде микроклизм в объеме 30–50 мл. Кроме того, периодически в прямую кишку вводили раствор аминокaproновой кислоты, 0,5% раствор перекиси водорода, колифоам-эмульсию. При беспокоящих болях в прямую кишку вводили 0,5% раствор новокаина 20–30 мл, ректальные свечи с адренилином и спазмолитиками.

Одновременно с интенсивным местным лечением проводили общее лечение с применением гемостатиков (диценол, витамины К и С, др.), стимулировали гемопоэз (витамин В₁₂, эритрогистимуляторы, препараты железа). Отмечен положительный терапевтический эффект от многократных внутривенных инфузий плазмы крови одноименной группы, а также (по показаниям) переливания свежей цельной крови или эритроцитарной массы, препарата Фейба Тим 4 Иммуно («Baxter») и др. Положительный эффект отмечен у всех больных после 2–3-недельного местного применения кондиционированной среды культур створковых клеток.

Оценивая эффективность результатов проводимого лечения, необходимо отметить, что из 19 больных с профузным кровотечением из мочевого пузыря 4 (21,0%) пациентам потребовались дополнительные вмешательства: у 3 больных кровотечение было остановлено после трансуретральной электрокоагуляции, а 1 больному потребовалась открытая коагуляция кровоточащей зоны стенки мочевого пузыря посредством вскрытия его полости с наложением эпицистостомы.

Пяти (26,3%) больным с профузным ректальным кровотечением дополнительно потребовалось применение местно гемостатических губок (спонгостан, тахокомб с фибриновым клеем и др.).

Продолжительность стационарного лечения больных с профузными кровотечениями после применения лучевой терапии РПЖ составляла 1,5–3 мес (в среднем 52 дня). Все больные были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, тяжелые формы лучевого повреждения мочевого пузыря или прямой кишки, осложнившиеся профузным кровотечением, следует расценивать как следствие превышения толерантности облучаемых сегментов этих органов. Целенаправленное местное и общее лечение с учетом патогенетических механизмов лучевого повреждения позволяет добиться положительных результатов и у таких сложных для реабилитации больных.

Литература

1. Lebesque J., Koper P., Slot A. et al. Acute and late GI and GU toxicity after prostate irradiation to doses of 68 Gy and 78 Gy: results of a randomized trial. *Int J Radiat Biol Phys* 2003; 57: 152.
2. Sydes M.R., Stephens R.I., Moore A.R. et al. Implementing the UK Medical Research Council (MRC) RTOI trial:

methods and practicalities of a randomized controlled trial of conformal radiotherapy in men with localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004; 72: 199–211.
3. Аспекты клинической дозиметрии, 2000.
4. Бардычев М.С., Терехов О.В. Лучевые циститы и их лечение с применением

гепона – иммуномодулятора с противовоспалительной активностью. *Фарматека* 2004; 12: 65–8.
5. Kaneda T., Akita S., Usami Y. et al. Clinical radio-protective anti-inflammatory effects by superoxide dismutase. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1984, 19: 811–9.

Эффективность повторных курсов системной лучевой терапии (⁸⁹SrCl₂) при метастатическом раке предстательной железы

Е.Н. Киселев, Л.И. Корытова, М.И. Карелин

ФГУ Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

EFFICIENCY OF REFRESHER COURSES OF SYSTEMIC (⁸⁹SrCl₂) RADIOTHERAPY FOR METASTATIC PROSTATE CANCER

Ye.N. Kiselev, L.I. Korytova, M.I. Karelin

Central Research Institute of Radiology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Saint Petersburg

For patients with metastatic prostate cancer, palliative treatment is largely based on relief of skeletal pain. To evaluate a palliative effect and to reveal the positive and negative effects of a refresher course of systemic radiotherapy with strontium-89 chloride (⁸⁹SrCl₂), the authors assessed the results of comprehensive examination and the parameters of life quality in patients with metastatic prostate cancer who had taken 2–3 courses of systemic (⁸⁹SrCl₂) radiotherapy.

Материал и методы

Работа основана на результатах комплексного клинического, лабораторного и лучевого обследования 172 больных, получавших лечение в клинике ФГУ ЦНИРРИ МЗ и СР РФ в период с 1999 г. по 2003 г. по поводу рака предстательной железы (РПЖ) IV стадии.

Все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 58 человек, получивших комбинированное лечение с включением 2 курсов системной лучевой терапии (СЛТ), и 14 пациентов, получивших 3 курса СЛТ хлоридом стронция-89 («Медрадиофармпрепарат», Россия) или препаратом метастрон («Amersham International», Великобритания). Контрольная группа состояла из 100 человек после однократной СЛТ ⁸⁹SrCl₂.

Средний возраст больных составлял 64 года (47–84 года), первичный диагноз – РПЖ T2N0–XМ1.

Все пациенты подвергались общему клиническому обследованию до лечения, через 3, 6 и 9 мес после него. Обследование включало сбор анамнеза, исследование объективного статуса, а также общепринятые лабораторные и инструментальные исследования. Для оценки болевого синдрома и определения степени ограничения подвижности у пациентов применялись рекомендованные ВОЗ шкалы – вербальных оценок (ШВО), регистрации болей (ШРБ), общей активности пациента (ШОАП).

При статистической обработке рассчитывали средние арифметические величины, среднеквадратичную ошибку среднего арифметического, асимметрию и эксцесс. Распределение считали близким к нормальному, если среднее арифметическое выборки было близким к своему значению и медиане, а абсолютные значения эксцесса и асимметрии по модулю не превыша-

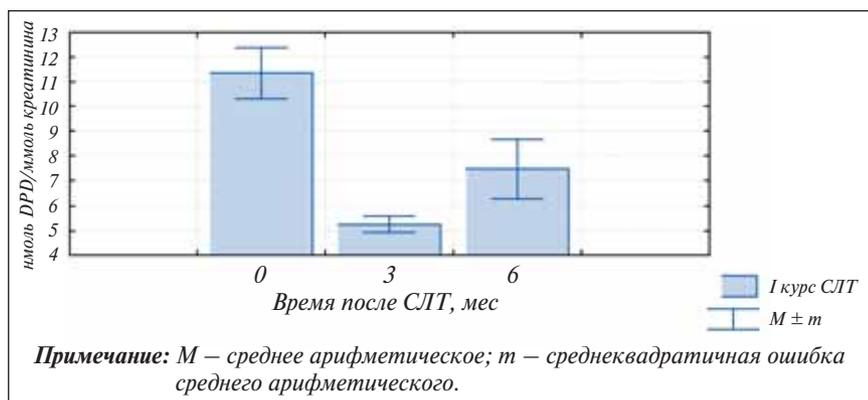


Рис. 1. Динамика уровня пирилинкса-Д после 1-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂

ли 2,0. Статистическая гипотеза считалась достоверной при уровне значимости $p < 0,05$.

Оценка значимости различий средних значений показателя осуществлялась с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок, а также непараметрического U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни для независимых выборок. Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартных программ статистического анализа.

Результаты и обсуждение

Сравнение клинико-лабораторных показателей в контрольной и основной группах до 1, 2 и 3-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂ выявило лейко- и тромбоцитопению до 2-го и 3-го курса, связанную с гематологической токсичностью ⁸⁹SrCl₂ после предыдущих введений. Показатели эритроцитов и гемоглобина в основной и контрольной группах оставались в пределах нормы ($p > 0,05$). Через 3 мес после 1, 2 и 3-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂ не определялось различия показателей периферической крови ($p > 0,05$). Через 6 мес после 3-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂ наблюдалось снижение количества эритроцитов ($2,99 \pm 0,15 \times 10^{12}/л$) и гемоглобина ($95,00 \pm 6,33 г/л$) по сравнению с исходными данными. Количество лейкоцитов и тромбоцитов через 6 мес после СЛТ ⁸⁹SrCl₂ достоверно не различалось ($p > 0,05$). Через 9 мес после 3-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂ определялись достоверная тромбоцитопения ($96,70 \pm 24,67 \times 10^9/л$), эритропения ($2,42 \pm 0,18 \times 10^{12}/л$) и снижение уровня гемоглобина ($84,00 \pm 8,53 г/л$) по сравнению с предыдущими сроками наблюдения. Содержание лейкоцитов через 9 мес после СЛТ ⁸⁹SrCl₂ достоверно не различалось ($p > 0,05$).

Для оценки степени гематологической токсичности в контрольной и основной группах были использованы рекомендации ВОЗ по стадированию острых и подострых проявлений токсичности (1979).

При сравнении степени гематологической токсичности через 3 и 6 мес после 1-го и 2-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂ выявлялись более длительная лейкопения и

тромбоцитопения после 2-го введения ⁸⁹SrCl₂ (6 мес).

В контрольной и основной группах до 1, 2 и 3-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂ было выявлено увеличение уровня простатической фосфатазы (ПФ), общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и пирилинкса-Д. В основной группе после 2-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂ во всех точках исследования наблюдалось повышение уровня общей ЩФ и ПФ. Уровень кальция, ионизированного кальция и фосфора после 1-го и 2-го введения ⁸⁹SrCl₂ оставался в пределах стандартных норм.

После 2-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂ определялась достоверность различия ПФ через 6 ($4,97 \pm 1,17 Ед/л$) и 9 мес ($11,93 \pm 6,90 Ед/л$) после лечения, что было обусловлено увеличением ее уровня ($p < 0,05$). Уровень общей ЩФ до и после СЛТ ⁸⁹SrCl₂ не изменился ($p > 0,05$). При оценке показателей фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани после 1-го и 2-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂ определялось различие уровней ПФ и общей ЩФ через 6 мес после лечения ($p < 0,05$). Показатели кальция и фосфора после лечения оставались в пределах нормы и достоверно не различались ($p > 0,05$). Сравнение активности общей ЩФ до ($970,30 \pm 285,63 Ед/л$), через 3 ($431,20 \pm 68,13 Ед/л$) и 6 мес ($550,50 \pm 217,07 Ед/л$) после 3-го курса не выявило различия ($p > 0,05$) с показателями после 1-го введения СЛТ ⁸⁹SrCl₂.

Исследование уровня пирилинкса-Д через 3 ($5,25 \pm 0,33$ нмоль DPD/ммоль креатинина) и 6 мес ($7,48 \pm 1,19$ нмоль DPD/ммоль креатинина) после 1-го курса обнаружило его достоверное понижение по сравнению с результатами до ($11,35 \pm 1,03$ нмоль DPD/ммоль креатинина; $p < 0,05$; рис. 1) проведения СЛТ ⁸⁹SrCl₂.

Наблюдалась тенденция к уменьшению активности общей ЩФ через 3 и 9 мес после 2-го курса, через 3 и 6 мес после 1-го и 3-го курса и увеличению через 6 мес после 2-го курса и 9 мес после 1-го и 3-го курса ($p > 0,05$).

Остеосцинтиграфия была выполнена 98 (98%) пациентам контрольной группы, 52 (52%) больным до 2-го курса и 11 (11%) до 3-го введения ⁸⁹SrCl₂. Диагноз метастатического поражения скелета был поставлен у 94 (94%) пациентов.

После 2-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂ выявлены достоверные различия в максимальном накоплении радиофармпрепарата (РФП) через 6 мес ($p < 0,05$), прослеживалась тенденция к уменьшению количества скинтиграфических очагов гиперфиксации через 3 мес ($10,30 \pm 1,78$) и увеличению через 6 ($15,70 \pm 2,68$) и 9 мес ($15,90 \pm 5,58$; $p > 0,05$). После 3-го курса СЛТ ⁸⁹SrCl₂ наблюдалась тенденция к уменьшению количества скин-

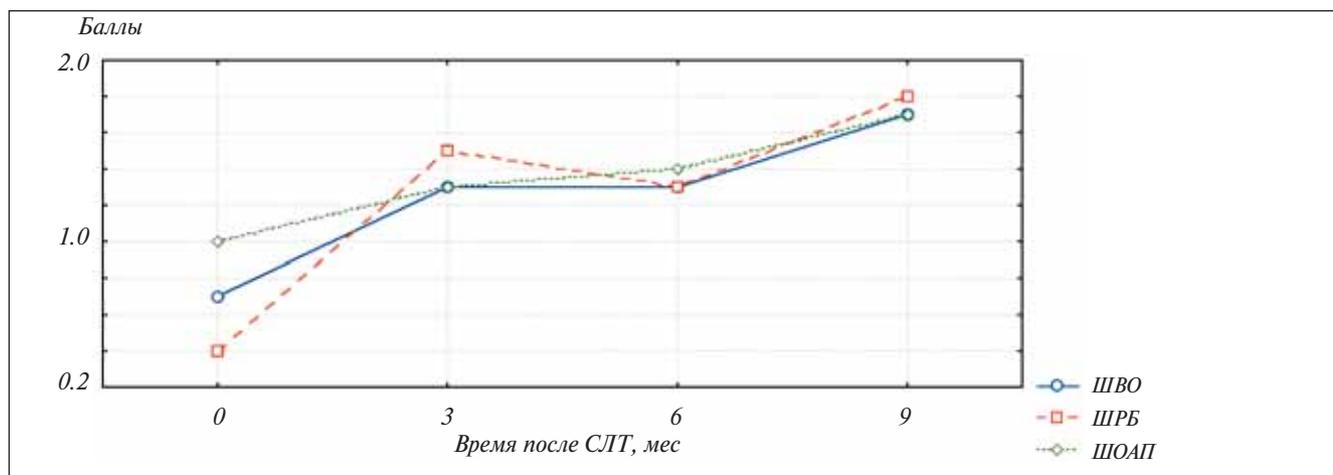


Рис. 2. Динамика ШВО, ШРБ, ШОАП после 2-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$

тиграфических очагов гиперфиксации через 3 ($15,20 \pm 3,67$), 6 ($13,30 \pm 5,27$) и 9 мес ($9,70 \pm 1,73$), увеличению уровня максимального и минимального накопления РФП через 3 мес и уменьшению через 6 и 9 мес после лечения ($p > 0,05$).

Сравнение количества остеосцинтиграфических очагов гиперфиксации после 1, 2 и 3-го курса не выявило различия ($p > 0,05$) во всех точках исследования, за исключением показателя через 9 мес ($9,70 \pm 1,73$) после 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$. Наблюдалась тенденция к их уменьшению через 3 мес после 2-го курса, через 6 и 9 мес после 1-го и 3-го введения ($p > 0,05$). Через 6 мес после 2-го введения и 9 мес после 1-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ определялась тенденция к увеличению количества остеосцинтиграфических очагов гиперфиксации.

У больных РПЖ IV стадии в контрольной группе до лечения при сравнении с основной группой определялось достоверное увеличение показателей ШВО, ШРБ и ШОАП ($p < 0,05$).

Сопоставление показателей ШВО, ШРБ и ШОАП в основной группе после 2-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ выявило увеличение показателей через 3 и 9 мес после введения ($p < 0,05$). Через 6 мес ($1,30 \pm 0,34$ балла) определялись тенденция к уменьшению показателей ШРБ ($p < 0,5$), а также отсутствие изменений ШВО ($1,30 \pm 0,29$ балла; $p > 0,05$) и увеличение ШОАП ($1,40 \pm 0,16$ балла; $p > 0,05$; рис. 2).

В основной группе через 3 мес после 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ наблюдалось достоверное увеличение показателей ШРБ и ШОАП ($p < 0,05$), а также недостоверное – ШВО ($p > 0,05$). Через 6 мес определялась тенденция к уменьшению показателей ШВО ($1,00 \pm 0,18$ балла), ШРБ ($0,90 \pm 0,33$ балла) и ШОАП ($1,40 \pm 0,30$ балл; $p > 0,05$).

Сравнение показателей ШРБ и ШОАП в контрольной и основной группах после СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ выявило достоверное увеличение ШРБ через 3 мес после введения $^{89}\text{SrCl}_2$ и ШОАП через 9 мес после 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ ($p < 0,05$). Во всех остальных точках исследования

различия показателей ШВО, ШРБ и ШОАП не выявлено ($p > 0,05$).

Средняя продолжительность жизни в контрольной и основной группах после СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ составляла от $24,73 \pm 1,78$ до $30,13 \pm 4,71$ мес. Средняя продолжительность жизни у больных контрольной и основной групп после 1, 2 и 3-го курса СЛТ достоверно не различалась ($p > 0,05$).

Таким образом, повторные курсы СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ являются малоэффективным профилактическим способом воздействия на качество жизни при метастазах РПЖ, так как определяется увеличение болевого синдрома ($1,30 \pm 0,23$ балла), потребности в анальгетиках ($1,50 \pm 0,40$ балла) и степени ограничения подвижности ($1,30 \pm 0,18$ балла) через 3 мес после лечения. Динамика показателей кальция, ионизированного кальция, фосфора и ПФ как критериев, отражающих изменения костных метастазов после повторных курсов СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$, является малоинформативной. Уровень маркера костной резорбции пирилинкса-Д понижается через 3 ($5,25 \pm 0,33$, нмоль DPD/ммоль креатинина) и 6 мес ($7,48 \pm 1,19$ нмоль DPD/ммоль креатинина) после СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$, что позволяет использовать его в качестве критерия оценки изменений костных метастазов. Повторные курсы СЛТ ($^{89}\text{SrCl}_2$) рекомендуется проводить через 6–9 мес после первого введения при отсутствии эффекта от паллиативного лечения (гормонотерапия, локальная лучевая терапия, химиотерапия). Показаниями для их назначения являются: ухудшение качества жизни (болевого синдром), повышение уровня пирилинкса-Д и общей ЩФ, увеличение количества скнтиграфических очагов и уровня накопления РФП в костных метастазах. Отсутствие болевого синдрома и тромбоцитопения ($< 170 \times 10^9/\text{л}$) являются абсолютными противопоказаниями к назначению повторных курсов СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$. Проведение повторных курсов СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ не способствует увеличению средней продолжительности жизни больных ($25,89 \pm 2,25$ мес) генерализованным РПЖ.

Становление онкоурологии в Главном военном клиническом госпитале к 300-летию ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

Л.В. Шаплыгин, Д.В. Фурашов, А.С. Девятов, Д.М. Монаков

В 2005 г. исполнилось 30 лет со дня образования онкоурологического отделения Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко.

Урология выделилась в самостоятельную дисциплину только в начале XX века. В 1919 г. в госпитале была организована Высшая медицинская школа, при которой была урологическая клиника на 35 коек. Ею заведовал профессор Г.Д. Воскресенский — один из основоположников отечественной урологии. Ассистентами клиники были С.М. Нейман, В.П. Ильинский, Я.Г. Готлиб, а ординаторами — Ф.В. Введенский, А.А. Соколов, И.Ф. Шишов. После трагической гибели Г.Д. Воск-

был открыт урологический сектор, который возглавил А.Ф. Луканов. В 1936 г. урологическим сектором стал руководить Г.И. Гольдин, ставший в дальнейшем начальником первого урологического отделения госпиталя, организованного в 1943 г. На базе урологического отделения выполнялись сложные операции, в том числе при раке почки, мочевого пузыря, наружных половых органов.

Рост числа онкологических больных, а также появление новых методов диагностики и лечения опухолей привели к необходимости организации специализированного отделения для лечения пациентов с новообразованиями мочеполовых органов.

В 1975 г. было открыто первое в Вооруженных силах онкоурологическое отделение на 25 коек, начальником которого стал полковник медицинской службы Василий Андреевич Шабалин.

В 1948 г. после окончания Военно-медицинской академии Василий Андреевич был направлен на Черноморский флот, где служил вплоть до назначения ординатором урологического отделения Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко в 1961 г. В.А. Шабалин руководил онкоурологическим отделением до 1984 г.

С 1984 по 1993 г. 24-м

онкоурологическим отделением руководил полковник медицинской службы кандидат медицинских наук заслуженный врач РСФСР Владимир Григорьевич Калеко.

В 1976 г. Владимир Григорьевич назначен ординатором онкоурологического отделения Главного госпиталя. В эти годы В.Г. Калеко под руководством проф. Н.Ф. Сергиенко работает над кандидатской диссертацией, посвященной органосохраняющим операциям при опухолях почек, которая была им успешно защищена в 1988 г. Это одна из первых в нашей стране работ по данной проблеме и подвела итог многолетней работе коллектива онкоурологического отделения госпиталя.

Под руководством В.Г. Калеко и при его непосредственном участии началась разработка современных методов диагностики, сочетанного и комбинированного лечения онкоурологических боль-



Коллектив 24-го онкоурологического отделения. Фото 1976 г.

ресенского в 1922 г. клинику возглавил Р.М. Фронштейн, по инициативе которого 4 апреля 1923 г. создано Московское общество урологов. Заседания общества первоначально проходили в Главном госпитале.

Высшая медицинская школа просуществовала всего пять лет, тем не менее она сыграла огромную роль в становлении урологии в Главном госпитале.

Несмотря на закрытие в 1924 г. урологической клиники, урология в стенах госпиталя продолжала развиваться. Так, в 1929 г. впервые в нашей стране в клиническую практику были внедрены рентгенконтрастные методы исследования мочевых путей. Профессор А.А. Гусев начал применять цистоскопию, при этом он пользовался цистоскопом собственной конструкции. В те годы медицинскую помощь пациентам с заболеваниями органов мочеполовой системы оказывали хирурги, и лишь в 1934 г. на базе первого хирургического отделения Главного госпиталя

ных с применением самых передовых методик лучевой терапии, химиотерапевтического лечения, иммунотерапии.

В те же годы в онкоурологическом отделении госпиталя активно исследуются вопросы комбинированного лечения больных раком мочевого пузыря (кандидатская диссертация В.Г. Абражеева). Применение регионарной полихимиотерапии позволило использовать оперативный метод лечения у больных, ранее считавшихся неоперабельными.

В 1993 г. онкоурологическое отделение возглавил полковник медицинской службы кандидат медицинских наук заслуженный врач РФ Дмитрий Владимирович Фурашов.

Врачебная деятельность Д.В. Фурашова началась на космодроме Байконур, куда он был направлен после окончания Военно-медицинской академии. Здесь же у Дмитрия Владимировича возник интерес к урологии.

После окончания клинической ординатуры по урологии при кафедре профессора И.П. Шевцова Д.В. Фурашов был назначен старшим ординатором урологического отделения базового госпиталя Группы советских войск в Германии в г. Белиц.

С 1990 г. Дмитрий Владимирович служит в урологическом центре Главного госпиталя, пройдя путь от ординатора до начальника отделения.

Д.В. Фурашов продолжает разрабатывать вопросы органосохраняющего лечения новообразований почек. В 1997 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Органосохраняющие операции при раке почки».

Выделение онкоурологии в самостоятельное направление совпало с открытием в тот же период радиологического центра. С внедрением в работу Главного госпиталя лучевых методов лечения появилась возможность комбинированного лечения.

В настоящее время онкоурологическое отделение Главного госпиталя работает в тесном сотрудничестве с радиологическим центром и созданным в 1993 г. отделением химиотерапии. Оно использует в арсенале лечебных мероприятий большинство современных методов комбинированного и комплексного лечения.

Рост числа больных урологического профиля, развитие урологии как самостоятельной научной дисциплины, а также необходимость методического руководства военными урологами обусловили создание в 1988 г. на базе имеющихся урологических отделений совершенно нового для Вооруженных сил объединения — урологического центра на 195 коек. Огромную роль в создании урологиче-

ского центра сыграл заслуженный врач РСФСР доктор медицинских наук профессор Николай Федорович Сергиенко, который возглавлял его с 1988 по 1993 г. С 1993 г. урологический центр возглавляет доктор медицинских наук профессор заслуженный врач РФ Леонид Васильевич Шаплыгин.

Создание урологического центра способствовало развитию практически всех разделов урологии в Главном госпитале. Онкоурология остается одним из ее приоритетных направлений. Большинство операций, выполняемых в урологическом центре, — операции по поводу онкологических заболеваний.

С момента своего создания онкоурологическое отделение, одно из самых сложных и тяжелых отделений госпиталя, прочно заняло лидирующее положение не только в военной урологии, но и в стране. Отделение онкоурологии долгое время было единственным в Вооруженных силах, где оказывалась специализированная помощь одной из самых тяжелых категорий пациентов урологических стационаров — больным с онкологическими заболеваниями органов мочеполовой системы.

Большой вклад в развитие урологического центра и отделения онкоурологии внесен работавшими в разные годы врачами: В.Г. Терещенко, В.Л. Кобылянским, В.Г. Абражеевым, Б.В. Кострома, Е.П. Добровольской, Л.В. Шаплыгиным.

С большим энтузиазмом и полной отдачей своих душевных сил и профессиональных знаний в отделении работают врачи И.Ц. Скоробогатый, И.А. Анпилов, Е.В. Сметанкина, Д.М. Монаков, А.М. Клопот, Р.Е. Сегедин.

Основными направлениями развития онкоурологии в госпитале остаются разработка различных методов деривации мочи после цистэктомии, а также исследование ближайших и отдаленных результатов органосохраняющих операций при опухолях органов мочеполовой системы.

Стараниями врачей в повседневную клиническую практику вошли эндоурологические операции при раке мочевого пузыря, уретры, предстательной железы. Стали применяться расширенные операции при опухолях почек, мочевого пузыря, яичек. Внедрены такие оперативные вмешательства, как забрюшинная лимфаденэктомия, нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены, симультанные операции с одновременным удалением первичного очага и отдаленных солитарных метастазов в легкие, печень, головной мозг. Разработаны и внедрены новые модификации пластических операций по замещению удаленного мочевого пузыря, пораженного раком, изолированными сегментами кишки.

Обзор материалов III съезда Европейского общества онкоурологов (ESOU), 13–15 января 2006 г.

С 13 по 15 января 2006 г. в Брюсселе (Бельгия) проходил III съезд Европейского общества онкоурологов (ESOU), который привлек более 500 специалистов из 15 стран Восточной и Западной Европы. На конгрессе обсуждались спорные вопросы, касающиеся диагностики рака почки, предстательной железы, мочевого пузыря и яичка и лечебной тактики при этих заболеваниях.

До недавних пор «золотым стандартом» лечения локализованного почечно-клеточного рака являлась открытая радикальная нефрэктомия. Согласно данным, приведенным в докладах Н. Van Poppel и L. Klotz, появление современных методов диагностики привело к резкому увеличению частоты случайно выявленных опухолей – с 7–13% в 1970-х до 48–66% в начале 2000-х годов и миграции стадии рака почки. В настоящее время медиана диаметра впервые диагностированных новообразований данной локализации составляет 4 см. При этом 20–40% опухолей менее 3 см и 46% менее 1 см являются доброкачественными. Все это послужило толчком к бурному развитию минимально инвазивных органосохраняющих хирургических вмешательств у больных с опухолями менее 4 см в наибольшем измерении при отсутствии облигатных показаний к резекции почки.

В сообщении R. Vulliamis указывалось, что в настоящее время в мире накоплен значительный опыт выполнения резекции почки лапароскопическим методом. Отмечается достоверное преобладание частоты интраоперационных осложнений лапароскопических операций по сравнению с открытой резекцией почки (5 и 0% соответственно, $p = 0,02$). Риск развития послеоперационных осложнений между группами не различается. Можно предположить, что накопление опыта подобных операций приведет к закономерному улучшению непосредственных результатов. В группе, подвергнутой лапароскопической резекции, достоверно чаще регистрировали положительный край резекции. Однако большинство современных работ не выявило влияния наличия клеток опухоли по краю хирургического разреза почечной паренхимы на частоту рецидивов и безрецидивную выживаемость больных почечно-клеточным раком. Поэтому можно ожидать

удовлетворительных отдаленных результатов лапароскопической резекции почки.

Значительная доля случайно выявленных опухолей

почки диагностируется у больных пожилого и старческого возраста, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания. Для лечения данной категории пациентов могут использоваться современные технологии, представленные в докладах М. Brausi, P. Whelan и N. Fleschner. С целью локальной индукции некроза опухолевоизмененной почечной паренхимы предложено использование различных видов энергии – тепловой, потока ионов, высокоинтенсивной ультразвуковой волны и др. Преимуществом данных технологий является возможность применения как лапаротомного и лапароскопического, так и перкутанного доступа. Контроль процедуры осуществляется в режиме реального времени с помощью магнитно-резонансной томографии с болюсным контрастированием или ультразвукового исследования с доплерографией. После сеанса абляции за пациентами осуществляется динамическое наблюдение с оценкой объема жизнеспособной опухоли по интенсивности кровотока. При неполном эффекте возможно последовательное проведение нескольких процедур. При сомнении в наличии персистирующей опухоли выполняется пункционная биопсия. Вторым этапом после абляции возможно выполнение резекции почки (в том числе лапароскопической).

Радиочастотная абляция выполняется с помощью зонда с 9 электродами, внедряемыми в разные зоны опухоли под ультразвуковым контролем, чрескожным доступом под местной анестезией. Современные генераторы (150–200 Вт) позволяют добиться равномерного нагревания опухоли до 90–100°C и достичь объективного ответа на лечение в 95–100% наблюдений (полный эффект – 10%, стабилизация – 85–90%). При гистологическом исследовании новообразований, удаленных после радиочастотной абляции, некроз зарегистрирован в среднем в 60% (15–90%) опухолевых масс. Осложнения процедуры отмечались в 5–21% случаев и включали почечную гематому, стриктуру мочеточника, ранение ободочной кишки. Риск развития осложнений возрастал при множественных опухолях и поражении передней поверхности почки. В опубликованных сериях наблюдений при среднем сроке наблюдения 9–24 мес местных рецидивов не выявлено.

Основные механизмы воздействия, обеспечивающие гибель опухолевых клеток при криоабляции, заключаются в быстром охлаждении до температуры -35°C и ниже, поддержании низкой температуры в течение нескольких минут и медленном возвращении к нормальной температуре. Данные циклы повторяют-



ся несколько раз. Проведение криоабляции осуществляется с использованием газовой системы замораживания и оттаивания тканей. Для достижения низких температур используется сжатый аргон, имеющий температуру -80°C , для нагревания — гелий ($+70^{\circ}\text{C}$). Предварительные результаты использования криоабляции при раке почки свидетельствуют об удовлетворительной эффективности метода. В 8 сериях наблюдений, включивших 326 больных, частота сохранения персистирующей или появления рецидивной опухоли составила 4,6%. Риск развития осложнений достиг 10,6%. Отдаленная выживаемость при сроках наблюдения 8–49 мес составила 98%.

В настоящее время также активно изучаются абляция сфокусированной ультразвуковой волной высокой интенсивности (HIFU) и перкутанная лазерная термоабляция.

Закономерность динамики развития опухолевого процесса при малых случайно выявленных опухолях почки не изучена, так как большинство из них удаляют сразу после установления диагноза. Длительное наблюдение за опухолями почки менее 4 см у пациентов, имеющих противопоказания к хирургическому лечению, выявило увеличение новообразования в размерах только в 29% случаев. Средний темп прироста опухолевого объема составил $2,7 \text{ см}^3/\text{год}$, при этом исходный размер опухоли не оказывал влияния на скорость ее роста. Имеются данные о низкой частоте метастазирования малых опухолей почки. Все эти факты свидетельствуют о возможности применения тактики динамического наблюдения у отобранных больных.

На основании приведенных данных предложен алгоритм выбора лечебной тактики у больных с опухолями почки менее 4 см. При локализации новообразований в центральных отделах органа оптимальным является выполнение открытой операции. Лапароскопическая резекция почки, связанная с большими техническими трудностями для большинства хирургов, а также не позволяющая создать благоприятные условия для адекватной холодовой ишемии, может быть рекомендована при небольших экзофитных опухолях у пациентов с хорошим соматическим статусом. Больным с высоким операционно-анестезиологическим риском могут быть рекомендованы малоинвазивные аблативные методы воздействия или динамическое наблюдение.

По мнению L. Klotz, чрескожная биопсия малых опухолей может оказать существенную помощь при выборе лечебной тактики. Автор выполнил тонкоигольную биопсию 44 новообразований почечной паренхимы, при этом диагностический материал получен в 88,6% случаев, совпадение данных морфологических исследований биопсийного материала и удаленного препарата зарегистрировано в 91% наблюдений. Осложнения отмечены в 6,8% случаев.

Прогноз больных диссеминированным почечно-клеточным раком остается плохим. Большинство пациентов данной группы не достигают объективного ответа на любое лечение и погибают от прогрессирования опухолевого процесса в течение 1 года. В докладе Z. Kirkali был представлен обзор результатов протоколов European Organisation for Research and treatment of Cancer Genitourinary Group (EORTC GU) в этой области. Наиболее значимые для клинической практики результаты были получены в исследовании 30947, сравнивавшем паллиативную нефрэктомия с последующим применением интерферона- α и только терапию интерфероном- α . Данный протокол, аналогичный исследованию SWOG, а также совместный анализ этих двух протоколов продемонстрировали достоверное увеличение продолжительности жизни у оперированных больных группы хорошего прогноза по сравнению с пациентами, которым не выполнялась нефрэктомия. В исследовании 30951, включавшем 320 больных, выявлено достоверное увеличение частоты объективных ответов (с 6 до 19%) и продолжительности жизни пациентов (с 13 до 17 мес) при добавлении 13-цис-ретиноевой кислоты к терапии интерфероном- α . Новыми направлениями разработок в лечении почечно-клеточного рака в настоящее время являются: терапия антителами — Bevacizumab (антитела к VEGF), ABX-EGF и C225 (антитела к EGFR), WX-250; терапия ингибиторами тирозинкиназы EGFR (Gefitinib и Erlotinib), генная терапия (липосомальный ген интерлейкина-2, аутологичные опухолевые клетки B7-1 и Ad/p53), вакцинаотерапия (белок мутантного VHL-гена, лизат опухоли, HSPPC-96, GM-CSF, G250/CA IX), Т-клеточная иммунотерапия (цитокины (интерлейкин-2, интерферон- α), адоптивная терапия Т-инфильтрирующими лимфоцитами и аллогенная трансплантация стволовых клеток), таргетная терапия — CCI-779 (ингибитор mTOR), PS-341 (ингибитор протеасом), BAY 43-9006 (ингибитор Raf-киназы), AZD 0530 (ингибитор Src-киназы). Бурно развивающимся направлением в лечении диссеминированного рака почки является применение антиангиогенных препаратов, нарушающих рост новых сосудов в опухоли, к которым, в частности, относятся PTK787/ZK222584 и BAY-43906 (Sorafenib). EORTC GU начала исследование II фазы с ингибитором тирозинкиназы и антиангиогенным агентом PTK787. BAY-43906 (Sorafenib) является многообещающим агентом, который ингибирует ряд мишеней, значимых в развитии почечно-клеточного рака (C-raf-киназу, VEGFR-2, PDGFR- β , FLT-3, c-KIT). Escudier и соавт. в рандомизированном исследовании III фазы продемонстрировали достоверное преимущество выживаемости без признаков прогрессирования в группе, получавшей Sorafenib, по сравнению с плацебо. EORTC GU совместно с MRC иници-

ировали протокол III фазы, сравнивающий Sorafenib и плацебо у больных, подвергнутых радикальной нефрэктомии, с высоким или умеренным риском рецидива. Результаты ожидаются.

Доклад М. Кусзук был посвящен критическому анализу результатов расширенных лимфаденэктомий при раке мочевого пузыря. Частота выявления метастазов в регионарные лимфатические узлы после выполнения радикальной цистэктомии по поводу переходно-клеточного рака составляет около 25%. Риск появления регионарных метастазов достоверно зависит от категории T и составляет при pTis 1–4%, pT1 – 10–13%, pT2 – 15%, pT3a – 24%, pT3b – 43% и pT4a+b – 46%. В 30–40% случаев категория N+ представлена стадией N1. При этом метастазы локализуются только в полости таза и практически никогда не выявляются до операции. Прогноз больных, подвергнутых радикальному хирургическому вмешательству при стадии N1, удовлетворительный и практически не отличается от такового у пациентов с опухолью, ограниченной мочевым пузырем (TxN0). По мнению докладчика, получение отрицательных результатов срочного гистологического исследования удаленных тазовых лимфоузлов делает нецелесообразным проксимальное расширение границ лимфодиссекции. С другой стороны, экстрапельвикальное распространение метастазов резко ухудшает прогноз заболевания, поэтому показания к выполнению расширенной лимфаденэктомии в подбрюшных случаях становятся сомнительными.

М. Вгауси продемонстрировал технику внебрюшинной цистэктомии, разработанную в Университетской клинике г. Модена. По мнению авторов, методика позволяет значительно снизить частоту послеоперационных осложнений со стороны органов брюшной полости (спаечная кишечная непроходимость), а также уменьшить риск выполнения повторных операций по поводу несостоятельности мочевых анастомозов. В дискуссии были отмечены такие недостатки предложенного доступа, как отсутствие возможности провести адекватную ревизию органов брюшной полости, технические неудобства мобилизации тазовых лимфоузлов выше бифуркации общих подвздошных артерий, а также латеральных ножек мочевого пузыря. R. Gaston продемонстрировал методику лапароскопической цистэктомии. Этапы тазовой лимфодиссекции и собственно цистэктомия выполнялись лапароскопическим доступом. Для формирования искусственного резервуара производилась лапаротомия. Прекрасная визуализация всех анатомических образований таза и широкое использование аппарата LigaSure, принцип действия которого сходен с биполярной коагуляцией, позволяют выполнить вмешательство за период времени, аналогичный открытой операции. Дальнейшее развитие методик и получение отдален-

ных результатов в будущем позволят определить их место в онкоурологии.

Несколько докладов было посвящено простатспецифическому антигену (ПСА) и скринингу рака предстательной железы. В сообщении Р.-А. Abrahamsson были обобщены результаты шведской ветви Европейского исследования, посвященного изучению роли скрининга рака простаты. В протокол включено около 20 000 мужчин 50–64 лет, рандомизированных в соотношении 1:1 на скрининг и наблюдение до появления активных жалоб. На протяжении исследования в группе скрининга обследование проводилось 4 раза. Уровень ПСА сыворотки крови при первичном скрининге был повышен у 12% мужчин, в течение всего исследования кумулятивный риск элевации маркера составил 25%. В группе, рандомизированной на скрининг, частота выявления рака предстательной железы при первичном обследовании была равна 2,4%, после 4 циклов скрининга – 7,6%. Вероятность выявления рака предстательной железы в течение 7 лет при уровне ПСА < 4 нг/мл коррелировала с концентрацией маркера и составила 0% при уровне ПСА < 0,5 нг/мл, 0,8% – при 0,5–1 нг/мл, 4,8% – при 1–1,5 нг/мл, 12,6% – при 1,5–2 нг/мл и > 20% при уровне ПСА выше 2 нг/мл. На основании результатов проведенного исследования авторы заключают, что интервалы между циклами скрининга у мужчин с ПСА < 1,5 нг/мл могут иметь безопасную продолжительность до 3 лет, тогда как при ПСА > 1,5 нг/мл должны быть сокращены до 1 года. Соотношение свободного и общего ПСА четко коррелирует с риском обнаружения рака простаты, позволяя выделить группы высокого и низкого риска. Однако данный показатель также не дает возможности однозначно предсказать наличие заболевания.

В докладе Н. Ozen было отмечено, что уровень ПСА может не коррелировать с риском обнаружения рака предстательной железы. Так, по данным исследования по предотвращению рака простаты (Prostate Cancer Prevention Trial – PCPT, 2004), 449 (15,2%) из 2 950 мужчин с ПСА < 4 нг/мл имели рак предстательной железы. С целью повышения чувствительности и специфичности метода предложено использовать как расчетные показатели (соотношение свободного и связанного ПСА), так и определение концентрации различных дериватов ПСА в сыворотке крови (комплексный ПСА, предшественники ПСА). Соотношение свободного и связанного ПСА (f/t ПСА) ниже у мужчин, страдающих раком простаты, по сравнению с популяцией, болеющей доброкачественными заболеваниями данной локализации, и обладает большей чувствительностью, чем общий ПСА. При значениях общего ПСА 2–20 нг/мл как общий ПСА, так и соотношение f/t ПСА уступают по

специфичности комплексному ПСА (сПСА). Определение сывороточной концентрации форм предшественников ПСА (ргоПСА), а также соотношения ргоПСА и свободного ргоПСА при концентрациях общего ПСА 2–20 нг/мл обладают чувствительностью 90% и позволяют избежать 19% необоснованных биопсий простаты на этапе скрининга. Дальнейшие исследования в этой области направлены на разработку высокоспецифичного и чувствительного маркера рака предстательной железы.

Постепенно увеличивается число данных, подтверждающих значимость кинетики концентрации ПСА как индикатора биологического поведения опухоли. В докладе L. Klotz были отражены современные позиции по данному вопросу. Скорость изменения уровня ПСА (ПСА-V) у больных локализованным раком простаты является важнейшим фактором прогноза заболевания. Предоперационная ПСА-V > 2 нг/мл в год достоверно коррелирует с повышением риска поражения регионарных лимфоузлов, прорастанием капсулы простаты, низкой дифференцировкой опухоли, а также сокращением времени до рецидива и риском смерти от прогрессирования опухолевого процесса. Данный критерий может быть использован для выявления группы высокого риска, нуждающейся в проведении адьювантного лечения после радикальных методов воздействия. Время удвоения ПСА (ПСА DT) позволяет предсказать вид прогрессирования после радикальных видов лечения рака предстательной железы у больных с отрицательными результатами КТ и сканирования костей. Так, у пациентов с ПСА DT < 6–10 мес наиболее вероятно развитие отдаленных метастазов, тогда как при больших сроках ПСА DT преобладает риск появления местного рецидива. Это имеет большое значение для выбора метода лечения данной категории больных — лучевой терапии при локальной рецидивной опухоли или гормонального лечения при диссеминации процесса.

В. Djavan доложил результаты Европейского многоцентрового проспективного исследования, изучавшего риск наличия рака простаты у мужчин с уровнем ПСА 4 нг/мл и ниже. В данную серию вошли 315 человек с концентрацией ПСА 2,5–4 нг/мл, подвергнутых секстантной биопсии предстательной железы. При отрицательных результатах исследования полученного материала через 6 нед выполнялась повторная биопсия. Рак простаты выявлен у 24% мужчин при первичной и у 13% при повторной биопсии. При этом морфологические признаки опухолей (показатель Глисона, доля опухолевой ткани с показателем Глисона 4/5, объем и мультифокальность опухоли) между группами с различным уровнем ПСА не различались. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости снижения порогового значения ПСА при раке предстательной железы, а также обоснованности вы-

полнения повторных биопсий простаты при отрицательных результатах гистологического исследования первичного материала при всех значениях ПСА.

В докладе В. Tombal также цитировались результаты трех крупных скрининговых исследований (Европейское рандомизированное исследование скрининга рака простаты — European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, PCPT и Тирольский проект скрининга — Tyrol Screening Project), в которых рак предстательной железы был выявлен у 15–21% больных с уровнем ПСА < 4 нг/мл, из которых агрессивные опухоли (показатель Глисона 7 и более) были диагностированы в 6–25% наблюдений. Казалось бы, подобные показатели свидетельствуют о необходимости уменьшения порогового значения общего ПСА, однако это может привести к резкому повышению числа ненужных биопсий простаты. Таким образом, в настоящее время назрела необходимость разработки более специфичного, чем ПСА, теста, позволяющего избежать выполнения ненужных биопсий.

С другой стороны, в двух крупных исследованиях (Albertsen и соавт., Bill-Axelsson и соавт.) риск смерти от клинически локализованного рака предстательной железы без лечения в течение 10 лет составил всего 16%. Это свидетельствует об отсутствии необходимости незамедлительного специфического лечения у всех мужчин со впервые диагностированным заболеванием. Тактика динамического наблюдения при локализованном раке предстательной железы была подробно освещена в докладе L. Klotz. С целью выделения когорты больных с клинически незначимым раком простаты J. Epstein предложил следующие критерии клинически незначимого рака предстательной железы: ПСА < 0,15 нг/мл, показатель Глисона менее 7, менее 3 столбцов биопсийной ткани, содержащей рак, и 50% и менее опухолевой ткани в любом столбце. Динамическое наблюдение должно включать определение уровня ПСА каждые 3 мес, а также повторные биопсии через 1 год, а затем — каждые 3–4 года у пациентов моложе 80 лет. Показаниями к началу лечения в данной группе являются время удвоения ПСА менее 3 лет (20% больных) и увеличение показателя Глисона (5–10% пациентов). Адекватная селекция пациентов для наблюдательной тактики позволяет добиться отдаленных результатов, аналогичных радикальной простатэктомии: 9,5-летняя выживаемость в серии наблюдений L. Klotz составила 99 и 100% соответственно.

Четыре доклада были посвящены радикальным методам лечения клинически локализованного рака предстательной железы — радикальной простатэктомии, дистанционной лучевой терапии, брахитерапии и терапии высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной (HIFU). Радикальная нервосбере-

гающая простатэктомия ассоциирована с низкой частотой интра- (0,7%) и послеоперационных (3,3%) осложнений. Эректильная функция сохраняется у 80% больных, имевших потенцию до вмешательства, полное удержание мочи — у 90% пациентов через 12 мес после операции. Ряд европейских хирургов подчеркивают необходимость воздерживаться от использования любого метода коагуляции в зоне сосудисто-нервных пучков для достижения оптимальных функциональных результатов. Отмечается тенденция к возрастанию частоты использования лапароскопического доступа при выполнении радикальной простатэктомии. Появление современных методик дистанционной лучевой терапии в последние годы позволило значительно увеличить дозу облучения опухоли, снизив лучевую нагрузку на окружающие ткани, что привело к существенному улучшению результатов данного вида лечения локализованного рака предстательной железы. Проводятся исследования, направленные на определение оптимальной суммарной дозы, режима фракционирования, возможной роли гипофракционирования при проведении дистанционного облучения данной категории больных.

Брахитерапия (введение в ткань простаты радиоактивных зерен ^{125}I или ^{103}Pd) может быть рекомендована больным раком предстательной железы T2a и менее, N0M0, с ПСА < 10 нг/мл, показателем Глисона 6 и ниже и объемом простаты менее 50 мл. Полный эффект достигается у 68–92% больных и зависит от дозы облучения. В разных сериях наблюдений безрецидивная выживаемость при сроках наблюдения 24–93 мес колеблется от 63 до 97,7%. Острая задержка мочи регистрируется у 1,5–22%, лучевой ректит — у 1–21,4% пациентов. Удовлетворительное качество мочеиспускания поддерживается в 90% случаев. Эректильная функция при сроке наблюдения 6 лет сохраняется у 62–86% больных.

Принцип действия HIFU основан на механическом повреждении клеток опухоли ультразвуковой волной. HIFU при клинически локализованном раке простаты позволяет добиться полного эффекта в 63% наблюдений. Сохранение эректильной функции возможно при отсутствии опухоли в заднелатеральных отделах простаты и зарегистрировано у 36–50% больных в разных сериях наблюдений. Недержание мочи после процедуры отмечено в 7,2% случаев. Необходимо проведение рандомизированных исследований, сравнивающих HIFU с другими методами радикального лечения при раке простаты.

В докладе А. Heidenreich были освещены основные вопросы, касающиеся тактики лечения больных несеминомными герминогенными опухолями яичка (НГОЯ) I клинической стадии. Формальным определением I стадии заболевания является нормализация уровня опухолевых маркеров после выполнения орх-

фуникулэктомии и отсутствие признаков опухоли по данным компьютерной томографии (КТ) грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием. В 30% наблюдений регистрируются ложно-положительные или ложно-отрицательные результаты КТ при оценке состояния забрюшинных лимфоузлов. Кроме того, при КТ не визуализируются метастазы в легкие менее 1 см в наибольшем измерении. Применение магнитно-резонансной томографии не приводит к повышению точности диагностики. Появились публикации, свидетельствующие о высокой точности (93%) позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при стадировании рака яичка (чувствительность 100%, специфичность 92%). Для оценки необходимости введения данного метода обследования в рутинную практику необходимы дальнейшие исследования.

Формально наличие I стадии НГОЯ подразумевает отсутствие необходимости дальнейшего лечения. Однако у 30% больных с клинической I стадией НГОЯ имеются микрометастазы в забрюшинных лимфоузлах, у 8% — в легких. В связи с этим предложено 3 основных тактических подхода к ведению данной категории больных. Динамическое наблюдение позволяет избежать токсичности химиотерапии (ХТ) и не влияет на фертильность, однако ассоциировано с риском возникновения рецидива. Частота рецидивирования у больных, находившихся под наблюдением, составляет 26–28%, выживаемость — 97–99% при сроках наблюдения 30–82 мес. Профилактическая цисплатинсодержащая ХТ (2 курса) снижает частоту рецидивов до 0–10% при отдаленной выживаемости 90–100%, однако приводит к развитию явлений токсичности у 15–30% пациентов. Модифицированная нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) снижает риск рецидивирования до 6–7% и позволяет сохранить антеградную эякуляцию 99% больных при частоте осложнений 9–17%. С целью определения индивидуального прогноза заболевания и адекватной тактики лечения выделены следующие факторы риска рецидива: сосудистая, лимфатическая инвазия НГОЯ, более 50% клеток эмбрионального рака и элементы опухоли желточного мешка, MIB-1 > 70%. Наиболее значимыми из них в большинстве исследований являются васкулярная инвазия и доля клеток эмбрионального рака. С целью улучшения результатов предложено определять лечебную тактику при НГОЯ I стадии в зависимости от наличия данных признаков. В группе низкого риска рецидива (нет факторов риска) рекомендуется динамическое наблюдение, высокого риска (более 1 фактора риска) — ХТ. ЗЛАЭ резервируется для пациентов с одним фактором риска, а также для больных группы высокого риска, имеющих противопоказания к применению других тактических подходов.

М.И. Волкова

ОТЗЫВ НА МОНОГРАФИЮ Ю.Г. Аляева, В.Е. Сеницына, Н.А. Григорьева «МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В УРОЛОГИИ»

Диагностика многих урологических заболеваний в настоящее время немыслима без современных интраскопических методик. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография (КТ) давно и активно применяются в урологии. Показания к выполнению этих диагностических методик и особенности их проведения хорошо известны. Магнитно-резонансная томография (МРТ) также применяется в некоторых учреждениях, но почти никогда не является методом выбора в диагностике урологических заболеваний. Распространено мнение о том, что МРТ является диагностическим методом второго плана, который применяется лишь в тех случаях, когда КТ оказывается неинформативной. Следует отметить, что информированность клиницистов о современных возможностях различных методик МРТ в диагностике ряда урологических заболеваний явно недостаточна. В отечественной литературе нет обобщающих работ, критически оценивающих диагностические возможности различных методик МРТ в урологии. Кроме того, необходимость обладания большим количеством специальных знаний для работы с высокотехнологичным диагностическим оборудованием создает предпосылки для определенного дистанцирования специалистов по лучевой диагностике и клиницистов. Не часто врач-уролог принимает непосредственное участие в обследовании своего больного на компьютерном или магнитно-резонансном томографе, но к этому следует стремиться. Только тесный контакт в информационной и практической сфере между специалистами смежных дисциплин может повысить качество диагностики и лечения пациентов. В этой связи монография Ю.Г. Аляева и соавт., являющаяся результатом многолетней совместной работы кафедр урологии и лучевой диагностики и лучевой терапии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, является весьма актуальной и своевременной.

В основу работы положен анализ 629 магнитно-резонансных исследований, выполненных 553 больным, проходившим комплексное обследование и лечение в урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова. На основании сопоставления результатов МРТ с клиническими, лабораторными и морфологическими данными авторы определили:

- диагностические возможности различных модификаций МРТ в распознавании заболеваний почек, их сосудов, верхних мочевых путей, мочевого пузыря, предстательной железы и органов мошонки;
- показания к проведению МРТ и ее место в диагностике различных урологических заболеваний;
- необходимый объем и последовательность применения МРТ с целью установления диагноза и выбора вида, объема и тактики лечения урологических заболеваний;

• возможности МРТ в определении стадии онкологических заболеваний органов мочеполовой системы.

Монография состоит из 7 глав, иллюстрирована 423 высококачественными рисунками (рентгенограммы, магнитно-резонансные и компьютерные томограммы, интраоперационные ситуации, макро- и микропрепараты).

В главе 1 «Особенности применения магнитно-резонансной томографии при урологических заболеваниях» подробно описаны физические основы МРТ, принципы проведения МР-исследований, особенности применения контрастирующих агентов при МРТ.

Глава 2 посвящена МРТ почек. В начале главы представлена нормальная магнитно-резонансная анатомия почек и их сосудов. Значительная часть главы посвящена МРТ в диагностике опухоли почки. Показана возможность диагностики с помощью Т2-взвешенных изображений псевдокапсулы опухоли. Демонстрированы преимущества МРТ по сравнению с мультиспиральной КТ в стадировании опухоли почки, особенно при дифференциации Т2 и Т3а стадий. Показана высокая информативность и наглядность магнитно-резонансной каваграфии без контрастирования в выявлении опухолевого тромбоза почечных и нижней полой вен. Авторы описали практическое применение и возможности новой диагностической методики — динамической МРТ почек в дифференциальной диагностике новообразований. Приведены интересные данные в отношении диагностики жидкостных образований почек, воспалительных заболеваний и поврежденной почек.

Весьма информативным является раздел данной главы, посвященный магнитно-резонансной урографии — методу, позволяющему получить изображение верхних мочевых путей без какого либо контрастирования. Анализ 117 исследований демонстрирует высокую информативность данной методики, особенно при ретенционных изменениях верхних мочевых путей.

Глава 3 «Магнитно-резонансная томография мочевого пузыря», как и последующие главы, начинается с подробного описания нормальной магнитно-резонансной анатомии. Большая часть главы посвящена применению МРТ в диагностике новообразований мочевого пузыря. Показаны преимущества этого метода перед остальными интраскопическими методиками в оценке инвазии опухоли в стенку пузыря. Особо следует отметить представление динамической МРТ в диагностике новообразований мочевого пузыря, возможности этой методики в дифференциальной диагностике опухоли и изменений неонкологической природы.

В главе 4 «Магнитно-резонансная томография предстательной железы» авторы наглядно подтверждают тот факт, что МРТ в сравнении с другими исследованиями наилучшим образом демонстрирует строение

простаты и патологические процессы в ней. Показаны высокая информативность динамической МРТ простаты в выявлении рака и ее ценность в планировании зон биопсии, что позволяет повысить выявляемость этого распространенного заболевания.

В главе 5 «Магнитно-резонансная томография наружных половых органов мужчин» продемонстрирована высокая информативность метода в диагностике новообразований органов мошонки, воспалительных изменений, а также повреждений яичек в результате травмы. Особенно важно, что показана ценность результатов МРТ в выборе тактики лечения этой категории пациентов. Установлена роль МРТ в выборе тактики лечения пациентов с болезнью Пейрони.

Глава 6 посвящена одному из самых новых диагностических методов — магнитно-резонансной виртуальной эндоскопии. Представляется весьма интересным и перспективным изучение внутреннего пространства содержащих жидкость полостей (мочевого пузыря, чашечно-лоханочной системы, кист и т.д.) без применения контрастирования, тем более что авторы наглядно демонстрируют довольно высокую реалистичность виртуальных эндоскопических изображений при их сопоставлении с результатами реальной эндоскопии и макропрепаратами.

Глава 7 «Магнитно-резонансная спектроскопия предстательной железы» содержит подробные сведения о физических и биохимических аспектах получения информации в результате этого исследования, а также данные литературы, свидетельствующие о высоких диагностических возможностях спектроскопии в выявлении рака простаты и контроля его лечения. Следует предполагать, что внедрение этого нового диагностического метода на основе МРТ в клиническую практику позволит существенно повысить выявляемость рака простаты.

Таким образом, большой личный опыт авторов позволил им создать весьма ценное руководство как для урологов, так и для рентгенологов, а также хирургов, терапевтов и студентов медицинских вузов. МРТ-патоморфологические сопоставления при различных заболеваниях, приведенные в монографии, являются очень демонстративными и полезными для врачей многих специальностей. Широкие диагностические возможности и принципы правильного проведения МРТ и анализа ее данных позволяют значительно повысить эффективность диагностики многих урологических заболеваний и спланировать тактику их лечения.

В.Б. Матвеев

Памяти Бориса Леонидовича ГУЩИНА

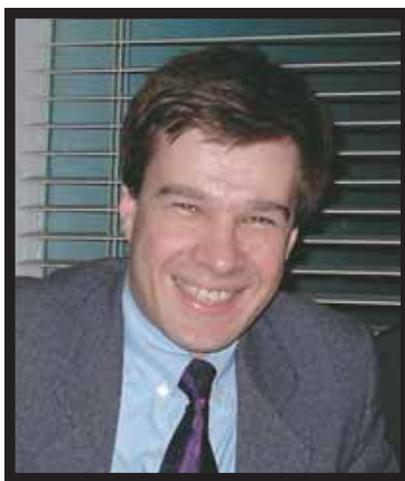
Уважаемые коллеги!

10 февраля 2006 г. ушел из жизни замечательный человек, блестящий хирург, заведующий отделением эндоскопической хирургии ГКУБ № 47, кандидат медицинских наук, врач высшей категории Борис Леонидович Гущина.

Борис Гущина родился 6 сентября 1966 г. в Москве. Окончив с отличием математическую школу, Борис решил продолжить семейную традицию врачей и в 1983 г. поступил во II Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова и в 1989 г. окончил его с красным дипломом.

С сентября 1989 по ноябрь 1990 г. учился в ординатуре в НИИ урологии МЗ РФ, а уже в декабре 1990 г. поступил в аспирантуру по урологии. В 1997 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-морфологические сопоставления при раке мочевого пузыря».

Стремясь к профессиональному совершенствованию, Борис Леонидович неоднократно посе-



щал ведущие клиники мира. Так, в 1993 г. он стажировался в университетской урологической клинике Кельна, в 1994 г. в США прошел курс обучения в Северо-западном госпитале Эбботт, участвовал в клинической программе обучения в клинике Мейо, а с 1995 по 1996 г. стажировался в университетской клинике штата Миннесота.

За 8 лет (с 1992 по 2004 г.) молодой ученый прошел путь от

младшего научного сотрудника до ведущего научного сотрудника НИИ урологии МЗ РФ и уже в январе 2004 г. стал заведующим отделением эндоскопической хирургии ГКУБ № 47.

Борис Леонидович — автор более 120 научных трудов, опубликованных в отечественных и зарубежных научных журналах, и глав ряда монографий. Неоднократно выступал с докладами и лекциями на международных съездах и конференциях, школах и семинарах, являлся членом Российского общества урологов и Американской урологической ассоциации.

Борис Леонидович был удивительно светлым, добрым и порядочным человеком.

**Отечественная наука
и практическая медицина понесли
тяжелую утрату, а многие из нас
потеряли талантливого коллегу
и близкого друга.**

Редколлегия

КАСОДЕКС 150 МГ

БИКАЛУТАМИД



- **Монотерапия**
- **Возможная альтернатива кастрации**
для больных местно-распространённым раком
предстательной железы
- **Хорошая переносимость**
с малым числом побочных эффектов
- **Удобство** – одна таблетка один раз в день



АстраЗенека 
ОНКОЛОГИЯ
Прогресс науки – в клиническую практику

119992 Москва, Россия,
ул. Тимура Фрунзе, д. 11, кор. 2-5
тел.: (095) 799 56 99, факс: (095) 799 56 98



Первая линия терапии гормонозависимого рака предстательной железы

Диферелин® 3.75

трипторелин

Новое качество жизни

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

ОПИСАНИЕ

Порошок термостабильных лиофилизированных микросфер и растворитель для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения.

СОСТАВ

В каждом флаконе содержится:

Трипторелин	3,75 мг
Сополимер DL-молочной и гликолевой кислот	170 мг
Маннит	85 мг
Кармеллоза натрия	30 мг
Полисорбат-80	2 мг

СОСТАВ РАСТВОРИТЕЛЯ

Маннит	16 мг
Вода для инъекций q.s.	до 2 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Препарат относится к группе Антигормонов (G: Генитально-уретральная система и половые гормоны).

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Диферелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного ЛГРГ. Диферелин после короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза оказывает ингибирующее действие на секрецию гонадотропинов с последующим подавлением как женского, так и мужского стероидогенеза. В исследованиях на животных доказан механизм его действия: непосредственное воздействие на гонады путем уменьшения чувствительности периферических рецепторов к воздействию гормона, ответственного за высвобождение гонадотропинов.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата имеет место начальная стадия высвобождения лекарственного вещества с последующим обычным высвобождением ($C_{12} = 0,32 \pm 0,12$ нг/мл), при котором

среднее значение высвобождения трипторелина составляет $46,6 \pm 7,1$ мкг/день. Биодоступность препарата составляет около 53% за один месяц.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Рак предстательной железы, чувствительный к гормональному воздействию. Лечение рака предстательной железы более эффективно, когда ранее не проводилась другая гормональная терапия. Постоянное применение препарата способствует снижению уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что ведет к снижению секреции тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, наблюдающихся после кастрации. Одновременно отмечается временное повышение уровня кислой фосфатазы в начальной стадии лечения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг пролонгированного действия, которая повторяется каждые 4 недели. Продолжительность лечения индивидуальная.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ И ВВЕДЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Суспензия порошка в прилагаемом растворителе должна готовиться непосредственно перед инъекцией путем осторожного встряхивания флакона с целью получения однородной смеси. Вводит препарат только внутримышечно. Взаимодействие с другими лекарственными не описаны.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

а) Начальная стадия лечения. В некоторых случаях возможно ухудшение клинических признаков и симптомов (в частности, появление болей в костях). Иногда возможно прогрессирование уже существующей гематурии или нарушения мочеиспускания, ощущение слабости или парестезии ног. Подобные проявления обычно непостоянны и исчезают через 1-2 недели после начала лечения. б) В ходе лечения. В ходе лечения могут отмечаться следующие побочные эффекты: приливы жара, боль в месте инъекции, импотенция, временные приступы артериальной гипертензии.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Начальный этап лечения: в редких случаях временное ухудшение клинических симптомов (в частности, боль в костях) отмечают на начальном этапе лечения. Это подтверждает необходимость тщательного медицинского наблюдения в течение первых недель терапии, особенно у больных с метастазами в области позвоночника и у больных, страдающих нарушением мочеиспускания. Рекомендуются при проведении терапии препаратом контролировать содержание тестостерона в крови, значение которого не должно превышать 1 нг/мл.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок 3,75 мг для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения во флаконах в комплекте с растворителем в ампулах, однократными шприцем и 2 иглами.

Условия хранения: при температуре 15–25°C. Срок годности: 2 года.

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

