

№2 **ОНКОУРОЛОГИЯ** (2007)

- Органосохраняющее лечение рака почки, нефробластома у детей, опухоли верхних мочевыводящих путей
- Малоинвазивные методы лечения рака предстательной железы
- Органосохраняющее лечение рака мочевого пузыря

**II КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
ОНКОУРОЛОГОВ
СОСТОИТСЯ В МОСКВЕ
4—5 октября 2007 г.**

 NOVARTIS

ЗОМЕТА[®] 
золедроновая кислота

**- единственный бисфосфонат,
эффективный в лечении
костных метастазов
рака предстательной железы**

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

Золадекс

гозерелин

3.6 мг

10.8 мг

Система
безопасного
введения



Золадекс® 3.6 / 10.8 мг

гозерелин

жизнь без хирургической кастрации

Для получения дополнительной информации
о препарате обращайтесь в представительство
компании "АстраЗенека ЮК Лтд"
119992 Москва, Россия, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, кор. 2-5
тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

АстраЗенека 
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки - в клиническую практику

"Золадекс" - торговая марка,
собственность компании "АстраЗенека"

20.3126

**ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»**

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий,
определяемый Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Основан в 2005 г.

ОНКОУРОЛОГИЯ

2 ' 2007

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.Я. Алексеев

Редакторы от стран СНГ:

Д.Т. Гоцадзе (Грузия)

И.А. Клименко (Украина)

А.С. Переверзев (Украина)

О.Г. Суконко (Беларусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Б.В. Бухаркин (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:

125009, Москва, ул. Б. Дмитровка, д. 9, стр. 7.

Тел./факс: 8(495) 252-96-19; 629-78-25

Статьи направлять по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,

проф. Б.П. Матвееву

e-mail: oncurolog@netoncology.ru

www.netoncology.ru

Зав. редакцией Е.В. Колесникова

Редактор-координатор Б.Ш. Камолов

Редактор Т.Е. Дубинина

Корректор Т.А. Афанасьева

Дизайн и верстка А.В. Амаспюр

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного
наследия 30 декабря 2004 г. ПИ № ФС 77-19283

ISSN 1726-9776. Онкоурология. 2007. №2. 1—72.

© ООО «АБВ-пресс», 2007

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкоурология» обязательна

Отпечатано в типографии

ЗАО «Д-графикс»

Тираж 2 000 экз.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

В.Б. Матвеев, Б.П. Матвеев, М.И. Волкова, Д.В. Перлин, К.М. Фигурин

Роль органосохраняющего хирургического лечения рака почки на современном этапе 5

О.В. Теодорович, Н.Б. Забродина, Э.А. Галлямов, К.С. Преснов, Д.А. Квон

Сравнительная оценка результатов радикальных нефрэктомий, выполненных открытым, лапароскопическим и лапароскопически ассистированным доступами 12

Т.А. Шароев

Органосохраняющая хирургия — современное направление терапии при нефробластоме у детей (обзор литературы и собственные клинические материалы). 18

Рак верхних мочевыводящих путей

Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, П.А. Карлов, Т. Эль-Атар

Органосохраняющие операции при опухолях верхних мочевыводящих путей 26

Рак мочевого пузыря

А.А. Быстров, И.Г. Русаков, В.В. Соколов, А.А. Теплов

Адьювантная фотодинамическая терапия поверхностного рака мочевого пузыря 30

С.А. Красный

Органосохраняющее лечение с использованием неоадьювантной химиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином (интерлейкин-2) при инвазивном раке мочевого пузыря 34

Рак предстательной железы

Ю.Г. Аляев, Г.Е. Крупинов, В.А. Григорян, Е.А. Безруков, А.В. Амосов, М.Е. Чалый, Ю.Ф. Брук

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в лечении рака предстательной железы 42

С.Б. Петров, С.А. Ракул, Р.В. Новиков, Р.А. Елов

Прогноз статуса хирургического края после радикальной позадилоной простатэктомии на основании данных биопсии простаты 51

О.Б. Карякин, Б.П. Матвеев, В.Б. Матвеев, И.Г. Русаков, О.Б. Лоран, Е.И. Велиев, Л.В. Шаплыгин, Б.В. Бухаркин, В.А. Бирюков, Н.Г. Минаева, А.А. Атаев, В.М. Шелепова, М.И. Карелин, Д.Г. Прохоров, Ю.Н. Хризман, В.К. Шакуров, Э.Ф. Абдрахманов, В.Н. Журавлев, А.В. Зырянов, В.О. Магер, П.А. Карнаух

Зомета в терапии рака предстательной железы с метастатическим поражением костей на фоне андрогенной депривации (результаты Российского многоцентрового исследования) 56

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко

Адьювантная гормональная терапия как метод радикального лечения у больных местно-распространенным раком предстательной железы 61

Л.В. Шаплыгин, Д.В. Фурашов, Д.М. Монаков, Э.О. Дадашев

Опыт применения нестероидных антиандрогенов в лечении местно-распространенного и метастатического рака предстательной железы 64

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

М.И. Волкова

Обзор материалов IV съезда Европейского общества онкоурологов (ESOU), 19—21 января 2007 69

ЮБИЛЕЙ 72

C O N T E N T S

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY TRACT TUMORS

Renal Cancer

V.B. Matveev, B.P. Matveev, M.I. Volkova, D.V. Perlin, K.M. Figurin

Contemporary roll of organ-preserving surgery of renal cell carcinoma. 5

O.V. Teodorovich, N.B. Zabrodina, E.A. Gallyamov, K.S. Presnov, D.A. Kvon

Comparative assessment of the results of open-, laparoscopic-,
and laparoscopically assisted radical nephrectomies 12

T.A. Sharoyev

Organ-preserving surgery: current line of therapy in children with nephroblastoma
(a review of the literature and the author's own clinical findings). 18

Upper Urinary Tract Cancer

B.K. Komyakov, B.G. Guliyev, P.A. Karlov, T. El-Atar

Organ-preserving surgery for the upper urinary tract malignancy. 26

Bladder Cancer

A.A. Bystrov, I.G. Rusakov, V.V. Sokolov, A.A. Teplov

Adjuvant photodynamic therapy for superficial bladder cancer 30

S.A. Krasnyi

Organ-preserving treatment using neoadjuvant chemotherapy during intravesical
immunotherapy with roncoleukin (interleukin-2) for invasive bladder carcinoma 34

Prostate Cancer

Y.G. Alyaev, G.E. Krupinov, V.A. Grigoryan,

E.A. Bezrukov, A.V. Amosov, M.E. Chaliy, Y.F. Brouk

High-intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of prostate cancer 42

S.B. Petrov, S.A. Rakul, R.V. Novikov, R.A. Yeloyev

Prediction of the status of a surgical edge after radical retropubic prostatectomy
on the basis of prostatic biopsy data 51

O.B. Karyakin, B.P. Matveev, V.B. Matveev, I.G. Rusakov, O.B. Loran,

Ye.I. Veliyev, L.V. Shaplygin, B.V. Bukharkin, V.A. Biryukov, N.G. Minayeva,

A.A. Atayev, V.M. Shelepova, M.I. Karelin, D.G. Prokhorov, Yu.N. Khrizman,

V.K. Shakurov, E.F. Abdrakhmanov, V.N. Zhuravlev, A.V. Zyryanov, V.O. Mager, P.A. Karnaukh

Zometa in therapy for bone metastases of prostate cancer
during androgenic deprivation (Results of Russian multicenter study) 56

B.Ya. Alekseyev, K.M. Nyushko

Adjuvant hormonal therapy as radical treatment of locally advanced prostate cancer 61

L.V. Shaplygin, D.V. Furashov, D.M. Monakov, E.O. Dadashev

Experience of nonsteroidal antiandrogen therapy in patients with locally advanced
and metastatic prostate cancer 64

CONGRESSES, CONFERENCES

M.I. Volkova

Review of the Proceedings of the IV Congress
of the European Society of Oncourology (ESOU), January 19—21, 2007 69

JUBILEE 72

Роль органосохраняющего хирургического лечения рака почки на современном этапе

В.Б. Матвеев¹, Б.П. Матвеев¹, М.И. Волкова¹, Д.В. Перлин², К.М. Фигурин¹

¹Отделение урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ²Отделение трансплантации почки НИИ урологии, Москва

CONTEMPORARY ROLL OF ORGAN-PRESERVING SURGERY OF RENAL CELL CARCINOMA

V.B. Matveev¹, B.P. Matveev¹, M.I. Volkova¹, D.V. Perlin², K.M. Figurin¹

¹Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

²Department of Renal Transplantation, Research Institute of Urology, Moscow

Objective: to assess the results of organ-preserving treatment of patients with renal cell carcinoma (RCC).

Materials and methods: 238 patients with renal tumors underwent partial nephrectomy at our institution between 1971 and 2006. 35 (14.7%) of 238 patients were showed to have benign histology. RCC was revealed in 203 (85.3%) cases on pathological examination. The latter group was retrospectively analyzed.

Results: The indications for partial nephrectomy included bilateral lesions in 28.6%, solitary kidney in 3.9%, solitary functioning kidney in 1.5%, horseshoe kidney in 4.9%. An elective partial nephrectomy was performed in 61.1% of the patients.

Local stage T was considered as T1 in 68.7%, T2 P in 24.2%, T3a P in 6.6%, T3b P in 0.5% cases. Among 58 patients with bilateral lesions T stage of the contralateral kidney was considered as T1 in 25.9%, T2 P in 10.3%, T3a P in 12.0%, T3b P in 3.5%, Tx P in 48.3% cases. Positive lymph nodes (N+) were found in 2 (1.5%), distant metastases (M1) in 5 (2.5%) patients. An open partial nephrectomy was performed in 92.1%, laparoscopic in 2.5%, bench surgery in 4.4% cases. In 82.2% cases of bilateral RCC the surgery was performed on both kidneys. Five (2.5%) patients with solitary metastasis were treated with liver resection (1), pulmonary resection (1), scapular resection (1), contralateral adrenalectomy (2).

Early surgical complications which required surgery occurred in 6.9% cases. Acute renal failure that necessitates dialysis was registered in 3.9%, chronic renal insufficiency with programmed dialysis in 1.0% of the patients. Renal artery clamping for more than 30 minutes significantly increased the risk of renal failure. Local recurrences appeared in 8.9% (local in 2.5%, distant in 6.4%) patients at a median of 56.1 (3—120) months following surgery. The width of the surgical margin has no impact on local recurrence rate.

5-year cancer-specific and relapse-free survival of the whole group of patients was 93.4% and 82.5%, respectively; in the subgroups of uni- and bilateral lesion, these were 95.1% and 89.6%, and 91.5% and 75.2%, respectively ($p > 0.05$). T stage and presence of positive lymph nodes and distant metastases significantly influenced the survival.

Conclusion: partial nephrectomy in patients with RCC has a low complication rate and provides an excellent long term survival in patients with localized disease.

Широкое использование современных методов обследования привело к повышению частоты выявления опухолей почки небольших размеров. После завершения ряда исследований, доказавших правомочность органосохраняющего хирургического подхода при ранних стадиях почечно-клеточного рака (ПКР), отмечается тенденция к расширению показаний к резекции почки у данной категории пациентов. Повышение интереса к вопросам качества жизни онкологических больных привело к активному изучению возможностей использования современных технологий в хирургии рака почки. При небольших опухолях активно используются лапароскопические методики. С целью сохранения почечной функции у пациентов, имеющих облигатные показания к органосохраняющему лечению, при множественных очагах, опухолях больших размеров труднодоступных для резекции локализаций разработана методика экстракорпоральной резекции почки с последующей ее аутотрансплантацией. В данном ретроспективном исследовании представлен анализ результатов резекции почки при ПКР в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Материалы и методы

С 1971 по 2006 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН резекция почки выполнена 238 больным. Показаниями к операции служили клинические диагнозы: рак почки — у 225 (94,5%), ангиомиолипома почки — у 12 (5,0%) и неорганный забрюшинный опухоль — у 1 (0,5%) больного.

При гистологическом исследовании доброкачественные опухоли диагностированы в 35 (14,7%) из 238 случаев: ангиомиолипома — у 19 (7,9%), онкоцитомы — у 10 (4,3%), лейомиома — у 3 (1,3%), ангиомиксомы — у 1 (0,4%), доброкачественная кистозная нефрома — у 1 (0,4%), аденома — у 1 (0,4%) больного. Проведен ретроспективный анализ данных 203 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом рака почки. Из них мужчины составили 56,9%, женщины — 43,1%, средний возраст больных — 53,7 (22—79) года. У 32,3% пациентов диагностировано поражение правой почки, у 39,1% — левой, у 28,6% — двусторонние опухоли (18,7% синхронные, 9,9% метастатические). Новообразование со стороны резекции локализовалось в верхнем полюсе в 32,4%, в ниж-

нем — в 33,8%, в среднем сегменте почки — в 33,8% наблюдений. Средний диаметр опухоли со стороны органосохраняющего хирургического вмешательства составил 3,8 (0,5—14) см, среднее число удаленных во время резекции почки опухолевых узлов — 1 (1—11).

Категория Т со стороны органосохраняющего лечения расценена как Т1 у 68,7%, Т2 — у 24,2%, Т3а — у 6,6%, Т3в — у 0,5% пациентов. Среди 58 пациентов с двусторонним поражением категория Т1 с контралатеральной стороны имела место в 25,9%, Т2 — в 10,3%, Т3а — в 12,0%, Т3б — в 3,5%, Тх — в 48,3% случаев. Поражение регионарных лимфоузлов выявлено у 2 (1,5%) из 203 больных. Отдаленные метастазы (в печень, кости, контралатеральный надпочечник) на момент хирургического лечения имелись у 5 (2,5%) пациентов.

Абсолютные показания к резекции почки были у 38,9% пациентов: двустороннее поражение — у 28,6%, единственная почка (по не связанным с онкологическим заболеванием причинам) — у 3,9%, нефункционирующая вторая почка — у 1,5%, аномалия развития — у 4,9% (3,9% — подковообразная, 1,0% — L-образная почка) больных. Элективные показания к резекции почки, подразумевающие наличие удобной для резекции опухоли небольших размеров (средний диаметр — 3,4; 1—7 см), были у 61,1% пациентов.

Всем 145 пациентам с односторонними опухолями выполнена резекция почки с одной стороны. Десяти (17,2%) из 58 больных двусторонним раком почки выполнена только резекция с одной стороны, 48 (82,2%) оперированы на обеих пораженных почках: резекция с последующей нефрэктомией — 9 (15,5%), нефрэктомия (в двух наблюдениях — с тромбэктомией) с последующей резекцией (в одном наблюдении — с тромбэктомией) — 25 (43,1%), резекции с обеих сторон — 11 (19,0%), одномоментная резекция почки в сочетании с нефрэктомией — 3 (5,2%).

Полостная операция выполнена 187 (92,1%) пациентам, включая всех больных с аномалиями развития почки, лапароскопическая — пяти (2,5%), в том числе одному больному двусторонним раком, экстракорпоральная — девяти (4,4%) больным.

При открытой резекции почки использовали преимущественно подреберный, а также срединный лапаротомный и люмботомический доступ. Для уточнения числа и локализации опухолей в 10 (4,9%) наблюдениях интраоперационно выполняли ультразвуковое исследование почечной паренхимы. К пережатию почечной артерии для лучшей визуализации зоны резекции и уменьшения интраоперационной кровопотери прибегали в 86,5% случаев. Охлаждение почки путем холодной перфузии через почечную артерию и/или обкладывание почки льдом с целью уменьшения частоты ишемических

повреждений использовалось в 75,9% наблюдений. Среднее время ишемии составило 19,1 (от 5 до 80) мин (тепловой — 14,4 мин, холодной — 23,4 мин). Резекцию выполняли отступив от визуально определяемого края опухоли на 0,5—1,5 см. В случае вскрытия собирательной системы почки производили ее герметичное ушивание, в 5 (2,5%) наблюдениях, потребовавших широкой резекции лоханки и чашечек, чашечно-лоханочную систему (ЧЛС) дренировали внутренним JJ-стентом.

Экстракорпоральную резекцию начинали с радикальной нефрэктомии подреберным доступом. Во всех наблюдениях производили интраоперационное ультразвуковое исследование, в одном случае — интраоперационную компьютерную томографию почки с целью выявления дополнительных опухолей. Резекцию выполняли в пределах визуально неизмененных тканей. При этом удаляли от 1 до 11 опухолевых узлов. В зависимости от расположения узлов применяли резекцию, энуклеорезекцию или энуклеацию. В одном случае в связи с недостаточной для аутотрансплантации длиной почечной вены выполнили ее протезирование собственной яичковой веной, в одном — сосудистым протезом (Gortex). Среднее время холодной ишемии составило 342 (120—565) мин, тепловой — 45 (35—76) мин. В трех наблюдениях ЧЛС пересаженной почки дренировали JJ-стентом.

Техника лапароскопической резекции почки была стандартной. В одном наблюдении резекцию осуществляли в условиях тепловой ишемии (продолжительность — 10 мин) после пережатию почечной артерии мягким эндоскопическим зажимом. При выполнении резекции для обеспечения гемостаза использовался биполярный коагулятор LigaSure (Tico).

Срочное гистологическое исследование края резекции выполняли в 41 (20,2%) случае.

Пяти (2,5%) из 203 пациентов выполнено удаление метастазов рака почки: симультанно — гемигепатэктомия (1), экстирпация культи надпочечника с метастазом (1), удаление контралатерального надпочечника (1), экстирпация культи надпочечника и резекция контралатерального надпочечника (1); после хирургического лечения по поводу первичной опухоли — удаление лопатки (1).

Одномоментно с двумя (0,9%) резекциями почки произведена симультанная холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита, в одном (0,5%) случае — симультанная аднексэктомия по поводу кисты яичника.

Результаты

Выполнение интраоперационного ультразвукового исследования позволило выявить ранее не определявшиеся опухолевые узлы в почечной паренхиме у 6 (60%) из 10 больных.

Опухоли со стороны резекции имели строение светлоклеточного ПКР в 94,0%, гранулярно-клеточного — в 3,0%, папиллярного — в 1,8%, хромофобного — в 1,2% наблюдений. Степень анаплазии опухоли G1 выявлена в 36,0%, G2 — в 56,0%, G3 — в 7,2%, Gx — в 0,8% случаев. У 45 (93,8%) из 48 пациентов с билатеральным поражением, оперированных с обеих сторон, опухоли почек относились к одному гистологическому типу, в трех (6,2%) наблюдениях диагностировано сочетание светлоклеточного ПКР I—II степени анаплазии с одной и онкоцитомы с другой стороны.

Среднее расстояние от границы опухоли до хирургического края резекции составило 0,6 (0,1—2,0) см. Положительный край резекции при интраоперационном гистологическом исследовании выявлен у 6 (14,6%) из 41 пациента, что подтверждено при плановом исследовании во всех случаях. В трех (50%) из шести наблюдений произведено дополнительное иссечение тканей зоны хирургического края.

Интраоперационных осложнений, летальных исходов не было. Осложнения раннего послеоперационного периода, потребовавшие повторных хирургических вмешательств, возникли в 14 (6,9%) из 203 наблюдений. Кровотечение из зоны резекции почки развилось у 11 (5,4%) пациентов, при этом в четырех (2,0%) случаях выполнена нефрэктомия, в семи (3,4%) — прошивание и коагуляция зоны кровотечения. В ренопривное состояние переведена одна пациентка, ранее подвергнутая экстракорпоральной резекции единственной функционирующей почки. Не выявлено влияния на частоту послеоперационных кровотечений стороны поражения, размеров, локализации опухоли, категории Т, пережатия почечной артерии и вида интраоперационной ишемии почечной паренхимы ($p>0,05$). Отмечено достоверное увеличение частоты данного вида осложнений у пациентов, подвергнутых экстракорпоральной операции, по сравнению с вмешательствами *in situ* (66,7 и 4,1% соответственно; $p=0,000$), что связано с техническими особенностями операции (множественные зоны резекций, их глубина и объем), а также необходимостью применения прямых антикоагулянтов в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики тромбоза сосудистых анастомозов.

У одного (0,5%) больного на 5-е сутки после операции возникло желудочно-кишечное кровотечение, что послужило показанием к выполнению экстренной операции — прошиванию кровоточащей язвы двенадцатиперстной кишки. В одном (0,5%) наблюдении развилась спаечная непроходимость тонкой кишки, явившаяся причиной выполнения повторного хирургического вмешательства. У одного (0,5%) пациента на 21-е сутки после опера-

ции у зоны резекции почки выявлена нагноившаяся гематома, потребовавшая чрескожного пункционного дренирования.

Острая почечная недостаточность (ОПН) в раннем послеоперационном периоде, потребовавшая проведения гемодиализа, развилась у восьми (3,9%) из 203 пациентов. Среднее число сеансов гемодиализа — 10 (7—30). Во всех наблюдениях исходная функция второй почки отсутствовала или была существенно снижена. Хроническая почечная недостаточность после окончания лечения диагностирована у 14 (6,9%) больных. Двое (1,0%) пациентов находятся на программном гемодиализе, включая больную, переведенную в ренопривное состояние.

Во всей группе больных, включенных в исследование, выявлено достоверное повышение риска развития ОПН в послеоперационном периоде при наличии единственной функционирующей почки ($p=0,000$), двустороннем поражении почек ($p=0,002$), экстракорпоральной резекции почки ($p=0,000$). Отмечена тенденция к увеличению вероятности появления данного осложнения с 1,3 до 10,0% при диаметре опухоли более 4 см ($p=0,066$). Пережатие почечной артерии на 30 мин и более приводило к повышению риска развития ОПН с 1,7 до 10,2% ($p=0,000$). В подгруппе больных, подвергнутых резекции почки *in corpora* с пережатием почечной артерии, использование локальной гипотермии снижало вероятность развития ОПН с 8,6 до 0% ($p=0,071$). Вероятность развития хронической почечной недостаточности также достоверно возрастала при наличии таких факторов, как отсутствие нормальной второй почки ($p=0,000$), двустороннее поражение почек ($p=0,018$), экстракорпоральная резекция почки ($p=0,000$), время ишемии более 30 мин ($p=0,000$).

Прогрессирование заболевания выявлено у 18 (8,9%) из 203 пациентов, в среднем через 56,1 (3—120) мес после окончания лечения. Местный рецидив диагностирован у пяти (2,5%), отдаленные метастазы — у 13 (6,4%) больных. Ни в одном случае при положительном крае резекции не отмечено появления местного рецидива рака почки. Не выявлено влияния расстояния от опухоли до края резекции на частоту развития местных рецидивов ($p=0,376$).

Специфическая и безрецидивная 5-летняя выживаемость всей группы больных раком почки, подвергнутых резекции, составила 93,4 и 82,5% соответственно. Специфическая 5-летняя выживаемость пациентов с односторонним поражением была равна 95,1%, с двусторонним раком почки — 91,5% ($p=0,605$), безрецидивная — 89,6 и 75,2% соответственно ($p=0,859$). Среди больных с опухолью одной почки отмечено снижение продолжительности жизни по мере увеличения категории Т с 98,3% при T1 (89,5% при T1a и 100% при T1b) до 86,0% при T2

и 85,7% при Т3 ($p=0,007$). Появление отдаленных метастазов достоверно снижало 5-летнюю выживаемость с 95,0 до 33,3% ($p=0,001$). Значимого влияния пола, стороны поражения, диаметра, локализации опухоли и вида резекции на выживаемость не выявлено ($p>0,05$).

Обсуждение

В течение последнего десятилетия отмечается стремительное развитие органосохраняющего подхода к лечению больных раком почки. Совершенствование, широкое внедрение и доступность методов диагностики явились причиной миграции стадии ПКР во всех развитых странах. Согласно данным Мемориального Sloan Kettering онкологического центра (MSKCC), на момент первичного обращения локализованный рак почки в 1989 г. диагностировался в 47%, а в 1998 г. — уже в 80% случаев [1]. Повышение частоты выявления ранних стадий опухолей данной локализации позволяет выполнять резекцию почки все большему числу пациентов. В нашем центре отмечается постепенное увеличение процентного соотношения органосохраняющих операций и нефрэктомий при опухолях почки. В период с 2001 по 2005 г. резекция была выполнена 101 (17,3%) из 686 больных, а в 2006 г. доля резекции почки возросла до 26,7% (см. таблицу). Таким образом, в настоящее время каждый четвертый пациент является кандидатом для органосохраняющего лечения, которое выгодно отличается от радикальной нефрэктомии по целому ряду позиций.

Основным преимуществом резекции почки является сохранение максимального объема функционирующей почечной паренхимы. По данным W. Lau и соавт. [2], через 10 лет после хирургического лечения развитие хронической почечной недостаточности у пациентов, подвергнутых нефрэктомии, наблюдается в 2 раза чаще, чем в группе больных, пе-

ренесших резекцию почки. Кроме того, органосохраняющее лечение позволяет избежать необоснованной потери органа в случае, если опухоль окажется доброкачественной. Так, в нашей серии наблюдений у 22 (10%) пациентов с дооперационным диагнозом рака почки при морфологическом исследовании выявлены доброкачественные опухоли.

Все большее значение в оценке результатов лечения онкологических больных в последнее время уделяется качеству жизни. В исследовании P. Clark и соавт. [3] показано, что выполнение резекции почки является существенным фактором, обеспечивающим психологический комфорт пациента и повышающим качество жизни. Данный факт также должен приниматься во внимание при выборе метода хирургического лечения.

И, наконец, говоря о достоинствах органосохраняющего лечения, нельзя забывать о существовании риска развития опухоли во второй почке, которая в случае нефрэктомии окажется единственной. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, частота метахронного поражения контралатеральной почки у больных без отдаленных метастазов других локализаций составляет 2,1%, что подтверждается данными других авторов [4].

Резекция почки изначально предложена как метод выбора в лечении больных с опухолями единственной, единственной функционирующей почки, при наличии системного заболевания, способного привести к резкому снижению функции контралатеральной почки, а также при двустороннем опухолевом поражении. Сохранение функционирующей почечной паренхимы у данной категории пациентов позволяет избежать ренопривного состояния, необходимости проведения программного гемодиализа, а также ассоциированных с ним осложнений и летальности.

Частота нефрэктомий и резекций почки, выполненных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1971 по 2006 г.

Годы	Общее число операций	Число нефрэктомий		Число резекций почки	
		абс.	%	абс.	%
1971—1976	161	159	98,7	2	1,3
1976—1981	161	158	98,1	3	1,9
1981—1986	271	269	99,3	2	0,7
1986—1991	433	419	96,7	14	3,3
1991—1996	589	566	95,9	23	4,1
1996—2001	527	469	87,6	58	12,4
2001—2006	686	585	82,8	101	17,3
Итого	2828	2625	92,8	203	7,2

При двустороннем раке почек большинство исследователей считают необходимым последовательное выполнение операций для снижения риска развития ОПН в раннем послеоперационном периоде [5], хотя в отдельных случаях возможно выполнение одномоментного вмешательства на обеих почках. Мы располагаем 2 подобными наблюдениями.

Вопрос об объеме и последовательности операций остается дискуссионным. Наиболее резонным представляется выполнение резекции обеих почек для сохранения максимального объема почечной паренхимы. При отсутствии технической возможности произвести органосохраняющую операцию с одной из сторон показана нефрэктомия. В подобном случае при отсутствии абсолютных показаний к удалению почки на первом этапе (гематурия, распад опухоли с выраженной интоксикацией) мы считаем необходимым начинать лечение с резекции со стороны поражения меньшего объема. Это позволяет снизить вероятность развития ОПН в раннем послеоперационном периоде за счет сохранения функциональной активности второй почки. С другой стороны, сохранение новообразования значительного объема несет в себе риск диссеминации опухолевого процесса.

Единственным крупным рандомизированным исследованием, сравнивающим нефрэктомию и резекцию почки при размерах опухоли до 5 см в диаметре, является протокол EORTC 30904. Предварительные результаты данного исследования говорят об отсутствии различий в выживаемости пациентов в группах при незначительно большей частоте осложнений после органосохраняющих операций [6]. В связи с этим органосохраняющее лечение при наличии нормальной функционирующей второй почки является правомерным.

В большинстве работ подчеркивается, что небольшой размер опухоли (до 4 см) является основным критерием, обеспечивающим хорошие отдаленные результаты органосохраняющего лечения [4]. Какая тактика должна применяться по отношению к больным с большим размером опухоли? К. Hafez и соавт. [7] провели исследование, включившее 485 пациентов, подвергнутых органосохраняющему лечению рака почки. При этом частота рецидивов (как местных, так и отдаленных) у больных с опухолями менее 4 см была достоверно ниже, а выживаемость — выше, чем при новообразованиях большего диаметра. В связи с этим авторы предложили ограничить показания к органосохраняющему лечению наличием опухоли T1N0M0 диаметром менее 4 см. Тем не менее нельзя забывать, что авторы, проводя сравнительный анализ результатов резекции при различных размерах опухоли почки, не соотносили их с таковыми при выполнении нефрэктомии у пациентов с аналогичным диаметром новообразований. В дальней-

шем J. Patard и соавт. [8] подтвердили лучший прогноз у больных с размерами опухоли до 4 см, показав при этом отсутствие различий результатов нефрэктомии и резекции почки при размерах опухоли от 4 до 7 см. Позднее аналогичные результаты были подтверждены рядом авторов, что послужило основанием для расширения показаний к применению органосохраняющего лечения при опухолях почки более 4 см [9]. Несмотря на удовлетворительные результаты резекции почки при опухолях до 7 см в наибольшем измерении вопрос о целесообразности органосохраняющего лечения новообразований подобных размеров остается открытым. Большой диаметр опухолевого узла требует, как правило, более обширной резекции, уменьшающей размер остающейся паренхимы. Вероятность выявления доброкачественных опухолей в данной группе также меньше. По мере увеличения размеров опухолевых узлов отмечается повышение частоты выявления низкодифференцированных опухолей, стадии T3 и мультицентричного роста, что в итоге неизбежно должно привести к увеличению вероятности появления местных рецидивов до 4—6% [8, 10]. Сомнительно, что информация о повышенном риске рецидива может повысить психологический комфорт пациентов. Поэтому несмотря на то что наше исследование не выявило значимых различий отдаленных результатов лечения у пациентов с опухолями T1N0M0 до 4 и от 4 до 7 см, мы считаем, что наличие опухоли стадии cT1 размерами до 7 см, имеющей удобную для резекции локализацию, может считаться элективным показанием к органосохраняющему лечению только у тщательно отобранной группы пациентов.

При выборе доступа и метода резекции почки следует учитывать локализацию и размеры новообразования. Большинство авторов отдают предпочтение лапароскопическому доступу при опухолях менее 3 см, преимущественно растущих экстраренально [11—13]. Однако некоторые хирурги считают возможным выполнение лапароскопической резекции почки при новообразованиях до 5 см даже при центральной локализации опухоли [14]. Ретроспективный анализ 1029 открытых и 721 лапароскопической резекции, выполненных в трех клиниках США, не выявил различий в выживаемости, однако показал достоверно большую частоту наличия положительного края резекции, кровотечений и необходимости повторных вмешательств, а также большую длительность тепловой ишемии в группе лапароскопических операций [1].

Невозможность выполнения радикальной резекции *in situ* иногда диктует необходимость применения экстракорпоральной резекции почки. Принципиальными преимуществами метода являются идеальная визуализация всех отделов «отмытой поч-

ки», достаточный запас времени и, как следствие, возможность радикального выполнения вмешательства. Существенными недостатками экстракорпоральной резекции считаются большой объем, техническая сложность и значительная продолжительность операции, а также потенциальные осложнения со стороны сосудистых и мочевого анастомозов. Целесообразность экстракорпоральной резекции почки оспаривается многими хирургами. Мы считаем, что данная операция может быть рекомендована только в ситуации, когда выполнение органосохраняющей операции *in corpora* технически невозможно без риска перевода больного в ренопривное состояние, т.е. при наличии опухоли больших размеров, ее локализации в центральных отделах почки, интрапаренхиматозном росте, а также множественных очагах поражения.

При любом виде резекции необходимо соблюдение следующих общих принципов: контроль за почечными сосудами, минимальное время ишемии, удаление опухоли в пределах здоровых тканей, герметичное ушивание вскрытой ЧЛС почки, тщательный гемостаз и укрывание дефекта почечной паренхимы мышечно-фасциальным, жировым или брюшинным лоскутом [15]. В последнее время мы успешно используем при ушивании дефекта почечной паренхимы губки *surgicel*.

Остановка кровообращения в почке во время резекции улучшает визуализацию ее структур, что позволяет радикально удалить опухоль, осуществить адекватное ушивание ЧЛС и произвести качественный гемостаз. Однако тепловая ишемия более 30 мин может быть связана с необратимыми изменениями проксимальных собирательных канальцев и ассоциирована с достоверным увеличением частоты развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде с 1,7 до 10,2%. Локальная гипотермия уменьшает интенсивность энергозависимых метаболических процессов в почке, достоверно снижая вероятность развития ОПН с 8,6 до 0%. Кроме этого, существует ряд общих дополнительных мер для профилактики последствий ишемии, включающий хорошую гидратацию, поддержание нормального артериального давления, интраоперационное введение манитола, что позволяет поддержать оптимальную почечную перфузию и предотвратить кортикальный вазоспазм во время пережатия почечной артерии.

При выполнении резекции почки общепринятым считается отступ от видимого края опухоли не менее чем на 1 см. Однако данное положение в последнее время оспаривается рядом исследователей, продемонстрировавших отсутствие преимуществ в отношении частоты местных рецидивов при соблюдении этого правила [16]. Так, N. Piper и соавт. [17] опубликовали данные, согласно которым мест-

ный рецидив развился только у 1 из 11 больных, имевших расстояние от опухоли до края резекции менее 1 мм. Z. Akcetin и соавт. [18], выполнившие резекцию почки по поводу рака 126 пациентам, не выявили достоверного влияния величины отступа от опухолевого узла на выживаемость. В нашем исследовании также не отмечено влияния расстояния от опухоли до края резекции на частоту развития местных рецидивов.

Наличие макроскопически «чистого» хирургического края при выполнении резекции почки, по мнению целого ряда авторов, позволяет отказаться от срочного гистологического исследования, которое из-за большого числа ложноположительных и ложноотрицательных результатов должно выполняться по усмотрению оперирующего хирурга [19, 20]. В нашей работе положительный край резекции при «срочном» гистологическом исследовании выявлен у 6 (14,6%) из 41 пациента, что было подтверждено при плановом исследовании, однако местный рецидив не возник ни в одном из указанных случаев. Отсутствие корреляции между положительным краем резекции и риском рецидива подчеркивается в работе французских хирургов [21]. Таким образом, наличие положительного края не должно менять тактику оперирующего хирурга при макроскопически радикально выполненной операции.

Осложнения после резекции почки в основном связаны с техническими особенностями проведения хирургического вмешательства — мобилизацией почечных сосудов, длительностью их пережатия, объемом удаляемой почечной паренхимы, реконструкцией ЧЛС. В нашем исследовании осложнения отмечены у 21,1% пациентов: ранние — у 9,2%, поздние — у 11,9%. Это сравнимо с результатами других авторов. Так, в серии наблюдений R. Thompson и соавт. [22], включившей 823 пациентов, подвергнутых резекции почки, ранние осложнения зарегистрированы в 6,9%, поздние — в 24,6% случаев.

По нашим данным, наиболее частыми осложнениями являются вторичное кровотечение (5,4%) и почечная недостаточность (острая — 3,9% и хроническая — 6,9%). Осуществление тщательного гемостаза позволяет избежать ранних послеоперационных кровотечений. Для предотвращения развития почечной недостаточности требуется сохранение максимального объема почечной паренхимы в условиях минимального времени ишемии на фоне противоишемической защиты. После резекции почки также возможны развитие стриктуры мочеточника, формирование мочевых свищей и инфекционные осложнения. Профилактикой мочевых свищей является тщательное ушивание вскрытой ЧЛС. Большинство свищей закрывается самостоятельно, однако в некоторых случаях требуется установка мочеточникового

стента. Инфекционные осложнения после резекции почки обычно разрешаются при адекватном дренировании и отсутствии мочевой инфекции [22].

По данным А. Ramani и соавт. [23], частота осложнений лапароскопических операций составляет 11%; это больше, чем 2% в группе пациентов, подвергнутых открытой резекции почки. При этом отмечено повышение риска интра- и послеоперационных кровотечений и формирования мочевых свищей после эндоскопических вмешательств. Можно предположить, что накопление опыта подобных операций приведет к закономерному снижению частоты осложнений.

М. Meng и соавт. [24] выполнили экстракорпоральную резекцию почки двум пациентам, при этом осложнений послеоперационного периода отмечено не было. У наших больных экстракорпоральная резекция почки была ассоциирована с высокой частотой осложнений. Однако достигнутые функциональные результаты диктуют необходимость дальнейшей отработки методики операций этого типа.

Заключение

В нашей серии наблюдений, как и в абсолютном большинстве публикаций, онкологические результаты резекции почки при адекватном отборе больных для выполнения органосохраняющих операций не уступают результатам нефрэктомии. Сохранение функционирующей паренхимы позволяет улучшить качество жизни больных, а в ряде случаев — избежать программного гемодиализа и ассоциированных с ним осложнений.

Элективным показанием к резекции почки служит опухоль cT1 с доступной для резекции локализацией до 5 см в диаметре. При большем размере опухоли (до 7 см) необходим тщательный отбор пациентов. Больные с облигатными показаниями к резекции почки, имеющие опухоли, которые невозможно удалить *in situ*, нуждаются в выполнении экстракорпоральной операции. Соблюдение всех принципов резекции почки позволяет добиться хороших функциональных и онкологических результатов.

Литература

1. Moinzadeh A., Gill A.M., Finelli A. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: 3-year followup. J Urol 2006;175:459—62.
2. Lau W.K., Blute M.L., Weaver A.L. et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. Mayo Clin Proc 2000;75(12):1236—42.
3. Clark P.E., Schover L.R., Uzzo R.G. et al. Quality of life and psychological adaptation after surgical treatment for localized renal cell carcinoma: impact of the amount of remaining renal tissue. Urology 2001;57(2):252—6.
4. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001;166(1):6—18.
5. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке. М., Медицина; 2001. с. 42—51.
6. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. Prospective Randomized EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Complications of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 2006 Nov 15; [Epub ahead of print].
7. Hafez K.S., Fergany A.F., Novick A.C. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. J Urol 1999;162(6):1930—3.
8. Patard J.J., Shvarts O., Lam J.S. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2181—5, quiz 2435.
9. Leibovich B.C., Blute M.L., Cheville J.C. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. J Urol 2004;171(3):1066—70.
10. Frank I., Blute M.L., Cheville J.C. et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. J Urol 2003;170(6 Pt 1):2217—20.
11. Jeschke K., Peschel R., Wakonig L. et al. Laparoscopic nephron-sparing surgery for renal tumors. Urology 2001;58:688—92.
12. Rasweiler J., Abbou C., Janetschek G. et al. Laparoscopic partial nephrectomy, the European experience. Urol Clin North Am 2000;27:721—36.
13. Winfield H.N., Donovan J.F., Lund G.O. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: initial experience and comparison to the open surgical approach. J Urol 1995;153:1409—14.
14. Desai M.M., Gill I.S., Kaouk J.H. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with suture repair of the pelvicaliceal system. Urology 2003;61:99—104.
15. Novick A.C. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. Br J Urol 1998;82:321—4.
16. Li Q.L., Guan H.W., Zhang Q.P. Optimal margin in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma 4 cm or less. Eur Urol 2003;44(4):448—51.
17. Piper N.Y., Bishoff J.T., Magee C. Is a 1-CM margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? Urology 2001;58(6):849—52.
18. Akcetin Z., Zugor V., Elsasser D. Does the distance to normal renal parenchyma (DTNRP) in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma have an effect on survival? Anticancer Res 2005;25(3A):1629—32.
19. Duvdevani M., Laufer M., Kastin A. et al. Urology. Is frozen section analysis in nephron sparing surgery necessary? A clinicopathological study of 301 cases. J Urol 2005;173(2):385—7.
20. Kubinski D.J., Clark P.E., Assimos D.G., Hall M.C. Utility of frozen section analysis of resection margins during partial nephrectomy. Urology 2004;64(1):31—4.
21. Timsit M.O., Bazin J.P., Thiounn N. et al. Prospective study of safety margins in partial nephrectomy: intraoperative assessment and contribution of frozen section analysis. Urology 2006;67(5):923—6. Epub 2006 Apr 25.
22. Thompson R.H., Leibovich B.C., Lohse C.M. Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. J Urol 2005;174(3):855—8.
23. Ramani A.P., Desai M.M., Steinberg A.P. Complications of laparoscopic partial nephrectomy in 200 cases. J Urol 2005;173(1):42—7.
24. Meng M.V., Freise C.E., Stoller M.L. Laparoscopic nephrectomy, ex vivo excision and autotransplantation for complex renal tumors. J Urol 2004;172(2):461—4.

Сравнительная оценка результатов радикальных нефрэктомий, выполненных открытым, лапароскопическим и лапароскопически ассистированным доступами

О.В. Теодорович, Н.Б. Забродина, Э.А. Галлямов, К.С. Преснов, Д.А. Квон

Кафедра эндоскопической урологии РМАПО, Москва

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE RESULTS OF OPEN-, LAPAROSCOPIC-, AND LAPAROSCOPICALLY ASSISTED RADICAL NEPHRECTOMIES

O.V. Teodorovich, N.B. Zabrodina, E.A. Gallyamov, K.S. Presnov, D.A. Kvon

Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Objectives. To compare the results of traditional open-, laparoscopic-, and laparoscopically assisted radical nephrectomies in the treatment of patients with renal cancer. One of the goals was to define the roll of laparoscopic operations and their advantages over open procedures.

Subjects and methods. Seventy-four patients with renal cancer age of 36 to 79 years (mean age 58/7 years) were divided into 3 groups: 1) open radical nephrectomy (n = 32); 2) radical nephrectomy via laparoscopic transabdominal access (n = 17); and 3) radical nephrectomy via laparoscopically assisted access (n = 25). All the patient groups were comparable with regard to the T stage and the size of a tumor.

Results. In the open nephrectomy group mean duration of surgery was 152 min; mean blood loss — 264 ml; mean hospital stay — 15.8 days; early postoperative complications were not observed. In the laparoscopic transabdominal surgery, these were 117 min, 138 ml, and 7.5, respectively; early postoperative complications were also absent. In laparoscopically assisted transabdominal access, the duration of an operation was 80 to 300 min (at the stage of procedure mastering) and averaged 123.1 min; blood loss was 50 to 700 ml (mean 228.5 ml). There were no intraoperative complications. The average postoperative hospital stay — 9.4 days.

Conclusion. The results of open- and laparoscopic-access nephrectomies are comparable in the duration of an operation, the volume of blood loss, and the presence of intraoperative complications. The parameters of the early and late postoperative periods are also identical. Recovery is shorter when endovideo-assisted interventions are applied.

Введение

С момента внедрения Робсоном в 1963 г. радикальной нефрэктомии этот метод остается стандартом оперативного лечения локализованного рака почки [1]. Традиционно операция выполнялась по открытой методике. Однако за последнее десятилетие значительный прогресс в области урологической лапароскопии начал изменять этот стандарт. Длительное время лапароскопия оставалась диагностическим методом, пока Курт Земм в 1983 г. не произвел лапароскопическую аппендэктомию, и с тех пор лапароскопическая хирургия стала завоевывать свое место в разных хирургических специальностях [2]. Первая лапароскопическая нефрэктомия при онкоцитоме была осуществлена R. Clayman и соавт. [3] в 1990 г. Уже в 1991 г. М. Soutcoat и соавт. [4] опубликовали результаты первой радикальной нефрэктомии при раке почки. За последние десять лет передовые урологи всего мира неоднократно демонстрировали, что лапароскопическая нефрэктомия при опухолях осуществима и предпочтительна по сравнению с открытой операцией [5].

Лапароскопический доступ при операциях в урологии начали использовать в 1970-е годы главным образом в диагностических целях. В XXI веке лапароскопия стала играть значительную роль в урологической практике. В дополнение к стандартным лапароскопическим операциям при крипторхизме, почечных кистах, лимфоцеле и варикоцеле с целью удаления гипоплазированной почки стало появляться все больше сообщений о лапароскопической радикальной нефр- и простатэктомии, пиелопластике, нефрэктомии донорской почки и ретроперитонеальной парциальной нефрэктомии [6]. Таким образом, в урологической хирургии определился широкий круг применения лапароскопических операций. Некоторые из них в настоящее время хорошо поставлены и выполняются рутинно, в то время как целесообразность других остается спорной [7].

Целью нашего исследования является сравнительный анализ результатов радикальной нефрэктомии при лечении рака почки, выполненной традиционным открытым, лапароскопическим и лапаро-

Таблица 1. Характеристика групп оперированных больных

Показатель групп	Открытый доступ (n=32)	Лапароскопический доступ (n=17)	Лапароскопический ассистированный доступ (n=25)
Средний возраст пациентов, годы	58,1	64,6	57,5
Средний размер опухолевого узла, см	6,0	4,9	5,9
Стадия болезни, число больных, %			
T1 (опухоль до 7 см)	16 (50)	12 (70,5)	15 (60)
T2 (опухоль более 7 см)	9 (28,2)	5 (29,5)	6 (24)
T3 (прорастание опухоли в окружающие ткани)	7 (21,8)	—	4 (16)
N1 (вовлечение в процесс лимфатических узлов)	5 (15,6)	—	3 (12)

скопическим ассистированным доступом. Одной из задач являлось определение места и преимуществ лапароскопических операций по сравнению с открытыми в лечении таких пациентов.

Материалы и методы

Работа основана на анализе результатов оперативного лечения 74 больных раком почки в возрасте от 36 до 79 лет (средний возраст 58,7 года). В зависимости от вида оперативного пособия больные были разделены на 3 группы: в 1-й группе (n=32) выполнена открытая радикальная нефрэктомия, во 2-й группе (n=17) — радикальная нефрэктомия лапароскопическим трансабдоминальным доступом, в 3-й группе (n=25) — лапароскопическая ассистированная радикальная нефрэктомия (ЛАРН).

Диагностическое обследование больных включало клинический осмотр, лабораторные и инструментальные (УЗИ с доплерографией, обзорная и экскреторная урография, динамическая нефросцинтиграфия, мультиспиральная компьютерная томография) методы исследования.

По стадии основного заболевания, размерам опухоли и степени ее распространенности, характеру сопутствующих заболеваний и их осложнений, полу и возрасту все группы больных были сопоставимы.

Исходные статистические показатели в группе открытой радикальной нефрэктомии и лапароскопической ассистированной радикальной нефрэктомии были практически идентичны (табл. 1). В группе лапароскопического трансабдоминального доступа больные несколько старше, а средний размер удаляемой опухоли меньше. Очевидно, что ла-

пароскопические операции мы предпочитали исходя не столько из общих данных пациента, сколько из размера опухоли и запущенности процесса.

Стадия T1N0M0 диагностирована у 41 (55,4%) больного, T1N1M0 — у двух (2,7%), T2N0M0 — у 18 (24,3%), T2N1M0 — у двух (2,7%), T3aN0M0 — у четырех (5,4%), T3aN1M0 — у семи (9,5%; рис. 1).

Этапы операции. Подготовка пациента к лапароскопическому вмешательству не отличается от подготовки больного к традиционной операции. Мы используем боковую укладку. Со всеми больными заранее обговаривалась возможность конверсии. Все операции проводились под эндотрахеальным комбинированным наркозом.

При лапароскопических трансабдоминальных операциях оперативный доступ включает в себя создание рабочей полости (пневмоперитонеум), установку троакаров и создание оперативной зоны.

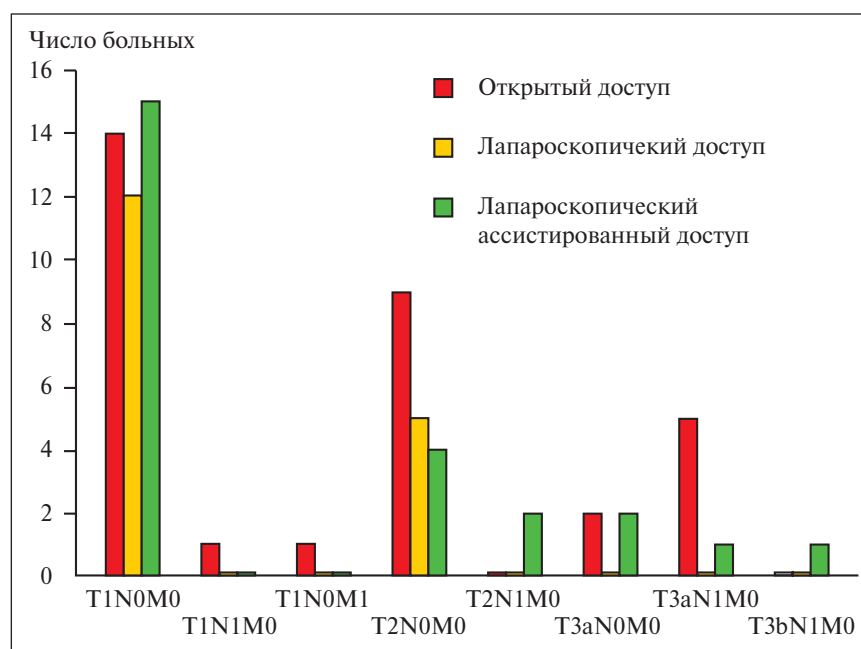


Рис. 1. Распределение больных по стадиям заболевания и видам оперативного вмешательства

При выполнении лапароскопических операций на почках троакары обычно располагают в проекции парастеральной, среднеключичной и передней подмышечной линий (рис. 2).

Стоит отметить, что варианты расположения троакаров не строго определены, и в каждом случае их устанавливают индивидуально в зависимости от конституционных особенностей пациента, его предыдущего хирургического анамнеза, расположения сосудистого пучка почки, ее подвижности и прочих особенностей.

Следующим этапом производится доступ в забрюшинное пространство.

При операциях на правой почке делают разрез париетальной брюшины параллельно восходящей кишке по линии Тольди и восходящую кишку отводят медиально. Определяют двенадцатиперстную кишку и мобилизуют по латеральному краю по Кохеру; после ее мобилизации, как правило, обнажается передняя поверхность нижней полой вены. При лапароскопической операции на левой почке первоначально выполняют разрез париетальной брюшины по линии Тольди параллельно нисходящей толстой кишке от подвздошной ямки до селезенки.

Далее выделяют мочеточник в средней трети и, подтягивая за него, осуществляют мобилизацию нижнего полюса почки до области ворот. Ротация нижнего полюса почки кпереди и медиально позволяет идентифицировать почечную артерию, которая во всех случаях находилась позади вены. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии и компьютерной томографии позволили нам на этапе предоперационного планирования определить анатомию сосудистого пучка почки. При правосторонней нефрэктомии мы выполняли раннее лигирование гонадной вены, что облегчало манипуляции

при выделении сосудистой ножки почки. Слева гонадную вену мы использовали для идентификации почечной вены и, учитывая анатомические особенности левой почечной вены, в частности, впадение в нее центральной вены надпочечника, мобилизовали левую почечную вену крайне аккуратно.

После мобилизации почечной вены определяют и мобилизуют почечную артерию с использованием диссектора. Почечную артерию клипируют 4–5 титановыми клипсами, пересекают «холодными» ножницами и только после этого лигируют почечную вену.

Следующим этапом дважды клипируют и пересекают мочеточник. Выполняя тракцию почки за мочеточник вниз и медиально, производят мобилизацию верхнего полюса почки вместе с фасцией Героты. При удалении препарата мы используем 6-сантиметровый разрез по Волковичу — Дьяконову, соединяя 2 порта в подвздошной области. Всегда после операции оставляли дренаж в ложе удаленной почки, который выводили через один из портов.

ЛАРН — это вариант стандартной лапароскопической операции. Создается пневмоперитонеум, при операции используются стандартные лапароскопические инструменты, но в отличие от стандартного лапароскопического вмешательства в брюшную полость через дополнительный разрез вводится недоминирующая рука хирурга, которая облегчает диссекцию ткани, контроль за сосудами, гемостаз, клипирование сосудов и интактное удаление препарата.

Ручной порт устанавливают в первую очередь. Для операций на правой почке мы устанавливали ручной порт в правом нижнем квадранте передней брюшной стенки (для правшей) или по средней линии живота в эпигастральной области (для левшей). Для операций на левой почке мы устанавливали

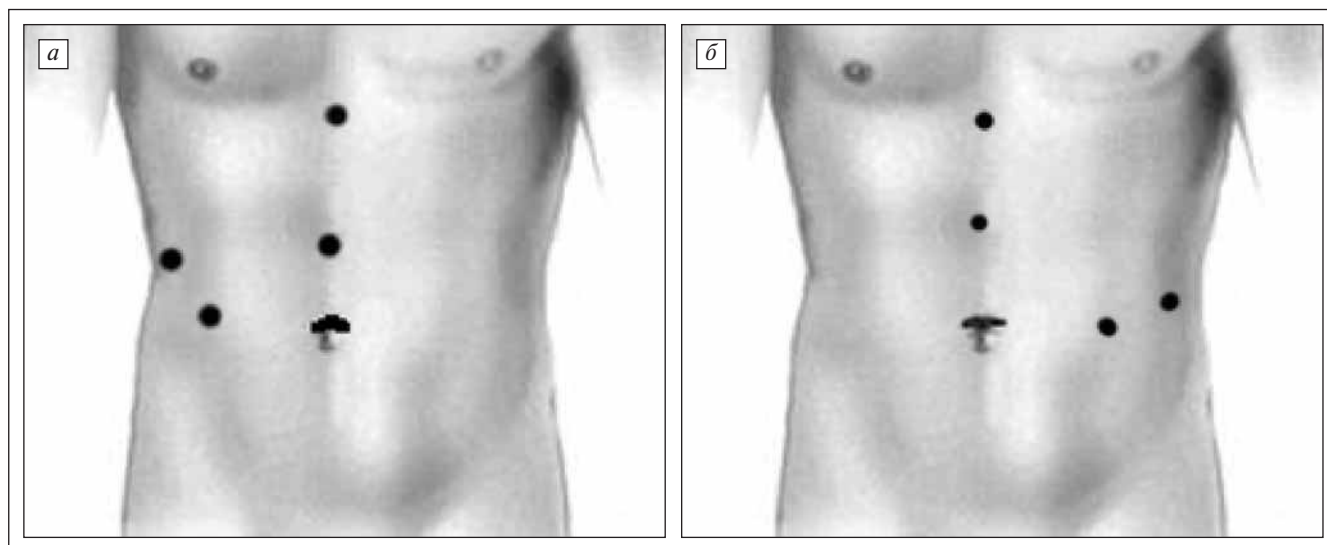


Рис. 2. Расположение троакаров при выполнении правосторонней (а) и левосторонней (б) лапароскопической операции на почках

порт по средней линии живота в эпигастральной области (для правой) и левом нижнем квадранте (для левой). Далее рукой производят тракцию передней брюшной стенки для установки троакаров, контролируют зону введения троакара и страхуют органы брюшной полости от возможных повреждений первым троакаром, что минимизирует возможность повреждения органов брюшной полости стилетом троакара. На этапе формирования доступа к органу «рука помощи» выступает в роли ретрактора, дополняя гравитационную ретракцию, обусловленную укладкой пациента. В момент вскрытия париетальной брюшины по линии Тольда «рука помощи» осуществляет тракцию восходящего (при операции на правой почке) или нисходящего (при операции на левой почке) отделов толстой кишки. При мобилизации почки наличие «руки помощи» значительно облегчает задачу, сокращает время мобилизации почки и мочеточника на необходимом протяжении.

На этапе мобилизации и клипирования почечных сосудов точное определение топографии сосудистого пучка (ножки) посредством тактильных ощущений (передаточная пульсация) позволяет свести к минимуму ятрогенное повреждение сосудов, особенно у пациентов повышенного питания (рис. 3).

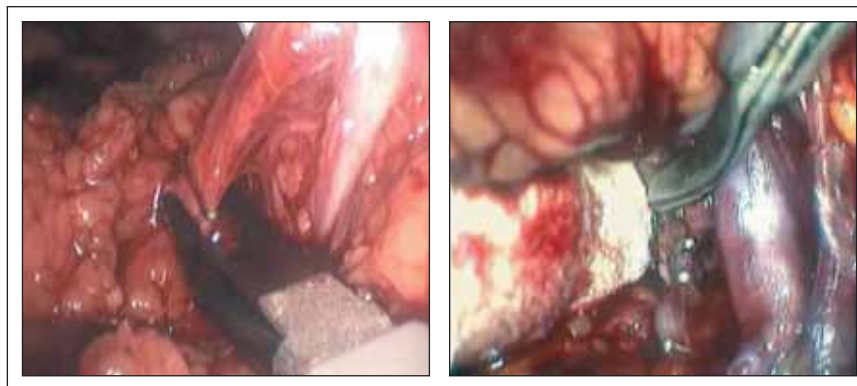


Рис. 3. Рука осуществляет тракцию почки, облегчая этап клипирования почечной артерии и вены

Препарат удаляют через ручной порт, и контакт с тканями передней брюшной стенки полностью исключен благодаря его конструкции; этим предотвращается диссеминация опухолевого процесса в рану.

Возможность идентификации структур с помощью пальпации в процессе ЛАРН помогает ориентироваться и упрощает некоторые этапы операции. Преимуществами метода ЛАРН являются рациональное использование разреза, необходимого для удаления органа, возможность контролировать операционное поле.

Результаты

Сравнительный анализ результатов лечения выполняли по критериям, характеризующим объективный и субъективный статус пациента (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная оценка результатов радикальной нефрэктомии, выполненной открытым, лапароскопическим и лапароскопическим ассистированным доступом

Критерий оценки	Открытый доступ (n=32)	Лапароскопический доступ (n=17)	Лапароскопический ассистированный доступ (n=25)
Средняя продолжительность операции, мин	152,0	131,5	123,1
Длительность нахождения в реанимации, сут	1	1	1
Интраоперационная кровопотеря, мл	264	215	228,5
Послеоперационный койко-день, сут	15,8	7,6	9,4
Интраоперационные геморрагические осложнения	1	1	1
Осложнения раннего послеоперационного периода	—	—	1
Активизация пациента, сутки после операции	2—3	1	1
Потребность в наркотических анальгетиках, сут	3—4	1	1
Длительность стояния дренажа в брюшной полости, сут	2—3	1—2	1—2
Начало перорального приема жидкости, часы после операции	20—24	6—12	6—12
Начало перорального приема пищи, часы после операции	48	12	12
Косметический эффект — суммарная длина разрезов, см	15±5	6±1 (размер почки)	7±1 (размер перчатки)

Примечание. Все $p < 0,05$.

Казалось бы, среднее время операции при выполнении нефрэктомии лапароскопическими доступами должно быть больше по сравнению с традиционными вмешательствами, поскольку открытая радикальная нефрэктомия является отработанной методикой, в то время как эндохирургические операции на почке начали выполнять в клинике с 2002 г. Однако по мере накопления опыта, внедрения новых методологических и технических подходов, совершенствования инструментария время лапароскопической операции уменьшается. Временные затраты на различные этапы операции при открытых и лапароскопических доступах различаются. Так, значительную часть времени при выполнении открытой операции (люмботомный или лапаротомный доступ) занимают разрез, гемостаз и ушивание послеоперационной раны (до 45 мин), в то время как при лапароскопической операции доступ в брюшную полость с расстановкой портов у нас занимал не более 15 мин (от 5 до 15 мин). Также значительную часть времени радикальной нефрэктомии занимают выделение и лигирование сосудистой ножки. Но если при открытых операциях этот этап выполняется после мобилизации почки, то при лапароскопических доступах этап выделение и лигирования почечных сосудов выполняется сразу после доступа в забрюшинное пространство. Поэтому в нашем случае среднее время от начала операции до клипирования почечной артерии было меньше при лапароскопическом доступе. По-видимому, поэтому и интраоперационная кровопотеря при выполнении эндохирургической операции составила 228 и 215 мл, а при нефрэктомии из люмботомического доступа — 264 мл.

Интраоперационные геморрагические осложнения встречались с одинаковой частотой во всех

трех группах пациентов и были связаны скорее с характером операции, чем с техникой доступа.

Таким образом, значительного достоверного различия в интраоперационных показателях радикальной нефрэктомии из разных доступов нами не отмечено ($p \leq 0,05$). Оперативное время, степень кровопотери, частота интраоперационных осложнений были идентичны во всех трех сравниваемых группах и не зависели от вида оперативного доступа.

Все больные 1-е сутки после операции провели в отделении интенсивной терапии и были переведены в урологическое отделение к 10.00 следующего дня. Все 42 больных, перенесших эндохирургическую операцию, на 2-е сутки самостоятельно вставали, тогда, как после открытых операций пациентам разрешали вставать на 2—3-и сутки после операции.

Парез кишечника, развивающийся в послеоперационном периоде, разрешался после лапароскопических операций на 1-е сутки, в то время как при открытых операциях длительность пареза составляла 2—3 сут.

Значительная операционная травма предопределяла выраженность болевого синдрома после люмботомии. Поэтому наркотические анальгетики назначали в течение не менее трех—четырех суток после открытой операции, причем первые двое суток анальгетики назначали 3 раза в сутки. После лапароскопического вмешательства наркотическое обезболивание производили только дважды в течение 1-х суток после операции. Со 2-х суток после операции наркотические обезболивающие препараты не вводили ни одному пациенту после лапароскопической радикальной нефрэктомии.

При субъективной оценке своего состояния после перенесенной лапароскопической ассистированной нефрэктомии по 10-балльной шкале паци-

енты на 3-и сутки выставляли то же значение, что и до операции. На 7-е сутки после открытой операции этот показатель составлял 60% от исходного, что наглядно отражает значительно меньшую агрессивность эндохирургического доступа по сравнению с открытым доступом.

Длительность послеоперационного нахождения больных в стационаре во всех группах была различной: после открытой операции она составила в среднем 15,8 дня, после лапароскопической операции — 7,6 дня, после ЛАРН — 9,4 дня.

Разница в послеоперационном койко-дне между открыты-

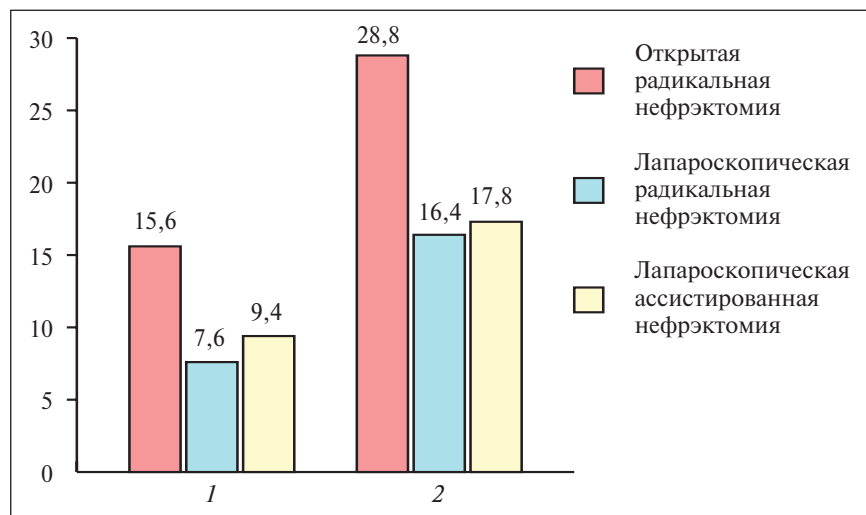


Рис. 4. Сравнительная оценка послеоперационного койко-дня (1) и общего количества дней нетрудоспособности (2)

ми и лапароскопическими операциями статистически достоверна. Мы объясняем это тем, что после эндохирургического вмешательства реабилитация больных проходит быстрее вследствие минимальной инвазивности и травматичности доступа. Разница между лапароскопической операцией и ЛАРН недостоверна, поскольку исходные данные пациентов неравноценны.

Разумеется, самым главным преимуществом лапароскопических и лапароскопических ассистированных операций является небольшой размер послеоперационной раны. Разница в размерах раны при выполнении лапароскопического и лапароскопического ассистированного доступа незначительна и статистически недостоверна. Как правило, мы использовали для установки ручного порта уже имеющиеся послеоперационные рубцы на передней брюшной стенке (в 5 случаях — аппендикулярные). В одном случае при левосторонней радикальной нефрэктомии порт был установлен в иссеченном рубце после аппендэктомии через разрез Волковича — Дьяконова. Троакарные раны и раны места стояния ручного порта заживлялись первичным натяжением в 100% случаев. Длина разреза передней брюшной стенки во всех случаях не превышала 9 см.

В послеоперационном периоде более в ране, снижавших активность пациентов, нагноений послеоперационных ран не отмечалось ни у одного пациента.

Достоверных лабораторных изменений в крови (общий билирубин, мочевины, креатинин, белок, протромбин, количества тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарная формула) после всех операций не отмечено. Контрольные анализы проводились на 3—4-й день после операции.

Нам удалось оценить средний период нетрудоспособности после радикальной нефрэктомии у 18 пациентов, прооперированных лапароскопическими доступами, и 26 пациентов, перенесших открытую операцию. Средняя длительность периода нетрудоспособности сократилась с 28,8 дня после люмботомии до 16,4 дня после эндовидеохирургических операций, т.е. приблизительно в 1,7 раза ($p < 0,05$; рис. 4).

Отдаленные результаты радикальной нефрэктомии были прослежены у 34 пациентов, оперированных различными доступами с 2002 по 2005 г. включительно, из них у 14 после радикальной нефрэктомии открытым доступом, у 13 — лапароскопическим ассистированным способом и у 7 — лапароскопическим способом.

В группе оперированных открытым доступом умерли 4 пациента: трое пациентов были с исходной стадией T3N1M0 и один — T2N0M0. После лапароскопической радикальной нефрэктомии живы все 7 пациентов, судьбу которых удалось узнать. В группе ЛАРН умерли 2 пациента с исходной стадией рака почки T3N1M0 и T2N1M0. Таким образом, мы считаем, что в нашем исследовании отдаленные результаты выживаемости после радикальной нефрэктомии зависят не от вида доступа, а от стадии и распространенности первичного процесса.

Заключение

Интраоперационные показатели радикальной нефрэктомии, выполненной открытым, лапароскопическим и лапароскопическим ассистированным доступом, достоверно не различаются. Время операции, степень кровопотери, частота интраоперационных осложнений идентичны во всех трех сравниваемых группах и не зависят от вида оперативного доступа.

Несомненное преимущество применения лапароскопического и лапароскопического ассистированного доступа в радикальной нефрэктомии заключается в том, что после проведения операций этими доступами выздоровление пациента наступает значительно быстрее и легче, чем после традиционной операции. Период восстановления короче при эндовидеохирургических вмешательствах.

Косметический дефект лапароскопического и лапароскопического ассистированного доступа меньше, а следовательно, меньше и асимметрия передней брюшной стенки, нарушения кожной чувствительности, реже образуются грыжи в отдаленном послеоперационном периоде.

Отдаленные результаты выживаемости после радикальной нефрэктомии зависят не от вида доступа, а от стадии и распространенности первичного процесса.

Литература

1. Лопаткин Н.А. Оперативная урология. Л., Медицина; 1986. с. 99.
2. Abbou C.C., Cicco A., Gasman D. et al. Retroperitoneal laparoscopic versus open radical nephrectomy. J Urol 1999;161:1776—80.
3. Clayman R.V., Kavoussi L.R., Soper N.J. et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol 1991;146:278—82.
4. Coptcoat M.J., Rassweiler J., Wickham J.E.A. et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma. In: Proc of the 3rd International Congress for Minimal Invasive Therapy. 1991: abstr D-66.
5. Cadeddu J.A., Ono Y., Clayman R.V. et al. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: multicenter experience. Urology 1998;52:773—7.
6. Kontak J.A., Campbell S.C. Prognostic factors in renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2003;30(3):467—80.
7. Permpongkosol S., Chan D.Y., Link R.E. et al. Laparoscopic radical nephrectomy: Long-term outcomes. J Endourol 2005;19(6):628—33.

Органосохраняющая хирургия — современное направление терапии при нефробластоме у детей (обзор литературы и собственные клинические материалы)

Т.А. Шароев

НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

*ORGAN-PRESERVING SURGERY: CURRENT LINE OF THERAPY IN CHILDREN WITH NEPHROBLASTOMA
(a review of the literature and the author's own clinical findings)*

T.A. Sharoyev

*Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

Nephroblastoma (NB) is a tumor that frequently occurs in childhood. Progress in therapy of NB is associated with the development of modern radio and chemotherapy. Contemporary chemotherapy allows for an organ-preserving treatment of patients with NB. The author's experience gained at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology (RIPOH), N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences is presented. Data on 120 patients aged 6 months to 12 months, who were treated with organ-preserving operations of different types and extent, are analyzed. A clinical classification of NB in children and a working classification of bilateral NB, which has been developed at the RIPOH, are provided. The technique of different types of organ-preserving surgery in children with NB is described as well as the long-term results of treatment.

Нефробластома (НБ), или опухоль Вилмса, занимает 5—6-е место в структуре злокачественных новообразований детского возраста (6—7% всех злокачественных опухолей у детей) и является одной из частых солидных опухолей в онкопедиатрии [1].

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении этого вида новообразования. В специализированных онкопедиатрических клиниках 2-летняя выживаемость больных НБ увеличилась с 10 до 98% при локализованных стадиях. Улучшение результатов лечения обусловлено, в первую очередь, широким внедрением в клиническую практику лекарственного и лучевого методов.

Высокие непосредственные и отдаленные результаты терапии позволяют искать новые подходы к проблеме, в частности, пути улучшения качества жизни детей, получивших противоопухолевое лечение.

Одним из важнейших компонентов лечения НБ является хирургический этап. До недавнего времени адекватным объемом операции при НБ считалась нефроуретерэктомия. Последующие курсы полихимиотерапии (ПХТ) и, при необходимости, лучевое лечение позволяют вылечить подавляющее большинство детей. Однако выполнение калечащей операции (нефрэктомии) означает, что все дети, излеченные от злокачественной опухоли, становятся инвалидами с детства в связи с утратой органа. Оппоненты метода консервативной хирур-

гии при НБ высказывались в пользу нефрэктомии исходя из радикальности последней и существующего риска возникновения рецидива при резекции почки. Кроме того, дети с удаленной почкой чувствуют себя удовлетворительно и выглядят вполне здоровыми.

Между тем исследования, проведенные в НИИ урологии Росздрава, указывают на возможность истощения компенсаторных резервов единственной почки на этапах роста и развития детского организма.

В процессе развития организма и во взрослом состоянии на оставшийся орган падают большие функциональные нагрузки. Это отличает ребенка от взрослого пациента с единственной почкой, у которого процесс формирования организма в целом уже закончился. Компенсаторные процессы у ребенка особенно быстро истощаются при развитии в единственной оставшейся почке того или иного патологического процесса [2—4].

Компенсаторный процесс, продолжающийся до 18—20 лет, протекает по единому принципу — увеличивается клубочковая фильтрация. У пациентов с единственной почкой на первых этапах (в течение 3—4 лет) увеличение фильтрации составляет 20—25%, но уровень фильтрации не достигает такового двух почек. С увеличением катamnестических сроков, особенно в подростковом возрасте и во взрослом состоянии, процент увеличения фильтрации постепенно уменьшается. В эти сроки у детей отмечают и нарушение обмена важ-

нейших электролитов: гипонатриемия, обусловленную экскрецией натрия; высокую продукцию аммония, связанную с повышением тубулярного транспорта натрия и калия. В подростковом возрасте изменения носят качественный характер, что связано, прежде всего, с важнейшим в жизни ребенка этапом развития. У 75% пациентов с единственной почкой в этот период регистрируют начальные симптомы нефрогенной гипертензии: артериальное давление колеблется в пределах 140—150/85—90 мм рт. ст., в напряженном состоянии находится клубочковая фильтрация, что подтверждается радионуклидным исследованием с ^{99m}Tc и результатами иммунологического исследования крови (повышение уровня β -глобулинов — более 1000 мкг/л), при селективной протеинурии в моче обнаруживают белки с высокой молекулярной массой. В отличие от взрослого, у ребенка еще долгое время происходят рост и формирование всех органов, поэтому при удалении почки в детском возрасте компенсаторные процессы затруднены. Особенно остро возникает этот вопрос при развитии в оставшейся почке диспластических процессов, что часто наблюдается у детей с пороками развития контралатеральной почки или другими патологическими процессами, чаще хроническим пиелонефритом. По мере прогрессирования патологического процесса степень выраженности компенсаторной гипотрофии единственной почки снижается, наступает угнетение кровотока в паренхиме почки, а также фильтрации и реабсорбции. Возникает гипофункциональное состояние. У подростков и взрослых, которым была выполнена нефрэктомия в детском возрасте, функция единственной почки сильно нарушена. Эти данные свидетельствуют о необходимости максимального сокращения показаний к выполнению нефрэктомии у детей даже при значительной потере функции почки [4].

Таким образом, нефрэктомия, выполненная в детском возрасте, отзывается серьезными последствиями во взрослом периоде жизни.

Благодаря развитию лекарственных и лучевых методов, высокой чувствительности НБ к химиотерапии появилась возможность уменьшить размеры первичной опухоли и выполнить органосохраняющее хирургическое вмешательство.

В процессе набора клинического материала возникли вопросы о тактике хирургических операций, разработке показаний к их выполнению, предотвращении и ликвидации осложнений, сопровождающих органосохраняющие вмешательства, в том числе опасных для жизни больного. Решение этих вопросов позволит не только излечить ребенка, заболевшего злокачественной опухолью,

но и сохранить орган, пораженный опухолью и, следовательно, улучшить качество жизни пациента.

Разработка методов терапии НБ с возможностью сохранения пораженной почки представляет важный научный и практический интерес. Целенаправленных исследований по проблеме органосохраняющего лечения при НБ у детей до настоящего времени в России не было.

Резекции почки при злокачественных опухолях выполнялись давно, еще до начала эры лучевой и химиотерапии. Связано это было с естественным стремлением хирурга к сохранению органа. Между тем результаты таких операций, как впрочем и нефрэктомий, были неудовлетворительными.

Большого опыта органосохраняющего лечения при НБ у детей нет. Связано это, главным образом, с риском возникновения рецидива болезни в оставшейся почке, появления регионарных и отдаленных метастазов.

Работ, посвященных этому новому и чрезвычайно важному направлению лечения в онкопедиатрии, мало. Имеющиеся единичные публикации представляют собой главным образом описания случаев из практики. В то же время взрослые онкологи (онкоурологи) обладают достаточным опытом органосохраняющего лечения при раке почки.

F. Cozzi и соавт. [5, 6] в период с 1992 по 1996 г. лечили 13 детей с НБ и нормальной контралатеральной почкой. Возможные кандидаты для энуклеации опухоли были оценены в соответствии с главными критериями: I стадия болезни, положительно определяемое поле при рентгеновской компьютерной томографии с контрастированием и возможность сохранения более 50% функционирующей. Пред- и послеоперационная ПХТ проводилась во всех случаях. Из четырех детей с сохранением более 50% функции почки трое были рассмотрены как кандидаты для энуклеации. В средних отделах почки опухоли локализовались у двух детей, в верхнем полюсе почки — у одного ребенка; они были успешно удалены с помощью энуклеации без гипотермии и сосудистой окклюзии. Все трое детей живы без признаков болезни в течение 49, 48 и 26 мес под пристальным наблюдением. Почечная функция в послеоперационном периоде всегда восстанавливалась. Полученные предварительные данные позволяют авторам считать, что энуклеация может быть применена у детей с I стадией НБ и нормальной контралатеральной почкой.

M. Gruneg и соавт. [7] сообщают о собственном опыте органосохраняющего хирургического лечения при НБ у детей. Из 83 больных опухолью Вилмса у 10 консервативное хирургическое вмешательство проводилось из-за опасности развития хронической почечной недостаточности. Из этого

числа больных шести изначально был поставлен диагноз билатеральной НБ, у одного ребенка диагностировали нефробластоматоз, 1 пациент был прооперирован с неправильным диагнозом. С точки зрения органосохраняющей хирургии локализация новообразования является более важным фактором, определяющим успешность выполнения операции, чем размер опухоли. Сохранение даже небольшого количества почечной ткани не является противопоказанием для выполнения консервативной операции. Противопоказаниями для органосохраняющего хирургического лечения являются: тромбоз почечной вены; центральная (относительно структурных элементов почки) локализация опухоли; хрупкость капсулы опухоли (возникает опасность ее разрыва во время манипуляции с последующим опухолевым обсеменением операционного поля). Из 13 выполненных органосохраняющих операций при НБ в одном наблюдении неудача была связана с имеющимся тромбозом почечной вены. 10 детей живы после операции в сроки от 9 мес до 8 лет. Прогрессирования опухоли не наблюдали. Авторы делают вывод, что при химиотерапевтической поддержке резекция опухоли в пределах здоровой ткани почки с сохранением органа возможна при четко определенных условиях.

Ф. Наескег и соавт. [8] проанализировали результаты, полученные у 37 детей с односторонней НБ, подвергшихся частичной нефрэктомии в 26 разных клиниках. Это исследование не было частью протокола SIOP (Международного союза онкопедиатров) и проводилось на индивидуальном выборе локального центра. Из 28 детей с I стадией заболевания двое имели локальный рецидив (у одного ребенка была рабдоидная саркома, предоперационная ПХТ не проводилась). Кроме того, из 9 детей с более высокой стадией болезни у одного ребенка также был локальный рецидив (бластный преобладающий подтип). Эти пациенты умерли. Авторы пришли к выводу, что частичная нефрэктомия, если она реально выполняется, может быть лечебным выбором при I стадии болезни с низким или средним гистологическим риском.

Ф. Cozzi и соавт. [5] адаптировали представленные в исследовании Ф. Наескег и соавт. [8] критерии в проспективном исследовании, которое начали в 1992 г. Все больные получали предоперационную ПХТ.

I стадия болезни была установлена во всех случаях хирургическим путем — исследовали замороженные срезы околопочечной клетчатки и край резекции почки. Проводилась хирургическая оценка метастазов в лимфоузлах при НБ в сочета-

нии с высокой частотой ложноположительных и ложноотрицательных результатов, для этого использовали замороженные срезы участков лимфоузлов в почечной и парааортальной зоне. При хорошем кровоснабжении оперированной почки авторы уверены в ее нормальной функции даже если остается 20% паренхимы. Низкий или средний гистологический риск был подтвержден окончательным гистологическим осмотром. На основании критериев Ф. Наескег и соавт. [8] были отобраны 32 ребенка с односторонней НБ. Органосохраняющие операции выполнены у 11 детей. Все 11 пациентов живы без признаков локального рецидива заболевания (от 19 мес до 11 лет).

Таким образом, в литературе нет единого представления о консервативной хирургии при НБ у детей, показаниях и противопоказаниях к выполнению органосохраняющих операций.

В настоящей статье представлен опыт органосохраняющих операций у больных НБ, накопленный в хирургическом отделении опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (НИИ ДОГ).

Материалы и методы

В период с 1964 по 2005 г. в НИИ ДОГ находились на обследовании и лечении 120 детей в возрасте от 6 мес до 12 лет с гистологически подтвержденной НБ, которым было проведено органосохраняющее лечение. Билатеральная НБ была у 78 детей, моностеральная — у 42. Все органосохраняющие операции выполнялись нами в условиях тепловой ишемии почки.

Следует подчеркнуть, что лечение больных НБ всегда предполагает проведение комбинированной или комплексной терапии. Независимо от вида выбранного хирургического вмешательства дети получают пред- и послеоперационные курсы ПХТ, а при необходимости — и послеоперационное облучение.

Используемая классификация

Для определения степени распространенности злокачественного процесса предлагается пользоваться международной классификацией по системе TNM, 4-е издание (1992) с рекомендациями SIOP. Данная классификация одобрена Международным противораковым союзом и национальным Комитетом TNM, включая Американский противораковый союз (AJCC).

Т — первичная опухоль:

- **Tx** — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- **T0** — первичная опухоль не определяется;
- **T1** — опухоль одной почки до 80 см² (включая почку);

- **T2** — опухоль одной почки более 80 см² (включая почку). *Примечание:* площадь опухоли определяется путем перемножения вертикальных и горизонтальных размеров новообразования, включая и размеры почки, определенные на рентгенограмме;
- **T3** — опухоль одной почки с разрывом до лечения;
- **T4** — двусторонние опухоли.

Однако в IV стадию заболевания по классификации TNM входят как больные с отдаленными метастазами (IVa), так и больные билатеральной НБ (IVб).

При разработке проблемы органосохраняющего лечения возникла необходимость разделения пациентов с IVб стадией на группы в зависимости от объема поражения почки. Именно этот фактор является одним из решающих при планировании тактики хирургического вмешательства и определении прогноза заболевания.

В отделении детской онкологии НИИ ДОГ в период с 1968 по 1979 г. было проведено исследование, одним из результатов которого стала предложенная рабочая классификация билатеральной НБ у детей. Согласно этой классификации больные двусторонним поражением почек выделены в V стадию заболевания. Детализация V стадии принципиально важна при разработке стратегии и тактики лечения при двустороннем поражении почек и оценке его результатов.

Были предложены следующие варианты V стадии, учитывающие различную степень поражения почек:

- **Va** — поражение одного из полюсов обеих почек;
- **Vб** — поражение одной почки с вовлечением ворот в опухолевый процесс (тотальное или субтотальное) и одного из полюсов второй почки;
- **Vв** — поражение обеих почек с вовлечением в процесс ворот (тотальное или субтотальное).

Для анализа результатов лечения билатеральной НБ в зависимости от тактики органосохраняющего вмешательства были выделены 2 периода: 1-й — с 1964 по 1978 г., 2-й — с 1979 по 2005 г. После 1979 г. лечение перестало носить хаотический характер, были разработаны стратегия и тактика терапии детей, больных билатеральной НБ, что и дало впоследствии ожидаемый положительный результат. Всем больным билатеральной НБ на первом этапе лечения проводилась предоперационная химиотерапия. На втором этапе при стадии Va выполняли резекцию пораженной части почки или, при возможности, обеих почек. При стадии

Vб сначала удаляли почку, тотально или субтотально пораженную опухолью, а затем производили органосохраняющую операцию на контралатеральной почке. При стадии Vв больные получали химио- или химиолучевое лечение.

В нашей работе больные монолатеральной НБ распределялись следующим образом: I стадия диагностирована у 6 детей, II стадия — у 35, III стадия — у 1 ребенка.

Среди больных билатеральной НБ стадия Va зарегистрирована у 6 детей, Vб — у 51 и Vв — у 21.

Лечение детей, больных билатеральной НБ, имеет свои особенности и представляет собой отдельную большую проблему. В данной статье излагаются только хирургические аспекты терапии моно- и билатеральной НБ.

Существует три основных вида органосохраняющих операций при опухолях почек:

- резекция почки;
- энуклеорезекция;
- энуклеация опухолевого узла.

Резекция почки (рис. 1) с опухолью — наиболее приемлемый и рекомендуемый вариант органосохраняющего хирургического вмешательства.

Резекция почки, по мнению большинства авторов, является наиболее абластичным и радикальным видом органосохраняющего оперативного вмешательства. При резекции опухоль удаляют в пределах здоровых тканей почки. Чаще данный вид операции выполняют при локализации опухоли в верхнем или нижнем полюсах органа. При расположении новообразования в средних отделах резекцию выполняют в случаях, когда опухоль растет преимущественно экстраренально или имеет небольшие размеры при локализации в паренхиме почки. Если операция выполнена адекватно, при гистологическом исследовании края резекции опухолевых клеток не обнаруживают. Достоинством метода является хирургический радикализм, что предотвращает возникновение рецидива первичной опухоли. К сожалению, в клинической практике могут возникнуть ситуации, когда выполнение резекции невозможно или сопряжено с повреждением магистральных сосудов почки и/или лоханки.

При направлении операционного материала на гистологическое исследование следует подчеркнуть необходимость анализа зоны резекции почки на наличие или отсутствие клеток новообразования во всем исследуемом материале, что необходимо для выполнения послеоперационного стадирования, которое определит дальнейшую тактику лечения больного.

Энуклеорезекция (рис. 2) производится в случаях, когда во время операции обнаружена интим-

ная связь опухоли со стенками сосудов ворот почки без признаков прорастания в них. В таких ситуациях выполняют резекцию в области паренхимы почки и энуклеацию в зоне сосудов.

При этом виде хирургического вмешательства опухоль частично резецируют в пределах видимых здоровых тканей почки, а частично энуклеируют. Опухолевое образование удаляют вместе с частично прилежащей паренхимой, толщина слоя которой не должна быть менее 0,5—1 см. Если во время операции произошло повреждение чашечно-лоханочной системы, производят ее ушивание. Край паренхимы сближают в зависимости от величины раневой поверхности в продольном или поперечном направлении.

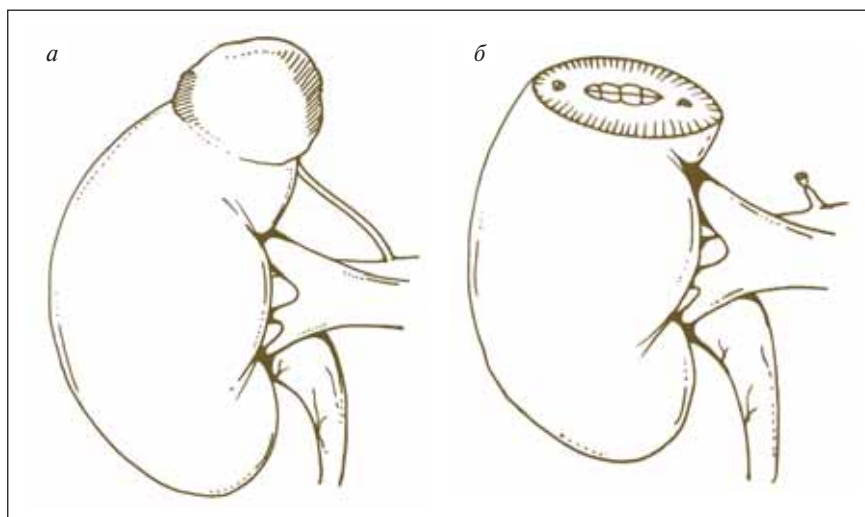


Рис. 1. Опухоль (а) и резекция (б) верхнего полюса почки
Этот рисунок и рис. 2 и 3 выполнены сотрудником отделения урологии
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
канд. мед. наук М.И. Волковой

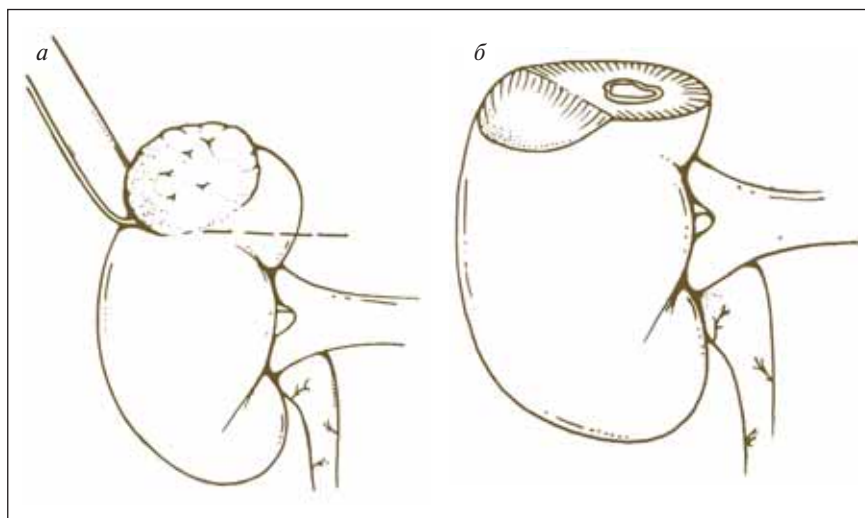


Рис. 2. Опухоль верхнего полюса левой почки (а)
и вид почки после энуклеорезекции (б)

Наиболее простым и доступным техническим приемом удаления опухолей почки является **энуклеация (вылущивание)** опухоли (рис. 3). Этот тип хирургического вмешательства применим у больных билатеральной НБ при расположении опухоли вблизи лоханки, при наличии достаточно плотной капсулы новообразования, когда вероятность повреждения целостности стенки опухоли минимальна.

Отступив приблизительно на 1 см от края опухоли, скальпелем или электроиглой производят окаймляющий разрез фиброзной капсулы почки, предварительно освобожденной от покрывающего околопочечного жира. Дальнейшее удаление опухоли производится тупым путем (чаще пальцем).

Образовавшийся дефект в паренхиме устраняют путем сближения краев с наложением обвивочных швов на атравматичной игле с рассасывающимся материалом. Поверхность сближенных краев по всей длине разреза фиксируют пластиной тахокомба или участком свободного сальника.

Энуклеированная опухоль, удаленная технически правильно, имеет вид целостного узла без дефектов капсулы. Этот вид органосохраняющих операций требует более тонких движений и действий, чем резекция почки.

Энуклеорезекцию и энуклеацию чаще производят у больных билатеральной НБ, когда невозможно выполнение резек-

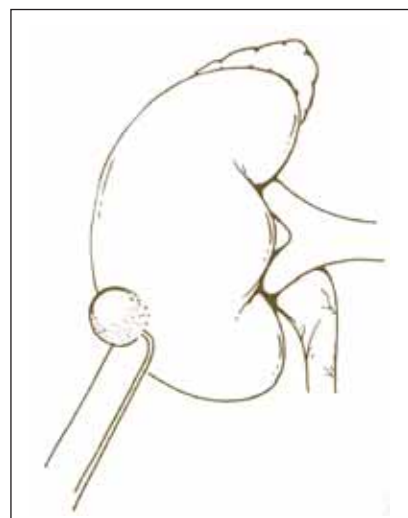


Рис. 3. Энуклеация опухоли
среднего отдела почки

ции почки из-за большого объема поражения органа, в случаях обнаружения множественных очагов поражения обеих почек. Срочное исследование края удаленной опухоли в такой ситуации необязательно, так как оба метода не являются радикальными. Успех дальнейшей терапии основан на высокой чувствительности НБ к химио- и лучевому воздействию.

При всех видах органосохраняющих операций к зоне выполненного хирургического вмешательства обязательно подводят дренажную трубку, которую выводят через контраппертуру с целью контроля гемостаза и состоятельности хирургического шва в области паренхимы и чашечно-лоханочного аппарата почки (на 4—5 сут).

У больных монолатеральной НБ мы рекомендуем выполнять резекцию почки со срочным гистологическим исследованием края резекции. Обнаружение опухолевых клеток в резецированной зоне является показанием для выполнения нефрэктомии. Только у шести больных монолатеральной НБ мы выполнили энуклеорезекцию. Такой объем операций производился в начале нашего исследования. У всех больных удаленная опухоль имела плотную капсулу, ни в одном случае при гистологическом анализе не было отмечено наличия опухолевых клеток на поверхности капсулы новообразования. В данной группе больных рецидива опухоли мы не наблюдали. Между тем риск оставления клеток опухоли в зоне операции при энуклеорезекции существует.

Целенаправленное исследование по проблеме органосохраняющего лечения у больных монолатеральной НБ проводится в НИИ ДОГ с 1993 г. Клиника располагает собственным клиническим материалом, сконцентрированным в одном лечебном учреждении (42 ребенка).

При планировании органосохраняющих операций следует выбрать оптимальный доступ к органу с целью создания наилучших условий для выполнения хирургического вмешательства. Недооценка данного положения может привести к целому ряду осложнений, иногда крайне опасных для жизни пациента. Мы рекомендуем использовать только трансперитонеальный доступ. Чаще мы применяем срединную лапаротомию, позволяющую не только произвести оперативное вмешательство на почке, но и выполнить тщательную ревизию органов и тканей брюшной полости, осмотреть контралатеральную почку пациента. В ряде случаев при небольших размерах опухоли возможно применение поперечного лапаротомного доступа.

Во время операции хирург должен особенно аккуратно и бережно манипулировать с тканями

и органами операционного ложа, чтобы избежать осложнений как во время, так и после операции.

После выделения почки с опухолью и сосудов ворот органа из окружающих тканей пережимают сосудистую ножку почки. В начале нашего исследования на сосудистую ножку почки мы накладывали зажим Вишневого (рис. 4, 5). Тщательно регистрируют время пережатия ножки почки, после чего выполняют резекцию, при невозможности — энуклеорезекцию. При билатеральной НБ допустима, как уже говорилось, энуклеация опухолевых узлов. Если после удаления опухоли в оставшейся части органа обнаруживаются тканевые участки, подозрительные в отношении новообразования, их следует удалить. После этого зажим с сосудистой ножки почки снимают. Весь полученный во время операции материал, включая окопочечную клетчатку, отправляют на гистологическое ис-



Рис. 4. Внешний вид почки после резекции верхнего полюса. На сосудистую ножку наложен зажим Вишневого

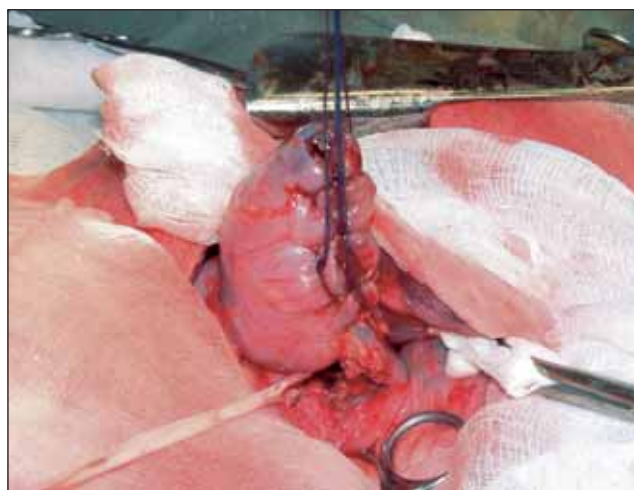


Рис. 5. Внешний вид резецированной почки после закрытия дефекта паренхимы



Рис. 6. Ангиография почки

а — паренхиматозная фаза. В средних отделах почки определяется опухоль, сдавливающая лоханку; б — сосудистая фаза. Сосуды среднего отдела почки раздвинуты в стороны за счет опухоли среднего отдела

следование. У больных монолатеральной НБ зону резекции маркируют для выполнения срочного гистологического анализа края резекции с целью оценки радикальности выполненной операции.

Время пережатия *a.* и *v. renalis* не должно быть слишком длительным, чтобы не вызвать необратимых повреждений вследствие ишемии органа. Наш опыт показал, что максимальное время пережатия сосудистой ножки почки в условиях тепловой ишемии не должно превышать 9 мин. Превышение этого времени, особенно у маленьких детей, может привести к тяжелым осложнениям и даже к развитию острой и хронической почечной недостаточности, что мы наблюдали в одном случае.

Во время резекции почки может произойти повреждение лоханки. В этом случае возникший

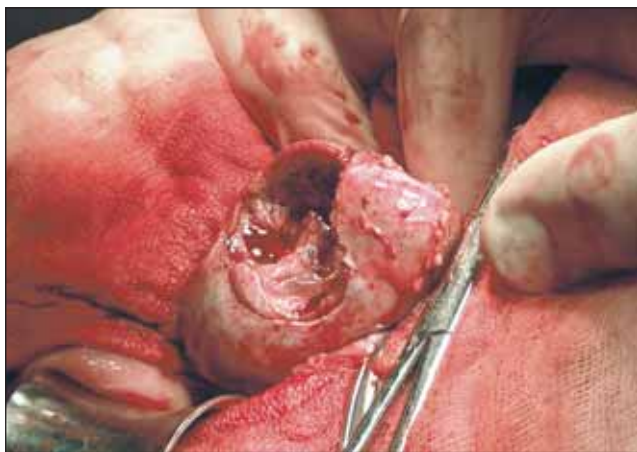


Рис. 7. Внешний вид левой почки после резекции среднего отдела. Опухоль была интимно связана с лоханкой. Видны вскрытые чашечка и лоханка

дефект лоханки ушивают П-образными или узловатыми швами. Чаще вскрытие лоханки наблюдается при расположении опухоли в центральных отделах почки. На рис. 6 представлены ангиограммы левой почки (сосудистая и паренхиматозная фазы ангиографии) с расположенной в среднем отделе органа опухолью. На рис. 7 показана резекция среднелатерального отдела почки по поводу НБ.

После закрытия дефекта паренхимы почки зону области швов накрывают пластиной гемостатического материала. Мы применяем для этой цели тахокомб. При отсутствии тахокомба можно использовать свободный сальник. Последний прикрепляют к почке за-

вязыванием длинных концов нитей, которые специально оставляют во время ушивания дефекта паренхимы органа.

Хирургические разрезы рекомендуется выполнять электроиглой или использовать для этой цели ультразвуковой скальпель, что менее травматично для органов и тканей больного и значительно уменьшает кровопотерю во время операции.

Анализируя представленные три вида хирургических вмешательств, можно сделать вывод: тактика выполнения органосохраняющих операций должна базироваться на принципе максимальной абластики или радикализма. Иными словами, хирург должен всегда стремиться к выполнению резекции почки с опухолью с последующим гистологическим анализом края резекции.

У больных монолатеральной НБ преобладали оперативные вмешательства в объеме резекции почки с опухолью — 81,3%. Энуклеация в чистом виде у больных монолатеральной НБ в нашем исследовании не производилась.

В процессе работы были разработаны показания для выполнения органосохраняющих операций у больных монолатеральной НБ:

- небольшие размеры опухоли (I стадия), имеющей капсулу, располагающейся в паренхиме почки, или экстраренальный рост опухоли при II стадии НБ;
- отсутствие прорастания опухоли в почечную лоханку;
- отсутствие связи между опухолью и магистральными сосудами.

Результаты

Из 42 больных монолатеральной НБ, которым выполнены органосохраняющие операции, 41 было проведено комбинированное и одному ребенку — комплексное лечение. Из этого числа детей 40 (95,2%) живы более двух лет без лечения. Двое (4,8%) больных умерли: у одного больного родители отказались от предложенной химиотерапии после операции; у одного ребенка возник рецидив в зоне операции (у данного пациента в зоне резекции были обнаружены опухолевые клетки, что допускалось нами в начале исследования).

Из 78 больных билатеральной НБ, получивших специальное лечение, 2-летняя безрецидивная выживаемость составила в группе 25 детей периода 1968—1979 гг. 28% (живы 7 человек), тогда как в группе 53 детей, лечившихся в период с 1978 по 2005 г., — 83% (живы 44 ребенка).

Выводы. Проводимое в НИИ ДОГ исследование по органосохраняющему лечению больных НБ свидетельствует о том, что этот метод является перспективным направлением детской онкологии, позволяющим не только вылечить больного злокачественной опухолью, но и улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Дурнов Л.А., Шароев Т.А. Рабдомиосаркомы у детей. Оренбург, Южный Урал; 1997. с. 23.
2. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология: Руководство. М., Медицина; 1986.
3. Пугачев А.Г., Москалев И.Н. Эволюция функции почек у взрослых, оперированных в детстве по поводу гидронефроза. Махачкала; 2003. с. 142—3.

4. Пугачев А.Г. Органосохраняющие операции — основное направление в детской урологии. Урология 2004;(4):3—5.
5. Cozzi F., Schiavetti A., Morini F., Cozzi D.A. Re: partial nephrectomy for unilateral Wilms tumor: results of study SIOP 93-01/GPON. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2383.
6. Cozzi F., Schiavetti A., Bonnanni M. et al. Enucleative surgery for stage I

nephroblastoma with a normal contralateral kidney. J Urol 1996;156(5):1788—93.

7. Gruner M., Chaouachi B., Bitker M., Gibbod L.B. The place of conservative surgery in the treatment of nephroblastoma. J Urol (Paris) 1982;88(4):223—9.
8. Haecker F.M., von Schweinitz D., Harms D. et al. Partial nephrectomy for unilateral Wilms tumor: results of study SIOP 93-01/GPON. J Urol 2003;170:939—44.

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

1. Статьи, направляемые в журнал «Онкоурология», должны быть представлены на дискете или CD-носителях (электронная версия) с распечаткой на бумаге (в двух экз., через 2 интервала, шрифт — Times New Roman, 14 пунктов). К статьям должны быть приложены резюме на русском и желательно на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы.

2. В выходных данных следует указать: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, название учреждения, город. Необходимо также приложить рекомендацию руководителя учреждения.

В конце статьи обязательно следует дать контактные телефоны, адрес электронной почты и Ф.И.О. авторов для связи.

Статьи и резюме должны быть структурированы: «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение» («Выводы»).

3. Объем лекции и обзора не должен превышать 10—12 стр., оригиналь-

ной статьи — 8 стр. машинописного текста. Список литературы соответственно не должен превышать 20 и 40 источников.

4. Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.

5. Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, расшифровываются в подрисуночной подписи. Электронный вариант рисунков должен быть выполнен в формате TIFF, JPG, CMYK, 300dpi. Векторные иллюстрации — в формате EPS Adobe Illustrator 7.0 — 10.0.

6. Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

7. Список литературы приводится в порядке цитирования. Для каждого

источника необходимо указать: Ф.И.О. авторов (если авторов не более четырех, то перечислить все их фамилии. Если более четырех, следует указать фамилии и инициалы трех первых авторов, а вместо перечисления остальных ставится «и др.» или «et al.»). Также следует дать название книги или статьи, название журнала, год, том и номер выпуска (для книги — место издания, название издательства, год), страницы.

8. Буквенные сокращения в тексте статьи допускаются только после полной расшифровки понятия.

9. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Журнал «Онкоурология» приглашает авторов к активному сотрудничеству.

Статьи направлять по адресу:

115478, Москва,

Каширское шоссе, д. 24,
проф. Б.П. Матвееву.

e-mail: oncourolog@netoncology.ru
www.netoncology.ru

Органосохраняющие операции при опухолях верхних мочевыводящих путей

Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, П.А. Карлов, Т. Эль-Атар

Урологическое отделение городской многопрофильной больницы №2, Санкт-Петербург

ORGAN-PRESERVING SURGERY FOR THE UPPER URINARY TRACT MALIGNANCY

B.K. Komayakov, B.G. Guliyev, P.A. Karlov, T. El-Atar

Unit of Urology, Municipal Multidisciplinary Hospital Two, Saint Petersburg

The results of organ-preserving interventions are analyzed in 12 patients (7 males and 5 females) with neoplasms of the renal pelvis and ureter. Endoscopic operations were performed in 4 patients with the normally functioning contralateral kidney and in one patient with the single kidney. Early complications developed in 2 of the 12 patients and were infectious and inflammatory. The mean duration of endoscopic surgery was 32.8 ± 4.9 min; intraoperative blood loss is 83.0 ± 15.3 ml; the duration of open surgery averaged 157.2 ± 29.7 min and intraoperative blood loss was 1930 ± 69.3 ml. After 4 years of a follow-up, the frequency of tumor relapse was 40%; 5-year survival was 80%. Thus, in patients with upper urinary tract neoplasms, organ-preserving operations are a justifiable alternative to nephroureterectomy with urinary bladder resection and most reasonable in uni- and bilateral renal tumor. Urinary tract endoscopic examination assessing the possibilities of freely manipulating an endoscope in the ureteral lumen and renal cavity system for biopsy of a tumor and its further removal is a major and determining factor in defining indications for this type of intervention.

Введение

Среди онкоурологических заболеваний новообразования верхних мочевыводящих путей (ВМП) встречаются относительно редко. По данным разных авторов, первичные опухоли ВМП составляют 1—8,5% от всех опухолей почек и ВМП [1—3]. В настоящее время общепризнанным методом лечения больных с опухолями ВМП является нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря (радикальная нефруретерэктомия) [1, 3—5]. Такой объем оперативного вмешательства в основном обусловлен особенностью метастазирования опухолей ВМП. Однако в некоторых случаях возникает необходимость выполнения органосохраняющих операций. К таким вмешательствам относятся резекция мочеточника с уретероуретероанастомозом, резекция мочеточника и мочевого пузыря с уретероцистанастомозом и замещение резецированного отдела мочеточника участком тонкой кишки [6, 7]. В литературе также описаны случаи резекции поясничного отдела мочеточника по поводу опухоли и анастомозирование мочеточника с нижней чашечкой [8]. С. Anderstrom и соавт. [9] выполнили резекцию мочеточника у 21 пациента без летальных исходов, что позволило избавить больных от опухоли и сохранить почку. Такого рода органосохраняющие операции особенно показаны при опухоли единственной или единственно функционирующей почки, двустороннем процессе. Возможность сохранения почки как функционально необходимого для человеческого организма органа возникает и при локализации опухоли в тазовом отделе мочеточника. По мнению

А.С. Переверзева [3], опухоли дистального отдела мочеточника бывают преимущественно солитарными, а возможный их рецидив локализуется только ниже в мочевом пузыре, поэтому расширенные операции не имеют никаких преимуществ.

За последние годы развитие современной эндоскопической техники позволяет в определенных случаях выполнять эндоскопическую резекцию опухоли. Так, при локализации новообразования в полостной системе почки и в верхней трети мочеточника операцию можно выполнить чрескожным доступом, а если опухоль располагается в нижних отделах мочеточника, то выполняют трансуретральную уретероскопию и эндоскопическую резекцию опухоли [7, 10—14].

До недавнего времени органосохраняющие операции при новообразованиях ВМП выполняли редко и по строгим показаниям ввиду сомнений относительно их радикальности. Однако накопленный в последние десятилетия опыт с хорошими отдаленными результатами доказывает возможность применения органосохраняющих операций как альтернативы радикальной нефруретерэктомии. Более того, появились сообщения об эффективности (полное излечение или длительное отсутствие рецидива) таких методов у больных с нормально функционирующей контралатеральной почкой.

Материалы и методы

С 1989 по 2006 г. в урологическом отделении городской многопрофильной больницы № 2 находились 125 больных с новообразованиями почечной лоханки и мочеточника. Среди них мужчин было 83 (66,4%), женщин — 42 (33,6%). Возраст больных со-

ставлял от 19 до 80 лет (в среднем $62,8 \pm 10,1$ года). 116 (92,8%) пациентов поступили в стационар в плановом порядке и 9 (7,2%) — по экстренным показаниям в связи с гематурией. Новообразования почечной лоханки выявлены у 84 (67,2%), мочеточника — у 41 (32,8%) больного. Таким образом, по нашим данным, они составили 8,0 и 4,3% от общего числа больных с опухолями почек и ВМП. Высокий процент указанных пациентов в нашей клинике, по сравнению с данными других авторов, мы объясняем тем, что за последние годы их стали чаще направлять в те стационары, где имеется возможность выполнения нефро- и уретероскопии. Нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря по стандартной или предложенной нами методике произведена 113 (90,4%) пациентам [4]. Органосохраняющие вмешательства выполнены в 12 (9,6%) случаях — у 7 (58,3%) мужчин и 5 (41,7%) женщин. У 10 пациентов опухоль располагалась в нижней трети мочеточника и функция контралатеральной почки была удовлетворительной, а у двух новообразование находилось в лоханке единственной почки. Таким образом, у двух больных показания к органосохраняющей операции были абсолютными. Для установления диагноза и степени распространенности опухоли ВМП были использованы лабораторные, ультразвуковые, радионуклидные и рентгенорадиологические методы исследования, включая компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Заключительным этапом диагностики являлись цистоскопия и уретеропиелоскопия или нефроскопия с контрастированием мочевых путей. Визуальный осмотр уротелия ВМП позволяет исключить наличие опухоли выше выявленного новообразования, что дает возможность выполнения органосохраняющей операции. В одном случае у больного с «немой» почкой первым этапом была произведена перкутанная нефростомия, которая позволила восстановить отток мочи из почки и выполнить антеградную пиелоуретрографию. У пяти пациентов опухоль была удалена эндоскопическим путем: трансуретральная резекция уротелия с опухолью дистального отдела мочеточника была произведена четырем больным, а перкутанная электрорезекция стенки лоханки с новообразованием — одному. Следует отметить, что перкутанное удаление опухоли почечной лоханки по жизненным показаниям было выполнено пациенту с единственной почкой, у которого имели место некупируемая консервативными мероприятиями гематурия и нарастающая анемия, и только выполненная операция позволила удалить опухоль и остановить кровотечение. У 7 больных была выполнена резекция тазового отдела мочеточника и прилежащей к нему стенки мочевого пузыря с непрямым уретероцистанастомозом по Боари.

Результаты и обсуждение

Все пациенты находятся под нашим наблюдением. Ранние осложнения развились у 2 (1,6%) из них и носили инфекционно-воспалительный характер. В одном случае имело место обострение хронического пиелонефрита, а в другом — нагноение раны и заживление ее вторичным натяжением.

Эндоскопически опухоль ВМП была удалена нами у 5 (4%) больных. У четырех из них с нормально функционирующей контралатеральной почкой папиллярное образование локализовалось в интрамуральном отделе мочеточника и пролабировало из устья в мочевой пузырь. Этим пациентам для исключения других патологически измененных участков уротелия выполняли уретеропиелоскопию. После визуального, а при подозрении и гистологического подтверждения отсутствия опухолевых элементов в вышележащих отделах мочевых путей принималось решение о возможности проведения органосохраняющего оперативного вмешательства. Это исследование выполняли также для определения возможности эндоскопического удаления опухоли. При этом оценивали способность свободно манипулировать эндоскопом в зоне расположения опухоли в просвете мочеточника или чашечно-лоханочной системы. По данным диагностической биопсии, у трех больных установлен доброкачественный характер опухоли. У трех из этих четырех пациентов опухоль удалена с помощью резектоскопа, одному выполнена электрорезекция в просвете мочеточника во время уретероскопии.

У одного из пяти пациентов, которым была выполнена эндоскопическая операция, опухоль располагалась в лоханке единственной почки. Для ее удаления был использован чрескожный доступ в поясничной области. Показаниями для выполнения органосохраняющей операции в данном случае служили единственная почка, а также гематурия, следствием которой явилась выраженная анемия. Приводим это наблюдение.

Больной Н., 72 лет, поступил в клинику в экстренном порядке 22.01.2001 с диагнозом гидронефроз единственной оставшейся левой почки, хронический пиелонефрит, макрогематурия, постгеморрагическая анемия. При поступлении — жалобы на примесь крови в моче со сгустками, ноющие боли в поясничной области слева, слабость. Объективно состояние относительно удовлетворительное, в сознании, температура тела субфебрильная, гемодинамика стабильная, живот мягкий, безболезненный. Почки не определяется, поколачивание по пояснице умеренно болезненное слева. При обследовании: гемоглобин — 82 г/л, эритроциты — $3,05 \times 10^{12}$ л, креатинин — 257 мкмоль/л, в анализе мочи эритроциты покрывают все поля зрения. При ультразвуковом исследовании: расширены лоханка и чашечки, в лоханке пристеночный дефект наполнения

размерами $1,2 \times 1,5$ см, мочеточник в верхней трети расширен. В день поступления выполнена экстренная чрескожная нефростомия слева, при антеградном контрастировании ВМП в лоханке определяется дефект наполнения прежних размеров. Проведены противовоспалительная, гемостатическая, дезинтоксикационная терапия, гемотрансфузия. Состояние больного на фоне лечения значительно улучшилось, и 08.02.2001 пациент взят на операцию. Произведена пункция средней чашечки под ультразвуковым контролем. Под рентгенотелевизионным наблюдением пункционный канал расширен с помощью коаксиальных бужей до размера 28 Шр и в целях профилактики пиеловенозного рефлюкса и снижения до минимума количества экстравазата в полостную систему установлен тefлоновый кожух Amplatz. После этого выполнена нефроскопия, в процессе которой в лоханке определяется папиллярное опухолевое образование. Введенным резектоскопом произведена электрорезекция слизистой с опухолью (гистологическое заключение — высококодифференцированный переходноклеточный рак лоханки с инвазией в мышечный слой). Полостная система почки дренирована нефростомическим дренажом, который был удален на 7-е сутки. Послеоперационный период протекал гладко. 24.10.2001 выписан на амбулаторное лечение. При контрольном обследовании через 3, 9 мес и 3 года данных за рецидив опухоли не получено, жалоб не предъявляет, анализы крови и мочи в пределах нормы. Больной находится под наблюдением.

Средняя продолжительность операции у пациентов, которым выполнялись эндоскопические органосохраняющие вмешательства, составила $32,8 \pm 5,9$ мин. Величина операционной кровопотери в среднем составила $83,0 \pm 15,3$ мл. У одного больного в ближайшем послеоперационном периоде отмечено осложнение в виде обострения хронического пиелонефрита, которое было купировано консервативными мероприятиями. Летальных исходов не было. Средний послеоперационный койко-день составил $4,6 \pm 1,3$ дня. Для профилактики рецидивов опухоли четырем пациентам проведено от 1 до 2 курсов внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ и одному — курс системной химиотерапии по схеме MVAC. В отдаленном периоде обследованы трое больных. В одном случае через 15 мес выявлен рецидив опухоли в мочевом пузыре, который был удален путем трансуретральной электрорезекции. Максимальный срок наблюдения в этой группе составил 3 года, за этот период летальных исходов не отмечено.

Резекция мочеточника с последующим восстановлением его проходимости у пациентов с новообразованиями ВМП выполняется крайне редко. Как указывалось выше, такой подход обосновывался нерадикальностью органосохраняющих операций при раке почечной лоханки и мочеточника. С другой стороны, при наличии плохой функции

контралатеральной почки, локализации опухоли в нижней трети мочеточника, тяжелой сопутствующей патологии, двустороннем поражении и подтвержденном доброкачественном характере опухоли применение органосохраняющих операций является достаточно обоснованным. Вместе с тем исходя из того, что новообразования ВМП имплантационным путем распространяются вниз по ходу тока мочи, а многими авторами при выполнении органосохраняющих операций у больных с единственной почкой получены хорошие результаты, мы сочли возможным выполнить подобные операции у пациентов с нормально функционирующей контралатеральной почкой, причем у 8 (6,5%) — открытые органосохраняющие операции.

Оперативное вмешательство выполняем из подвздошного доступа со стороны пораженного мочеточника. После лапаротомии, ревизии органов брюшной полости и тазовых лимфатических узлов производим экстраперитонизацию и мобилизацию соответствующей половины мочевого пузыря и дистального отдела мочеточника. Затем резецируем до 10–12 см мочеточника, отступив вверх от опухоли не менее 3 см, и иссекаем стенку мочевого пузыря вокруг устья. Выполним тазовую лимфаденэктомию, приступаем к операции Боари в модификации Демеля. Мы разделяем точку зрения, что опухоль уретерия не распространяется вверх по мочевым путям, поэтому при локализации ее в нижней трети мочеточника может быть выполнена резекция последнего в пределах здоровых тканей. В таких случаях операцию следует считать не только органосохраняющей, но и радикальной. Приводим соответствующее наблюдение.

Пациент А., 74 лет, поступил в клинику 03.10.2001 с диагнозом опухоли мочевого пузыря. При поступлении жалобы на периодически возникающую примесь крови в моче. Объективно состояние удовлетворительное, гемодинамика стабильная, по лабораторным данным эритроцитурия до 30–50 в поле зрения, лейкоцитурия до 12–15 в поле зрения. При ультразвуковом исследовании: расширение чашечно-лоханочной системы справа, в мочевом пузыре опухолевое образование размерами $1,5 \times 1,0$ см. Из-за выраженной подкожно-жировой клетчатки дважды выполненные экскреторные урограммы неудовлетворительного качества, но в мочевом пузыре определяется дефект наполнения размерами около $1,0 \times 1,5$ см. 26.10.2001 при проведении запланированной трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря установлено пролабирование опухоли из устья мочеточника, выполнена биопсия опухоли. Затем при уретеропиелоскопии выявлено, что основание опухоли находится на 3,0–3,5 см выше устья, а вышележащие отделы мочеточника и полостная система не изменены. Гистологическое заключение — переходноклеточная папиллома. При повторной госпитализации 15.01.2003 выполнена

резекция тазового отдела правого мочеточника и стенки мочевого пузыря с непрямым уретероцистоанастомозом. Послеоперационный период без особенностей, 24.01.2003 пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. При контрольном обследовании через 3, 6 и 9 мес патологии не выявлено. Больной находится под наблюдением.

В среднем время операции у пациентов, которым выполняли открытые органосохраняющие вмешательства, составило $157,2 \pm 29,7$ мин, кровопотеря — $193,0 \pm 69,3$ мл. Осложнение в послеоперационном периоде отмечено у одного больного: нагноение раны и ее вторичное заживление. Летальных исходов не было. Пяти (62,5%) пациентам проведено по одному курсу внутривезикулярной противорецидивной БЦЖ-терапии и одному курсу системной химиотерапии по схеме MVAC. Период отдаленного наблюдения составил от 2 до 7 лет. За 5 лет удалось проследить судьбу пяти (62,5%) больных. В двух случаях через 19 и 24 мес выявлены рецидивы опухоли в мочевом пузыре, которые были удалены трансуретрально. Частота рецидивирования через 4 года составила 40,0%. С момента операции из-за распространенности опухолевого процесса умер 1 (20,0%) пациент, 5-летняя выживаемость составила 80%.

Заключение

Органосохраняющие операции у больных с новообразованиями ВМП в ряде случаев являются оправданной альтернативой нефроуретерэктомии с резекцией мочевого пузыря. Наиболее предпочтительны, по нашему мнению, такие операции у пациентов с локализацией опухоли в тазовом отделе мочеточника. Органосохраняющие операции наиболее обоснованны при опухоли единственной почки или двустороннем процессе. Вместе с тем мы считаем, что органосохраняющие операции могут быть также выполнены и у больных с нормально функционирующей контралатеральной почкой. Пока трудно решить, какой характер имеет данная операция — радикальный или паллиативный. Вероятно, при доброкачественной или высокодифференцированной единичной опухоли ВМП у ряда больных ее можно успешно удалить в пределах здоровых тканей. Основным и определяющим моментом для установления показаний к этому методу лечения является эндоскопическое исследование мочевыводящих путей с оценкой возможности свободного манипулирования эндоскопом в просвете мочеточника и полостной системы почки для биопсии опухоли и ее последующего удаления.

Литература

1. Карякин О.Б. Опухоли лоханки и мочеточника. В кн.: Клиническая онкоурология. Б.П. Матвеев (ред.). М., Вердана; 2003. с. 175—94.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Диагностика опухолей верхних мочевых путей. Урол и нефрол 1998;(5):29—34.
3. Переверзев А.С. Хирургия опухолей верхних мочевых путей. Харьков, Факт; 1997.
4. Комяков Б.К., Идрисов Ш.Н., Новиков А.И. и др. Оперативное лечение эпителиальных опухолей верхних мочевыводящих путей. Урология 2004;(4):12—6.
5. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Лечение опухолей верхних мочевых путей (ретроспективный анализ). Урол и нефрол 1988;(6):41—4.
6. Лjungren E., Kollberg C., Stener B. Замещение мочеточника выключенной петлей тонкой кишки. Урол и нефрол 1962;(1):43—8.
7. Комяков Б.К. Диагностика и оперативное лечение опухолей верхних мочевых путей. Урол и нефрол 1998;(3):18—21.
8. Fernandez Gomez J., Sampietro Crespo A., Fernandez Duran A. et al. Segment resection of the ureter in transitional cell carcinoma. Arch Esp Urol 1995;48(4):393—5.
9. Anderstrom C., Johansson S., Petersson S., Wahlqvist L. Carcinoma of the ureter: a clinicopathology study of 49 cases. J Urol 1989;149(2):1231—8.
10. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Эндоскопические методы диагностики и лечения папиллярных опухолей верхних мочевыводящих путей. Урология 2001;36:46—51.
11. Jabour M., Desgrandchamps F., Cazin S. et al. Percutaneous management of grade II upper urinary tract transitional cell carcinoma: the long-term outcome. J Urol 2000;163(4):1105—7.
12. Keeley F., Bibbo M., Bagley D. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. J Urol 1997;157(5):1560—5.
13. Geavlete P., Jora T. A ureteral endoscopic approach—a minimally invasive method complementary to nephroureterectomy. Chirurgia 1998;93(2):107—14.
14. Elliott D.S., Blute, M.L., Patterson D.E. et al. Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology 1996;47(6):819—25.

Уважаемые коллеги!

Подписку на журнал «ОНКОУРОЛОГИЯ» на 2007 г. можно оформить в любом отделении связи.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12312.

Адъювантная фотодинамическая терапия поверхностного рака мочевого пузыря

А.А. Быстров², И.Г. Русаков¹, В.В. Соколов¹, А.А. Теплов¹

¹ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена;

²Онкологический клинический диспансер №1, Москва

ADJUVANT PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER

A.A. Bystrov², I.G. Rusakov¹, V.V. Sokolov¹, A.A. Teplov¹

¹P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute; ²Clinical Cancer Dispensary No.1, Moscow

Transurethral resection (TUR) of the urinary bladder is a gold standard of the treatment of superficial bladder cancer (BC); however, after the above surgical intervention the incidence of relapses is high and ranges from 40 to 90%, as shown by different authors. Adjuvant intravesicular immuno- or chemotherapy reduces the rate of relapses by 30–35%. Thus, the development of new methods for preventing recurrent superficial BC remains an urgent problem today.

Photodynamic therapy (PDT) is a promising line in oncology. The study included 196 patients with superficial BC. Following TUR of the bladder 110 patients received adjuvant PDT; a control group comprised 86 patients treated with TUR only. In the PDT group, the incidence of relapses depended on energy density: with the latter of 10, 12, and 15 J/cm², the incidence of relapses was 31.7, 19.4, and 15.5%, respectively. In the control group, it was 55.1%. Thus, treatment aimed at preventing recurrent superficial BC may be performed by three methods: 1) intravesicular immunotherapy, 2) intravesicular chemotherapy, and 3) PDT. On the basis of the findings, it is impossible today to define unambiguous indications for either method in the first-line prevention of relapses in the treatment of superficial BC. Adjuvant PDT is a competitive treatment in low and moderate BC risk patients. In the high-risk group, the advantage of BCG therapy is beyond question.

В цивилизованных странах примерно 75% всех больных раком мочевого пузыря (РМП) выявляются на стадии поверхностного заболевания. Это обусловлено яркой манифестацией процесса (у 75% больных — макрогематурия, у 20% — симптомы цистита), образованностью общества, грамотностью врачей общей практики. Более чем в 90% случаев поверхностная опухоль мочевого пузыря представлена переходноклеточным раком различной степени дифференцировки [1]. В большинстве случаев диагноз поверхностного РМП (ПРМП) позволяет надеяться на сохранение органа и проводить преимущественно эндоскопическое хирургическое и комплексное лечение.

«Золотым стандартом» лечения ПРМП во всем мире признана трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУРМП). Основными целями, которые преследуют при выполнении указанного вмешательства, являются окончательный вариант диагностики (гистологическая структура, степень инвазии опухолевого процесса) и первый этап лечения ПРМП, позволяющий удалить все видимые поверхностные опухоли в пределах здоровых тканей с резекцией мышечного слоя стенки пузыря. Однако частота развития рецидивов заболевания остается высокой даже после выполнения ТУРМП в режиме максимальной мукоэктомии и составляет, по данным разных авторов, 40–60% [2]. При этом у половины больных рецидив ПРМП выявляется на первом году наблюдения.

После ТУРМП отдельной части больных показано проведение противоопухолевого лечения, направленного на предотвращение рецидива опухоли и снижение степени опухолевой прогрессии [3]. Наиболее изученными являются внутрипузырное иммуно-, химиотерапевтическое воздействие, сочетание вышеуказанных методов.

В исследованиях EORTC и MRC, проанализировавших эффективность профилактической внутрипузырной химиотерапии у 2244 больных, было показано, что в лечебной группе частота рецидивов была на 14% меньше по сравнению с контролем (ТУРМП в монорежиме), период наблюдения составил 2–3 года. При более длительном наблюдении разница составила 7%. Также было отмечено, что внутрипузырная химиотерапия не влияет на прогрессирование опухолевого процесса [4].

При использовании БЦЖ как внутрипузырного агента с целью профилактики рецидивов выявлено статистически достоверное снижение частоты рецидивирования до 20–57% по данным разных исследователей. В среднем разница в частоте рецидивов между ТУРМП в монорежиме и ТУРМП + БЦЖ составила примерно 32%. На сегодняшний день БЦЖ-терапия является наиболее эффективной у пациентов с высоким риском развития рецидива опухоли. Одним из основных преимуществ внутрипузырной иммунотерапии (БЦЖ) по сравнению с внутрипузырной химиотерапией до последнего времени считалось

влияние на прогрессирование заболевания. Однако по данным последних исследований, влияние БЦЖ-лечения на прогрессирование заболевания подвергается сомнению [5—7].

В настоящее время в лечении больных ПРМП широко используются физические факторы воздействия и сочетания физико-химических методов, позволяющие избирательно воздействовать на опухолевую ткань. Одним из таких методов лечения является фотодинамическая терапия (ФДТ).

На современном этапе развития медицины ФДТ широко используется для лечения различных опухолевых и неопухолевых заболеваний. В онкологии постоянно ведется клиничко-экспериментальная работа по оценке эффективности и безопасности применения новых фотосенсибилизаторов (ФС), разрабатываются оптимальные пути их введения в организм и режимы светового воздействия на опухолевую ткань. Данный метод применяется для лечения больных злокачественными новообразованиями различной природы и локализации как в России, так и за рубежом. Фотодинамическому воздействию могут быть подвергнуты опухоли кожи, молочной железы, опухоли орофарингеальной зоны, бронхов, легкого, гортани, желудочно-кишечного (пищевод, желудок, прямая кишка) и мочеполового (мочевой пузырь, уретра, простата) трактов, первичные и метастатические опухоли головного мозга, опухолевые диссеминаты брюшной и плевральных полостей, шейки матки, цервикального канала, влагалища, эндометрия и др. ФДТ в онкологической практике применяется и как самостоятельный вариант лечения, и в сочетании с традиционным хирургическим, лучевым или лекарственным воздействием на опухоль [8—17].

Первые сеансы внутримочевой ФДТ были выполнены при РМП в 1976 г. J. Kelly и M. Shell [18]. Авторы вводили производное гематопорфирина внутривенно и облучали опухоль белым светом с использованием световода и жесткого цистоскопа. В дальнейшем было показано, что полной регрессии опухоли при применении ФДТ в лечебном режиме можно достигнуть в 66,7—74% случаев при размерах опухоли менее 1,5 см, а при большем размере опухоли эффективность резко снижалась до 33%.

На сегодняшний день ФДТ ПРМП в клиниках мира активно изучается как вторая линия терапии при неэффективности лечения различными стандартными внутримочевыми агентами, чаще всего БЦЖ. Большинство клинических экспериментов проводится с фотосенсибилизаторами фотофрином, гематопорфирина дериватом

и аласенсом (5-аминолевулиновая кислота). Количество опубликованных работ в мировой литературе по данной теме явно уступает традиционным методам профилактики рецидивов поверхностного РМП. Т. Uchibayashi и соавт. [19] проводили ФДТ гематопорфирина дериватом 34 больным с рефрактерной карциномой *in situ*. У 25 (73,5%) пациентов достигнута полная резорбция опухоли через 3 мес после лечения. Через 2 года более чем у 50% развился рецидив, но в большинстве случаев он был представлен высокодифференцированной папиллярной опухолью, находящейся в пределах слизистого слоя, что позволяло ограничиться в лечении только ТУРМП. 10 из 34 больных за срок наблюдения в среднем 64,0 мес были без признаков рецидива. При использовании метода в данной ситуации, по данным А. Berger и соавт. [20], удается достичь безрецидивной выживаемости в среднем у каждого второго больного при максимальном сроке наблюдения более двух лет.

В обзоре, посвященном лечению и профилактике рецидивов ПРМП, E. Schenkman и D. Lamm [21] указывают, что ФДТ является перспективным методом, однако для проведения сравнительного анализа с традиционными методами лечения необходимо большее количество наблюдений.

В нашей работе представлены и проанализированы результаты лечения 196 больных ПРМП, которые наблюдались в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена. В исследование включены 142 (72,45%) мужчины и 54 (27,55%) женщины, соотношение полов 2,7:1, средний возраст больных составил 63,4 года. 132 (67,35%) пациента имели первичный процесс, у 64 (32,65%) лечение проводилось по поводу рецидивирующей опухоли. У 104 (53,06%) больных на момент обращения в клинику выявлена множественность зачатков опухоли, 92 (46,94%) имели солитарные опухолевые образования в мочевом пузыре. Всем больным выполнялась ТУРМП с полным удалением всех видимых опухолевых очагов. Уровень инвазии опухоли: Та — 80 (40,82%), Т1 — 116 (59,18%) больных. Тis выявлена у 5 (2,55%) больных, во всех случаях данная опухоль сопутствовала Та или Т1 различной степени дифференцировки. Степень дифференцировки опухоли: G1 — 142 (72,45%), G2 — 43 (21,94%), G3 — 11 (5,61%) больных.

В группу с использованием ФДТ включены 110 больных ПРМП, выполнено 168 сеансов ФДТ с различной плотностью энергии. Все больные были разделены на 3 клинические подгруппы в зависимости от используемой плотности энергии. 1-я подгруппа — 41 (37,3%) больной, 62 сеанса ФДТ. Плотность энергии за 1 сеанс лечения со-

ставила 10 Дж/см². 30 больным проведен 1 сеанс ФДТ, семи — 2, двум — 4, двум — 5. 2-я подгруппа — 36 (33,7%) больных, 60 сеансов ФДТ. Плотность энергии за 1 сеанс лечения составила 12 Дж/см². 18 больным проведен 1 сеанс ФДТ, 12 — 2, трем — 3, одному — 4, одному — 5. 3-я группа — 33 (30,0%) больных, 46 сеансов ФДТ. Плотность энергии за 1 сеанс лечения составила 15 Дж/см². 22 больным проведен 1 сеанс ФДТ, 10 — 2, одному — 4. В контрольную группу включены 86 больных, которым выполнялась ТУРМП.

Для проведения ФДТ использован диодный лазер «Кристалл» на GaAlAs с длиной волны 635±5 нм. Максимальная мощность на выходе составила 1,5 Вт. Режим излучения — непрерывный. Использовали волоконнооптические катетеры со сферическим (для воздействия на всю слизистую мочевого пузыря) и цилиндрическим (для локального подведения излучения) диффузором для проведения эндоскопических процедур. В качестве фотосенсибилизатора использован отечественный препарат фотогем. В клиническом исследовании применялась инъекционная форма (Fotogem pro injectionibus 0,2 g).

Результаты адъювантной ФДТ ПРМП при использовании отечественного фотосенсибилизатора фотогем в исследуемой и контрольной группах представлены в табл. 1.

Зависимость частоты рецидивов опухолевого процесса от глубины инвазии, степени анаплазии клеток в исследуемой и контрольной группах представлена в табл. 2.

Зависимость частоты рецидивов ПРМП от группы риска представлена в табл. 3.

Прогрессирование опухолевого процесса в исследуемой и контрольной группах представлено в табл. 4. Достоверных различий при проведении статистической обработки не получено.

Рассчитана скорректированная 2-летняя безрецидивная выживаемость по Каплану — Майеру. Срок 2 года нами выбран ввиду того, что подавляющее количество рецидивов заболевания возникает в течение первых двух лет динамического наблюдения больных. Для 1-й лечебной подгруппы данный показатель составил 52,7%, для 2-й — 63,1%, для 3-й — 65,2%. Медиана безрецидивной выживаемости в исследуемых подгруппах не достигнута. В контрольной группе

Таблица 1. Результаты адъювантной ФДТ у больных ПРМП

Подгруппа	Число больных	Частота рецидивов абс.	%	Время наступления рецидива, мес, М±м (min — max)
1-я (W _s =10 Дж/см ²)	41	13	31,7	12,1±2,9 (7,3—14,9)
2-я (W _s =12 Дж/см ²)	36	7	19,4	15,2±1,7 (6,3—29,5)
3-я (W _s =15 Дж/см ²)	33	5	15,5	18,4±2,7 (3,5—36,1)
ТУРМП	86	49	55,1	11,7±3,8 (4,2—21,3)

Примечание. Различия статистически достоверны при сравнении результатов лечения 1-й и 2-й подгрупп больных ($p<0,05$).

Таблица 2. Зависимость частоты рецидивов опухолевого процесса от глубины инвазии, степени анаплазии клеток в исследуемой и контрольной группах

Глубина инвазии, степень анаплазии клеток	1-я подгруппа, W _s = 10 Дж/см ² (n=41)			2-я подгруппа, W _s = 12 Дж/см ² (n=36)			3-я подгруппа, W _s = 15 Дж/см ² (n=33)			ТУРМП (n=86)		
	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%
TaG1	15	3	20,0	11	1	9,1	4	0	0,0	25	12	48,0
TaG2	3	1	33,3	6	1	16,7	6	1	16,7	10	6	60,0
T1G1	17	7	41,2	9	1	11,1	13	2	15,4	48	28	58,3
T1G2	2	1	50,0	8	2	25,0	7	1	14,3	1	1	100
T1G3	2	1	50,0	3	2	66,7	4	1	25,0	2	2	100

Примечание. Различия статистически достоверны при сравнении результатов лечения 1-й и 2-й подгрупп больных высокодифференцированным процессом с уровнем инвазии опухоли Ta ($p<0,05$), 2-й и 3-й подгрупп больных высокодифференцированным процессом с уровнем инвазии T1 ($p<0,05$), 1-й подгруппы и контрольной группы при низкодифференцированном процессе с уровнем инвазии опухоли T1 ($p<0,05$).

Таблица 3. Зависимость частоты рецидивов от группы риска ПРМП

Риск	1-я подгруппа, W _s = 10 Дж/см ² (n=41)			2-я подгруппа, W _s = 12 Дж/см ² (n=36)			3-я подгруппа, W _s = 15 Дж/см ² (n=33)			ТУРМП (n=86)		
	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%	число больных	частота рецидивов абс.	%
Низкий	18	4	22,2	12	1	8,3	10	0	0,0	49	23	46,9
Промежуточный	16	4	25,0	15	2	13,3	15	2	13,3	32	21	68,6
Высокий	7	5	71,5	9	4	44,4	8	3	37,5	5	5	100

Примечание. Различия статистически достоверны в группе высокого риска между 1-й и 2-й подгруппами ($p < 0,05$).

Таблица 4. Опухолевая прогрессия в исследуемой и контрольной группах

Группа	Число больных	Прогрессирование процесса	
		абс.	%
1-я (W _s = 10 Дж/см ²)	41	1	2,4
2-я (W _s = 12 Дж/см ²)	36	1	2,7
3-я (W _s = 15 Дж/см ²)	33	0	0
ТУРМП	86	21	24,4

скорректированная 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 37,9%.

Кожная фототоксичность после проведенной ФДТ выявлена у 20% пациентов, развитие острого цистита отмечено у 36,4%, токсические проявления (рвота, повышение уровня трансаминаз и др.) — у 3,6% больных. Развитие интерстициального цистита или снижение емкости мочевого пузыря после ФДТ препаратом фотогем не выявлено.

На основании анализа результатов работы можно утверждать, что послеоперационная ФДТ ПРМП с использованием отечественного фотосенсибилизатора фотогем позволяет добиться снижения частоты развития рецидива опухоли после выполнения лечения в объеме ТУРМП в сравнении с контрольной группой. При увеличении плотности энергии от 10 до 15 Дж/см² также отмечена тенденция к улучшению результатов лечения. На сегодняшний день утверждать о влиянии ФДТ при ПРМП на выживаемость больных преждевременно, необходимы более длительные сроки наблюдения.

ФДТ в адьювантном режиме с использованием препарата фотогем представляет собой современный эффективный, доступный и малоинвазивный метод органосохраняющего лечения больных ПРМП низкой и промежуточной группы риска развития рецидива опухоли, обладающий низкими фототоксическими и токсическими проявлениями. Эффективность предложенного метода лечения сопоставима с результатами послеоперационной химио- и иммунотерапии, что может служить поводом к рассмотрению данного варианта органосохраняющего лечения как 1-й линии терапии у больных ПРМП. В группе высокого риска приоритет БЦЖ-терапии не вызывает сомнений.

Развитие метода ФДТ, создание и применение новых фотосенсибилизаторов, комбинация с химио- и иммунными препаратами, проведение многоцентровых исследований позволят определить место каждого метода противоопухолевой терапии в лечении больных ПРМП.

Литература

- Messing E.M. et al. In: Urothelial tumors of Urinary Tract. Philadelphia, WB Saunders Company; 1998. p. 2327—410.
- Lamm D.L. Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. (Review). Urol Clin North Am 1992;19:573—80.
- Badalament R.A., Farah R.N. Treatment of superficial bladder cancer with intravesi-

- cal chemotherapy. Semin Surg Oncol 1997;13(5): 335—41.
- Pawinski A., Sylvester R., Kurth K.H. et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and

- Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. J Urol 1996;156:1934—40.
- Krege S., Giani G., Meyer R. et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus

- transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. Participating Climes. J Urol 1996;156:962—6.
6. Lamm D.L. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. J Urol 1985;134:40—7.
7. Pagano F., Bassi P., Milani C. et al. A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? J Urol 1991;146:32—5.
8. Кочнева Е.В., Привалов В.А., Лаппа А.В. Опыт применения Радохлорина в лечении злокачественных опухолей методом ФДТ. Материалы международной научно-практической конференции «Лазерные технологии в медицинской науке и практическом здравоохранении». М.; 2004. с. 141.
9. Маркичев Н.А., Елисеенко В.И., Армичев А.В. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором хлоринового ряда «радохлорином» R и лазерная фотодеструкция в комбинированном лечении базальноклеточного рака кожи. Материалы международной научно-практической конференции «Лазерные технологии в медицинской науке и практическом здравоохранении». М.; 2004. с. 144.
10. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В. Механизмы действия фотодинамической терапии с фотодиатазином на саркому М-1. Материалы международной научно-практической конференции «Лазерные технологии в медицинской науке и практическом здравоохранении». М.; 2004. с. 147.
11. Сухин Д.Г. Разработка методики пролонгированной фотодинамической терапии злокачественных опухолей препаратом фотосенс. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
12. Филоненко Е.В. Эндоскопическая фотодинамическая терапия начальных форм рака бронхов, пищевода и желудка с использованием препарата фотогем. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
13. Barr H., Krasner N., Boulos P.B. et al. Photodynamic therapy for colorectal cancer: a quantitative pilot study. Br J Surg 1990;71:93—6.
14. Calzavara F., Tomio L., Corti L. et al. Oesophageal cancer treated by photodynamic therapy alone or followed by radiation therapy. J Photochem Photobiol 1990;6:167—74.
15. Cortese D.A., Edell E.S., Kato H. Early detection and treatment of lung cancer: photodynamic therapy. In: Lung cancer: principles and practice. H.I. Pass, J.B. Mitchell (eds). Philadelphia; 1996.
16. Khan S.A., Dougherty T.J., Mang T.S. An evaluation of photodynamic therapy in the management of cutaneous metastases of breast cancer. Eur J Cancer 1993;29A:1686—90.
17. Olzowy B., Reulen H.J., Stummer W. Photoirradiation therapy of experimental malignant glioma with 5-aminolevulinic acid. Материалы III конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины». М.; 2004. с. 213.
18. Kelly J.F., Shell M.E. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. J Urol 1976;115:150—1.
19. Uchibayashi T., Koshida K., Kunimi K., Hisazumi H. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma in situ of the bladder. Br J Cancer 1995;71(3):625—8.
20. Berger A.P., Steiner H., Stenzl A. et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. Urology 2003;61(2):338—41.
21. Schenkman E., Lamm D.L. Superficial bladder cancer therapy. Sci World J 2004;4 (Suppl 1):387—99.

Органосохраняющее лечение с использованием неoadъювантной химиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином (интерлейкин-2) при инвазивном раке мочевого пузыря

С.А. Красный

НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск

ORGAN-PRESERVING TREATMENT USING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY DURING INTRAVESICAL IMMUNOTHERAPY WITH RONCOLEUKIN (INTERLEUKIN-2) FOR INVASIVE BLADDER CARCINOMA

S.A. Krasnyi

N.N. Alexandrov Research Institute of Oncology and Medical Radiology, Minsk

The results of a prospective randomized study of the efficacy of neoadjuvant chemoinmunotherapy with intravesical roncoleukin (interleukin-2) versus the standard M-VAC chemotherapy regimen are analyzed. The study protocol included 60 patients. Additional intravesical administration of roncoleukin failed to affect the frequency and severity of the toxic effects of multidrug therapy. The immediate and long-term results of the proposed regimen were better than those of the standard one. Complete regressions were 53.3 ± 9.1 and 26.7 ± 8.1 , respectively ($p = 0.049$; Mann—Whitney U-test). Organ-preserving surgery was made in 24 (80.0%) study-group patients and in 16 (53.3%) control ones; the difference being significant ($p = 0.03$, χ^2). In the study group, cumulative survival was significantly higher than that in the control group ($p = 0.02$, log-rank-test). In the groups, overall 5-year survival was 81.4 ± 7.6 and $46.5 \pm 12.5\%$, respectively.

По данным Белорусского канцеррегистра, заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря в Республике Беларусь составила 8,2 на 100 000 жителей в 1993 г. и 11,4 в 2004 г. [1]. У 15–25% больных раком мочевого пузыря (РМП) при первичном обращении выявляется опухоль, инвазирующая в мышечный слой и глубже [2, 3]. Основным методом лечения инвазивного РМП является радикальная цистэктомия (РЦЭ). Несмотря на значительный объем оперативного вмешательства, в течение 2 лет после РЦЭ по поводу инвазивного РМП у 50% больных появляются отдаленные метастазы, а у 13–25% — местные рецидивы опухоли в полости малого таза [2, 4, 5].

Цистэктомия является травматичным оперативным вмешательством. У значительной части больных наблюдаются послеоперационные осложнения. Периоперационная смертность составляет 2,3–26,9% [3, 4, 6–9]. Осложнения раннего послеоперационного периода имеют место у 11–70% больных [2, 3, 10–13]. Поэтому в настоящее время растет число сторонников органосохраняющего подхода в лечении инвазивного РМП с использованием химиолучевой терапии [14–16]. При этом 5-летняя выживаемость варьирует от 42 до 62% [15–17]. При местной распространенности опухоли T2 выживаемость еще выше и составляет 64–68%. Эти данные полностью сопоставимы с результатами тотальной цистэктомии у больных с такой же стадией заболевания и соответствующего возраста.

Однако эффекта при использовании стандартных схем полихимиотерапии (ПХТ) при инвазивном РМП обычно удается добиться лишь после проведения 3–4 циклов лечения, а это далеко не всегда возможно из-за выраженной токсичности применяемой в таких случаях схемы M-VAC, что отмечают практически все исследо-

ватели. Поэтому сегодня достаточно остро встает вопрос повышения эффективности химиотерапии при РМП, что позволит снизить количество курсов проводимого лечения, а следовательно, и токсичность.

Основной прогресс в лечении РМП связывают с иммунотерапией. На основании результатов исследований по данной проблеме [18–21] в 1999 г. в НИИ онкологии и медрадиологии им. Н.Н. Александрова была разработана новая схема комплексного органосохраняющего лечения больных инвазивным РМП с использованием неoadъювантной ПХТ по схеме M-VAC на фоне внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином (интерлейкин-2 — ИЛ-2) и проведено проспективное рандомизированное исследование эффективности предложенного метода лечения. В настоящей статье проанализированы непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Материалы и методы

В исследование включены 60 больных с впервые выявленным инвазивным РМП без отдаленных и регионарных метастазов с T2a–4aN0M0 стадии II–III. Возраст больных составлял от 32 до 70 лет (средний возраст 56,5 года). Характеристика больных представлена в табл. 1.

На первом этапе всем больным выполняли циторедуктивную трансуретральную резекцию (ТУР) мочевого пузыря, которая предусматривала максимально возможное удаление экзофитной части опухоли мочевого пузыря с частью мышечного слоя с целью верификации диагноза, определения глубины инвазии опухолью стенки мочевого пузыря и уменьшения объема опухолевой массы. Наличие опухолевой инвазии мышц в последующем подтверждали гистологически. Затем выполняли лапароскопическую тазовую лимфаденэктомию, позволяющую определить состояние ре-

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=30)		Всего (n=60)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол						
мужской	27	90,0	26	86,7	53	88,3
женский	3	10,0	4	13,3	7	11,7
Местная распространенность процесса:						
pT2	20	66,7	24	80,0	44	73,3
pT3	2	6,7	1	3,3	3	5,0
pT4a	8	26,6	5	16,7	13	21,7
Степень дифференцировки опухоли:						
G1	4	13,3	4	13,3	8	13,3
G2	15	50,0	16	53,4	31	51,7
G3	11	36,7	10	33,4	21	35,0

гионарных лимфатических узлов. В исследование включали больных мышечно-инвазивным переходноклеточным РМП без отдаленных и регионарных метастазов.

После рандомизации с помощью программы Statistica. 1999 (StatSoft, Inc.) с использованием метода случайных чисел больных разделили на 2 группы (по 30 больных в каждой). В 1-й (контрольной) группе проводилось 2 курса неoadъювантной ПХТ по схеме M-VAC. Во 2-й группе — 2 курса неoadъювантной ПХТ по схеме M-VAC на фоне внутрипузырной иммунотерапии. Курсы ПХТ по схеме M-VAC включали введение метотрексата, доксорубина, винбластина и цисплатина и проводились по стандартной методике. В 1, 15 и 22-й дни внутривенно вводили метотрексат в дозе 30 мг/м². Перед введением метотрексата осуществляли внутривенную гипергидратацию и ощелачивание (около 2000 мл жидкости и гидрокарбоната натрия), причем метотрексат не вводили до тех пор, пока pH мочи не станет равным 7,0 и выше. Во 2, 15 и 22-й дни внутривенно вводили винбластин в дозе 3 мг/м² в 200 мл изотони-

ческого раствора в виде 1-часовой инфузии. Во 2-й день — адриамицин в дозе 30 мг/м² в 400 мл изотонического раствора NaCl в виде 1,5-часовой инфузии и цисплатин в дозе 70 мг/м² также внутривенно в виде 6-часовой инфузии на 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе NaCl. Цисплатин начинали вводить при достижении диуреза 100—150 мл/ч. Для форсирования диуреза использовали маннитол (30 г маннитола в 400 мл изотонического раствора NaCl).

Для внутрипузырной иммунотерапии применяли препарат ронколейкин — инъекционную лекарственную форму рекомбинантного ИЛ-2 человека. Препарат вводили в мочевой пузырь на 20 мл физиологического раствора в дозе 1 млн ЕД 2 раза в сутки. Время экспозиции после каждого введения 3 ч. Второе введение производили через 3 ч после первого. Всего на курс одному больному осуществляли 10 инсталляций. Препарат вводили 5 дней подряд (в промежутке с 15-го по 22-й день курса ПХТ).

Для оценки эффекта через 4—5 нед после окончания ПХТ выполняли ТУР мочевого пузы-

Таблица 2. Токсические эффекты неoadъювантной химио- и химиоиммунотерапии

Побочный эффект	Токсичность I—II степени		Токсичность III степени	
	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа
Лейкопения	18 (60,0)	17 (56,7)	3 (10,0)	2 (6,7)
Тромбоцитопения	4 (13,3)	4 (13,3)	—	—
Повышение уровня билирубина	—	1 (3,3)	—	—
Повышение активности трансаминаз:				
	АСТ	9 (30,0)	—	—
	АЛТ	12 (40,0)	—	—
Тошнота/рвота	13 (43,3)	11 (33,3)	1 (3,3)	1 (3,3)
Повышение содержания мочевины	2 (6,7)	2 (6,7)	—	—
Алоpecia	25 (83,3)	24 (80,0)	6 (20,0)	5 (16,7)
Нарушения ритма сердца	5 (16,7)	4 (13,3)	—	—
Температура	10 (33,3)	8 (26,7)	—	—

Примечание. В скобках — процент.

Таблица 3. Непосредственный эффект лечения

Эффект	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Полная регрессия	8	26,7±8,1	16	53,3±9,1
Частичная регрессия	9	30,0±8,3	8	26,7±8,1
Стабилизация	6	20,0±7,3	4	13,3±6,2
Прогрессирование	7	23,3±7,7	2	6,7±4,6

ря. В случае полной клинической регрессии проводилась ТУР области расположения опухоли с целью гистологического подтверждения полученного эффекта.

В случае обнаружения опухолевой ткани в биоптате краев отсечения или дна резекционной раны после органосохраняющей операции, а также в случае стабилизации или прогрессирования после двух курсов ПХТ выполняли РЦЭ. Всего РЦЭ выполнено 19 больным. В качестве метода отведения мочи предпочтение отдавалось илеоцистопластике (11 больных), при этом у 8 больных применена методика Хаутманна (E. Hautmann) или W-образная илеоцистопластика, а в 3 случаях — методика Штудера (U. Studer). При наличии противопоказаний к илеоцистопластике выполнялись следующие операции: операция Бриккера (E. Bricker) — 3 больных, уретеросигмоанастомоз по стандартной методике Ле Дюк (Le Duc) и уретерокутанеостомия — по 2 больных; у одного пациента произведена операция формирования континентного гетеротопического резервуара по методике, разработанной в НИИО и МР им. Н.Н. Александрова.

Непосредственный эффект лечения оценивали по степени регрессии опухоли. Для статистической обработки результатов использовалась программа Statistica. 1999 (StatSoft, Inc.). Отдаленные результаты оценивали 1 раз в год методом построения таблиц дожития по интервальному методу от даты начала лечения (циторедуктивной операции). Изучали общую и безрецидивную выживаемость. Расчет выживаемости проводился с использованием метода Каплана — Майера. Для сравнения показателей выживаемости в группах использовали непараметрический log-rank-тест. Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, местной распространенности процесса и степени дифференцировки опухоли (см. табл. 1). Достоверных различий по приведенным показателям в группах не было ($p > 0,05$).

В целом токсичность использованных режимов лечения была умеренной и практически не

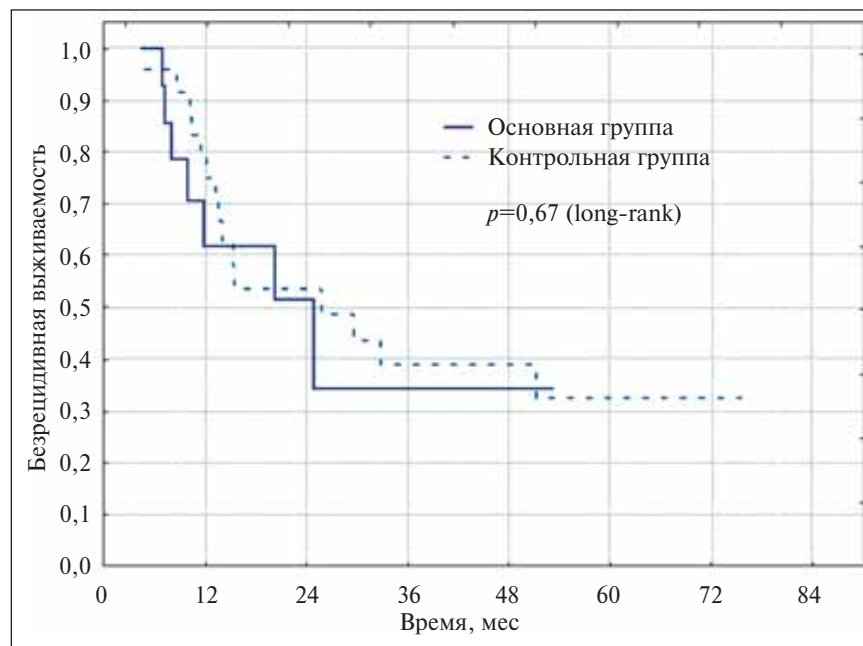


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от метода лечения

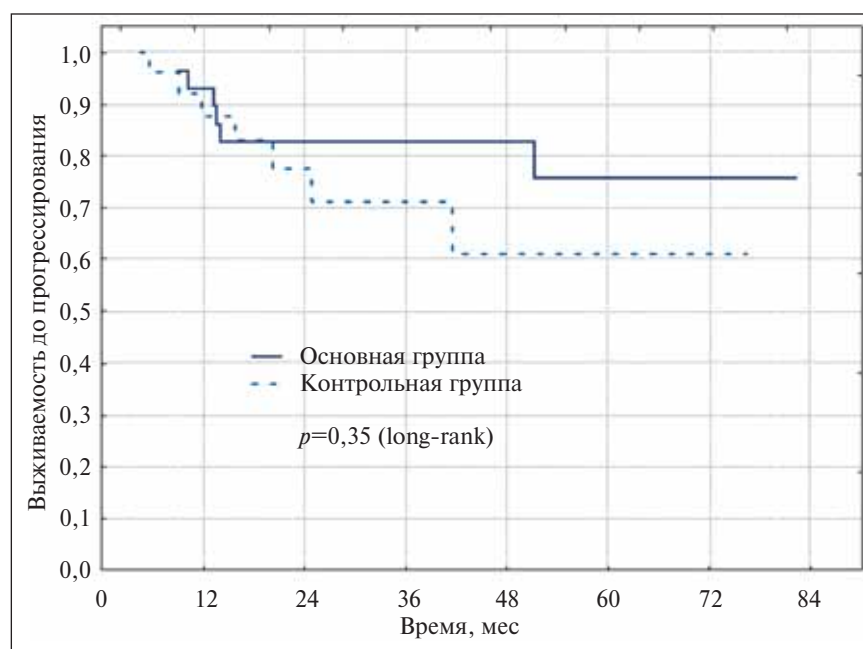


Рис. 2. Выживаемость до прогрессирования в зависимости от метода лечения

различалась в основной и контрольной группах (табл. 2). Нефро-, кардио- и гепатотоксичность были незначительными. Наиболее частыми токсическими эффектами были алоpecia, лейкопения и рвота. При этом токсических эффектов IV степени отмечено не было, а токсичность III степени встречалась относительно редко. У 3 (10,0%) больных контрольной и у 2 (6,7%) основной группы отмечалась лейкопения III степени, у 6 (20,0%) и у 5 (16,7%) больных соответственно — алоpecia III степени и у одного пациента в каждой группе (3,3%) — рвота III степени токсичности. Различия в токсичности лечения между группами не достоверны ($p>0,05$).

Местных реакций при внутривульварном введении ронколейкина не отмечено.

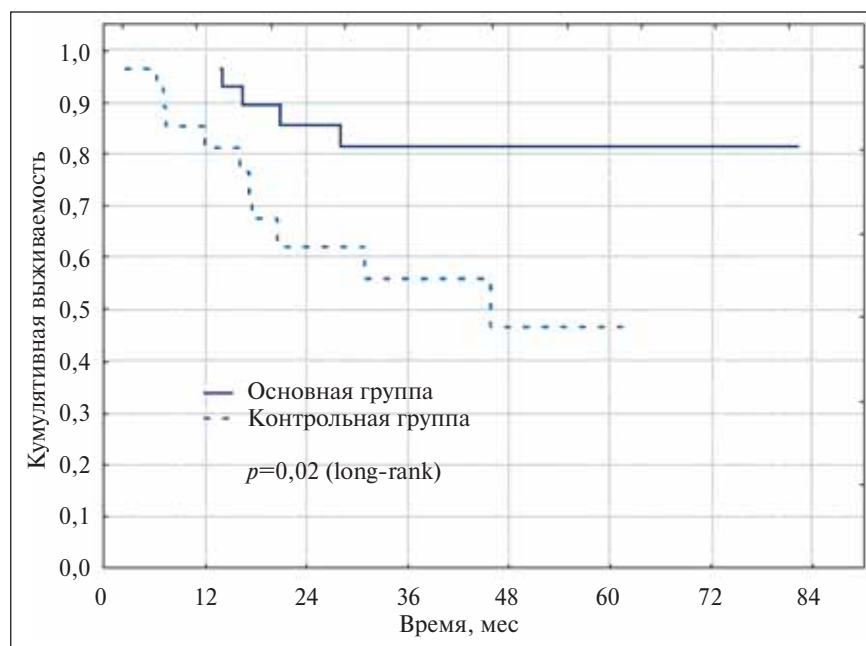


Рис. 3. Зависимость общей выживаемости от метода лечения

Таблица 4. Частота достижения полной регрессии опухоли в стадии T2—T4 после химиотерапии

Автор	Схема лечения	Полная регрессия, %
H. Scher и соавт. [22]	ТУР + М-VAC 2-5 курсов	48
W. Lynch и соавт. [23]	ТУР + CMV 2 курса	47
R. Farah и соавт. [24]	М-VAC 4 курса	32
R. Sheareg и соавт. [25]	М-VAC 2-4 курса	32
R. Hall и соавт. [26]	CM±VE 2-4 курса	37
НИИО и МР им. Н.Н. Александрова	ТУР + М-VAC 2 курса + интерлейкин-2	53,3
Примечание. М — метотрексат, V — винбластин, А — адриамицин, С — цисплатин, Е — эпирубицин.		

Непосредственный эффект терапии был значительно выше в основной группе (табл. 3). Полная регрессия опухоли получена у 16 (53,3±9,1%) пациентов основной и у 8 (26,7±8,1%) больных контрольной группы, а прогрессирование процесса отмечено у 2 (6,7±4,6%) и 7 (23,3±7,7%) больных соответственно. Различия достоверны ($p=0,049$, U-критерий Манна — Уитни).

У 24 (80,0%) больных основной и 16 (53,3±9,1%) контрольной группы выполнено органосохраняющее оперативное вмешательство (различия достоверны, $p=0,03$, χ^2). В остальных случаях выполнялась органосохраняющая операция (РЦЭ). При этом в основной группе операция во всех шести случаях выполнена радикально (R0), а в контрольной группе у 2 (15,4%) больных из 13 в краях отсечения после цистэктомии при морфологическом исследовании выявлен опухолевый рост (R1). По два больных в каждой группе (6,6%) категорически отказались от выполнения РЦЭ.

Частота рецидивирования изучена у больных с сохраненным мочевым пузырем при сроках наблюдения от 6 до 75 мес (в среднем 24,5±20,0 мес). Безрецидивная выживаемость представлена на рис. 1. Данный показатель был несколько выше в основной группе, хотя различия оказались не достоверными ($p=0,67$, log-rank-тест).

Отдаленные метастазы появились у 3 (10,0%) больных основной и у 5 (16,7%) контрольной группы. От прогрессирования заболевания умерли 5 (16,7%) и 12 (40,0%) больных

соответственно. Выживаемость до прогрессирования (до появления инвазивного рецидива или метастазов) представлена на рис. 2. Различия оказались недостоверными ($p=0,35$, log-rank-тест).

Общая 5-летняя выживаемость для всех больных, включенных в исследование, составила $60,1 \pm 8,7\%$. При изучении зависимости общей выживаемости от метода лечения выявлены существенные различия между группами (рис. 3). Кумулятивный показатель выживаемости больных основной группы был достоверно выше соответствующего показателя в контрольной группе ($p=0,02$, log-rank-тест). При этом общая 5-летняя выживаемость составила $81,4 \pm 7,6$ и $46,5 \pm 12,5\%$ соответственно. Медиана времени жизни в контрольной группе составила 40,1 мес, а в основной группе в настоящее время не достигнута.

При сравнении полученных результатов с данными других авторов обращает на себя внимание примерно такая же частота полных регрессий после химиотерапии (табл. 4), однако в нашем исследовании проведено значительно меньшее количество курсов ПХТ. Этим можно объяснить и хорошую переносимость лечения. При использовании стандартной ПХТ по схеме M-VAC проводится обычно 3–4 курса лечения, когда и отмечаются тяжелые токсические реакции.

Следует отметить, что выживаемость больных напрямую зависит от полученного эффекта лечения (рис. 4). Наилучшие результаты отмечены у больных с полной регрессией опухоли, а различия в выживаемости больных с разным эффектом химиотерапии оказались достоверными ($p=0,028$).

Наибольший шанс на сохранение мочевого пузыря имеют те пациенты, у которых отмечена полная регрессия опухоли после ТУР и нескольких курсов химиотерапии, что было подтверждено исследова-

ниями в различных клиниках [2, 22]. Этим можно объяснить и значительно более высокую выживаемость больных с сохраненным мочевым пузырем по сравнению с пациентами, которым была выполнена РЦЭ (рис. 5). Общая выживаемость больных после органосохраняющего лечения была достоверно больше, чем после РЦЭ ($p=0,01$, log-rank-тест).

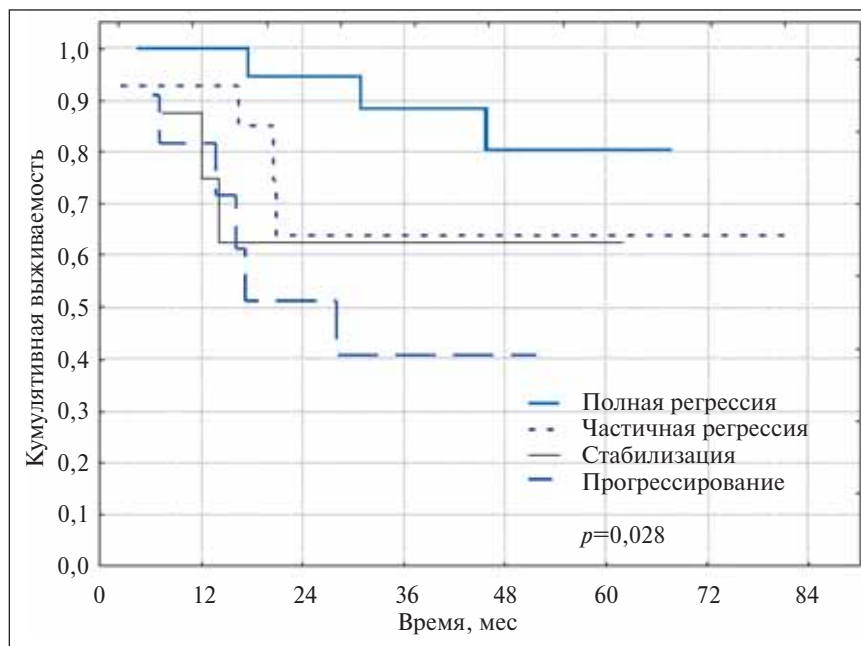


Рис. 4. Зависимость общей выживаемости от эффекта химиотерапии

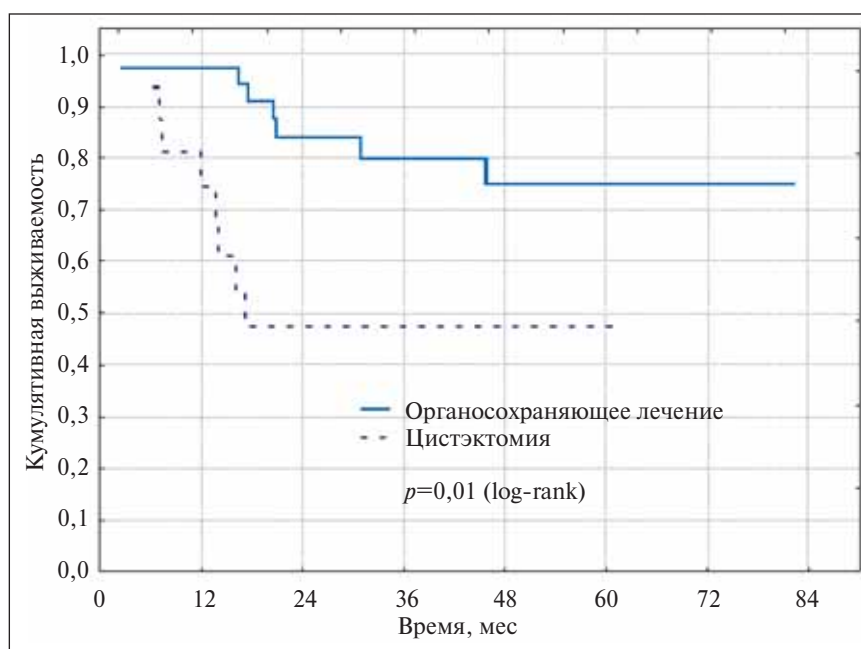


Рис. 5. Зависимость общей выживаемости от вида хирургического вмешательства

Таблица 5. Результаты органосохраняющего лечения (ТУР + химиолучевая терапия) больных инвазивным РМП

Автор	Число больных	5-летняя выживаемость, %	
		наблюдаемая	с сохранением мочевого пузыря
D. Kaufman и соавт. [27]	106	52	43
R. Sauer соавт. [28]	79	52	41
W. Tester соавт. [15]	42	52	42
W. Tester соавт. [16]	91	62	44
M. Orsatti соавт. [17]	76	42	—
НИИО и МР им. Н.Н. Александрова ТУР + ПХТ + ИЛ-2	30	81,4±7,6	70,0±8,4

В табл. 5 проведено сравнение результатов настоящего исследования с результатами органосохраняющего лечения (ТУР + химиолучевая терапия) больных инвазивным РМП в аналогичных исследованиях других авторов. Как видно из представленных данных, выживаемость больных и время до цистэктомии (рис. 6) в нашем исследовании несколько выше, чем по данным литературы. Это связано с исключением из исследования больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, что стало возможным благодаря применению лапароскопической тазовой лимфаденэктомии. Поэтому считаем необходимым применение данной стадирующей операции во всех подобных исследованиях.

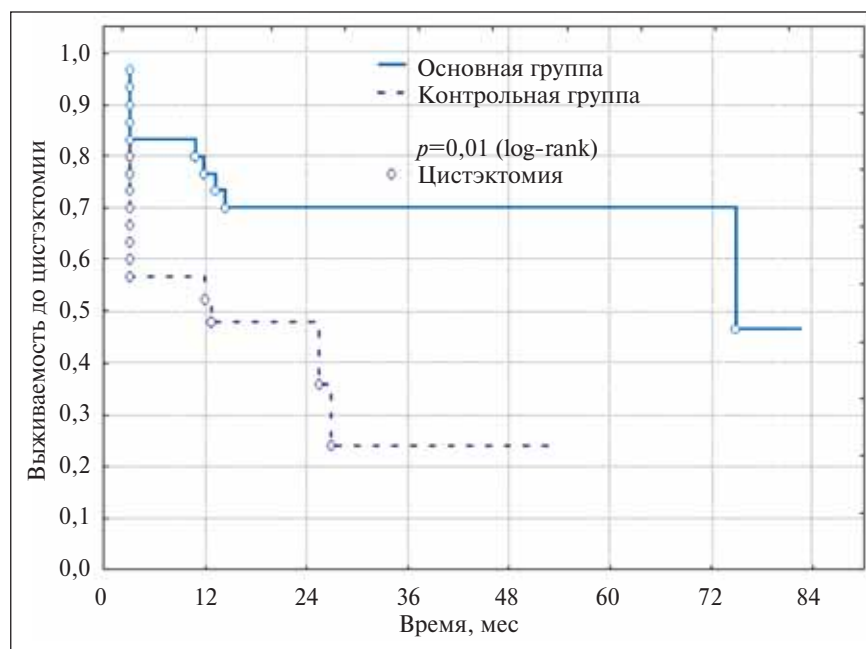


Рис. 6. Время до цистэктомии в зависимости от метода лечения

Выводы

Предложенная схема комплексного лечения инвазивного РМП с использованием неадаювантной ПХТ и внутрипузырной иммунотерапии хорошо переносится больными. Дополнительное внутрипузырное введение ронколейкина (ИЛ-2) не повлияло на частоту и тяжесть токсических эффектов ПХТ. Местных реакций при внутрипузырном введении ронколейкина не отмечено.

Непосредственный эффект предложенной схемы лечения выше, чем стандартной ПХТ по схеме M-VAC. Количество полных регрессий составило 53,3±9,1% и 26,7±8,1% соответственно ($p=0,049$, U-критерий Манна — Уитни).

Повышение эффективности ПХТ позволило сохранить удовлетворительно функционирующий мочевой пузырь у значительно большего числа пациентов. Органосохраняющее оперативное вмешательство выполнено 24 (80,0%) больным основной и 16 (53,3%) — контрольной группы, различия достоверны ($p = 0,03$, χ^2).

Кумулятивный показатель выживаемости больных основной группы оказался достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,02$, log-rank-тест). Общая 5-летняя выживаемость в группах составила 81,4±7,6 и 46,5±12,5% соответственно. Повышение выживаемости достигнуто за счет увеличения числа больных с полной регрессией опухоли после химиотерапии, характеризующихся более благоприятным прогнозом в отношении продолжительности жизни.

Литература

1. Злокачественные новообразования в Беларуси 1995—2004. А.А. Гракович, И.В. Залужский (ред.). Минск, БелЦМТ; 2005.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., Вердана; 2001.
3. Hautmann R.E., De Petriconi R., Gottfried H.W. et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J Urol 1999;161(2):422—8.
4. Мавричев А.С., Красный С.А., Поляков С.Л. и др. Онкоурология. Минск, БелЦНМИ; 2001.
5. Sell A., Jakobsen A., Nerstrom B. et al. Treatment of advanced bladder cancer category T2 T3 and T4a. A randomized multicenter study of preoperative irradiation and cystectomy versus radical irradiation and early salvage cystectomy for residual tumor. DAVECA protocol 8201. Danish Vesical Cancer Group. Scand J Urol Nephrol Suppl 1991;138:193—201.
6. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Урол и нефрол 1997;(2):25—8.
7. Митряев Ю.И. Уретеросигмостомия после радикальной цистэктомии в комбинированном лечении рака мочевого пузыря (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1996.
8. Ткачук В.Н., Комяков Б.К., Новиков А.И. и др. Рак мочевого пузыря. Материалы конференции 21—22 мая 1998 г., Ростов-на-Дону. с. 91—2.
9. Amiing C.L., Thrasher J.B., Frazier H.A. et al. J Urol 1994;151(1):31—6.
10. Морозов А.В., Антонов М.И., Павленко К.А. Урол и нефрол 2000;(3):17—22.
11. Elmajian D.A., Stein J.R., Esrig D., Freeman J.A. et al. J Urol 1996;156(3):920—5.
12. Gburek B.M., Lieber M.M., Blute M.L. Comparison of studer ileal neobladder and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative outcome and late complications. J Urol 1998;160(3 Pt 1):721—3.
13. Studer U.E., Danuser H., Merz V.W. et al. Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. J Urol 1995;154(1):49—56.
14. Sternberg C.N., Pansadoro V., Calabro F. et al. Neo-adjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. Ann Oncol 1999;10(11):1301—5.
15. Tester W., Caplan R., Heaney J. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. J Clin Oncol 1996;14(1):119—26.
16. Tester W., Porter A., Asbell S. et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:783—90.
17. Orsatti M., Curotto A., Canobbio L. et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33(1):173—8.
18. Алексеев Б.Я. Внутрипузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
19. Фигурин К.М. Химиотерапия и иммунотерапия рака мочевого пузыря. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1993.
20. Pizza G., Berton F., Casanova S. et al. Interleukin-2 in the treatment of infiltrating bladder cancer. J Exp Pathol 1987;3(4):525—31.
21. de Reijke T.M., de Boer E.C., Kurth K.H., Schamhart D.H. Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. J Urol 1996;155(2):477—82.
22. Scher H., Herr H.W., Sternberg C. et al. Neo-adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Experience with the M-VAC regimen. Br J Urol 1989;64(3):250—6.
23. Lynch W.J., Jenkins B.J., Fowler C.G. The quality of life after radical radiotherapy for bladder cancer. Br J Urol 1992;70(5):519—21.
24. Farah R., Chodak G.W., Vogelzang N.J. et al. Curative radiotherapy following chemotherapy for invasive bladder carcinoma (a preliminary report). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20(3):413—7.
25. Shearer R.J., Chilvers C.E., Bloom H.J. et al. Adjuvant chemotherapy in T3 carcinoma of the bladder. A prospective trial: preliminary report. Br J Urol 1988;62(6):558—64.
26. Hall R.R., Newling D.V., Ramsden P.D. et al. Treatment of invasive bladder cancer by local resection and high dose methotrexate. Br J Urol 1984;56(6):668—72.
27. Kaufman D.S., Shipley W.U., Griffin P.P. et al. Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. N Engl J Med 1993;329(19):1377—82.
28. Sauer R., Birkenhake S., Kuhn R. et al. In: Carcinoma of the Bladder. Z. Petrovich, L. Baert, L.W. Brady (eds). Berlin, Springer-Verlag; 1998. p. 205—14.
29. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л., Волков А.Н., Ролевич А.И., Мохорт А.А. Здравоохранение 2004;(5):37—42.



В Н И М А Н И Е !

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ !

В Издательском доме «АБВ-пресс» готовится к печати книга

«ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ОНКОУРОЛОГИИ»

под редакцией проф. В.Б. Матвеева и докт. мед. наук Б.Я. Алексеева.

В книге описаны методики лапароскопических вмешательств при различных онкоурологических заболеваниях.

Рассмотрены общие вопросы лапароскопической хирургии, анестезиологического и инструментального обеспечения операций, показания и противопоказания к их выполнению.

Представлены непосредственные и отдаленные результаты лапароскопических операций в сравнении с результатами операций, выполненных открытым доступом.

Богатый иллюстративный материал наглядно демонстрирует этапы выполнения операций.

Книга адресована онкоурологам, урологам, хирургам, анестезиологам, а также студентам медицинских вузов.

Книгу можно заказать по телефону: 252-96-19.

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в лечении рака предстательной железы

Ю.Г. Аляев, Г.Е. Крупинов, В.А. Григорян,
Е.А. Безруков, А.В. Амосов, М.Е. Чалый, Ю.Ф. Брук

Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ММА им. И.М. Сеченова

HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER

Y.G. Alyaev, G.E. Krupinov, V.A. Grigoryan, E.A. Bezrukov, A.V. Amosov, M.E. Chaliy, Y.F. Brouk

R.M. Fronshtein Urology Clinic, Moscow I.M. Sechenov Medical Academy

Background. High intensity focused ultrasound (HIFU) is a method of delivering acoustic energy to a focal point, thus destroying it and causing coagulation necrosis. Repeating the fires, the whole needed volume of organ can be treated without damaging the adjacent tissue.

Objective. To establish the clinical efficacy and safety of HIFU in the treatment of prostate cancer on the basis of the authors' 3-year experience in applying this technique.

Materials and methods. A total of 101 patients with biopsy-proven prostate cancer (and 2 more patients had only high-grade PIN) have been treated in our clinic using an Ablatherm® device. Seventy-one of them were enrolled in this study. They were followed from sixth months to three years at a regular interval, the follow-up included PSA measurement and control sextant biopsies.

Results. The median PSA nadir 1.5P3.0 months after treatment ranged from 0.10 (in the low-risk localized prostate cancer group) to 2.50 ng/mL (in patients with a disseminated process). Negative control biopsies were in 75—80% of patients with localized prostate cancer and in 64—75% of the patients with disseminated process. Of all the patients, 91% underwent transurethral resection of the prostate before HIFU treatment. Such combination improved the efficacy of HIFU and reduced the treatment-related morbidity significantly. Grades 2 and 3 stress incontinence was observed in 1.9 and 0.9% of the patients, respectively. No other severe complications were recorded. Erectile function was preserved in 69.94% of the patients.

Conclusion. Our results demonstrated the efficacy and low-associated morbidity of HIFU. HIFU does not exclude other treatment options and is repeatable if needed. HIFU seems to be a valid alternative treatment for patients who are not suitable for radical surgery.

Keywords. High-intensity focused ultrasound; HIFU; prostate cancer; Ablatherm.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает в структуре онкологических заболеваний 4-е место в мире после рака легких, желудка и кожи, в США — 1-е место. В России отмечается значительный рост заболеваемости РПЖ: абсолютный прирост впервые выявленных больных РПЖ за 1993—2003 гг. составил 104,1%, а по темпам ежегодного прироста (24,1%) РПЖ вышел на 1-е место среди всех онкологических заболеваний [1].

Частота выявления РПЖ зависит от возраста: 75% всех случаев заболевания обнаруживается у мужчин старше 65 лет [2]. В таком возрасте у подавляющего большинства пациентов имеется осложненный интеркуррентный фон — сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и т.д. Для таких больных особенно актуальны разработка и внедрение в клиническую практику новых малоинвазивных методов лечения РПЖ, одним из которых и стал высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU — High Intensity Focused Ultrasound).

Идея использования фокусированного ультразвука в лечебных целях не нова. Разработка метода ведется с середины 1950-х годов. В 1954 г.

W.J. Fry доказал возможность использования ультразвука в лечебных целях. Изначально разработки велись для создания способа селективного разрушения ткани головного мозга, что и было опробовано в 1955 г. Метод не получил широкого распространения вследствие необходимости создания обширного дефекта в костях черепа [3].

Внедрение HIFU в клиническую практику стало реальным только в результате научно-технической революции в области материаловедения и компьютерной техники. Появление новых видов пьезоэлектрической керамики сделало реальным создание специального ректального зонда, с помощью которого стали возможными визуализация и фокусирование энергии ультразвука в определенной области в глубине предстательной железы.

Принципы лечения фокусированным ультразвуком

Действие фокусированного ультразвука на клетки и ткани обусловлено теплотой, выделяющейся при поглощении акустической энергии, и механическими возмущениями в среде. Оба фактора действуют совместно, однако в зависимости от интенсивности ультразвука и условий воздействия один из них может превалировать над

другим. Точный механизм гибели клеток под воздействием ультразвука до конца не изучен; считается, что основной мишенью разрушающего действия ультразвука являются цитоплазматические мембраны [4].

В клинических испытаниях было показано, что HIFU способен разрушать заданный объем предстательной железы в результате локальной гипертермии, возникающего коагуляционного некроза, не повреждая при этом окружающие ткани [5]. Было также доказано, что применение HIFU не увеличивает вероятность метастазирования из первичного очага [6]. К тому же HIFU может применяться и при местных рецидивах РПЖ как после самого HIFU, так и после других методов лечения, таких как радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия, криоабляция, брахитерапия [7]. Первые клинические испытания HIFU в лечении РПЖ были проведены в 1993 г. А. Gelet в госпитале Edouard Herriot (Лион, Франция).

Оборудование для применения hifu

В настоящее время в мире существует только два типа аппаратов для лечения рака простаты методом HIFU: Ablatherm (EDAP TMS S.A., Франция) и Sonablate (Focus Surgery Inc., США). В комплектацию аппарата Ablatherm входят:

- лечебный модуль — операционный стол с электронными блоками внутри корпуса и приспособлениями для контроля за неподвижностью пациента;
- управляющий модуль — компьютерная консоль и программное обеспечение;
- эндоректальный зонд — ультразвуковой сканер с частотой 7,5 МГц, позволяющий получать изображение в продольной и поперечной плоскостях, совмещенный с генератором фокусированного ультразвука (3 МГц, фокусное расстояние 40 мм);
- одноразовые расходные материалы — реагенты к охлаждающей системе для защиты стенки прямой кишки и др.

Этот аппарат позволяет осуществлять всю процедуру лечения без смены зондов, имеет системы контроля за положением пациента и стенки его прямой кишки в реальном времени, что исключает повреждение ректума импульсами HIFU.

Аппарат Sonablate, по данным J. Rewcastle [8], имеет следующие отличия от аппарата Ablatherm:

- располагает только одним генератором УЗИ с частотой 4 МГц, достаточной для абляции, но не оптимальной для сканирования всей области вмешательства;

- требует интраоперационной замены ректальных зондов для пролечивания всего объема предстательной железы;
- не имеет интегрированных систем безопасности, что затрудняет контроль над прецизионностью воздействия на периферические отделы предстательной железы;
- лишен специально оборудованного операционного стола.

Материалы и методы

В Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова за период с октября 2003 г. по октябрь 2006 г. произведено 122 сеанса лечения HIFU 101 больному морфологически доказанным при биопсии РПЖ. По стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом.

- Стадия T1—T2 — 61 больной, в том числе по степеням онкологического риска:
 - низкий (ПСА 10 нг/мл, показатель Глисона ≤ 6) — 19 пациентов (31,1%);
 - умеренный (ПСА 10—20 нг/мл, показатель Глисона 6—7) — 28 пациентов (45,9%);
 - высокий (ПСА > 20 нг/мл, показатель Глисона ≥ 8) — 14 пациентов (23%).
- Местно-распространенный процесс — 26 пациентов; в том числе:
 - стадия T3a — 16; T3b — 6 пациентов;
 - стадия T4 — 4 пациента.
- Диссеминированный процесс (N+M+) — 14 пациентов.
- Пациенты с высоким риском РПЖ (простатическая интерстициальная неоплазия — ПИН — высокой градации, ПСА > 20 нг/мл, прирост ПСА, повторные биопсии), которым простатэктомия не могла бы быть выполнена — 2 больных.

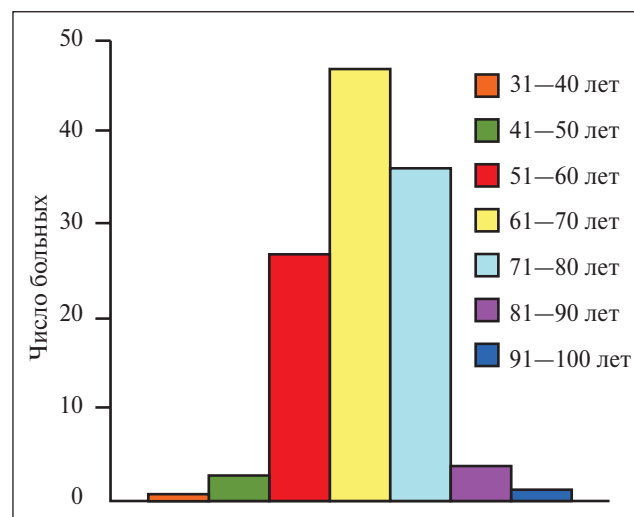


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Всем больным проводилось общепринятое обследование, включающее магнитно-резонансную томографию предстательной железы с контрастированием. Больным с местно-распространенным и распространенным процессом параллельно осуществляли гормональную абляцию. Перед сеансом HIFU 92 больным выполнили трансуретральную резекцию простаты (ТУРП).

Объем предстательной железы до лечения составлял от 8 до 62,3 см³.

Медиана возраста составила 67 лет, минимальный возраст пациента был 46 лет, максимальный — 81 год (рис. 1).

Показаниями для проведения HIFU-терапии являлись РПЖ локализованных стадий у пациентов с невозможностью выполнения радикальной простатэктомии, местно-распространенный и распространенный процессы в комбинации с гормональной абляцией в виде адъювантной местной терапии, местный рецидив РПЖ (после применения HIFU, радикальной простатэктомии, лучевой терапии). Мы также выполнили HIFU у 2 больных с высоким риском РПЖ.

Противопоказания были следующими:

— выраженный проктит после радиотерапии;

— утолщенная стенка прямой кишки (более 4 мм при ТРУЗИ);

— предшествующие или имеющиеся ректотравматические фистулы;

— раковая инфильтрация стенки прямой кишки;

— металлические клипсы между предстательной железой и прямой кишкой;

— ампула прямой кишки менее 50 см³;

— отсутствие прямой кишки.

В Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова для лечения РПЖ методом HIFU используется аппарат Ablatherm. Пациента укладывают и иммобилизуют в положении на правом боку. Операция проводится под спинальной анестезией на входящем в комплект специально оборудованном операционном столе (рис. 2).

После установки ректального зонда происходит планирование лечения с помощью ультразвукового сканирования. Затем, согласно намеченной программе, начинают процедуру воздействия на ткань предстательной железы высокоинтенсивными ультразвуковыми волнами. В определенной точке, где происходит фокусирование лучей, за 2—3 с температура повышается до 85—100°C,

развивается так называемое элементарное поражение — эллипсовидная область 19—24 мм в длину и около 1,7 мм в диаметре (рис. 3). Длительность импульсов и пауз между ними задается следующим образом: в случае первичного лечения РПЖ — 5 с импульс — 5 с интервал; при рецидиве РПЖ после лечения HIFU — 4,5 с импульс и 5 с паузы; при лечении рецидивов после дистанционной лучевой терапии — импульсы по 4 с с интервалами 7 с.

Повторяя импульсы и перемещая датчик, разрушают весь необходимый объем ткани предстательной железы с опухолью — для этого требуется примерно 400—600 импульсов при среднем перед сеансом HIFU объеме предстательной железы 15—25 см³. Вся процедура занимает около 2—3 ч.

Почти всем больным (91% — 92 пациента из 101) перед сеансом HIFU выполняли ТУРП. Это было связано со следующими обстоятельствами:

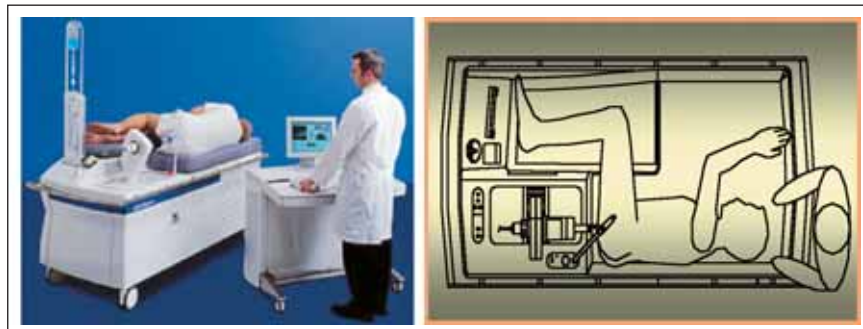


Рис. 2. Положение пациента на операционном столе аппарата Ablatherm

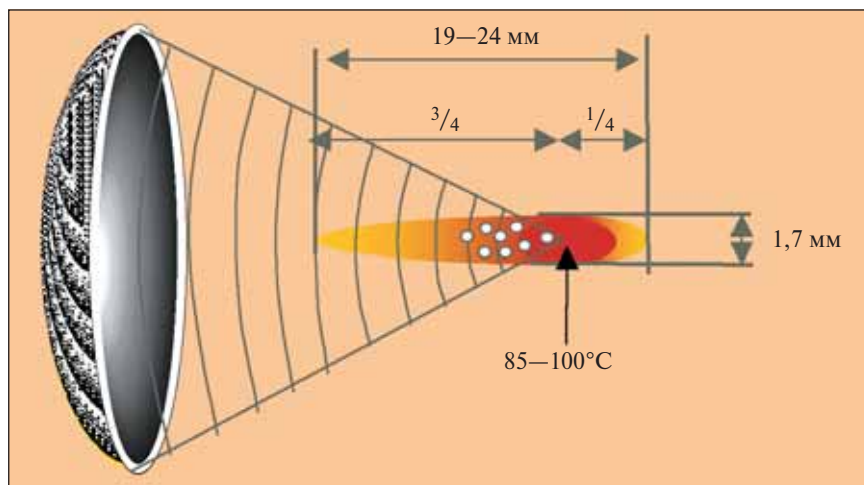


Рис. 3. Генерация элементарного поражения

— ТУРП уменьшает объем предстательной железы, что делает последующую терапию HIFU более радикальной;

— ТУРП позволяет удалить камни простаты (при их наличии), которые могут помешать наведению ультразвука при HIFU;

— предшествующая ТУРП значительно уменьшает сроки восстановления самостоятельного мочеиспускания после HIFU;

— ТУРП является профилактикой рубцовой деформации шейки мочевого пузыря после HIFU.

Целесообразность комбинации ТУРП с HIFU была подтверждена не только в нашей клинике, но и в исследовании G. Vallancien и соавт. [9]. В ходе него были определены достоверное сокращение сроков послеоперационного дренирования мочевого пузыря и уменьшение процента осложнений после лечения, связанных с расстройствами мочеиспускания; при этом ТУРП, предшествовавшая ультразвуковой абляции, не приводила к развитию дополнительных побочных эффектов лечения. Аналогичные данные, подтверждающие обоснованность применения ТУРП перед сеансом HIFU, были получены и в исследовании C. Chaussy и S. Thuroff [10].

После операции проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия, для улучшения мочеиспускания некоторым пациентам назначали α -адреноблокаторы или холинолитические препараты.

Результаты

Мы представляем данные 71 больного, которые наблюдаются от 6 мес до трех лет. У всех этих больных проводились динамическое наблюдение за уровнем ПСА и контрольные биопсии предстательной железы через 5–6 мес после сеанса HIFU.

Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 88,5–110 нед, максимальный срок — 151 нед (30 мес).

Онкологический контроль осуществляли с помощью определения уровня ПСА в сыворотке крови. В первые дни после сеанса HIFU происходил пик нарастания ПСА, а затем в течение 1,5–3 мес уменьшение его до наименьшего значения (nadir), составившего 0,1 нг/мл. В основном такие значения ПСА отмечены у пациентов из группы низкого онкологического риска; у пациентов с метастатическим поражением медиана nadir

Таблица 1. Результаты лечения HIFU больных с локализованными формами РПЖ (n=46)

Показатель	низкий	Риск средний	высокий
Медиана исходного ПСА, нг/мл	7,0	10,5	22
Медиана nadir ПСА, нг/мл	0,1	0,25	0,5
Медиана ПСА в настоящее время, нг/мл	0,15	0,4	1,8
Медиана времени достижения nadir ПСА, нед	9	10	12
Негативные биопсии после 1-го сеанса HIFU, %	80	75	75
Повторные HIFU, %	20	18,75	16,6
Медиана/максимум наблюдения, нед	100,5/151	110/151	99/149

Таблица 2. Результаты лечения HIFU больных с распространенными формами РПЖ (n=25)

Показатель	T3 а	T3в—T4	N+/M+
Медиана исходного ПСА, нг/мл	15,7	27,9	31,45
Медиана nadir ПСА, нг/мл	0,15	0,8	2,5
Медиана ПСА в настоящее время, нг/мл	1,25	2,5	11,5
Медиана времени достижения nadir ПСА, нед	6	7	9
Негативные биопсии после 1-го сеанса HIFU, %	75	—	64
Повторные HIFU, %	16,6	—	—
Медиана/максимум наблюдения, нед	103,5/150	75/110	88,5/124

ПСА составила не менее 2,5 нг/мл. Наибольшая радикальность операций была достигнута у пациентов из группы низкого онкологического риска — процент отрицательных биопсий после одного сеанса HIFU достигал 79 (табл. 1, 2).

Для оценки динамики изменения кровотока в предстательной железе после HIFU в методы контрольного обследования пациентов была включена эходоплерография (рис. 4). Были выявлены отсутствие сосудистого рисунка при цветном доплеровском картировании и увеличение простаты в объеме на 60% от исходного. Уменьшение объема простаты происходило в среднем с 20-го дня послеоперационного периода и продолжалось в течение 4 мес, достигая в среднем 40% от первоначального объема.

Осложнения и нежелательные эффекты лечения hifu

Осложнения и нежелательные эффекты, возникавшие после лечения HIFU, мы приводим в сравнении с данными S. Thuroff и C. Chaussy [11], полученными в результате одного из наиболее крупных исследований, посвященных осложнениям применения HIFU в лечении РПЖ (табл. 3). Авторы отмечают, что с введением новых систем безопасности и контроля за проведением сеанса HIFU на аппаратах фирмы EDAP частота встречаемости и степень выраженности осложнений снижались, а наиболее тяжелые из них, такие как ожог стенки прямой кишки, образование ректоуретральных фистул, выраженная гематурия, встречались только при использовании первого прототипа аппарата Ablatherm, обладавшего значительно более несовершенными техническими характеристиками, чем современные аппараты [11].

Воспалительные изменения нижних мочевых путей отмечены у 14,8% пациентов, проходивших

лечение HIFU в нашей клинике. Всем больным проводилась превентивная антибактериальная и противовоспалительная терапия в течение 1 мес после лечения, однако у этих больных возникали явления уретропростатита, эпидидимита, что требовало более длительной и массивной антибиотикотерапии. Более трети из этих пациентов имели неудовлетворительные показатели мочеиспускания, что потребовало установки цистостомы в процессе лечения.

В ходе Европейского многоцентрового исследования (ЕМИ) такие осложнения были выявлены у 13% пациентов, по поводу чего проводилась стандартная антибактериальная терапия [12].

В исследовании X. Rebillard и соавт., проведенном у 242 пациентов с минимальным сроком послеоперационного наблюдения в течение 1 года, данное осложнение отмечалось у 1,4% из 138 пациентов, прошедших лечение в соответствии с современными стандартами, и у 4,8% больных, которым процедура выполнялась на прототипе аппарата до 1999 г. [13].

Бессимптомное воспаление в исследовании L. Poissonnier и соавт. [14] (120 пациентов) определяли путем систематических бактериологических исследований мочи. В течение месяца всем пациентам проводилась превентивная антисептическая терапия.

Задержка мочеиспускания в ближайшем послеоперационном периоде встречается в 100% наблюдений. Она возникает вследствие отека ткани предстательной железы, объем которой в это время увеличивается на 50—70%. Комбинация ТУРП + HIFU, по данным нашей клиники, значительно ускоряет (по сравнению с использованием только HIFU) восстановление мочеиспускания в послеоперационном периоде и, следовательно, уменьшает процент воспалительных осложнений



Рис. 4. Эходоплерограммы предстательной железы.

а — до сеанса HIFU: кровоток определяется во всех разделах; б — спустя 7 дней после сеанса HIFU: отсутствие кровотока и увеличение объема железы на 63%; в — спустя 7 мес после сеанса HIFU: определяются участки склероза, отсутствие кровотока, уменьшение объема железы до 47% от исходного

Таблица 3. Осложнения (в %) лечения РПЖ с помощью HIFU на аппарате Ablatherm

Осложнения	Клиника урологии ММА им. И.М. Сеченова, 2006 (n=103)	S. Thuroff и С. Chaussy [11] (n=315)
Смерть (интраоперационная и в течение 3 мес после операции)	0	0
Неотложные хирургические вмешательства после HIFU	0	
Ректоуретральные фистулы	0	1,3 (n=4)*
Ожог стенки прямой кишки	0	20,6 (n=65)*
Выраженная гематурия	0	15,2 (n=48)*
Переливание крови	0	0
Недержание мочи:		
I степени (27 дней)	2,9 (n=3)	9,8
II степени (32 дня)	1,9 (n=2)	1,6
III степени	0,9 (n=1)	0,95 (n=3)
Воспалительные изменения нижних мочевых путей	14,8	24,8
Склероз шейки мочевого пузыря (рубцовая деформация)	8,9	3,5
Нежелательные эффекты		
Временная задержка мочеиспускания вследствие отека ткани простаты	100	100
Незначительная боль в промежности	8,7	9,2
Отхождение некротически измененных фрагментов	10,6	7,6
Отсутствие эякуляции	94	100
Полная эректильная дисфункция	31,06 (n=32)	23,8 (n=75)

* Данные о пациентах, получавших лечение на прототипе аппарата Ablatherm. После внедрения современного аппарата с системами безопасности (1999) указанные осложнения не наблюдались.

(табл. 4). Дренирование мочевого пузыря у 89% пациентов осуществлялось с помощью уретрального катетера.

Восстановление мочеиспускания после применения сочетания HIFU с ТУРП происходило в среднем через 6 дней, после только HIFU — в среднем через 24 дня.

G. Vallancien и соавт. [9] исследовали применение HIFU с ТУРП у 30 пациентов. Все больные после операции отмечали улучшение состояния по шкале IPSS; только у двух из них показатели не превысили 12 баллов. Половина пациентов испытывала императивные позывы на мочеиспускание, которые устранились в течение 3 нед. У 75% больных резекция простаты вызывает умеренную гематурию, но не увеличивает частоту возникновения недержания мочи (3,3% I степени, длительностью до года). После лечения 88% пациентов были удовлетворены качеством жизни, связанным с расстройствами мочеиспускания (IPSS, QoL), по сравнению с 63% до лечения.

В исследовании С. Chaussy и S. Thuroff [10] комбинация ТУРП с HIFU снижала и частоту необходимости в повторных операциях по поводу

обнаружения «остаточного» рака с 25 до 4%. Это же подтверждается и нашими исследованиями. Длительная задержка мочеиспускания наблюдалась в 6,9% случаев. Длительность дренирования мочевого пузыря после сочетанного лечения составила в среднем 7 дней против 40 дней после исключительно HIFU [10].

Образование уретроректальных свищей не встречалось у пациентов, проходивших лечение HIFU в Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова. В ходе ЕМИ такое осложнение трансректального применения HIFU явилось самым серьезным и развилось лишь у 1,25% пациентов (5 из 400 больных, участвовавших в исследовании) [12].

Таблица 4. Динамика максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}, мл/с)

Лечение	Через 2 нед	Через 1 мес
ТУР + HIFU	8,3—22,1 (14,3)	9,5—28,6 (19,6)
Только HIFU	6,1—12 (7,2)	8—15 (10,0)

Примечание. Данные представлены как крайние значения (медиана).

В случаях первичного лечения локализованных форм РПЖ риск этого осложнения, как и ожогов стенки прямой кишки, был сведен к нулю с помощью внедрения систем безопасности, особенно постоянного контроля за расстоянием между излучателем и стенкой прямой кишки, и охлаждения стенки ректума с помощью циркулирующей охлаждающей жидкости [11, 15]. Вероятность развития такого осложнения сохраняется в случаях, когда HIFU применяется после лучевой терапии. Из пяти больных, о которых сообщается в ЕМИ, 2 наблюдались еще до начала использования охлаждающей системы, у двух пациентов толщина стенки прямой кишки превышала 6 мм, что в настоящее время является одним из противопоказаний к применению HIFU; еще 1 случай возник при слишком раннем повторном лечении больного (спустя 2 мес). Лечение данного осложнения состояло в дренировании мочевого пузыря у трех пациентов, инъекции коллагена в одном наблюдении и хирургической коррекции у одного больного. После стандартизации метода данное осложнение не встречалось [11, 13].

В исследовании A. Blana и соавт. [16] ректотрансуретральный свищ во время повторного сеанса HIFU-терапии обнаружен у 1 больного с гемиколэктомией и рецидивами анальных свищей в анамнезе.

Такие рубцовые изменения, как стриктуры простатической части уретры или склероз шейки мочевого пузыря, в разные сроки после сеанса HIFU развились у 8,9% пациентов, проходивших лечение HIFU в Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова. Всем больным было выполнено трансуретральное оперативное пособие. Из девяти больных, которым не выполнялась ТУРП перед сеансом HIFU, у четырех развилось это осложнение.

По данным X. Rebillard и соавт. [13], с началом применения комбинации ТУРП и HIFU подобные осложнения отмечаются значительно реже (9% против 26% после исключительно HIFU). Методом лечения этих осложнений является рассечение шейки мочевого пузыря и трансуретральная резекция. В отдаленном послеоперационном периоде стриктуры были выявлены у 3,6% пациентов и устранены уретротомией.

Недержание мочи I степени развилось у 6,9% наших пациентов, II степени — у 2% (2 пациента) и III степени — только у одного больного (1%).

X. Rebillard и соавт. [13] показали, что риск развития данного осложнения не увеличивается при применении сочетания ТУРП и HIFU: не наблюдалось ни одного случая недержания III сте-

пени, а частота развития недержания I—II степеней уменьшается с 20 до 13%.

В ходе ЕМИ недержание мочи I и II степеней встречалось в 10,6 и 2,5% случаев соответственно, когда комбинация с ТУРП не проводилась. Эти умеренные формы устранялись либо самостоятельно, либо после физиотерапевтических процедур. Недержание мочи III степени наблюдалось у 6 (1,5%) пациентов; лечение в одном случае заключалось в тренировке мочевого пузыря, еще в одном — в инъекции коллагена и в четырех случаях — в установке искусственного сфинктера [12].

X. Rebillard и соавт. [13] сообщают о развитии недержания мочи у 7,9% из 138 пациентов, прошедших лечение в соответствии с современными стандартами, по сравнению с 22% у пациентов, в лечении которых использовался прототип аппарата. Недержание I степени встречалось в 6,5% случаев против 13,4%, II степени — в 1,4% против 6,7%, III степени — 0 против 3,8%. У 8% пациентов отмечались императивные позывы на мочеиспускание.

Хроническая промежностная боль является следствием невралгии внутреннего полового нерва, усиливается в сидячем положении. Спонтанно исчезает по прошествии 3—4 мес. Возникла только у одного пациента (1%) из числа лечившихся с помощью HIFU в Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова.

В исследовании X. Rebillard и соавт. это осложнение наблюдалось у 1,4% пациентов, проходивших лечение согласно модернизированным стандартам, по сравнению с 1,9% из числа больных, пролеченных на прототипе современного аппарата [13].

Эректильная дисфункция после лечения HIFU развилась у 62,5% пациентов Клиники урологии ММА им. И.М. Сеченова. Следует отметить, что у половины этих больных степень выраженности эректильной дисфункции уменьшалась пропорционально времени после операции.

У 100% пациентов, подвергающихся тотальной аблации предстательной железы, наблюдается утрата эякуляции [11].

В исследовании L. Poissonnier и соавт. [14] эректильную функцию оценивали с помощью специального опросника. До начала лечения 70 пациентов из 120 достигали эрекции, достаточных для пенетрации; после лечения HIFU 36% из них сохраняли такую способность. В исследовании X. Rebillard и соавт. [13] у 66% пациентов, не имевших до лечения проблем с потенцией (75 из 242, принимавших участие в исследовании), после лечения развилась эректильная дисфункция.

Таблица 5. Эффективность HIFU при РПЖ (по [17])

Показатель	L.Poissonnier (2003)	C.Chaussy, S.Thuroff (2003)	S.Thuroff (2000)	G.Vallancien (2004)	A.Gelet (2004)	A.Blana (2004)	Ю.Г.Аляев (2006)
Период включения, годы	1993—2002	1996—1999	1995—1999	1999—2001	1997—2002	1997—2002	2003—2006
Число больных	120	271 (96 ^a , 175 ^b)	402	30 (ТУР 22, инцизия шейки 8)	71 ^c	146	101
Стадия (% больных)	T1b—c (50,8), T2 (49,2)	T1—2N0—xM0	T1N0M0	T1—T2N0M0	T1 (21,1 ^d), T2 (39,5 ^d), T3 (21,1 ^d), Tx (18,3 ^d)	T1—T2N0M0	T1—T4N0— xM0—x
Возраст, годы	71,2±5,34	65,8±7,6 ^a 68,4±6,8 ^b	69,3±7,1	Медиана 72 (61—79)	67±5,86	66,9±6,7	Медиана 67 (46—81)
Объем предстательной железы, см ³	33,6±16,5	21,7±6,8 ^a 20,5±9,8 ^b	28±13,8	Медиана 30 (11—45)	21,4±11,1	23±7,7	Медиана 28 (8—62,3)
Исходный уровень ПСА, нг/мл	≤10	≤15 (8,6±3,2 ^a) 8,0±3,4 ^b	10,9±8,7	≤10; медиана 7 (1—10)	На момент диагноза 20,4 (3,5—60); минимум после лучевой терапии 1,46 (0,0—4,3); до HIFU 7,73±8,10	<15 (7,6±3,4)	Медиана 4,7
Показатель Глисона (% больных)	2—6 (64,6), 7—10 (35,4)	2—6 (69,8 ^a , 74,3 ^b) 7 (26,0 ^a , 21,7% ^b) 8—10 (4,2 ^a , 4,0 ^b)	2—4 (13,2), 5—7 (77,5), 8—10 (9,3)	Медиана 6 (4—7)	2—6 (33,8 ^c), 7 (18,3 ^c), 8—10 (47,9 ^c)	≤7 (5±1,2)	Медиана 6 (2—8)
Факторы прогноза	—	Низкий риск — 38,5% ^a , 40,6% ^b ; умеренный — 57,3% ^a , 54,3% ^b ; высокий — 4,2% ^a , 4,0% ^b	Низкий — 28,4%; умеренный — 48,0%; высокий — 23,6%	—	Время до рецидива 38,5 (6—120) мес, в 30% случаев гормонотерапия отменена до HIFU	—	При локали- зованном процессе: низкий риск — 31,1%, умеренный — 45,9%, высокий — 23%
Среднее время наблюдения, мес	27 (3—96)	18,7±12,1 ^a 10,9±6,2 ^b	407,3 дня	20 (3—38)	14,8 (6—86)	22,5 (4—62)	Медианы от 88,5 до 110 нед
Критерии исследования	Биопсия, ПСА каждые 3 мес. Рецидив — при повы- шении ПСА в трех измерениях	Биопсия, минимальный уровень и время стабильности ПСА, IPSS, QOL, осложнения	Секстантная биопсия, ПСА	Биопсия 1 раз в год, ПСА, IPSS, QOL, сексуальная функция	Секстантная биопсия, ПСА 1 раз в 3 мес при повышении его уровня	Секстантная биопсия на 3, 12, 24-м месяцах, ПСА каждые 3 мес, IPSS, QOL	ПСА и эхо- доплеро- графия — каждые 3 мес; биопсия через 6 мес, осложнения
Негативная биопсия, %	86	87,7 ^a , 81,6 ^b	Общая частота 87,2; группа низкого риска — 92,1; умеренного — 8,4; высокого — 82,1	80	80	93,4	Группа низкого риска — 80, умеренного — 75, высокого — 75
Минимальный уровень ПСА	0,49±0,91	Медиана 0,0 ^a , 0,0 ^b	Средний 1,8 (0—27), медиана 0,6	Медиана 0,9	Средний 1,97±4,58 (медиана 0,20)	Медиана 0,07; медиана через 22 мес 0,15	Медиана через 3 мес 0,26
Время стояния катетера, дни	Уретральный — 11 ^a , 6 ^b	Цистостома — 40 ^a , 7 ^b	—	Уретральный — 2	Уретральный — 5 (2—46)	Цистостома 12,7 (1—59); ТУР после HIFU — 12%	Уретральный — 6 ^b , цистостома — 24 ^a

Примечание. а — HIFU в качестве монотерапии, б — ТУРП и HIFU, с — у всех больных был местный рецидив после лучевой терапии, д — до лучевой терапии, е — до HIFU.

В целом в случае тотальной абляции предстательной железы по поводу локализованного РПЖ эректильная дисфункция развивается у 60—70% пациентов. Если в ходе лечения сохранялись сосудисто-нервные пучки с нервами, контролирующими эрекцию, частота развития такого осложнения снижалась до 20—30%, однако на 15% возрос риск необходимости повторного сеанса HIFU-терапии по поводу «остаточного» рака, выявляемого в ходе контрольных биопсий [13].

Обсуждение

Исследования демонстрируют эффективность местного применения HIFU в лечении РПЖ. Отсутствие большого числа побочных эффектов и осложнений, короткий период госпитализации и возможность излечения делают HIFU методом выбора у пациентов, которым простатэктомия не может быть выполнена или сопряжена с большим риском. Преимущества этого метода перед другими малоинвазивными методиками заключаются не только в высоком проценте безрецидивного течения, но и в возможности повтора при местном рецидиве или выполнении иного вида лучевого лечения.

Отсутствие серьезных осложнений и низкий процент нежелательных эффектов после HIFU-

терапии позволяют применять этот метод у некоторых пациентов с ПИН высокой градации и высоким риском РПЖ.

Для сравнения полученных нами данных приводим результаты клинических исследований применения HIFU в Европе (табл. 5—7).

Заключение

Таким образом, при помощи HIFU уролог:

- добивается некроза предстательной железы с минимальным повреждением окружающих тканей и минимальными побочными эффектами;
- имеет возможность ранней оценки эффективности лечения и прогноза в случае рецидива;
- в случае рецидива РПЖ может повторить сеанс HIFU или прибегнуть к иному виду лечения;
- имеет возможность лечения опухолей всех стадий.

Несомненно, применение HIFU представляет большой интерес как для практикующих урологов, так и для пациентов, страдающих РПЖ. Необходимо дальнейшее изучение этой технологии с оценкой отдаленных результатов лечения.

Таблица 6. Эффективность стандартных методов лечения локализованного РПЖ (по [17])

Вид лечения	Kupelian (2002; n=1682)	Kuban (2003; n=4839)	Potters (2004; n=1819)	Dearnaley (2005; n=126)
ДЛТ (согласно критериям ASTRO)	Без БХР 70% при сроке наблюдения 8 лет	Без БХР 59% при сроке наблюдения 5 лет (61% при СОД>70Гр)	Без БХР 77% при сроке наблюдения 7 лет	Без БХР 59% при сроке наблюдения 5 лет (59% при СОД 64Гр, 71% при СОД 74Гр)
Радикальная простатэктомия	Без БХР 72% при сроке наблюдения 8 лет (ПСА<0,2 нг/мл)	—	Без БХР 79% при сроке наблюдения 7 лет (ПСА<0,2 нг/мл)	—
Брахитерапия	—	—	Без БХР 74% при сроке наблюдения 7 лет (критерии ASTRO)	—

Примечание. ДЛТ — дистанционная лучевая терапия, БХР — биохимический рецидив, СОД — суммарная очаговая доза, ASTRO — American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (Американское общество лечебной радиологии и онкологии).

Таблица 7. Эффективность локальных методов «спасительного лечения» после дистанционной лучевой терапии при РПЖ (по [17])

Показатель	Радикальная простатэктомия (Amling et al.)	Криотерапия (Chin et al.)	Брахитерапия (Grado et al.)	HIFU (A.Gelet et al.)
Число больных	108	118	37	71
Без биохимического рецидива, %	43	40	34	38
Недержание мочи, %	51	20	6	22
Повреждение прямой кишки, %	6	3,3	6	6
Склероз шейки мочевого пузыря, %	21	8,5	14	17

Литература

1. Братчиков О.И., Ильченко В.А., Шумакова Е.А. и др. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака предстательной железы. Материалы I конгресса РООУ. 4—5 октября 2006 г., Москва.
2. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. и др. Рак предстательной железы (компакт-диск). НИИ урологии Минздрава РФ, 2002.
3. Kremkau F.W. Cancer therapy with ultrasound: a historical review. J Clin Ultrasound 1979;7:287—300.
4. Акопян В.Б., Ершов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. М., Изд-во МГТУ им. Баумана; 2005.
5. Chapelon J.Y., Margonari J., Vernier F. et al. In vivo effects of high-intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327. Cancer Res 1992;52:6353—7.
6. Oosterhof G.O.N., Cornel E.B., Smits G.A.H.J. et al. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases. Eur Urol 1997;32:91—5.
7. Azzouz H. HIFU: Local Treatment of Prostate Cancer. EAU-EBU Update Series 2006;4:62—70.
8. Rewcastle J.C. High Intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: 2006 Technology and Outcome Update. Available from: <http://www.hifu.ca/pdf/Rewcastle%202006%20HIFU%20Update.pdf>
9. Vallancien G., Prapotnich D., Cathelineau X. et al. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2265—7.
10. Chaussy C., Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. Curr Urol Rep 2003;4(3):248—52.
11. Thuroff S., Chaussy C. High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events. Molec Urol 2000; 4(3): 183—7; discussion 189.
12. Thuroff S., Chaussy C., Vallancien G. et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. J Endourol 2003;17(8):673—7.
13. Rebillard X., Gelet A., Davin J.L. et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. J Endourol 2005;19(6):693—701.
14. Poissonnier L., Gelet A., Chapelon J.Y. et al. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA <or + 10ng/ml]. Prog Urol 2003;13(1):60—72.
15. Teillac P. et al. Treatment of localized disease. High-intensity focused ultrasound (HIFU). Prostate cancer. 2nd international consultation on prostate cancer. 1999 June 27—29, Paris. p. 306—10.
16. Blana A., Walter B., Rogenhofer S., Wieland W.F. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. Urology 2004;63(2):297—300.
17. Chaussy C., Thuroff S., Rebillard X., Gelet A. High-intensity focused ultrasound: the insight on the technology. Nat Clin Pract Urol 2005;2(4):191—8.
18. Ablatherm®. High Intensity Focused Ultrasound treatment for localized prostate cancer. 2006. Available from: www.edap-hifu.com

Прогноз статуса хирургического края после радикальной позадилобной простатэктомии на основании данных биопсии простаты

С.Б. Петров, С.А. Ракул, Р.В. Новиков, Р.А. Елоев

Кафедра урологии Военно-медицинской академии

PREDICTION OF THE STATUS OF A SURGICAL EDGE AFTER RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY ON THE BASIS OF PROSTATIC BIOPSY DATA

S.B. Petrov, S.A. Rakul, R.V. Novikov, R.A. Yeloyev

Department of Urology, Military Medical Academy

Postoperative progression of prostatic cancer (PC) after radical prostatectomy (RPE) may be caused by a residual tumor that is suggested by the presence of tumor cells in the resection positive surgical edge (PSE), regional and distant metastases.

Objective. To reveal the preoperative prognostic factors of PSE occurrence during retropubic RPE in patients with clinically localized PC.

Subjects and methods. The incidence of PSE was analyzed in 288 PC patients treated with retropubic RPE between November 1997 and May 2006. The correlation between the results of transrectal multifocal prostatic biopsy and the incidence of PSE was assessed.

Results. PSE was detected in 87 (30.2%) of the 288 patients. Single and multiple PSEs were found in 70 (80.5%) and 17 (19.5%) patients, respectively. The commonest site of PSE was the posterolateral prostate surface [$n = 26$ (37.1%)].

In males who had less than 30.0% positive biopsies, PSE was diagnosed in 10.4% of cases. With the positive columns exceeding 30.0%, it was revealed in 52.5% of cases. In patients with PSE, the mean maximum tumor amount in the biopsy specimen was 84.8% ($84.8 \pm 5.2\%$). PSE was detected in 71.1% of the patients with a Gleason grade of 7 or more, whereas in patients with lower grades, it was found in 19.9%. In the groups of patients with positive and negative surgical edges, perineural invasion was identified in 63 (73.3%) and 12 (5.9%) cases, respectively. In patients with PSE, the signs of capsular tumor invasion were detected in 58 (67.4%) cases and in those without PSE it was present in 20 (9.95%) cases only.

Conclusion. The incidence of PSE during retropubic RPE was associated with a number of positive columns of over 30.0%, the tumor amount in the biopsy specimen of more than 80.0%, a Gleason grade of 7 or more, capsular and perineural invasion.

Введение

В настоящее время основным методом лечения больных с клинически локализованным раком предстательной железы (РПЖ) является радикальная простатэктомия (РПЭ). Однако и она далеко не всегда обеспечивает выздоровление. У определенной части оперированных пациентов в послеоперационном периоде развивается рецидив заболевания. Одной из основных его причин считается наличие остаточной опухоли, о чем свидетельствует положительный хирургический край (ПХК) [1—3]. Несмотря на общую тенденцию к снижению частоты ПХК после радикального хирургического лечения, обусловленную смещением стадии РПЖ в сторону локализованных форм (преимущественно T1c) и улучшением оперативной техники, представляют интерес факторы прогноза его возникновения [4].

ПХК называют наличие опухолевых клеток в наружном маркированном крае удаленной предстательной железы [5—9]. По данным разных авторов, его частота после выполнения позадилоной РПЭ составляет от 6,0 до 79,0% и зависит от степени распространенности опухоли, ее дифференцировки, объема и локализации, предоперационного уровня ПСА, а также от опыта хирурга [6, 7, 10—13]. В зависимости от механизма появления ПХК различают две его формы — экстрапростатический и интрапростатический [3, 7]. В первом случае разрез проходит через опухоль, вышедшую за пределы простаты, во втором — непосредственно через железу и опухоль, которая локализована в ней. Интрапростатический ПХК еще называют ятрогенным, так как нередко он связан с погрешностями хирургической техники [14]. Важной характеристикой ПХК, во многом

определяющей его прогностическую значимость, является протяженность опухолевой экстензии в крае резекции. С этих позиций выделяют фокальный (непротяженный) и протяженный ПХК [7—9].

В случаях, когда отсутствует поражение опухолевым процессом лимфатических узлов и семенных пузырьков, наличие ПХК является основным фактором прогрессии заболевания [1, 15]. По данным проведенных исследований, вероятность 5-летнего безрецидивного периода при наличии ПХК составляет от 6,0 до 86,0% и от 47,0 до 94,6% при отрицательном статусе хирургического края [2, 3, 16, 17]. В течение 13,5 года после выполнения РПЭ умерло 10,0% пациентов с отрицательным хирургическим краем (ОХК) и 40,0% с ПХК [18]. При более длительном периоде наблюдения (15 лет) от рецидива РПЖ умерло 65,0% больных с наличием опухолевых клеток в крае резекции [19].

В настоящее время отсутствуют четкие данные о возможности дооперационного прогнозирования появления ПХК в ходе выполнения РПЭ, что и послужило основанием к проведению данного исследования.

Материалы и методы

Мы наблюдали 288 пациентов, которым в Клинике урологии Военно-медицинской академии с ноября 1997 г. по май 2006 г. была выполнена позадилоная РПЭ с двусторонней тазовой лимфаденэктомией по поводу локализованных и местно-распространенных форм РПЖ. В связи с распространенностью опухолевого процесса, обусловленной поздним обращением пациентов, сосудисто-нервные пучки не сохраняли. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил 67 (41—80) лет. Содержание ПСА в сыворотке крови на момент операции составляло в среднем 13,2 (3,26—50,0) нг/мл. Диагноз РПЖ установлен на основании трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы под ультразвуковым наведением. Шесть пациентов, у которых в ходе биопсии было получено менее шести биоптатов, были исключены из наблюдаемой группы. Гистологическое исследование макропрепарата проводилось по методике, рекомендованной патологами Американского ракового центра [20].

Результаты исследования

ПХК выявлен у 87 (30,2%) больных, включенных в исследование (1-я группа), ОХК — у остальных 201 (69,8%) больных (2-я группа).

У 70 (80,5%) пациентов имелся единичный ПХК. У 17 (19,5%) человек, у которых обнаружены два и более участка с опухолевыми клетками в крае резекции, он был расценен как множественный.

Наиболее частой локализацией единичного ПХК была заднебоковая поверхность предстательной железы — 26 (37,1%) наблюдений. Далее локализации распределились следующим образом: верхушка предста-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Возраст		
< 60 лет	49	17,0
60—70 лет	212	73,6
> 70 лет	27	9,4
ПСА, нг/мл		
< 10	163	56,7
10—20	91	31,6
> 20	34	11,8
cT		
cT1	58	20,1
cT2	188	65,3
cT3	42	14,6
pT		
pT0	17	5,9
pT2	169	58,7
pT3	92	31,9
pT4	10	3,5

тельной железы — 21 (30,0%) пациент, основание — 16 (22,9%), передняя поверхность — 7 (10,0%). При множественном ПХК, когда участков с опухолевыми клетками было не более трех (5 пациентов; 29,4%), все они локализовались в пределах заднебоковой поверхности железы. У остальных встречались следующие сочетания: заднебоковая поверхность + основание — у трех (17,7%) больных, заднебоковая поверхность + верхушка — у четырех (23,5%), верхушка + передняя поверхность — у трех (17,7%), заднебоковая поверхность + передняя поверхность — у двух (11,8%).

Интрапростатический (ятрогенный) характер ПХК был обнаружен у 18 (20,7%) пациентов. У остальных 69 (79,3%) появление опухолевых клеток в крае резекции было обусловлено рассечением опухоли, вышедшей за пределы капсулы железы. Обращает на себя внимание высокая частота ятрогенного апикального ПХК: из 21 человека у 11 (52,4%) ПХК был обусловлен интраоперационным рассечением локализованного РПЖ. Второй по частоте локализацией интрапростатического ПХК была базальная поверхность железы — 4 (25,0%) наблюдения. У всех 17 (100,0 %) пациентов с множественным ПХК он имел экстрапростатический характер.

Единичный фокальный ПХК был обнаружен у 29 (33,3%) больных. У остальных оперированных (41 человек, 47,2%) он был протяженным. Множественный ПХК (17 случаев; 19,5%) определялся как протяженный.

На следующем этапе работы нами проведено сопоставление частоты ПХК и определенной клинически и патоморфологически стадии заболевания (табл. 2). Выявлено, что риск появления ПХК возрастает по мере увеличения клинической стадии болезни. Частота ПХК минимальна на стадиях T1c и T2a и составляет 6,9—9,3%, возрастает более чем в 3 раза на стадии T2b (30,8%), в 4 раза на стадии T2c (41,0 %) и регистрируется практически у каждого больного при местно-распространенном опухолевом процессе (82,9—100,0%).

При патоморфологически локализованном РПЖ (pT2) опухоль в крае резекции имела место в 10,1% случаев, при местно-распространенном (pT3) — в 65,2%, а при прорастании в соседние органы (шейка мочевого пузыря) (pT4) — в 100,0% случаев (табл. 3). Следовательно, риск развития ПХК максимален при местно-распространенных формах аденокарциномы предстательной железы.

Относительный показатель числа позитивных биоптатов

У каждого из наблюдавшихся нами больных при биопсии брали от 6 до 18 биоптатов (столбиков) ткани предстательной железы. Для повышения прогностической значимости такого показателя, как количество позитивных (содержащих опухоль) биопсий-

ных столбиков, нами использован относительный показатель числа позитивных столбиков ткани простаты (ОППС), который представляет собой отношение числа позитивных столбиков к общему числу взятых биоптатов, выраженное в процентах. У 164 обследованных ОППС составил менее 30,0%, у 90 находился в пределах 30,0—50,0% и у 34 превышал 50,0%. ПХК диагностирован при этом у 17 (10,4%), 47 (52,5%) и 23 (67,6%) пациентов соответственно.

Таким образом, частота ПХК в значительной степени зависела от объема онкологического процесса в железе, что отражает количество положительных биоптатов, получаемых при ее биопсии.

Максимальное количество опухоли в биоптате

Мы также сопоставили частоту ПХК с максимальным количеством опухолевой ткани в биоптатах (МКОБ), полученных при биопсии предстательной железы. Среднее значение объема опухолевой ткани в биоптате в группе пациентов с ПХК составило 84,8 (84,8±5,2) %. У большей части пациентов с ПХК (64 из 99; 73,6%) МКОБ находился в интервале от 81,0 до 100,0%, в то время как среди пациентов

Таблица 2. Частота ПХК в зависимости от клинической стадии РПЖ

Клиническая стадия (T)	Общее число наблюдений	Число пациентов с РПЖ абс.	%
T1c	58	4	6,9
T2a	75	7	9,3
T2b	52	16	30,8
T2c	61	25	41,0
T3a	41	34	82,9
T3b	1	1	100
Всего	288	87	30,2

Таблица 3. Частота ПХК в зависимости от патоморфологической стадии РПЖ

pT	Общее число наблюдений	Число пациентов с ПХК абс.	%
pT0	17	—	—
pT2a	68	1	1,5
pT2b	58	6	10,3
pT2c	42	10	23,8
pT3a	55	37	67,2
pT3b	37	23	62,1
pT4	10	10	100
Всего	288	87	30,2

с ОХК в большинстве случаев этот показатель составлял от 20,0 до 60,0%.

Следовательно, МКОБ является значимым фактором прогноза статуса хирургического края ($p < 0,05$). При этом вероятность появления ПХК при его значении до 80% достаточно низкая — 12,2%, а при значениях, превышающих 80,0%, увеличивается более чем в 5 раз.

Показатель Глисона

Нами также был проведен анализ влияния степени дифференцировки опухоли на характеристики ПХК. Среднее значение показателя Глисона, установленного на основании биопсии предстательной железы, у пациентов с ПХК составило 6,3 ($6,3 \pm 0,3$) балла. Изучение частоты ПХК у пациентов с различной степенью дифференцировки аденокарциномы предстательной железы выявило, что при показателе Глисона 7 и более ПХК обнаружен у 41 (71,93%) пациента из 57, а при более низких его значениях — у 46 (19,91%) из 231 ($p \leq 0,05$). Значимых различий в среднем значении показателя Глисона при протяженном и фокальном ПХК не выявлено.

Таким образом, анализ влияния морфогистологической структуры РПЖ по показателю Глисона на статус хирургического края после РПЭ показал, что при низкодифференцированной аденокарциноме предстательной железы имеется достоверно высокий риск выявления ПХК. При этом показатель Глисона 7 и более сочетается с риском появления опухолевых клеток в крае резекции более чем в 70,0% случаев.

Перинеуральная инвазия

Признаки распространения аденокарциномы по перинеуральным пространствам были обнаружены у 75 (26,04%) из 288 пациентов. При этом в группах пациентов с ПХК и ОХК данный признак обнаружен в 63 (73,3%) и 12 (5,9%) случаях соответственно. Из 18 пациентов с интрапростатическим ПХК перинеуральная инвазия (ПНИ) в биопсийных столбиках обнаружена в восьми случаях (44,44%), а при экстрапростатическом — в 55 (79,7%) из 69.

Таким образом, наличие ПНИ в биоптатах тканей предстательной железы свидетельствует о высокой вероятности ПХК при РПЭ.

Таблица 4. Частота инвазии в капсулу и различные характеристики ПХК

Механизм появления ПХК	Число случаев	Частота выявления инвазии в капсулу абс.	%
Интрапростатический	18	5	27,77
Экстрапростатический	69	53	76,81
Фокальный	29	10	34,48
Протяженный	58	48	82,75

Инвазия в капсулу

При инвазии аденокарциномы предстательной железы в ее капсулу интрапростатический ПХК выявлен у 5 (27,77%) из 18 больных, а экстрапростатический — у 53 (76,81%) из 69. Сторона получения биоптата с признаками инвазии в капсулу совпадала со стороной локализации ПХК в 96,2% случаев. Корреляция между частотой обнаружения инвазии в капсулу и механизмом появления, а также протяженностью ПХК представлена в табл. 4.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что инвазия опухоли в капсулу железы является высокоинформативным показателем прогноза возникновения ПХК. У пациентов с данным признаком вероятность выявления ПХК в 3 раза выше, чем при отсутствии такового.

Обсуждение

ПХК является одним из основных факторов рецидива РПЖ после РПЭ [2, 13, 21]. Общая частота ПХК у больных, оперированных нами по поводу аденокарциномы предстательной железы, составила 30,2%. Относительно высокая его частота объясняется запоздалой диагностикой заболевания вследствие поздней обращаемости пациентов (35,4% имели стадию рТ3—рТ4), а также ошибками при стадировании онкологического процесса (каждый пятый пациент с клинической стадией заболевания Т1 и каждый третий со стадией Т2 имел экстрапростатическую экстензию, т.е. Т3). Наиболее часто ПХК выявляли на заднебоковой поверхности железы. Второй по частоте локализацией ПХК являлась верхушка простаты. При этом более половины случаев обнаружения опухолевых клеток в этой области было обусловлено погрешностями хирургической техники.

Важным прогностическим критерием ПХК является ОППС при мультифокальной биопсии предстательной железы. Если аденокарцинома предстательной железы выявлена менее чем в третьей части биоптатов, то ПХК встречается у каждого десятого пациента. При увеличении этого показателя до 50,0% частота ПХК возрастает в 5 раз, а при большем количестве положительных столбиков он достигает 70,0%. Таким образом, при выявлении аденокарциномы предстательной железы более чем в 30,0% столбиков имеется достоверно высокая вероятность выявления ПХК в макропрепарате.

Изучение МКОБ выявило существенное значение этого показателя для прогноза появления опухолевых клеток в крае резекции. Вероятность появления ПХК при его значении до 80,0% составляет всего лишь 12,2%, а при превышении этого порога увеличивается более чем в 5 раз.

Существенным критерием прогноза ПХК также оказалась степень дифференцировки опухоли. У пациентов с низкодифференцированной опухолью

(показатель Глисона 7 и более) ПХК встречается в 3 раза чаще, чем при более низких значениях ($p \leq 0,01$).

Отличительной особенностью аденокарциномы предстательной железы является частая ПНИ [22]. По мнению A. Villers и соавт. [23], в половине случаев распространение опухоли за пределы предстательной железы обусловлено ПНИ. В нашем исследовании ПНИ сочеталась с ПХК в 73,3% случаев, что в 12 раз чаще, чем у пациентов с отсутствием таковой ($p \leq 0,0001$). В целом, по данным патоморфологического исследования, распространение аденокарциномы по перинеуральным пространствам соответствовало экстракапсулярной экстензии и зарегистрировано в 67,2% случаев. Частая диагностика ПНИ объясняет достаточно высокую частоту заднебокового ПХК, так как в этой области находятся ножки простаты, через которые в нее проникают сосуды и нервы.

Обнаружение в биоптатах предстательной железы опухолевых клеток, расположенных среди элементов капсулы (вне перинеуральных пространств) без их выхода в экстракапсулярную жировую клетчатку расценивается как локализованный процесс (T1a–T2c) [24]. Однако эта патоморфологическая находка свидетельствует о высокой вероятности распространения опухоли за пределы предстательной

железы. По данным нашего исследования, признаки инвазии аденокарциномы в капсулу в биопсийных столбиках имели место у 71,8% пациентов, которым был поставлен диагноз РПЖ рТ3. Это объясняет достоверность различий по данному признаку ($p \leq 0,0001$) в группах с различным статусом хирургического края. Следовательно, интракапсулярная инвазия и экстрапростатическая экстензия являются одними из основных факторов появления ПХК.

Таким образом, ОППС, МКОБ, показатель Глисона, ПНИ и инвазия опухоли в капсулу железы являются значимыми критериями прогноза ПХК у больных РПЖ перед РПЭ. Пациентам с высокой вероятностью появления ПХК (более 30,0% положительных биоптатов при мультифокальной биопсии железы, МКОБ более 80,0%, низкая степень дифференцировки, наличие ПНИ и инвазии в капсулу) показано проведение неoadъювантной терапии, что, возможно, уменьшит вероятность ПХК. Помимо ее проведения у данной категории больных показано изменение стандартного хода РПЭ: широкое иссечение сосудисто-нервных пучков, шейки мочевого пузыря при базальной локализации опухолевого узла, максимально дистальное пересечение уретры (вплоть до иссечения части урогенитальной диафрагмы) при поражении верхушки железы.

Литература

1. Cheng L.D., Darson M.F., Bergstralh E.J. et al. Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. *Cancer* 1999;86(9):1775–82.
2. Swindle P., Eastham J.A., Ohori M. et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174(3):903–7.
3. Wieder J.A., Soloway M.S. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margin after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160(1):299–315.
4. Djavan B., Rocco B., Ravary V. et al. European study on radical prostatectomy (ESPRE) - part I: surgicals and oncological results and changes 1993–2004. *Eur Urol* 2006;5(Suppl 2):129 (abstr 426).
5. Велиев Е.И., Петров С.Б., Лоран О.Б. Частота и локализация позитивного хирургического края и его роль в прогнозировании рецидива рака предстательной железы. *Урология* 2004;(6):19–21.
6. Петров С.Б., Ракул С.А. Положительный хирургический край при радикальной позидилонной простатэктомии: частота, прогностические факторы, медикаментозная профилактика. *Онкоурология* 2006;(1):40–4.
7. Epstein J.I. Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. *Am J Surg Pathol* 1990;14(7):626–32.
8. Mazzucchelli R., Santinelli A., Lopez-Beltran A. et al. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. *Urol Int* 2002;68(4):209–15.
9. Ojea C.A., Gonzalez P.A., Dominguez F.F. Prognostic implications of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Actas Urol Esp* 2005;29(7):641–7.
10. Ackerman D.A., Barry J.M., Wicklund R.A. et al. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol* 1993;150(6):1845–50.
11. Eastham J.A., Kattan M.W., Riedel E. et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003;170(4):2292–5.
12. Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128(2):492–7.
13. Weldon V.E., Tavel F.R., Neuwirth H. et al. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995;153(5):1565–9.
14. Shuford M.D., Cookson M.S., Chang S.S. et al. Adverse prognostic significance of capsular incision with radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004;172(1):119–23.
15. Ohori M., Wheeler T.M., Kattan M.W. et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995;154(5):1818–24.
16. Pettus J.A., Weight C.J., Thompson C.J. et al. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *J Urol* 2004;171(1):129–32.
17. Sofer M., Hamilton-Nelson K.L., Cavintos F. et al. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol* 2002;167(6):2453–6.
18. Paulson D.F. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1826–30.
19. Paulson D.F. Radical perineal prostatectomy: a 20 year experience. *J Urol* 1997;157(Pt 2):92 (abstr 358).
20. True L.D. Surgical pathology examination of the prostate gland. Practice Survey by American Society of Clinical Pathologists. *Am J Clin Pathol* 1994;102(5):572–9.
21. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. An analysis of the time course of postoperative prostate-specific antigen failure in patients with positive surgical margins: implications on the use of adjuvant therapy. *Urology* 1996;47(4):538–47.
22. Ozkan F. Correlation of perineural invasion on radical retropubic specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. *Eur Urol* 2001;40(2):308–12.
23. Villers A., McNeal J.E., Redwine E. et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic carcinoma. *J Urol* 1989;142(3):742–68.
24. Aus G., Abbou C.C., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48 (Suppl 4):S46P51.

Зомета в терапии рака предстательной железы с метастатическим поражением костей на фоне андрогенной депривации (результаты Российского многоцентрового исследования)

О.Б. Карякин¹, Б.П. Матвеев², В.Б. Матвеев², И.Г. Русаков³, О.Б. Лоран⁴, Е.И. Велиев⁴,
Л.В. Шаплыгин⁵, Б.В. Бухаркин², В.А. Бирюков¹, Н.Г. Минаева¹, А.А. Атаев²,
В.М. Шелепова², М.И. Карелин⁶, Д.Г. Прохоров⁶, Ю.Н. Хризман⁷, В.К. Шакуров⁷,
Э.Ф. Абдрахманов⁸, В.Н. Журавлев⁹, А.В. Зырянов¹⁰, В.О. Магер¹¹, П.А. Карнаух¹²

¹МРНЦ РАМН, Обнинск; ²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ³МНИОИ им. Герцена МЗ и СР РФ, Москва;

⁴Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, Москва; ⁵ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва;

⁶ЦНИРИ, Санкт-Петербург; ⁷Башкирский республиканский ОД, Уфа; ⁸КОД, Казань;

⁹Кафедра урологии УГМА, Екатеринбург; ¹⁰ОКБ №1, Екатеринбург; ¹¹СООД, Екатеринбург; ¹²ООД, Челябинск

ZOMETA IN THERAPY FOR BONE METASTASES OF PROSTATE CANCER DURING ANDROGENIC DEPRIVATION (Results of Russian multicenter study)

O.B. Karyakin¹, B.P. Matveev², V.B. Matveev², I.G. Rusakov³, O.B. Loran⁴, Ye.I. Veliyev⁴, L.V. Shaplygin⁵,
B.V. Bukharkin², V.A. Biryukov¹, N.G. Minayeva¹, A.A. Atayev², V.M. Shelepova², M.I. Karelin⁶, D.G. Prokhorov⁶,
Yu.N. Khrizman⁷, V.K. Shakurov⁷, E.F. Abdrakhmanov⁸, V.N. Zhuravlev⁹, A.V. Zyryanov¹⁰, V.O. Mager¹¹, P.A. Karnaukh¹²

¹Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk; ²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ³P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow; ⁴Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; ⁵N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow; ⁶Central Research Institute of Radiology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Saint Petersburg; ⁷Bashkir Republican Cancer Dispensary, Ufa; ⁸Kazan Cancer Dispensary, Kazan; ⁹Department of Urology, Urals State Medical Academy, Yekaterinburg; ¹⁰Cancer Clinical Hospital No.1, Yekaterinburg; ¹¹Sverdlovsk Regional Cancer Dispensary, Yekaterinburg; ¹²Regional Cancer Dispensary, Chelyabinsk

Introduction: Hormonal therapy is the method of choice in treating disseminated prostate cancer. Chronic androgenic suppression causes a reduction in bone mineral density. The most common complications of bone metastases are pathological fractures, spinal cord compression, pain, etc.

Methods: A multicenter study (11 clinics of Russia) assessing the efficacy of Zometa in preventing skeletal complications of bone metastases was conducted in 2004–2005. Zometa was administered intravenously at a dose of 4 mg every 3P4 weeks with androgenic deprivation. Its objective effect was evaluated in 70 patients. Changes in bone mineral density were evaluated by densitometry.

Results: Complete pain relief was achieved in 73% of the patients; after therapy 86% of the patients had 0–1 WHO activity status score, 97% of the patients had no bone complications. The level of bone resorption marker β -Cross-Laps decreased to the normal values in 51% of the patients.

Conclusion: The study has provided an evidence of the efficacy of Zometa and the necessity of using this drug in complex therapy for bone metastases of prostate cancer.

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей у мужчин. В России в 2004 г. заболеваемость РПЖ на 100 тыс. населения составила 18,6% и данный показатель неуклонно растет. За последние 10 лет заболеваемость РПЖ выросла на 58% [1], показатель смертности от РПЖ в России в 2004 г. составил 9,5% на 100 тыс. населения [2].

В России ежегодно регистрируется до 14 тыс. больных с впервые установленным диагнозом РПЖ. Современные возможности диагностики РПЖ позволяют выявлять заболевание на ранних стадиях, однако 70% больных в России диагностируются на III–IV стадиях заболевания [2]. Около 50% больных РПЖ в связи с особенностями клинического течения ко времени установления диагноза уже имеют

метастазы. При этом частота метастазирования в кости составляет 65–75 % [3].

Остеолитическое разрушение костной ткани является результатом биохимических взаимодействий между опухолевыми клетками, которые метастазировали, и костным микроокружением. Секреция обусловленных опухолью гуморальных и паракринных факторов, таких как белок, связанный с паратиреоидным гормоном, и интерлейкин 6, стимулируют опосредованную остеокластами резорбцию костной ткани без компенсаторного усиления образования костной ткани и тем самым создают благоприятные условия для локальной инвазии опухолевых клеток. В свою очередь в результате костной резорбции высвобождаются факторы роста опухоли, стимулирующие пролиферацию опухолевых клеток,

что приводит к образованию «порочного круга» костной деструкции. В ответ на повышенную резорбцию происходит активизация остеобластов для репарации костной ткани. Остеобласты вырабатывают в ответ факторы, также стимулирующие рост опухолевых клеток, и формируют новую неполноценную костную ткань [4].

Основное место в лечении диссеминированного РПЖ принадлежит гормональной терапии. Хроническая андрогенная супрессия может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), тем самым потенцируя риск возникновения переломов у больных. Количество костных метастазов является прогностическим фактором ограниченного ответа на андрогенную депривацию и плохого прогноза выживаемости [5]. Недавнее исследование показало, что частота переломов костей у мужчин, страдающих РПЖ, имеет обратную связь с общей выживаемостью, независимо от наличия других прогностических факторов, таких как стадия болезни, оценка по шкале Глисона и уровень ПСА до лечения [6]. Поражение костей — один из негативных факторов, определяющих плохой прогноз и качество жизни таких пациентов. Наиболее частыми костными осложнениями метастазов являются патологические переломы, сдавление спинного мозга, гиперкальциемия и болевой синдром. Кроме того, наличие костных метастазов предполагает возможность оперативных вмешательств на костях, применение лучевой терапии, необходимость назначения анальгетиков.

В последние годы в совокупности с другими методами бисфосфонаты прочно вошли в арсенал лекарственных средств, используемых онкологами при лечении метастазов в кости. Бисфосфонаты — это аналоги эндогенного пирофосфата, в котором центральный атом кислорода замещен атомом углерода. Бисфосфонаты прочно связываются с кристаллами фосфата кальция в костном матриксе. В основе действия бисфосфонатов лежит их способность подавлять активность остеокластов, укорачивать продолжительность их жизни, предотвращать созревание предшественников остеокластов [7]. Из существующих в настоящее время бисфосфонатов наиболее высокой активностью в отношении костной резорбции обладает золедроновая кислота (Зомета), имеющая в циклической боковой цепи два атома азота [8]. Принципиально важным для клиницистов является тот факт, что Зомета может быть назначена для лечения всех типов костных метастазов, так как часто этот процесс носит смешанный характер, т.е. имеются как остеолитические, так и остеобластические метастазы. Клинические испытания показали активность Зометы у больных с метастазами в костях опухолей различной локализации [9].

Высокая эффективность Зометы в лечении костных метастазов РПЖ подтверждена результатами рандомизированного двойного слепого международного многоцентрового исследования N039 [10, 11]. Срок наблюдения в исследовании составил не менее 15 мес. Всего были включены 422 больных РПЖ с метастазами в кости и признаками опухолевой прогрессии после проведения как минимум 1-й линии гормональной терапии, из них 214 пациентам проведено внутривенное введение Зометы в дозе 4 мг 1 раз в 3 нед, а у 208 использовали плацебо.

Сравнение результатов показало, что число пациентов с костными осложнениями было достоверно ниже в группе Зометы по сравнению с плацебо (33% против 44%; $p=0,021$). Время до появления первого костного осложнения увеличилось более чем на 5 мес в группе больных, получавших Зомету. В течение 3 мес лечения Зомета полностью купировала болевой синдром. На протяжении всего периода лечения интенсивность болей была значительно ниже у пациентов, получавших терапию Зометой. Показана хорошая переносимость Зометы при длительном использовании (при сроке наблюдения 24 мес). На большом материале в рандомизированном исследовании было показано, что Зомета достоверно уменьшает развитие осложнений костных метастазов, удлиняет время до развития первого скелетного осложнения и уменьшает болевой синдром.

В 2002—2004 гг. проведено Российское многоцентровое исследование по изучению эффективности Зометы у больных распространенным РПЖ. В нем принимали участие 9 клиник из различных регионов России. Срок наблюдения составил от 6 мес до одного года. В исследование были включены 97 пациентов, эффект лечения оценен у 87 больных. Следует отметить, что 72% пациентов имели гормонорефрактерный рак. Практически у всех больных отмечены существенные изменения состояния, возросла физическая активность. У 47% пациентов наблюдалось полное купирование болевого синдрома. В 86% случаев не зарегистрировано ни одного костного осложнения [12].

В последнее время возрос интерес к некоторым маркерам, отражающим костный метаболизм. Были проведены исследования по лечению золедроновой кислотой пациентов с костными метастазами рака; в них продемонстрировано резкое снижение уровней биохимических маркеров костной резорбции костной ткани. Некоторые мочевые маркеры резорбции костной ткани, в частности NTX (N-телопептид) и другие продукты расщепления коллагена I типа, являются полезными инструментами мониторинга как ответа на лечение бисфосфонатами, так и прогрессирования болезни [13].

*Распределение пациентов по количеству костных метастазов
по результатам сцинтиграфии (классификация по M. Soloway)*

Данные сцинтиграфии	абс.	Число больных %
0 — нормальная сканограмма или минимальные изменения	0	0
1 — количество костных метастазов менее 6	32	37
2 — количество костных метастазов от 6 до 20	31	36
3 — количество костных метастазов превышает 20, но меньше «superscan»	9	11
4 — «superscan», поражены более 75% ребер, позвонков или костей таза	14	16

В связи с актуальностью проблемы в 2004 г. решено провести второе Российское многоцентровое исследование по изучению эффективности Зометы у больных РПЖ с метастазами в кости. В исследовании участвовало 11 российских клиник. Основными целями данного протокола являлись определение эффективности Зометы в предотвращении развития скелетных осложнений, связанных с наличием метастазов в кости у больных гормоночувствительным РПЖ, и влияние Зометы на изменение МПКТ у пациентов после орхиэктомии или получающих постоянную андрогенную блокаду. Оценивали частоту костных осложнений, определяемых как патологический перелом, необходимость проведения паллиативной лучевой терапии на кости, компрессию спинного мозга, динамику болевого синдрома и качество жизни больных, а также безопасность золедроновой кислоты.

Материалы и методы

В исследование включены 86 больных РПЖ, чувствительных к гормонотерапии и имеющих метастазы в кости. Период набора пациентов продолжался 1,5 года. Средний возраст больных составил 62 года (от 42 до 79 лет). Орхиэктомия проведена у 46 (53%) больных, медикаментозная кастрация — у 40 (47%). Уровень ПСА менее 20 нг/мл отмечен у 36% пациентов, от 20 до 100 нг/мл — у 42%, более 100 нг/мл — у 22%. Среднее время от кастрации до включения в исследование составило 1,6 мес.

В процессе исследования распространенность костного метастазирования осуществляли по классификации M.S. Soloway (см. таблицу).

В сочетании с Зометой все больные получали андрогенную депривацию.

Зомету вводили в дозе 4 мг в виде 15-минутной внутривенной инфузии 1 раз в 4 нед. Результаты оценивали после 8 введений Зометы на основании сцинтиграфического и рентгенографического исследований, определения МПКТ методом денситометрии. Динамику болевого синдрома и статуса активности пациентов оценивали по критериям ВОЗ. В рамках исследования изучали значение определе-

ния С-кольцевого телопептида коллагена I типа (β -CrossLaps), являющегося маркером костной резорбции, и остеокальцина (ОК), связанного с активностью остеокластов, для оценки возможного прогностического значения данных маркеров на течение метастатического процесса в костях.

Результаты исследования

Объективный эффект терапии Зометой оценен у 70 больных.

Отмечено значительное уменьшение болевого синдрома (рис. 1). После 8 введений Зометы 73% больных (против 39% до начала терапии) не нуждались в приеме обезболивающих средств (0 по шкале ВОЗ). На 14% возросла доля больных, которым требовался лишь периодический прием анальгетиков (1 по шкале ВОЗ). На момент включения в исследование 30% больных имели выраженный болевой синдром (2 и 3 по шкале ВОЗ), из этой группы 20% пациентов смогли отказаться от ежедневного приема анальгетиков, в том числе наркотических. Обезболивающий эффект достигнут у подавляющего числа больных, что отразилось на динамике активности пациентов. Оценку динамики активности пациентов на фоне лечения Зометой проводили по шкале ВОЗ (рис. 2). Как видно из представленных данных, отмечены изменения в пользу улучшения физической активности, большая часть пациентов (86%) соответствовала показателям 0—1 (против 76% до начала терапии). По классификации ВОЗ это означает, что больной способен вести обычный образ жизни без каких-либо ограничений.

По данным сцинтиграфии и рентгенологического исследования, стабилизация остеодеструктивного процесса отмечена у 89% больных. У 54% пациентов этой группы выявлены признаки репарации в имеющихся очагах деструкции через 8 мес терапии Зометой (рис. 3). Появление новых очагов выявлено в 11% случаев, из них в двух случаях зафиксированы патологические переломы. У 97% больных на протяжении 8 мес терапии не было зарегистрировано ни одного костного осложнения.

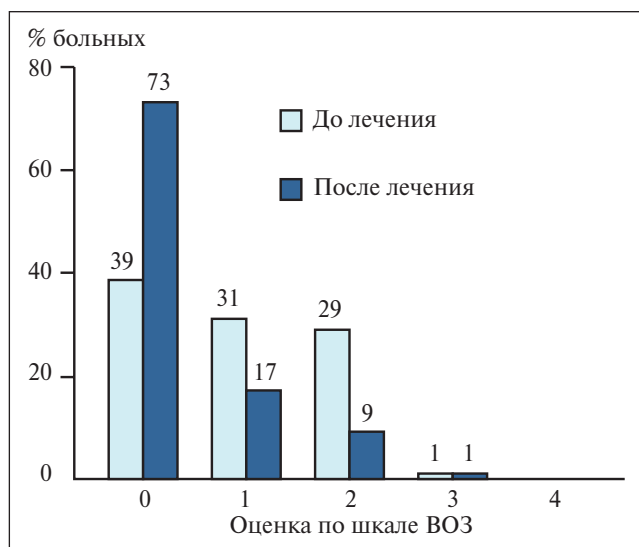


Рис. 1. Динамика болевого синдрома на фоне терапии Зометой

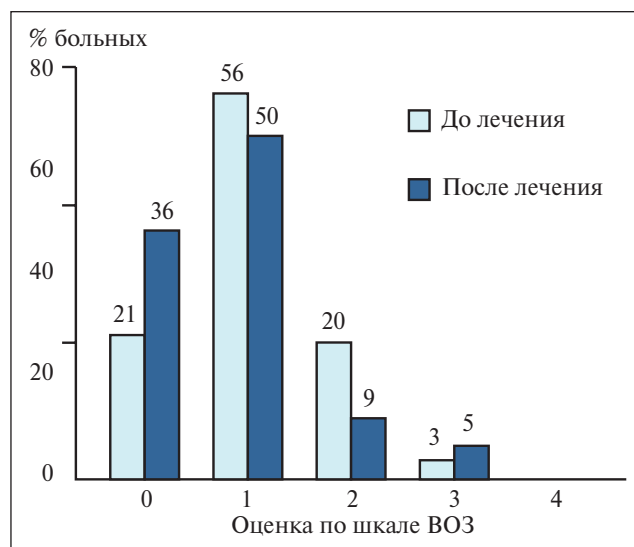


Рис. 2. Динамика статуса активности на фоне терапии Зометой

Анализ динамики МПКТ проведен у 54 больных методом денситометрии. Мы сравнивали плотность тел позвонков поясничного отдела (L1—LIV) и бедренной кости на момент включения в исследование и через 8 мес терапии. МПКТ увеличилась в 31 (57%) случае. Необходимо отметить, что у всех пациентов этой группы зафиксирована стабилизация метастатических очагов в костях через 8 мес терапии Зометой при отсутствии костных осложнений. Отсутствие динамики МПКТ без нарастания остеопении/остеопороза наблюдалось у 22 (41%) больных, снижение МПКТ на фоне терапии произошло лишь в одном случае.

Параллельно с оценкой плотности костей у пациентов определяли маркеры костного метаболизма (ОК и β -CrossLaps) до начала лечения, а затем после 3, 6 и 8-го курсов терапии Зометой. Уровень маркеров определяет степень костного метаболизма. Так, содержание ОК отражает уровень синтетических процессов, а β -CrossLaps — интенсивность резорбции. Исходный уровень остеокальцина в группе был несколько ниже нормы и составил $23,13 \pm 20,68$ нг/мл (норма ниже 26,3 нг/мл), не показав значимого изменения в динамике — $22,99 \pm 16,3$ нг/мл. Отмечена динамика показателя β -CrossLaps. В ходе терапии Зометой концентрация β -CrossLaps снизилась до нормальных значений у 51% больных (норма ниже 0,3 нг/мл). В этой группе при анализе кли-

нической эффективности через 8 мес терапии у 98% больных зафиксирована стабилизация остеодеструктивного процесса, появление новых очагов костного метастазирования выявлено лишь в 2% случаев. Снижение уровня более чем на 50% от исходного значения наблюдалось в 7% случаев. Отсутствие снижения β -CrossLaps через 8 мес терапии отмечено у 22% пациентов, при этом у 9% больных диагностировано прогрессирование метастатических очагов. Необходимо отметить, что у 20% больных как исходно, так и в динамике данный маркер был в пределах нормы. При сравнении медиан β -CrossLaps исходно ($0,64 \pm 0,09$) и через 8 мес терапии ($0,10 \pm 0,022$) достигнуто значимое ($p=0,021$) снижение данного маркера, при этом нормализация уровня наблюдалась уже к 3-му месяцу терапии Зометой (рис. 4).

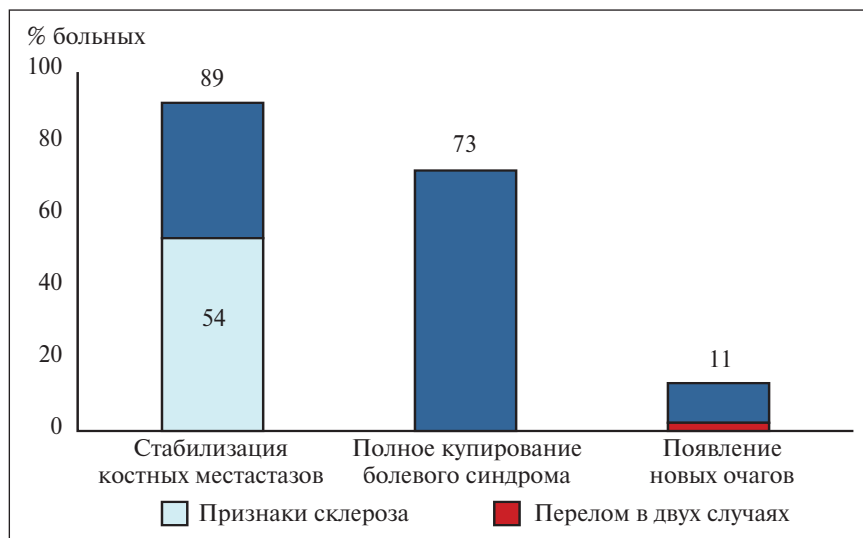


Рис. 3. Клиническая эффективность через 8 мес терапии Зометой

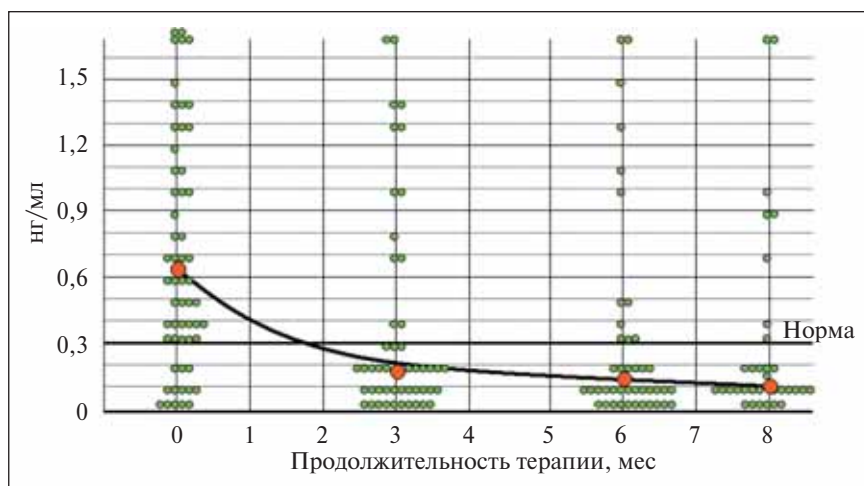


Рис. 4. Динамика медиан маркера костной резорбции β -CrossLaps

В ходе исследования проводили мониторинг безопасности, регистрировали нежелательные явления. Следует отметить хорошую переносимость Зоометы. Ни у одного больного не было зарегистрировано каких-либо серьезных токсических реакций. Из возможных нежелательных эффектов у 9 (10,5%) пациентов наблюдались усиление болей и появление гриппоподобного синдрома в день введения Зоометы. Эти явления самостоятельно купировались на 2—3-и сутки.

Заключение

Пациенты с распространенным РПЖ являются группой риска развития костных осложнений, которые вызывают боли и значительно ухудшают качество жизни. Часть больных уже на мо-

мент установления диагноза имеют изменения структуры костной ткани (остеопения/остеопороз). Метастатическое поражение костей приводит к остеолитическим изменениям. Андрогенная депривация, которая является неотъемлемой частью терапии пациентов с распространенным РПЖ, в свою очередь приводит к костной резорбции и усугубляет имеющиеся изменения МПКТ.

Использование Зоометы снижает риск развития костных осложнений, уменьшает выраженность болевого синдрома и потребность в использовании

анальгетиков, повышает качество жизни и МПКТ на фоне гормонотерапии.

Использование маркера костной резорбции β -CrossLaps может служить дополнительным прогностическим фактором для оценки динамики метастатического процесса у больных РПЖ.

Таким образом, Зоомета является эффективным препаратом в комплексной терапии РПЖ с метастатическим поражением костей и позволяет длительное время стабилизировать состояние костной системы. Накопленный к настоящему времени опыт использования Зоометы при РПЖ позволяет рассматривать ее назначение всем больным с метастатическим поражением костей как стандартную сопроводительную терапию.

Литература

1. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. 2003.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные заболевания в России и странах СНГ в 2003 году. М.; 2004.
3. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165—76.
4. Cecchini M.G., Wetterwald A., van der Pluijm G., Thalmann G.N. Molecular and Biological Mechanisms of Bone Metastasis. *EAU Update Series* 2005;3:214—26.
5. Bogdanos J., Karamanolakis D., Tenta R. et al. Endocrine/paracrine/autocrine survival factor activity of bone micro-environment participates in the development of androgen ablation and chemotherapy refractoriness of prostate cancer metastasis in skeleton. *Endocr Relat Cancer* 2003;10(2):279—89.
6. Saad F., Coleman R.E., Cook R. et al.

- Predictors of clinical outcome in patients with prostate cancer and bone metastases: prognostic significance of fractures and bone markers. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):55.
7. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19(10):80—100.
8. Berruti A., Dogliotti L., Tucci M. et al. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J Urology* 2001;166(6):2023—31.
9. Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complication in patient with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer* 2003;98:1735—44.
10. Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal

- complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879—82.
11. Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458—68.
12. Матвеев Б.П., Карякин О.Б., Матвеев В.Б. и др. Зоомета в лечении больных распространенным раком предстательной железы (Результаты Российского многоцентрового исследования). *Соврем онкол* 2004;6(3).
13. Costa L., Demers L.M., Gouveia-Oliveira A. et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 2002;20:850—6.

Адъювантная гормональная терапия как метод радикального лечения у больных местно-распространенным раком предстательной железы

Б. Я. Алексеев, К.М. Ньюшко

ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее распространенное онкологическое заболевание у мужчин. Ежегодно в мире регистрируется более 550 тыс. новых случаев РПЖ, на его долю в структуре онкологической заболеваемости приходится 10,2 %. В США и некоторых странах Европы РПЖ в структуре онкологической заболеваемости занимает 1-е место. В России заболеваемость РПЖ на 2004 г. составила 15,7 на 100 тыс. мужского населения, ежегодный прирост — 63,9 %. В 2004 г. локализованный РПЖ диагностирован у 35,5 % больных, местно-распространенный — у 38,4 %. Несмотря на улучшение методов диагностики и разработку программ, направленных на раннее выявление РПЖ, метастатический РПЖ диагностирован у 22,7 % больных. Стадия процесса не была установлена у 3,4 % больных [1].

Основными методами радикального лечения больных РПЖ являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ). Главной проблемой лечения местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ (стадии T3a—3bN0—1M0) является увеличение вероятности локорегионарного рецидива или появление отдаленных метастазов. Лимфогенно-диссеминированный РПЖ (N+) сопряжен с высоким риском дальнейшей генерализации процесса после проведенного лечения и требует системных подходов к терапии.

Целесообразность хирургического лечения местно-распространенных форм РПЖ остается спорной, так как резко повышается вероятность нерадикального вмешательства и, как следствие, снижаются общая и безрецидивная выживаемость больных. Основной проблемой ЛТ местно-распространенного РПЖ является достаточно высокий процент рецидивов или прогрессирования процесса. Общая 5-летняя выживаемость больных местно-распространенным РПЖ после ЛТ составляет 56—72%, 10-летняя — 32—42%, безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость — 32—60 и 26—54% соответственно. У 5—26% больных локализованным РПЖ после РПЭ определяется метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (ЛУ) при плановом морфологическом ис-

следовании. Безрецидивная 5-летняя выживаемость данного контингента больных не превышает 25—30% [2—4]. Низкие показатели безрецидивной выживаемости больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ при изолированном применении РПЭ или ЛТ не позволяют говорить о возможности излечения данной группы пациентов.

Термин «излечение от рака» внедрен в клиническую практику с 1970-х гг., когда введено понятие 5-летней общей и безрецидивной выживаемости [5]. Если продолжительность жизни больного онкологическим заболеванием от момента установления диагноза и начала терапии сопоставима с показателями средней продолжительности жизни здоровых лиц, то можно условно говорить об излечении больного от рака. Таким образом, достигнув 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, правомочно говорить о радикально проведенном лечении и выздоровлении больного. К сожалению, возможность достижения высоких показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости существует только на ранних этапах онкологического процесса. При распространенных формах необходим комплексный подход к терапии.

Комбинированное лечение местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ с применением гормональных методов воздействия стало возможным с 1941 г. благодаря работам С. Huggins и соавт. [6], в которых показана зависимость пролиферации нормальных и раковых клеток предстательной железы от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрирована эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ.

Открытие А. Schally и соавт. в 1971 г. антигонадального действия агонистов гонадотропин рилизинг-гормона (ЛГРГ), а также синтез их искусственных аналогов привели к появлению новых возможностей для достижения медикаментозной кастрации у больных РПЖ. Основным показанием к назначению ЛГРГ-агонистов является генерализованный РПЖ, однако многие исследователи продемонстрировали возможность примене-

ния ЛГРГ-агонистов и при лечении местно-распространенного процесса в комбинации с лучевым или хирургическим лечением [7–13]. Ряд исследований, проведенных с использованием наиболее известного ЛГРГ-агониста Золадекса (гозерелина), показал его существенные преимущества при применении в качестве адъювантной или неоадъювантной терапии у больных местно-распространенным или лимфогенно-диссеминированным РПЖ по сравнению с изолированной ЛТ или РПЭ [14–17]. Так, в исследование E. Messing и соавт. [14], выполненное на базе 36 клиник США, были включены 98 больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ, перенесших РПЭ по поводу клинически локализованного процесса. Больным основной группы ($n=47$) проводили немедленную гормональную терапию (70% получали Золадекс 3,6 мг каждые 4 нед, 27% больным выполнена билатеральная орхиэктомия), за пациентами контрольной группы ($n=51$) осуществляли тщательное динамическое наблюдение и назначали гормональную терапию только после возникновения биохимического или клинического прогрессирования. Группы больных были сопоставимы по основным предоперационным прогностическим факторам (дифференцировка опухоли по шкале Глисона, уровню ПСА и клинической стадии процесса). Динамический контроль проводили каждые 3 мес на протяжении первого года, затем — каждые 6 мес. Медиана наблюдения составила 11,9 года (9,7–14,5 года). Общая (относительный риск — ОР — 1,84; 95% доверительный интервал — ДИ — 1,01–3,35; $p=0,04$) ракоспецифическая (ОР 4,09; 95% ДИ 1,76–9,49; $p=0,0004$) и безрецидивная (ОР 3,42; 95% ДИ 1,96–5,98; $p<0,0001$) выживаемость больных в группе немедленной гормональной терапии была достоверно выше, чем в контрольной. Так, в основной группе общая выживаемость больных составила 72,4%, а в группе отсроченного лечения — только 49%, опухолево-специфическая выживаемость — 87,2 и 56,9% соответственно. Таким образом, исследование показало явные преимущества немедленной гормональной терапии Золадексом у больных лимфогенно-диссеминированным РПЖ после РПЭ и тазовой лимфаденэктомии по сравнению с отсроченным лечением.

В исследовании RTOG 8531 оценена эффективность комбинированного лечения с использованием Золадекса у больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ, которым проводили дистанционную ЛТ (ДЛТ) [14, 15]. В основную группу были включены 488 больных, которым проводили комбинированную терапию (ДЛТ + Золадекс). Золадекс назнача-

ли на последней неделе облучения. Контрольную группу составили 489 больных, которым проводили только ЛТ. В течение 10 лет наблюдения выживаемость больных в группе адъювантной гормональной терапии Золадексом была достоверно выше, чем в группе получавших изолированную ДЛТ — 49 и 39% соответственно ($p=0,002$). Частота рецидивов в основной и контрольной группе составила 23 и 38% соответственно ($p<0,0001$). Ракоспецифическая смертность больных в группе ДЛТ была достоверно выше (22%), чем в группе адъювантной терапии Золадексом (16%; $p=0,0052$), прогрессирование заболевания и развитие отдаленных метастазов также наблюдалось значительно чаще в контрольной группе (39%), чем в основной (24%; $p<0,001$). При анализе подгрупп установлено, что у больных с низкодифференцированными опухолями (8–10 баллов по шкале Глисона) общая и ракоспецифическая выживаемость в группе адъювантной терапии Золадексом была значительно лучше, чем у больных с высоко- и умереннодифференцированными опухолями. Таким образом, больные с наличием неблагоприятных прогностических факторов (дифференцировка опухоли по шкале Глисона 8 и более баллов, уровень ПСА выше 20 нг/мл), которым планируется проведение ДЛТ, должны получать адъювантную терапию Золадексом.

При сравнении эффективности адъювантной гормональной терапии Золадексом и изолированной ДЛТ (исследование EORTC) также показаны преимущества комбинированной терапии больных местно-распространенным РПЖ [7]. В исследование были включены 415 больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ и рандомизированы на 2 равные группы. Пациентам основной группы проводили ДЛТ в комбинации с адъювантной гормональной терапией в режиме максимальной андрогенной блокады. Золадекс назначали на 1-й неделе от начала облучения. Контрольную группу составили больные, которым проводилась только ДЛТ. 412 больных оставались доступны наблюдению, средний период которого составил 66 мес (1–126 мес). 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 40% в группе изолированной ДЛТ и 74% в группе комбинированного лечения ($p=0,0001$), 5-летняя общая выживаемость — 62 и 78% соответственно ($p=0,0002$), а ракоспецифическая — 79 и 94% соответственно.

В протоколе RTOG 9202 [17] проведена оценка эффективности неоадъювантной гормональной терапии Золадексом и флутамидом перед ДЛТ и изолированной ДЛТ. В исследование включены 1554 больных местно-распространенным

и лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Больные основной группы получали неoadъювантную терапию Золадексом и флутамидом за 2 мес до и на протяжении 2 мес от начала ДЛТ. Больные контрольной группы получали только ДЛТ. Общая выживаемость больных в группе комбинированного лечения была достоверно выше, чем в контрольной группе, однако только у больных с низкодифференцированными опухолями (81,0 и 70,7%; $p=0,044$). У больных высоко- и умеренно дифференцированными опухолями различия были недостоверны.

Таким образом, адъювантная терапия Золадексом показала свое несомненное преимущество при использовании в комбинации с хирургическим или лучевым лечением больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Комбинация Золадекса и ДЛТ у больных местно-распространенным РПЖ с неблаго-

приятными прогностическими факторами (8 и более баллов по шкале Глисона, уровень ПСА выше 20 нг/мл), а также лимфогенно-диссеминированным РПЖ у больных после РПЭ позволяет существенно повысить показатели общей и безрецидивной выживаемости. Адъювантная терапия Золадексом позволяет излечиться большему числу больных распространенными формами РПЖ. Таким образом, к настоящему времени только адъювантная терапия Золадексом в комбинации с хирургическим или лучевым лечением может достоверно улучшать отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Именно поэтому адъювантная терапия Золадексом должна быть рекомендована всем больным местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ как при выполнении РПЭ, так и при лучевом лечении.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Онкологическая заболеваемость в России в 2004 году. М.; 2005.
2. Матвеев В.Б. Клиническая онкоурология. М.; 2003. с. 525—70.
3. Heidenreich A., Varga Z., von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2003;169(3):1090.
4. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445—51.
5. Frei III E., Gehan E.A. Definition of cure for Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971;31:1828—33.
6. Huggins C., Huges C.V. Studies on prostatic cancer; I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate. 1941. *J Urol* 2002;168(1):9—12.
7. 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.
8. 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.
9. Bolla M. Does adjuvant androgen suppression after radiotherapy for prostate cancer improve long-term outcomes? *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(11):536—7.
10. 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.
11. 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; author reply 1955—6.
12. 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.
13. 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.
14. Messing E.M., Manola J., Yao J. et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472—9.
15. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. 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. Lawton C.A., Winter K., Grignon D., Pilepich M.V. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol* 2005;23(4):800—7.
17. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3972—8.

Опыт применения нестероидных антиандрогенов в лечении местно-распространенного и метастатического рака предстательной железы

Л.В. Шаплыгин, Д.В. Фурашов, Д.М. Монаков, Э.О. Дадашев

Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

EXPERIENCE OF NONSTEROIDAL ANTIANDROGEN THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC PROSTATE CANCER

L.V. Shaplygin, D.V. Furashov, D.M. Monakov, E.O. Dadashev

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital

The paper presents the results of treatment of 57 patients with locally advanced and metastatic prostatic carcinoma (PC) ($T_3P_4N_0M_0$, $T_4P_4N_1M_0$, $T_1P_4N_0M_1$, and $T_1P_4N_1M_1$) (mean age 64.2 ± 7.1 years) with Russian nonsteroidal antiandrogen Bilumide® at a dose of 50 mg/day for the maximum androgenic block after bilateral orchiectomy. The efficacy and safety of the drug were evaluated by the IPSS and QoL scales, laboratory and ultrasound studies, as well as osteoscintigraphy and uroflowmetry. The open-labeled non-comparative studies indicated the clinical effectiveness and safety of Bilumide that can be recommended for the treatment of locally advanced and metastatic PC. Further studies to compare Bilumide® with other antiandrogens commonly used in practice are required.

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований органов мочеполовой системы. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения России РПЖ занимает 4-е место после рака легкого, желудка и кожи. Доля РПЖ среди новообразований органов мочеполовой системы составляет 32% и продолжает неуклонно возрастать — прирост абсолютного числа заболевших за 10 лет (с 1993 по 2003 г.) составил 104% [1]. Сегодня в России средний возраст заболевших РПЖ равен 69 годам, а умерших от него — 70. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2003 г. составил 15,9, а смертности — 6,8 на 100 тыс. населения [2]. Ежегодно в нашей стране от РПЖ умирают 7,5 тыс. человек, при этом в возрастной группе 55–69 лет РПЖ как причина смерти занимает 5-е место после рака легкого, желудка, ободочной и прямой кишки [1].

Длительное бессимптомное или малосимптомное течение, а также отсутствие четко функционирующей системы скрининга РПЖ обуславливают тот факт, что у 62,2% пациентов заболевание диагностируется в местно-распространенной или диссеминированной стадии [3]. Кроме того, часть пациентов к моменту выявления у них РПЖ имеют тяжелые сопутствующие заболевания в стадии субкомпенсации, что существенно ограничивает возможности радикального хирургического лечения даже при локализованных формах.

С тех пор, как в 1941 г. Huggins и Hodges установили, что РПЖ является гормонально-зависимой опухолью, гормонотерапия остается ведущим методом лечения распространенных форм данного заболевания. В ходе дальнейших исследований была установлена неоднородность клеточного состава РПЖ. Выделяют три пула раковых клеток: гормонально-зависимые, которые при отсутствии андро-

генов погибают; гормонально-чувствительные, прекращающие делиться при отсутствии тестостерона; гормоннезависимые (их рост и деление не зависят от уровня тестостерона сыворотки крови) [3].

Цель гормональной терапии РПЖ состоит в снижении уровня тестостерона сыворотки крови и конкурентном ингибировании рецепторов андрогенов. Существуют следующие способы андрогенной депривации [4]:

- двусторонняя орхиэктомия (кастрация);
- терапия антиандрогенами;
- эстрогенная терапия;
- терапия агонистами (аналогами) лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ);
- терапия антагонистами ЛГРГ;
- сочетание двусторонней орхиэктомии с антиандрогенами или агонистов ЛГРГ с антиандрогенами (максимальная андрогенная блокада — МАБ);
- применение антиандрогенов с эстрогенами.

Несмотря на большое количество методик андрогенной депривации наибольшее распространение получило использование антиандрогенов с двусторонней орхиэктомией или аналогами ЛГРГ (МАБ) [5, 6].

По химическому составу различают стероидные и нестероидные антиандрогены. К первым относят ципротерона ацетат (андрокур), хлормадиноацетат, мегестролацетат, спиронолактон. Эти препараты угнетают гонадотропную функцию гипофиза, снижают содержание тестостерона в сыворотке и блокируют реализацию его биологических эффектов за счет конкурентного блока андрогенных рецепторов на органах-мишенях. Однако в связи с высоким уровнем гепато- и кардиоваскулярной токсичности (4–10%), частым возникновением на фоне приема данных препаратов дислипидемии и гинекомастии в настоящее время препараты данной группы в каче-

стве терапии первой линии у больных РПЖ не применяются. Среди нестероидных антиандрогенов широкое распространение получили флутамид, анандрон и бикалутамид (касодекс). Преимущество данной группы препаратов состоит в избирательности их связывания с андрогенными рецепторами в тканях предстательной железы, в результате чего они лишены гормональной активности и при их применении реже возникают побочные эффекты [7, 8].

В последние годы на фармацевтическом рынке появился отечественный препарат бикалутамида — Билумид® (ЗАО «Верофарм», Россия; рег. № 003218/01 29.01.2004). Действующим веществом препарата является бикалутамид, который представляет собой рацемическую смесь, причем антиандрогенной активностью обладает преимущественно R-энантиомер. Билумид® выпускается в таблетках по 50 и 150 мг в упаковках по 28 шт.

Как нестероидный антиандроген Билумид® не обладает другими видами эндокринной активности. Он связывается с андрогенными рецепторами и, не активируя при этом экспрессию генов, подавляет стимулирующее влияние андрогенов на клетки РПЖ. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь. Пища не влияет на его биодоступность.

Билумид® обладает высокой способностью связываться с белками плазмы (для рацемической смеси — 96%, для R-энантиомера — более 99%). Препарат метаболизируется в печени путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой.

Метаболиты Билумида® выводятся с мочой и желчью примерно в равных пропорциях. S-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее R-энантиомера. Период полувыведения последнего составляет около недели.

Фармакокинетика R-энантиомера Билумида® не зависит от возраста пациента, а также нарушения функции почек и печени. Однако у больных с тяжелыми нарушениями функции печени замедляется элиминация препарата из плазмы и может наблюдаться повышенное его накопление в плазме крови. Больным с нарушениями функции почек и с незначительными нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется.

При лечении распространенного РПЖ Билумид® назначают в суточной дозе 50 мг однократно. Лечение Билумидом® необходимо начинать одновременно с началом приема аналога ЛГРГ или двусторонней орхиэктомией. Для лечения местно-распространенного РПЖ возможно также назначение Билумида® в дозе 150 мг/сут в качестве монотерапии. Билумид® следует принимать длительно, как минимум в течение двух лет, или до наступления

прогрессирования заболевания вследствие возникновения гормонорефрактерного РПЖ.

Наиболее частыми побочными эффектами Билумида® являются гинекомастия и болезненность молочных желез (10%), приливы, снижение либидо, эректильная дисфункция (1%). Реже (0,1—1%) встречаются кожный зуд, алопеция, сухость кожи, астения, депрессия, тошнота, боли в животе, диспепсия, а также транзиторные нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз, холестаза, желтуха).

Противопоказанием к применению Билумида® является повышенная чувствительность к бикалутамиду и другим компонентам препарата. Билумид® не назначают женщинам и детям.

В исследованиях *in vitro* показано, что R-энантиомер Билумида® является ингибитором цитохрома P450 (CYP3A4). Это необходимо учитывать при одновременном назначении Билумида® с лекарственными средствами, которые преимущественно метаболизируются CYP3A4. Поэтому противопоказано одновременное применение Билумида® с такими препаратами, как терфенадин, астемизол и цизаприд. Следует соблюдать осторожность при назначении Билумида® одновременно с циклоспорином или блокаторами кальциевых каналов. Возможно, в процессе лечения Билумидом® потребуются снижение дозы этих препаратов, особенно в случае потенцирования или развития нежелательных реакций.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении Билумида® и препаратов, угнетающих микросомальное окисление лекарственных препаратов (циметидин, кетоконазол). Такое сочетание может привести к увеличению концентрации бикалутамида в плазме и, возможно, к увеличению частоты возникновения нежелательных реакций.

Исследования *in vitro* показали, что Билумид® может вытеснять антикоагулянт кумаринового ряда варфарин из участков его связывания с белками. Поэтому при назначении Билумида® пациентам, которые уже получают препараты кумаринового ряда, возможно, будет необходима коррекция дозы антикоагулянтов.

С особой осторожностью следует назначать препарат пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, так как у этой категории больных возможна кумуляция бикалутамида в организме. Большинство изменений функции печени отмечается в течение первых 6 мес лечения препаратом, поэтому в процессе терапии Билумидом® необходимо периодически контролировать показатели функций печени. В случае развития тяжелых изменений необходимо прекратить прием препарата.

В настоящее время случаев передозировки Билумида® не описано. Специфического антидота для



Альтернативный ВЫХОД

- **Альтернатива** хирургической кастрации и инъекциям аналогов ГнРГ
- **Блокирует** андрогенную стимуляцию рака предстательной железы
- **Антиандроген** для максимальной андрогенной блокады (МАБ)

veropharm 
Билумид

Бикалутамид 150 мг
Бикалутамид 50 мг

данного препарата не существует, поэтому при его передозировке необходимо проведение симптоматической и общей поддерживающей терапии. Диагноз неэффективен, поскольку бикалутамид прочно связывается с белками и не выводится с мочой в неизменном виде.

На сегодняшний день Билумид® широко используется в лечении больных РПЖ, однако ощущается недостаток исследований, посвященных изучению его клинической эффективности и безопасности.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность Билумида® в лечении пациентов с местно-распространенным и диссеминированным РПЖ.

Материалы и методы

Нами проведено открытое несравнительное исследование клинической эффективности и безопасности Билумида®. В исследование были включены 57 пациентов, находившихся на лечении в урологическом центре Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко. Средний возраст больных составил $64,2 \pm 7,1$ года (от 56 до 78 лет). У 31 пациента диагностирован местно-распространенный РПЖ (T3—4N0M0), у 26 — метастатический (T1—4N1M0, T1—4N0M1 и T1—4N1M1).

Нами использовались следующие критерии включения пациентов в исследование:

- гистологическая верификация РПЖ;
- местно-распространенный (T2—4) или метастатический (любая N, любая M) РПЖ;
- состояние после терапии первой линии (медикаментозная или хирургическая кастрация);
- письменное или устное согласие пациента на участие в исследовании;
- статус активности по шкале ВОЗ 0, 1 или 2;
- отсутствие в анамнезе указаний на проведенное химиотерапевтическое лечение;
- уровень простатического специфического антигена (ПСА) выше 10 нг/мл;
- уровень эндогенного тестостерона выше 200 нг/мл.

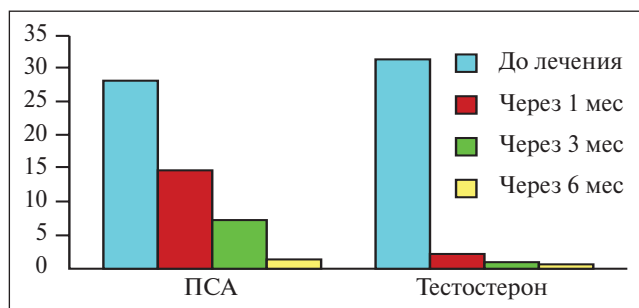


Рис. 1. Динамика изменений уровня ПСА и тестостерона на фоне МАБ (хирургическая кастрация + Билумид®)

Таблица 1. Результаты обследования пациентов до начала лечения

Показатель	Значение ($M \pm m$)
EPSS, баллы	$13,2 \pm 2,3$
QoL, баллы	$3,4 \pm 1,1$
Общая активность пациента (шкала ВОЗ), баллы	$0,4 \pm 0,3$
ПСА (общий), нг/мл	$28,1 \pm 5,8$
Тестостерон, нмоль/мл	$31,5 \pm 5,6$
Q_{cp} , мл/с	$7,8 \pm 0,9$
$V_{пж}$, мл	$67,3 \pm 9,6$
$V_{ом}$, мл	$82,2 \pm 10,1$
Оценка по шкале M.S. Soloway (1988), баллы	$0,4 \pm 0,2$

Критерии исключения из исследования:

- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- наличие в анамнезе или в настоящее время других злокачественных новообразований;
- наличие цистостомы;
- прием стероидных или гормональных препаратов.

Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, проводилась терапия Билумидом® в дозе 50 мг/сут после хирургической кастрации.

Клиническую эффективность Билумида® оценивали по динамике выраженности симптомов инфравезикальной обструкции и качества жизни (шкалы IPSS и QoL), показателей сыровоточного уровня общего ПСА, тестостерона, средней скорости потока мочи (Q_{cp}), объема предстательной железы ($V_{пж}$) и остаточной мочи ($V_{ом}$), а также выраженности метастатического процесса по шкале M.S. Soloway (1988).

Токсичность препарата оценивали по частоте побочных эффектов, а также динамике трансаминаз (АЛТ и АСТ), билирубина и креатинина.

Пациентов обследовали до начала лечения, а также через 1, 3 и 6 мес, оценивая выраженность симпто-

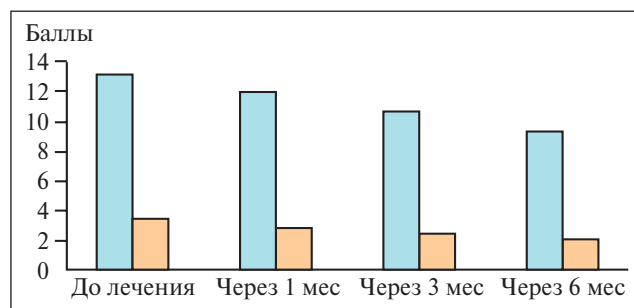


Рис. 2. Выраженность симптоматики и качество жизни пациентов на фоне лечения Билумидом® (IPSS QoL)

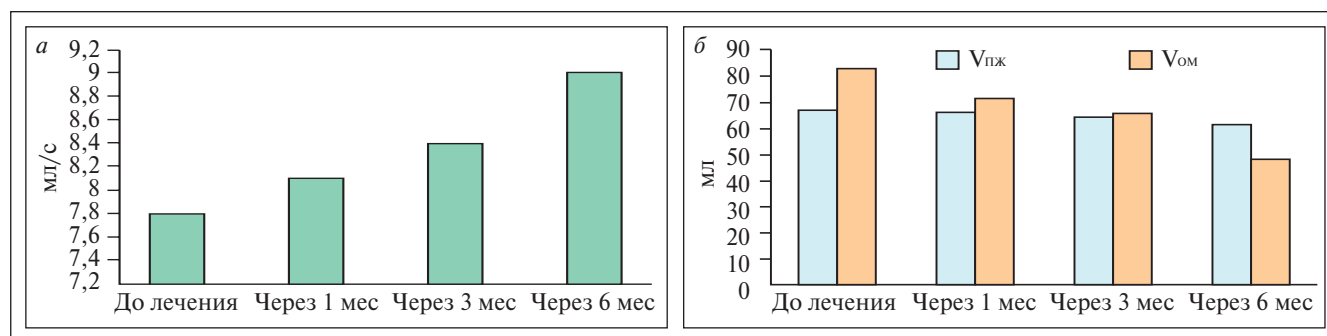


Рис. 3. Динамика средней скорости мочеиспускания (а) и объема предстательной железы и остаточной мочи (б)

Таблица 2. Динамика некоторых лабораторных показателей на фоне приема Билумида® ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
АЛТ, ЕД/мл	20,7±10,7	22,7±8,4	21,4±9	23,0±7,7
АСТ, ЕД/мл	22,5±9,0	20,1±5,7	24,7±6,2	21,9±8,3
Билирубин, ммоль/л	13,8±3,6	12,2±2,2	14,8±2,7	13,5±3,5
Креатинин, мкмоль/л	98,8±8,9	106,1±7,5	102,0±9,3	99,4±8,6

матики и качество жизни по шкалам IPSS и QoL, а также статус активности по шкале ВОЗ и определяя сывороточный уровень ПСА и тестостерона. Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, выполняли трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы и мочевого пузыря с определением объема простаты и количества остаточной мочи, а также урофлоуметрию и остеосцинтиграфию (с классификацией пациентов по количеству костных метастазов по M.S. Soloway и соавт., 1988).

Результаты и обсуждение

Результаты обследования пациентов перед началом лечения представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у пациентов, включенных в настоящее исследование, отсутствовала выраженная инфравезикальная обструкция, а их соматический статус был хорошим.

На фоне приема Билумида® отмечены снижение уровня общего ПСА крови и тестостерона

(рис. 1), а также уменьшение симптоматики и улучшение качества жизни пациентов (рис. 2).

У пациентов, принимавших Билумид®, повысилась средняя объемная скорость мочеиспускания, а также уменьшилось количество остаточной мочи, что связано с уменьшением объема предстательной железы (рис. 3).

Побочные эффекты зарегистрированы у 3 (5,3%) пациентов — диарея у двух и гинекомастия у одного больного. Выраженность побочных эффектов была умеренной и не потребовала отмены препарата. Нами не было отмечено каких-либо существенных изменений уровня трансаминаз, билирубина и креатинина, которые бы подтверждали токсичность Билумида® (табл. 2).

Выводы

1. Отечественный нестероидный антиандроген Билумид® является эффективным и безопасным препаратом, который может быть рекомендован для лечения местно-распространенного и метастатического РПЖ с целью создания МАБ после хирургической или медикаментозной кастрации или в качестве монотерапии.

2. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования Билумида® и других наиболее часто назначаемых антиандрогенов (каскодекса и флутамида).

Литература

- Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1):6—8.
- Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Акселя. М.; 2004. с. 110—67.
- Клиническая онкоурология II. Под ред. Б.П. Матвеева. М., Вердана; 2003. с. 433—606.
- Рак предстательной железы: пособие

- для врачей по диагностике, стадированию и лечению. Под ред. В.П. Александрова и М.И. Карелина. СПб, СПбМА-ПО; 2004.
- Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Лоран О.Б. и др. Влияние уровня тестостерона на развитие рака предстательной железы. Онкоурология 2005;(3):31—8.
- Бухаркин Б.В., Аксенов А.А. Применение антиандрогенов в монорежиме при лечении рака предстательной железы. Онкоурология 2005;(3):43—7.

- Матвеев В.Б., Волкова М.И. Роль гормонотерапии у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы при использовании радикальных методов лечения. Онкоурология 2005;(2):54—8.
- Чупик-Малиновская Т.П., Матякин Г.Г., Малофиевская Е.В. и др. Отдаленные результаты консервативного лечения больных раком предстательной железы II—III стадии. Онкоурология 2005;(3):26—31.

Обзор материалов IV съезда Европейского общества онкоурологов (ESOU), 19—21 января 2007

С 19 по 21 января 2007 г. в Париже проходил IV съезд Европейского общества онкоурологов (ESOU), в котором приняли участие делегаты из 20 стран. Программа съезда включала обсуждение противоречивых вопросов в лечении рака предстательной железы (РПЖ), почки и верхних мочевыводящих путей.

В докладе С. Shulman (Брюссель) получила освещение интересная проблема, касающаяся роли тестостерона в развитии РПЖ. В 1941 г. Huggins и Hodges отметили, что выраженное снижение уровня тестостерона вследствие кастрации и/или назначения эстрогенов приводит к регрессии диссеминированного РПЖ, а экзогенное поступление тестостерона способствует росту опухоли. В дальнейшем многочисленные исследования не выявили прогрессии РПЖ при назначении тестостерона. Более того, зарегистрированы случаи симптоматического улучшения при введении тестостерона, например уменьшения интенсивности костных болей. В недавних работах не получили подтверждения факты увеличения заболеваемости РПЖ при назначении тестостерона мужчинам с наличием и отсутствием повышенного риска заболевания. Связи между уровнем сывороточного тестостерона и риском развития РПЖ не выявлено. Кроме того, не отмечено уменьшения заболеваемости мужчин с низким уровнем тестостерона. В то время как кастрационный уровень тестостерона приводит к регрессии РПЖ, высокие концентрации андрогена не связаны с ростом опухоли. Этот парадокс, вероятно, объясняется тем, что максимальной стимуляции прогрессирования аденокарциномы предстательной железы можно добиться при относительно низком, но определяемом уровне тестостерона.

Скрининг и ранняя диагностика РПЖ привели к повышению частоты выявления локализованных форм заболевания и соответственно увеличили долю радикальных методов, в том числе — радикальной простатэктомии, среди других лечебных методик. В настоящее время наиболее распространенными методами радикального хирургического пособия при РПЖ являются позадилоная, лапароскопическая и робот-ассистированная простатэктомия. При сравнительном анализе результатов этих оперативных вмешательств, проведенном В. Djavan (Вена), общая частота положительного хирургического края после позадилоной, лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии составила 24,1, 19,9 и 15%, в том числе частота положительного хирургического края при категории pT2 — 17,5, 13,8 и 8,5% соответственно. Медиана продолжительности открытых операций оказалась достоверно меньше, чем мини-инвазивных (182, 222 и 225 мин соответственно), тогда как медиана объема кровопотери, напротив, была больше при позадилоном доступе (727, 505 и 231 мл соответственно). Полное удержа-

ние мочи через 12 мес после хирургического лечения достигается в 99,2% случаев при использовании позадилоной, в 91,7% — лапароскопической и в 84—98% наблюдений после робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Спонтанные эрекции сохраняются у 22—82%, 45—62 и 41,4—75% пациентов соответственно.

Перспективным методом дооперационного выявления внутрипростатических опухолевых узлов является динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением. Чувствительность, специфичность и частота положительного/отрицательного предсказания при использовании данной методики составляют 77, 91, 86 и 85% соответственно при узлах объемом более 0,2 см³ и 90, 88, 77 и 95% при опухолях объемом более 0,5 см³.

По мнению В. Gowardhan (Великобритания), криотерапия потенциально является методом радикального лечения локализованного и, возможно, местно-распространенного РПЖ, позволяющим добиться удовлетворительных онкологических результатов и ассоциированным с низкой частотой специфических осложнений. Еще одним перспективным методом лечения локализованного РПЖ является брахитерапия с использованием постоянных имплантов ¹²⁵I. По данным F. Bladou (Франция), применение данной методики позволяет добиться 5-летней выживаемости без признаков биохимического рецидива, достигающей 83,8%.

Проводились исследования, направленные на разработку эффективных видов адъювантной терапии, позволяющих улучшить результаты лечения клинически локализованных форм заболевания. В докладе М. Wirth (Дрезден) указано, что адъювантная гормонотерапия после радикальной простатэктомии улучшает выживаемость пациентов с положительными лимфоузлами, однако не оказывает достоверного влияния на отдаленные результаты в группе больных с местно-распространенным опухолевым процессом и категорией N0.

Л. Vossop-Gibod (Париж) отметил, что согласно данным трех недавно опубликованных рандомизированных исследований, адъювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии при категории pT3 с или без положительных хирургических краев и вовлечения семенных пузырьков в опухолевый процесс увеличивает выживаемость без признаков биохимического и клинического рецидива на 25—30%, что, однако, не транслируется в улучшение выживаемости без метастазов и общей выживаемости.

По мнению Т. Reijke (Амстердам), категория pT3 включает слишком широкий круг понятий, и необходимо выделить подгруппы пациентов, у которых проведение адъювантной лучевой терапии наиболее эффективно, для предотвращения случаев «перелечивания», редукции

токсичности и сокращения стоимости лечения. Автор полагает, что больные группы низкого риска должны находиться под динамическим наблюдением и подвергаться спасительному облучению только в случае развития биохимического рецидива.

По данным S. Machtens (Кельн), у 20—40% больных в течение 10 лет после окончания радикального лечения локализованных форм РПЖ развиваются рецидивы заболевания. Только в 1/3 случаев биохимическое прогрессирование реализуется клинически. Спасительная дистанционная лучевая терапия позволяет добиться биохимического контроля за опухолью у 18—64% ранее оперированных больных. Ранняя гормонотерапия (кастрационное лечение или полная андрогенная блокада) может замедлить появление клинически значимых метастазов у больных группы плохого прогноза, однако при этом нельзя недооценивать побочные эффекты длительной эндокринной терапии. Монотерапия нестероидными антиандрогенами при раннем биохимическом рецидиве в последнее время привлекает все большее внимание, однако отдаленные результаты разных исследований противоречивы. Недавние исследования продемонстрировали, что ранняя гормонотерапия обеспечивает умеренное преимущество выживаемости в группе плохого прогноза, однако необъяснимое увеличение числа смертей у больных с локализованными формами заболевания требует дальнейшего изучения. Альтернативные методы лечения, оказывающие локальное гормональное действие на клеточном уровне, вызывают интерес, но однозначные доказательства их влияния на выживаемость отсутствуют. Показания к проведению спасительной крио- и брахиотерапии лимитируются количеством оставшейся ткани опухоли после хирургического лечения.

Регулярное определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) после радикальной дистанционной лучевой и высокодозной брахиотерапии позволяет выявить рецидивы заболевания на ранних стадиях при отсутствии клинических проявлений. Вследствие этого большинство местных рецидивов после облучения ограничены простатой. Данная категория местных рецидивов может рассматриваться в качестве показания к выполнению спасительной радикальной простатэктомии. Оптимальными кандидатами для этого хирургического вмешательства, по мнению A. Heidenreich (Кельн), являются больные с уровнем ПСА < 10 нг/мл, непальпируемой опухолью, а также отсутствием определяемых очагов при компьютерной томографии (КТ) и сканировании костей. Частота ранений прямой кишки во время подобных операций колеблется от 6 до 19%, стриктур уретероцистоанастомоза — от 12,5 до 32%. Частота полного удержания мочи после спасительной простатэктомии составляет около 90%. Спасительная радикальная простатэктомия позволяет добиться 10-летней общей и специфической выживаемости 60—66 и 70—75% соответственно.

Как правило, при опухолях почки биопсия не является рутинной дооперационной диагностической проце-

дурой. Однако E. Lechevallier (Марсель) полагает, что дооперационная верификация диагноза способна повлиять на лечебную тактику у 30—40% пациентов с малыми опухолями почки. Автор привел собственные результаты 560 биопсий солидных новообразований почечной паренхимы, выполненных под КТ-наведением. Количество материала, полученного во время биопсии, было достаточно для стандартного и иммуногистохимического гистологического исследования. Точность метода составила 75%. Среди опухолей менее 4 см в диаметре частота выявления доброкачественных новообразований была равна 25%. При злокачественных опухолях оценить гистологический тип и степень клеточной анаплазии удалось в 95 и 80% наблюдений соответственно. Частота осложнений была низкой, случаев диссеминации опухоли по ходу биопсийного канала не отмечено.

G. Mikisch (Бремен) доложил результаты 36 экстракорпоральных резекций почки, выполненных больным локализованным и местно-распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) pT1—3aN0M0, имевшим абсолютные показания к органосохраняющему лечению. Частота серьезных послеоперационных осложнений составила 8,3%, летальность — 2,3%. При медиане наблюдения 2,8 года прогрессирование зарегистрировано у 2 (5,6%) пациентов (отдаленные метастазы — 1, местный рецидив — 1). По мнению хирурга, данный вид хирургического лечения должен использоваться у тщательно отобранных больных, которым он позволяет сохранить качество жизни при приемлемых онкологических результатах.

Наличие клеток опухоли по краю хирургического разреза при выполнении резекции почки теоретически может привести к развитию местного рецидива или диссеминации опухоли. По данным H. van Poppel (Лёвен, Бельгия), срочное интраоперационное гистологическое исследование ассоциировано с высокой частотой ложноположительных и ложноотрицательных ответов, поэтому его рутинное выполнение не рекомендуется. Однако все больше исследований свидетельствует о том, что положительный край резекции не всегда коррелирует с прогрессированием опухолевого процесса. Также все чаще публикуются данные, свидетельствующие об отсутствии влияния величины отступа от видимого края опухоли почечной паренхимы во время выполнения органосохраняющих операций на риск рецидива заболевания. В связи с тем что рандомизированных исследований, сравнивающих энуклеацию и резекцию почки, не проводилось, в настоящее время энуклеация резервируется для случаев билатерального, мультифокального поражения, опухолей единственной почки и пациентов с синдромом von Hippel Lindau.

Для ПКР свойственны мутации гена VHL (Ван-Гиппель Линдау), что приводит к активации патогенеза по пути VEGF (внутрисосудистого эпителиального фактора роста). В связи с этим препараты, блокирующие ангиогенез, приводят к задержке опухолевого роста при почечной аденокарциноме, являющейся хорошей моделью для изучения таргетной терапии. При ПКР в настоящее время эф-

фективность продемонстрировали пять препаратов, что было освещено в докладе В. Escudier (Париж). Сорафениб (Nexavir) — мультитаргетный ингибитор тирозинкиназы, которая взаимодействует с многими рецепторами, задействованными в пути патогенеза VEGF. В исследовании II фазы этот пероральный препарат продемонстрировал эффективность и приемлемый профиль толерантности при раке почки. В большом исследовании III фазы, включившем 903 пациентов, сорафениб приводил к уменьшению размеров опухоли у большинства больных и достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования с 12 до 24 недель по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Сунитиниб (Sutent) — другой мультитаргетный блокатор тирозинкиназы. В двух исследованиях II фазы отмечены высокая частота объективных ответов, достигающая 40%, и длительная продолжительность жизни без признаков прогрессирования в группе пациентов, рефрактерных к терапии цитокинами (8 мес). В рандомизированном исследовании III фазы сунитиниб продемонстрировал достоверное преимущество перед интерфероном в отношении выживаемости без прогрессирования (5 и 11 мес соответственно). Аналогично ингибитор тирозинкиназы AG013736 позволил добиться высокой частоты объективных ответов (46%) при диссеминированном раке почки. Бевацизумаб (Avastin) — антитела VEGF — приводит к достоверному увеличению выживаемости без признаков прогрессирования. Ожидаются результаты двух рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности бевацизумаба в комбинации с интерфероном. Темсирилимус (Torisel) — ингибитор mTOR, действующий непосредственно на выработку HIF. Данный препарат продемонстрировал преимущество выживаемости по сравнению с интерфероном в группе плохого прогноза.

В докладе Р. Whelan (Лидс) отмечено, что около 70% пациентов с первично выявленным раком мочевого пузыря имеют поверхностные опухоли, при этом у 50—70% из них в течение 5 лет после трансуретральной резекции (ТУР) развиваются рецидивы заболевания, в ряде случаев — с опухолевой прогрессией в инвазивный рак. В метаанализе 4 исследований EORTC и 2 исследований MRC, включивших 2353 пациента (1996), было выявлено, что проведение внутрипузырной терапии после ТУР обеспечивает достоверное снижение частоты рецидивов заболевания, не оказывая влияния на риск опухолевой прогрессии. В исследовании Oosterlink и соавт. (1993) было доказано, что однократное внутрипузырное введение эпидурицидина после ТУР мочевого пузыря снижает частоту местных рецидивов на 50%, но не влияет на риск прогрессии в инвазивный рак. В 1995 г. Kurth и соавт., базируясь на трех основных факторах риска у 576 пациентов (размер, степень анаплазии опухоли и рецидив заболевания в течение последнего года), выделили 3 прогностические группы поверхностного рака мочевого пузыря: высокий риск (частота прогрессии 41%, летальность от рака мочевого пузыря 36%), умеренный риск (частота прогрессии 17,4%, летальность от рака мочевого пузыря 12%),

низкий риск (частота прогрессии 7,1%, летальность от рака мочевого пузыря 4,3%). Выделение групп прогноза позволило осуществлять более тщательную селекцию пациентов для проведения адъювантной терапии после ТУР мочевого пузыря. По данным Негг и соавт. (1997), внутрипузырная БЦЖ-терапия более эффективна по сравнению с химиотерапией. Согласно результатам метаанализа, включившего результаты 24 исследований, поддерживающая схема БЦЖ-терапии достоверно снижает риск прогрессии папиллярных опухолей и *carcinoma in situ*. В 2005 г. опубликованы результаты исследования, сравнивавшего адъювантную терапию вакциной БЦЖ и митомином С, при этом отмечено, что в группе плохого прогноза только БЦЖ приводит к достоверному снижению частоты рецидивов, не влияя на риск прогрессии и выживаемость.

М. Brausi (Модена) сообщил, что роль забрюшинной лимфаденэктомии во время хирургического вмешательства по поводу переходноклеточных опухолей верхних мочевыводящих путей до настоящего времени неясна. Автор выполнил нефруретерэктомии с резекцией мочевого пузыря или резекцию мочеточника 82 больным переходноклеточным раком лоханки/мочеточника T2—4NxM0. В 40 (48,8%) случаях при наличии увеличенных регионарных лимфоузлов одновременно произвели забрюшинную лимфодиссекцию. При гистологическом исследовании метастатическое поражение лимфатических узлов было выявлено у 16 (40%) из 40 больных, подвергнутых лимфодиссекции. Безрецидивная и специфическая 5-летняя выживаемость пациентов, которым удаляли забрюшинные лимфоузлы, была достоверно выше, чем в группе, не подвергнутой лимфодиссекции (64,3 и 81,6% и 46,3 и 44,8% соответственно; $p = 0,003$ и $0,007$ соответственно). На основании полученных данных автор считает, что выполнение регионарной лимфаденэктомии может быть рекомендовано больным с инвазивными переходноклеточными опухолями верхних мочевыводящих путей.

Как отметил L. Turkey (Стамбул), переходноклеточный рак верхних мочевыводящих путей встречается относительно редко, что затрудняет проведение крупных исследований и формирование лечебных рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. С целью улучшения результатов хирургического лечения инвазивного рака данной локализации исследовались возможности различных видов адъювантной терапии. Доказательств преимущества адъювантного облучения перед тактикой наблюдения не получено. Неoadъювантная химиотерапия и дополнительное назначение радиосенсибилизирующих доз цисплатина на фоне адъювантной лучевой терапии в ряде небольших исследований приводили к увеличению 5-летней специфической выживаемости. Аналогичные результаты были получены авторами, использовавшими адъювантное цитотоксическое лечение оперированных больных инвазивным переходноклеточным раком верхних мочевыводящих путей.

М.И. Волкова

75 лет Анатолию Михайловичу Гранову

21 апреля 2007 г. исполнится 75 лет со дня рождения директора ФГУ ЦНИРРИ Росздрава, академика РАМН, доктора медицинских наук профессора **Анатолия Михайловича Гранова**.

А.М. Гранов родился в 1932 г. в Донецке (Украина). После окончания в 1956 г. Донецкого медицинского института им. А.М. Горького работал врачом-хирургом в клинической больнице им. К.Е. Ворошилова, с 1962 г. — зав. хирургическим отделением Донецкой областной клинической больницы им. М.И. Калинина. А.М. Гранов — известный ученый, клиницист и педагог. В 32 года он стал кандидатом, в 38 — доктором медицинских наук, в 42 года — профессором хирургии. С 2000 г. — чл.-корр. РАМН, с 2002 г. — действительный член РАМН. С 1998 г. А.М. Гранов возглавляет ФГУ ЦНИРРИ Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Основным направлением лечебной и научной работы ученого являются диагностика и лечение заболеваний печени, а также онкоурологических заболеваний.

С 1980 г. вся деятельность А.М. Гранова связана с Центральным научно-исследовательским рентгено-радиологическим институтом МЗ России (ЦНИРРИ МЗ РФ, Санкт-Петербург), в том же году на базе института было организовано отделение рентгеноэндоваскулярной хирургии, в котором им и его учениками были заложены основы отечественной интервенционной радиологии в гепатологии и онкоурологии. Эти направления являются приоритетными для института и в настоящее время. Отдел получил быстрое развитие и в настоящее время входит в число ведущих мировых центров интервенционной радиологии.

Под руководством А.М. Гранова интенсивно разрабатываются новые технологии интервенционной радиологии в онкоурологии. Так, на основе созданного в ЦНИРРИ



принципиально нового силоксанового полимерного эмболизирующего материала «Феррокомпозит» (патент РФ №2073529) впервые в мире в онкоурологии была использована рентгеноэндоваскулярная ферромагнитная эмболизация в сочетании с локальной высокочастотной гипертермией (патент РФ №2065734).

Исследование фундаментальных закономерностей функционирования системы иммунитета при раке почки и влияния на нее процессов ангиоинфарктизации, проводившееся совместно с отделом радиобиологии института, позволило конкретизировать показания к применению химиожировой эмболизации почечной артерии с лечебной целью и улучшить отдаленные результаты лечения данной категории больных (патент РФ № 2117947 от 20.08.1998).

А.М. Гранов внес большой вклад в развитие и совершенствование комплексной лучевой диагностики заболеваний печени и поджелудочной железы, основными направлениями деятельности ученого являются разработка новых методов диагностики и комбинированного лечения опухолей паренхиматозных органов. С 1998 г. под руководством А.М. Гранова в ЦНИРРИ успешно развивается международная программа по трансплантации печени и почек.

А.М. Грановым опубликовано более 400 печатных работ, в том числе 40 патентов на изобретения, из них 2 патента США. Под руководством ученого защищено 17 диссертаций на соискание ученой степени кандидата и 10 — доктора медицинских наук.

В 1993 г. за большой вклад в развитие рентгеноэндоваскулярной хирургии А.М. Гранов был удостоен Государственной премии России и награжден Почетной медалью им. Н.И. Пирогова. Также награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2001); орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2002); международной премией «За веру и верность», учрежденной фондом Святого Всехвального апостола Андрея Первозванного, с вручением серебряного знака на муаровой ленте (2003); ученым советом РОНЦ им. Н.Н. Блохина «За развитие отечественной онкологической науки» (2006). Анатолий Михайлович — лауреат премии Правительства России (2006).

В 2006 г. А.М. Гранов с коллективом авторов был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за создание и внедрение отечественного комплекса аппаратуры и технологий производства радиофармпрепаратов, «меченных» ультракороткоживущими радионуклидами, для диагностических центров позитронно-эмиссионной томографии.

Под руководством А.М. Гранова ФГУ ЦНИРРИ Росздрава стал крупным мультидисциплинарным центром, оснащенным самым современным оборудованием и высококвалифицированными кадрами. Основным направлением исследовательской деятельности ЦНИИРИ является разработка новых технологий лучевой диагностики, лучевой терапии, хирургии, интервенционной радиологии, биотехнологии новых диагностических и лекарственных препаратов.



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 гликолиевой 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, ответственно за высвобождение гонадотропинов.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата имеет место начальная стадия высвобождения лекарственного вещества с последующим обычным высвобождением ($C_{10}=0,32\pm0,12$ нг/мл), при котором среднее зна-

чение высвобождения трипторелина составляет $46,6\pm7,1$ 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 индивидуальна.

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. Вводят препарат только внутримышечно. Взаимодействия с другими лекарствами 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 следу-

ющие 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. Рекомендуется 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, одноразовыми шприцем и 2 иглами.

Условия хранения: при температуре 15–25°C.

Срок годности: 2 года.

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.



Спокойная ночь для активного дня

Новый Омник® Окас уменьшает частоту мочеиспусканий в ночное время и способствует восстановлению сил, необходимых пациенту в течение дня.^{1,2}

- Инновационная лекарственная форма³
- Снижает ноктурию на 57%¹



Передовые технологии
в лечении СНМП/ДГПЖ

Омник® Окас

тамсулозин

Побеждает ноктурию. Повышает качество жизни.

Омник® Окас. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Форма выпуска: Омник® Окас - таблетка с контролируемым высвобождением на основе матрикса с использованием геля неионного типа. Содержит тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг. **Показания к применению:** лечение симптомов со стороны нижних мочевых путей (СНМП), связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). **Способ применения и дозы:** одна таблетка в день, которую следует проглатывать целиком. Таблетку не следует разламывать или жевать, поскольку это нарушает пролонгированное высвобождение активного вещества. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к тамсулозину или любому другому компоненту препарата, ортостатическая гипотензия, выраженная печеночная недостаточность. **Передозировка:** В случае развития острой гипотензии при передозировке, необходимо обеспечить поддержание сердечно-сосудистой деятельности (лечение - симптоматическое). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** При назначении тамсулозина вместе с атенололом, эналаприлом, нифедипином или теофиллином взаимодействий обнаружено не было. При одновременном применении с циметидином отмечено некоторое повышение концентрации тамсулозина в плазме крови; с фуросемидом - снижение концентрации, однако это не требует изменения дозы

Омник® Окас. Одновременное назначение других антагонистов α_1 -адренорецепторов может привести к гипотензивному эффекту.

Особые указания: Прежде чем начать терапию препаратом Омник® Окас, пациент должен быть обследован с тем, чтобы исключить наличие других заболеваний, которые могут вызывать такие же симптомы, как и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Перед началом лечения и регулярно во время терапии должно выполняться ПРИ и, если требуется, определение специфического простатического антигена (ПСА). При почечной недостаточности не требуется изменения дозы.

Омник® Окас 0.4 является зарегистрированным товарным знаком. Регистрационное удостоверение №: ЛС-000849 от 28.10.2005

Астеллас Фарма Юроп Б.В.

Московское Представительство,
109147, Москва, Марксистская ул. 16
Тел. (495) 737-07-55 Факс. (495) 737-07-57

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни
Создана слиянием компаний Яманучи и Фуджисава