

№ 1

ОНКОУРОЛОГИЯ

(2005)

■ **Статистика
онкоурологических заболеваний**

■ **Рак почки — нефрэктомия
или резекция?**

■ **Рак мочевого пузыря: органосохраняющее
лечение, континентная энтероцистопластика**

■ **Техника радикальной
простатэктомии**

Каждое мгновение жизни бесценно...



 **ТАКСОТЕР®**
доцетаксел
От исследований к практике



NOVARTIS



ZOMETA[®] 
золедроновая кислота

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

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

Roche

ТРАДИЦИИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ



Integrated Health Care Solutions

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

Основан в 2005 г.

ОНКОУРОЛОГИЯ

1 '2005

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф. Б.П.Матвеев

Заместители

главного редактора:

чл.-корр. РАМН, проф. Ю.Г.Аляев

проф. О.Б.Карякин

чл.-корр. РАМН, проф. О.Б.Лоран

проф. И.Г.Русаков

Ответственный секретарь

докт. мед. наук Б.В.Бухаркин

Редакторы от стран СНГ:

Д.Т.Гоцадзе (Грузия)

И.А.Клименко (Украина)

А.С.Переверзев (Украина)

О.Г.Суконко (Белорусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Б.Я.Алексеев (Москва)

Е.И.Велиев (Москва)

А.З.Винаров (Москва)

Р.Х.Галеев (Казань)

С.П.Даренков (Москва)

В.П.Изгейм (Тюмень)

П.А.Карлов (С.-Петербург)

М.И.Коган (Ростов)

В.О.Магер (Екатеринбург)

В.Б.Матвеев (Москва)

В.М.Моисеенко (С.-Петербург)

С.Б.Петров (С.-Петербург)

А.Н.Понукалин (Саратов)

С.А.Тюляндин (Москва)

К.М.Фигурин (Москва)

Ю.Н.Хризман (Уфа)

Л.В.Шаплыгин (Москва)

Адрес редакции:

115478, Москва,
Каширское шоссе, д. 24, а/я 35.

e-mail:

oncurolog@netoncology.ru
www.netoncology.ru

Редактор

М.Н.Павлова

Корректор

Т.А.Краснова

Дизайн и верстка

А.Н.Петров

Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж: 2 000 экз.

Заказ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ	5
--------------------------	----------

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Е.М.Аксель

Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г.	6
--	----------

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Ю.Г.Аляев, А.А.Крапивин

Локализованный и местно-распространенный рак почки — нефрэктомия или резекция?	10
---	-----------

Д.Микич

Рациональный отбор контрольной группы для рандомизированных исследований при диссеминированном почечно-клеточном раке	15
--	-----------

Д.А.Носов, С.А.Тюляндин

Диссеминированный рак почки: факторы прогноза, лечение и перспективы	25
---	-----------

А.М.Попов, Г.Н.Гришин, Е.А.Доницкина, О.Б.Карякин

Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря	30
---	-----------

С.А.Красный, О.Г.Суконко, С.Л.Поляков

Новый метод формирования континентного гетеротопического резервуара после цистэктомии	35
--	-----------

Д.Т.Гоцадзе, В.Т.Чакветадзе, Э.В.Данелия

Континентная энтероцистопластика при раке мочевого пузыря — роль социальных факторов и выбор больного	41
--	-----------

М.И.Коган, А.В.Волдохин

Совершенствование хирургической техники радикальной простатэктомии для снижения послеоперационной инконтиненции	45
--	-----------

В.А.Бирюков, О.Б.Карякин, Т.В.Свиридова,

Н.Г.Минаева, Е.А.Доницкина, М.А.Перехрест

Сравнение эффективности комбинаций митоксантрона с преднизолоном и доцетоксела с преднизолоном при гормонорезистентном раке предстательной железы. Результаты рандомизированного исследования	53
--	-----------

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Т.А.Шароев, А.П.Казанцев, И.Н.Соколова, В.Н.Козлова

Диссеминированная форма билатеральной нефробластомы в сочетании с нефробластоматозом у ребенка 4 лет	59
---	-----------

ЗАКОНЧЕННЫЕ НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (протоколы)

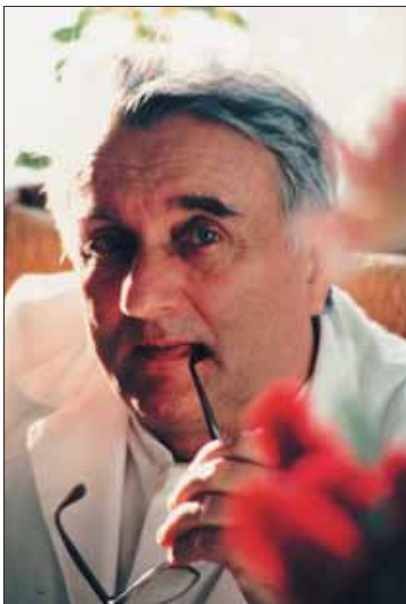
О.Б.Карякин

Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы. Результаты протокольного исследования TAX 327	63
---	-----------

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

М.И.Волкова

Второй съезд Европейского общества онкоурологов (ESOU)	65
---	-----------



Глубокоуважаемые коллеги!

Сегодня в России наблюдается неуклонный рост онкологической заболеваемости. В 2003 г. злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов заболело более 43 тыс. человек, что составляет 9,4% в структуре общей онкологической заболеваемости.

К основным причинам возникновения столь тревожной ситуации относятся не только отсутствие системы профилактики онкологических заболеваний и плохая информированность населения, но и недостаток профессиональных знаний у врачей общей медицинской сети.

К сожалению, информация о наиболее современных и актуальных методах диагностики, лечения и реабилитации больных не всегда доступна онкологам и урологам, работающим вне крупных специализированных центров, особенно на периферии.

В 2005 г. ведущие российские специалисты в области онкологии и урологии приняли решение об основании тематического журнала «Онкоурология», первый номер которого вы держите в руках.

Наша главная задача — объединить вокруг журнала онкологов, урологов, радиологов, химиотерапевтов, педиатров и других специалистов, которые могут поделиться наиболее современной, полной и объективной информацией о методах профилактики, диагностики и лечения онкоурологических заболеваний.

Журнал «Онкоурология» — единственный специализированный журнал подобного типа в России, членами его редакционной коллегии являются специалисты, признанные не только в России, но и за рубежом.

В журнале представлены такие рубрики, как лекции, диагностика и лечение опухолей мочеполовой системы, случаи из практики, новые препараты, работа онкоурологических отделений, протоколы научных исследований, отчеты о съездах и конференциях.

Приглашаем вас к активному сотрудничеству с новым журналом.

Мы будем благодарны за ваши замечания и предложения.

**С наилучшими пожеланиями,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор Б.П.Матвеев**

Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г.

Е.М.Аксель

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

В 2003 г. злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России заболело 43 тыс. человек. В структуре онкологической заболеваемости на долю урологических локализаций приходится 9,4%. При этом около 68% составляет рак органов мочевыделительной системы и 32% — рак предстательной железы. Эти показатели приведены в отчетной форме №35 («Отчет о больных злокачественными новообразованиями»). К сожалению, в этой форме отражены сведения о раке только двух локализаций — мочевого пузыря и предстательной железы, — поэтому и статистический анализ проведен только по этим нозологиям.

Показатель морфологического подтверждения диагноза, являющийся основным критерием достоверности данных о впервые выявленных больных, при раке мочевого пузыря составлял в 2003 г. 79,3% (в 1993 г. — 71,1%); при раке предстательной железы — 79,6% (в 1993 г. — 61,7%; табл.1). Минимальным этот показатель был в Кировской, Орловской, Волгоградской и Ростовской областях (40—56%); максимальным (более 90%) — в Брянской, Тверской, Воронежской, Новгородской, Астраханской областях и Краснодарском крае; все диагнозы морфологически подтверждены в Туве, Чукотском автономном округе, Камчатской, Магаданской и Курской областях [1].

Во время профилактических осмотров больные раком мочевого пузыря и предстательной железы выявляются крайне редко — соответственно в 2,8 и 6,6% случаев.

Постепенно увеличивается доля больных с I—II стадиями рака мочевого пузыря среди пациентов с впервые установленным диагнозом — с 37,6% в 1993 г. до 50,8% в 2003 г. Практически не изменилась доля больных раком предстательной железы I—II стадий (34,0% — в 1993 г. и 34,7% — в 2003 г.). Редко выявлялись больные с ранними стадиями рака этих локализаций (менее 20%) в Орловской, Костромской, Курской, Ивановской, Камчатской, Тверской, Владимирской, Тульской областях.

IV стадия заболевания у впервые выявленных больных определялась в 12,5% случаев (в 1993 г. — в 13,6%) при раке мочевого пузыря и в 22,8% (в 1993 г. — в 19,3%) — при раке предстательной железы. Доля больных с IV стадией рака предстательной железы

колебалась от 7—10% в Самарской и Кемеровской областях до 70% в Магаданской области.

Запущенность процесса, а также состояние онкоурологической помощи более точно отражает показатель летальности на первом году с момента установления диагноза. В 2003 г. в России при раке мочевого пузыря этот показатель в 2 раза превышал число больных с IV стадией. Такое различие указывает на несоответствие регистрируемой стадии заболевания истинной распространенности процесса. Из-за неверной оценки степени распространения рака предстательной железы (IV стадия заболевания констатирована лишь у 9,5% больных) летальность на первом году после установления диагноза в Кемеровской области составила 25,8%.

Индекс отношения числа умерших к числу больных с впервые диагностированным заболеванием, равный или превышающий 100, указывает на неполный учет онкоурологических больных в Карачаево-Черкессии, республиках Чувашия и Ингушетия. В среднем по России он составлял в 2003 г. 59 и 54 соответственно при раке мочевого пузыря и предстательной железы.

В 2003 г. 7,1 тыс. больных раком мочевого пузыря закончили специальное лечение, что соответствует 60 на 100 впервые выявленных больных, или 73 на 100 больных с I—III стадиями заболевания. Основными методами лечения больных раком мочевого пузыря в России были хирургический (55,8%), комбинированный или комплексный (35,4%).

К 2003 г. число больных раком мочевого пузыря, состоящих на учете в специализированных учреждениях, увеличилось по сравнению с 1993 г. на 49,4% и достигло 60,5 тыс. (41,9 на 100 тыс. населения), из них 44,1% находились на учете 5 лет и более. Больных раком предстательной железы — 49,9 тыс. (34,5 на 100 тыс. населения). Распространенность рака этой локализации в различных регионах России колеблется от 5—10 (на 100 тыс. населения) до 50—80 (на 100 тыс. населения).

Индекс накопления больных раком мочевого пузыря увеличился с 4,2 в 1993 г. до 5,1 в 2003 г., раком предстательной железы — с 3,2 до 3,8. В 2003 г. из 100 наблюдаемых больных раком мочевого пузыря умерли 59, раком предстательной железы — 54.

Рак предстательной железы. Ежегодно в мире регистрируется 543 тыс. новых случаев этого заболе-

Таблица 1. Показатели состояния онкологической помощи больным раком предстательной железы и мочевого пузыря в России

Показатель	Рак предстательной железы		Рак мочевого пузыря	
	1993 г.	2003 г.	1993 г.	2003 г.
Морфологическая верификация диагноза, %	61,7	79,6	71,1	79,3
Выявляемость при профилактических осмотрах, % к новым больным	2,7	6,6	1,3	2,8
Распределение вновь выявленных больных по стадиям, %:				
I – II	34,0	34,7	37,6	50,8
III	37,0	38,8	41,6	31,3
IV	19,3	22,8	13,6	12,5
не установлена	9,7	3,7	7,2	5,3
Летальность на первом году с момента установления диагноза, %	31,6	21,2	33,2	26,7
Число умерших на 100 вновь выявленных больных	72	54	68	59
Находились под наблюдением на конец года:				
абс. число, тыс.	20,7	49,9	40,5	60,5
из них 5 лет и более, %	30,3	30,1	39,7	44,2
Индекс накопления контингентов	3,2	3,8	4,2	5,1
Летальность, %	23,0	17,5	16,4	13,3

вания. На его долю в структуре онкологической заболеваемости приходится 10,2% (76,5% случаев рака предстательной железы регистрируется в развитых странах). В США на протяжении жизни раком предстательной железы заболевает 1 из 6 мужчин.

В России в 2003 г. в структуре онкологической заболеваемости мужчин эта локализация находилась на 4-м месте после рака легкого, желудка и кожи. Число вновь выявленных случаев достигло 13,9 тыс. Прирост абсолютного числа заболевших в 2003 г. (по сравнению с 1993 г.) составил 104% (табл.2). В странах СНГ минимальна доля рака предстательной железы в Узбекистане (2,2%) и Армении (3,4%), значительно выше она в Грузии (6,7%), Молдове (4,5%), России (6,4%) и Беларуси (8,3%). За последние 10 лет ее увеличение отмечается во всех странах бывшего СССР. Прирост стандартизованных показателей заболеваемости за 1998–2003 гг. составлял от 7,1% в Армении до 19–28% в России, Грузии, Беларуси, Молдове и Казахстане; по этому показателю Россия вышла на 1-е место, Беларусь — на 2-е, Казахстан — на 3-е, Молдова и Грузия — на 4-е.

Самые высокие показатели заболеваемости раком предстательной железы в США (104,30/0000), Канаде (83,90/0000), Финляндии (72,90/0000), Новой Зеландии (101,10/0000) и Австралии (76,00/0000). Среди регионов России лидируют Томская (40,80/0000), Магаданская (48,60/0000) области и Москва (29,10/0000); низкие показатели заболеваемости в Камчатской области (4,60/0000) и Якутии (5,60/0000). Разница между максимальными и минимальными показателями заболеваемости раком

предстательной железы в различных регионах России достигает 11-кратных размеров.

Ежегодно в мире умирает от рака предстательной железы более 204 тыс. мужчин, в России — 7,5 тыс. (4,7% в структуре умерших от злокачественных новообразований). Смертность от рака этой локализации занимает 5-е место после смертности от рака легкого, желудка, ободочной и прямой кишки. Среди главных причин смерти рак предстательной железы находится на 5-м месте у мужчин 55–69 лет и на 4-м — у мужчин 70 лет и старше. Прирост стандартизованных показателей смертности от рака предстательной железы за 1997–2003 гг. составил в России — 10,0%, в Казахстане — 7%, в Беларуси — 21,5%, в Армении — 52,2%.

Рак мочевого пузыря. Ежегодно в мире раком мочевого пузыря заболевает 335,8 тыс. человек (в России — 12,5 тыс.). Общий прирост заболевших с 1993 по 2003 г. — 25%. Средний возраст заболевших — 68 лет, умерших — 71 год.

В России на долю рака мочевого пузыря в структуре онкологической заболеваемости приходится 2,7%. Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины. К территориям с высоким уровнем заболеваемости мужчин относятся Сахалинская, Камчатская и Еврейская автономная области (16,8–23,1 0/0000), женщин — Магаданская и Томская области, республика Алтай (3,5–5,8 0/0000). Соотношение между максимальными и минимальными показателями заболеваемости достигает 4-кратных размеров у мужчин и 14-кратных — у женщин. Заболеваемость раком мочевого пузыря в 2003 г. в России была ниже (11,9 и 1,7 0/0000 соответственно у мужчин и женщин), чем

Таблица 2. Прирост (в % к исходному уровню) числа вновь выявленных онкоурологических заболеваний в России с 1993 по 2003 г.

Локализация	Пол	Общий прирост	В том числе в связи с изменением численности и возрастной структуры	с изменением риска заболеть
Предстательная железа	М.	104,1	19,5	84,6
Яичко	М.	36,5	-2,0	38,5
Половой член	М.	-0,2	11,6	-11,8
Почка	М. Ж.	55,1 55,0	8,1 3,2	47,0 46,6
Мочевой пузырь	М. Ж.	26,2 24,0	13,6 7,2	12,6 16,8

в Беларуси (13,7 и 2,0 о/оооо) и Армении (13,5 о/оооо у мужчин).

Заболеваемость раком этой локализации у мужчин в разных странах колебалась от 2—4 о/оооо (в Китае, Индонезии, Филиппинах, Эфиопии) до 22—28,5 о/оооо (в США, Израиле, Казахстане, Венгрии, Польше, Норвегии, Италии, Испании и Франции); у женщин максимальные показатели (более 5 о/оооо) зарегистрированы в США, Казахстане, Исландии, Норвегии, Швеции и Англии (табл.3).

Ежегодно в мире от рака мочевого пузыря умирает 132,4 тыс. человек (в России — 7,4 тыс.). В структуре умерших от злокачественных новообразований его доля составляла 2,6%. Среди причин смерти мужского населения в возрасте 70 лет и старше рак мочевого пузыря занимает 5-е место (5,6%) после рака легкого, желудка, колоректального рака и рака предстательной железы.

Высокие показатели смертности от рака мочевого пузыря среди мужчин были в Дании, Испании, Поль-

ше и Казахстане (8—10 о/оооо), среди женщин — в Казахстане, Дании, Исландии, Норвегии и Англии (2,5—3 о/оооо).

В 2003 г. значительно выше, чем в среднем по России (7,1 и 0,8 о/оооо соответственно у мужчин и женщин), стандартизованные показатели смертности от рака мочевого пузыря были в Магаданской области (13,9 и 2,4 о/оооо), а также у мужчин в Сахалинской области (13,4 о/оооо) и у женщин в Томской области и Якутии (по 1,5 о/оооо).

Злокачественные новообразования яичка. Ежегодно в мире раком яичка заболевает 49,3 тыс. человек (в России — 1,2 тыс.). В России в структуре онкологической заболеваемости на долю рака яичка приходится 0,6% (в мире — 0,9%); средний возраст заболевших — 40 лет. Возрастные показатели наиболее высоки у мужчин 25—39 лет (3,2—3,8 о/оооо). Максимальные стандартизованные показатели заболеваемости (8,5—10,4 о/оооо) зарегистрированы в Германии, Норвегии, Венгрии, Дании; минимальные (1,2—

Таблица 3. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в разных странах [1,2]

Страна	Мочевой пузырь		Почка		Предстательная железа	Яичко
	м.	ж.	м.	ж.	м.	м.
США	23,4	5,4	11,2	5,9	104,3	4,0
Китай	3,9	1,0	2,0	1,0	1,7	0,4
Япония	9,2	2,0	5,9	2,5	11,1	1,3
Чехия	19,4	5,0	22,3	10,9	36,3	7,0
Россия	11,9	1,7	10,2	5,2	16,5	1,7
Дания	13,6	4,2	8,8	5,2	31,2	10,4
Финляндия	15,5	3,2	12,0	5,9	72,9	2,8
Швеция	17,9	5,4	8,8	5,7	70,0	6,2
Италия	28,0	5,0	10,7	4,3	24,9	5,8
Франция	25,6	4,0	11,0	4,7	56,5	6,3

2,1 о/оооо) — в Эстонии, Литве, Казахстане, Таджикистане, Узбекистане, Азербайджане и Турции.

Рак почки. Ежегодно в мире регистрируется 189,1 тыс. новых случаев этого заболевания (2,2% — среди злокачественных новообразований у мужчин и 1,5% — у женщин) и 91,1 тыс. смертей. В 2003 г. в России выявлено 15 тыс. больных со злокачественными новообразованиями почки, их доля среди всех злокачественных новообразований составила 3,9% у мужчин и 2,7% у женщин. Во всех странах бывшего СССР отмечается увеличение доли рака почки в структуре заболевших. В России с 1993 по 2003 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 55%. Средний возраст заболевших — 62 года, умерших — 66 лет.

Значительно выше, чем в среднем по России (10,2 о/оооо у мужчин и 5,2 о/оооо у женщин), заболеваемость раком почки в Чехии (22,3 и 10,9 о/оооо), Венгрии (15 и 7,1 о/оооо) и Эстонии (16,6 и 8,2 о/оооо); значительно ниже — в Японии (5,9 и 2,5 о/оооо), Индии (1,2 и 0,5 о/оооо) и Китае (2 и 1 о/оооо).

Ежегодно в мире от рака почки умирает 91,1 тыс. человек (в России — 7,9 тыс.). В структуре умерших от злокачественных новообразований на его долю приходится 2,7%. Выше, чем в среднем по России (5,9 и 2,2 о/оооо соответственно у мужчин и женщин), показатели смертности в Чехии (10,1 и 4,5 о/оооо), Эстонии (7,8 и 3,7 о/оооо) и Литве (8,2 и 2,7 о/оооо).

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. — М., 2005. — 265 с.
2. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin M. — Globocan 2000. — IARC Press. — Lyon. — 2001.

Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция?

Ю.Г. Аляев, А.А. Крапивин

Урологическая клиника ММА им. И.М. Сеченова

С 1995 по 2004 г. в Урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова наблюдалось 577 больных опухолью почки. У 493 из них имелся рак одной почки. Двусторонние новообразования почек были у 41 пациента, опухоль единственной почки — у 3 и доброкачественные и злокачественные неэпителиальные новообразования, в том числе неорганные, — у 40.

Распределение 493 больных односторонним раком почки в зависимости от стадии (pT) представлено в табл. 1.

Улучшение методов диагностики привело к тому, что выявляемая опухоль почки на сегодняшний день зачастую небольших размеров и ограничена в пределах органа или не выходит за пределы фасции Герота. За последние 10 лет число больных раком почки, ограниченным в пределах фасции Герота (pT_{1a}, pT_{1b}, pT₂ и pT_{3a}), составило 93,8%. Более того, среди 21 пациента с pT₄ стадией лишь у 5 имела места инвазия в прилежащие органы и ткани, а у остальных 16 больных новообразование проросло лишь фасцию Герота.

Локализованная опухоль почки — это новообразование T_{1a}, T_{1b} и T₂ стадии. Пограничным является новообразование T_{3a} стадии, когда опухоль прорастает фиброзную капсулу почки и распростра-

Дифференциальная диагностика на дооперационном этапе крайне сложна, так как ни один даже самый современный метод, включая мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), не позволяет визуализировать фиброзную капсулу почки. О ее состоянии можно косвенно судить по данным МРТ на T2-ВИ (рис. 2), когда подавляется сигнал от жира [3].

Среди 493 больных раком почки, оперированных в нашей клинике за последние 10 лет, было 346 (70,2%) пациентов с локализованным новообразованием (T_{1a-2} стадия) и 117 (23,7%) — с местно-распространенным (T_{3a} стадия). Сравним эти две группы больных (табл. 2). При локализованном новообразовании пациенты более молодого возраста чаще выявляются случайно при профилактическом УЗИ, при этом у них меньше размеры новообразования и более часто высокая степень дифференцировки раковых клеток по сравнению с больными с местно-распространенной опухолью.

Наибольшие изменения тактика лечения претерпела при раке почки, ограниченном пределами фиброзной капсулы. У этой группы пациентов пересмотрено положение об облигатности радикальной нефрэ-

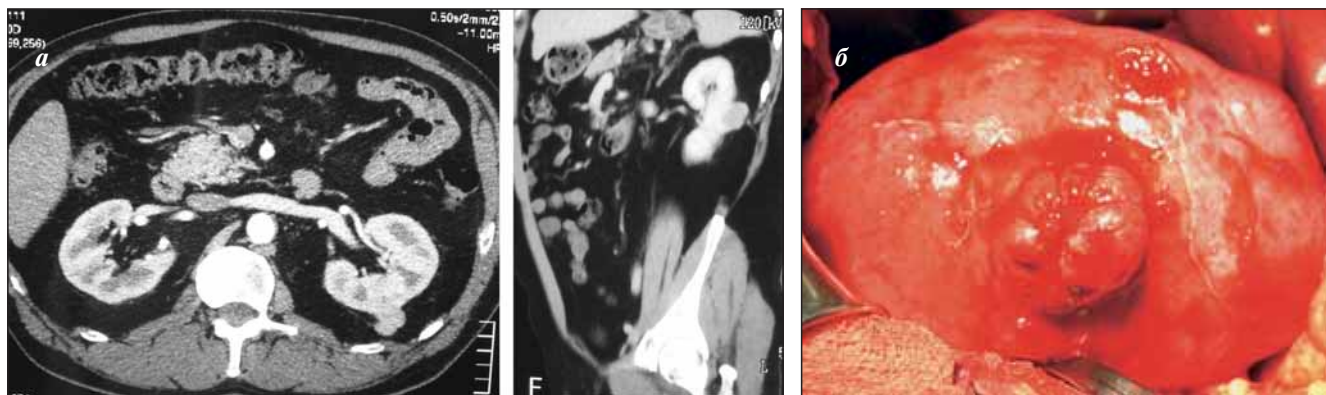


Рис. 1. Сопоставление данных предоперационного обследования и интраоперационной ситуации у больного с маленьким новообразованием T_{3a} стадии.

а — МСКТ. Маленькая опухоль располагается по задней поверхности средней части левой почки, с инвазией в паранефрий;
б — почка больного выделена из паранефрия и максимально вывихнута в рану. Опухоль по задней поверхности средней части почки с прорастанием фиброзной капсулы органа (T_{3a} стадия)

няется в паранефрий, но в пределах фасции Герота. Чаще прорастает в паранефрий новообразование более 4 см, однако инвазия может быть и при меньших размерах опухоли (рис. 1).

ктomie. Новые методы диагностики, включая МСКТ и МРТ, позволили почти полностью отказаться от ангиографии и экскреторной урографии у этих пациентов при планировании органосохраняющей операции.

Таблица 1. Стадия (pT) у больных односторонним раком почки

Стадия (pT)	Число больных абс.	%
pT _{1a}	141	28,5
pT _{1b}	169	34,3
pT ₂	36	7,3
pT _{3a}	117	23,7
pT _{3b}	8	1,7
pT _{3c}	1	0,2
pT ₄	21	4,3
Всего...	493	100

Обсуждение тактики лечения особенно актуально для данной группы пациентов, у которых приходится делать выбор: нефрэктомия или резекция?

Выбор органосохраняющего или органоуносящего оперативного пособия является тактической задачей при раке почки, ограниченном паранефральной клетчаткой, когда нет метастатического распространения опухоли, т.е. при стадиях T₁—T_{3a}N₀M₀. При T₂ стадии опухоль также ограничена фиброзной капсулой почки, но ее размеры превышают 7 см, т.е. новообразование замещает большую часть почки и выполнение органосохраняющей операции невозможно по техническим причинам. Число больных раком почки T₂ стадии, которым выполнена резекция почки, было крайне незначительным, в связи с чем они исключены из анализа.

Обсуждение правильности выбора лечебной тактики на основании анализа отдаленных результатов актуально для больных раком почки стадии T_{1a}N₀M₀, T_{1b}N₀M₀ и T_{3a}N₀M₀. Как известно, стадия T_{1a} отличается от T_{1b} только размерами новообразования (до 4 см и от 4 до 7 см), а T_{3a} — прорастанием опухоли в паранефрий вне зависимости от размеров новообразования. При размерах опухоли >7 см в ряде наблюдений возможно выполнение резекции почки, если опухоль распространяется преимущественно экстраренально, но для этого должны быть абсолютные показания к органосохраняющей операции. Следовательно, при размере опухоли >7 см выбор лечебной тактики не зависит от предпочтений хирурга-уролога. При этом функция как ipsi- так и контралатеральной почки должна быть сохранна или снижена незначительно, чтобы исключить влияние этих факторов на тактику лечения. Соматический статус больного, а также наличие и выраженность интеркуррентных заболеваний зачастую заставляют планировать операцию в мини-

Таблица 2. Характеристика больных локализованным и местно-распространенным раком почки

Показатель	Локализованный рак почки	Местно- распространенный рак почки
Средний возраст больных, годы	49	52
Количество «асимптомных» пациентов, выявленных случайно, %	61	58
Средний размер новообразования, см	4,2	5,4
Высокая степень дифференцировки раковых клеток, %	82	73

мальном объеме и согласовывать тактику с анестезиологом. Для объективизации выбора нефрэктомии или резекции мы исключили из анализа пациентов пожилого и старческого возраста с выраженными интеркуррентными заболеваниями.

В последнее время появился термин «элективные», или избирательные показания к органосохраняющей операции, когда лечебная тактика зависит от предпочтений врача при информированном согласии пациента. Для объективизации правомочности выбора лечебной тактики необходимо сравнить отдаленные результаты в двух однородных по полу, возрасту, стадии заболевания группах больных. Врач осуществляет выбор органосохраняющей или орга-



Рис. 2. Нарушение наружного контура новообразования верхнего сегмента левой почки свидетельствует об инвазии опухоли в паранефрий

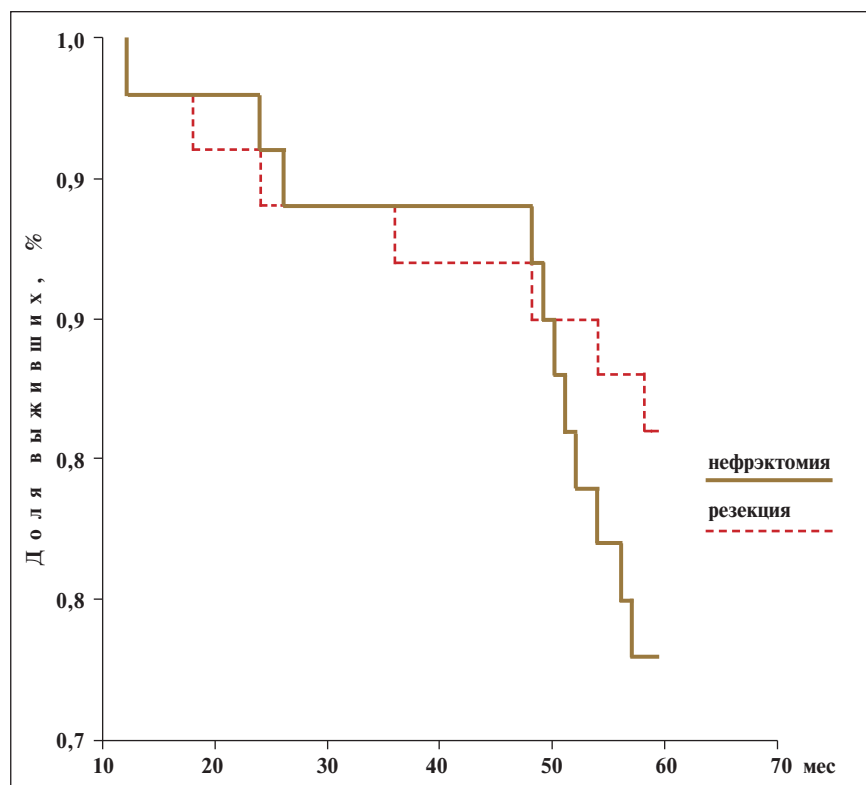


Рис. 3. Выживаемость больных раком почки в зависимости от вида операции

ноуносящей операции при информированном согласии пациента в следующих случаях:

- удовлетворительное состояние пациента при отсутствии выраженных интеркуррентных заболеваний;
- сохранная функция как ипси-, так и контралатеральной почки;
- отсутствие заболеваний (выраженные артериальная гипертензия, сахарный диабет, мочекаменная

Таблица 3. 5-летняя скорректированная выживаемость (%) по стадиям в зависимости от вида операции

Стадия	Резекция почки	Нефрэктомия
pT _{1a}	100	92,1
pT _{1b}	84,3	83,2
pT _{3a}	72,4	78,6

Таблица 4. 5-летняя выживаемость (%) больных раком почки pT_{3a} стадии в зависимости от размеров новообразования и вида операции

Размер опухоли	Нефрэктомия	Резекция почки
<4 см	79,1	83,3
4—7 см	72,4	69,2

болезнь, нарушения пуринового обмена в анамнезе), которые могут привести к нарушению почечной функции в будущем;

- размеры новообразования < 7 см;
- морфологически подтвержденный унифокальный рак почки, не прорастающий в фасцию Герота, при отсутствии лимфогенного и отдаленного метастазирования;
- 5 лет и более после органосохраняющей или органоуносящей операции (больные раком почки, оперированные до 1999 г. включительно).

Ретроспективно из базы данных «Опухоль почки» отобрано 100 пациентов, отвечающих данным критериям. У этих больных осуществлялся выбор органосохраняющей или органоуносящей операции, так как имелись элективные показания к органосохраняющей операции. В Урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова начиная с 1974 г. выполняются органосохраняющие операции при раке почки. К 1999 г. выполнено 52 резекции почки по избирательным показаниям. Судьба 2 пациентов неизвестна, и они исключены из анализа. Таким образом, у 50 больных выполнена резекция почки, а у остальных 50 пациентов — нефрэктомия. Традиционно мы стремимся сохранить пораженную опухолью почку, что, однако, не всегда технически возможно из-за локализации новообразования и направления его роста, поэтому больных, которым по элективным показаниям выполнена нефрэктомия, намного больше, чем пациентов, которым осуществлена органосохраняющая операция. Однородность по перечисленным критериям двух групп больных раком почки, подвергнутых органосохраняющей и органоуносящей операции, статистически достоверна ($p < 0,005$).

Среди 100 отобранных пациентов имелись больные как с T_{1a}, T_{1b}, так и с T_{3a} стадией рака почки. До операции можно составить ориентировочное представление о стадии, так как при распространении новообразования за контур почки определяли стадию T_{3a}, но зачастую речь идет лишь об оттеснении фиброзной капсулы без прорастания в нее опухоли. Ни один метод дооперационной диагностики не позволяет до удаления новообразования дифференцировать T₁ и T₃ стадию, которая окончательно устанавливается после морфологического исследо-

вания экстраренальной части опухоли с фиброзной капсулой почки и прилежащим паранефрием. Отметим лишь, что среди отобранных 100 пациентов морфологически подтвержденное прорастание опухоли в фиброзную капсулу почки было лишь у 25 (11 выполнена резекция почки и 14 — нефрэктомия).

Для обобщенной числовой характеристики изучаемого признака у совокупности обследуемых пациентов рассчитывали средние величины (средняя арифметическая). У частотных параметров вычисляли также ошибку репрезентативности (m). Данные, полученные при обследовании больных, были сведены в корреляционную матрицу.

Выживаемость пациентов, летальность, случаи рецидивирования рака, сроки появления отдаленных метастазов, а также осложнения и причины смерти в послеоперационном периоде оценивали на основе логранговой модели Каплана — Мейера, а также путем прямого наблюдения.

Влияние различных клинических и патоморфологических параметров на результаты лечения оценивали при помощи регрессии Кокса (так называемой модели пропорционального риска), а также методом множественной регрессии. Указанные расчеты дескриптивных и корреляционных параметров производили как для всего массива данных, так и после распределения его на группы, а затем и на подгруппы.

Отдаленные результаты оперативного лечения фиксировались по окончании планового контрольного обследования, которое в послеоперационном периоде проводили в следующие сроки: в течение 3 лет после операции — каждые 4 мес, в течение последующих 2 лет — 1 раз в полгода, затем ежегодно в течение всей жизни. Регистрировались наблюдаемые (без учета конкретных причин смерти) и скорректированные данные выживаемости и летальности вследствие прогрессирования рака.

5-летняя скорректированная выживаемость всей группы больных составила 88%. При анализе 5-летней скорректированной выживаемости в зависимости от вида операции установлено, что для пациентов, перенесших нефрэктомию, она составила 85%, а для больных, подвергнутых резекции почки, — 92%. Сравнение наблюдаемой и скорректированной

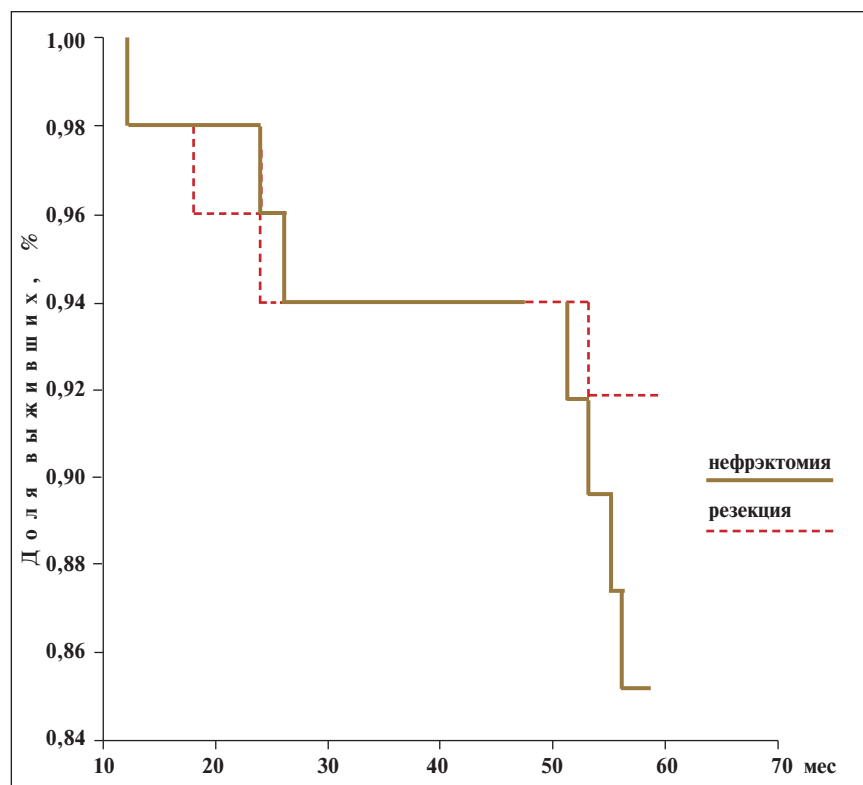


Рис. 4. Скорректированная выживаемость больных раком почки в зависимости от вида операции

выживаемости больных в зависимости от вида операции представлено на рис. 3 и 4.

Таким образом, отдаленные результаты резекции почки по поводу рака следует признать высокими, не уступающими таковым нефрэктомии. Следовательно, резекция почки является не менее радикальной операцией, чем нефрэктомия при возможности ее осуществления в пределах здоровых тканей.

Как было указано выше, у большинства больных имеется локализованный или местно-распространенный рак почки, в связи с чем большое значение придается 5-летней скорректированной выживаемости по стадиям в зависимости от вида операции (табл. 3).

Таблица 5. Точность (%) УЗИ, МСКТ и МРТ при характеристике опухолевого процесса

Показатель	УЗИ	МСКТ	МРТ
Размер опухоли	84	95	95
Локализация новообразования	93	97	94
Направление роста	92	94	96
Множественность новообразований	87	92	95
Неоднородность новообразования	90	98	98

Итак, результаты резекции почки лучше таковых нефрэктомии при pT_{1a} стадии и статистически достоверно не отличаются при pT_{1b} стадии. При pT_{3a} стадии результаты резекции почки, напротив, хуже, чем результаты нефрэктомии. Прорасти в паранефральную клетчатку может как небольшое (< 4 см) новообразование, так и опухоль большего размера. В связи с этим определяли отдаленные результаты при pT_{3a} стадии и размерах новообразования < 4 см и от 4 до 7 см (табл. 4).

Таким образом, отдаленные результаты при pT_{3a} стадии зависят от размеров новообразования. При опухоли < 4 см результаты резекции почки лучше, чем результаты нефрэктомии и, напротив, при новообразовании > 4 см целесообразнее органосохраняющее пособие.

Отдаленные результаты лечения больных раком почки pT_{1a} , pT_{1b} и pT_{3a} стадии при размерах опухоли < 4 см свидетельствуют о том, что более эффективны органосохраняющие операции, так как они имеют лучшие показатели скорректированной 5-летней выживаемости. При раке почки pT_{3a} стадии при размерах новообразования > 4 см предпочтительнее радикальная нефрэктомия. Мы согласны с мнением Н.А. Лопаткина и соавт. [4], что «при технической возможности, достаточной функциональной значимости оставшейся части паренхимы и эффективной чашечно-лоханочной системы целесообразно выполнение резекции почки даже при интактной контралатеральной почке. Данное вмешательство является не менее радикальным, чем нефрэктомия».

В настоящее время выбор лечебной тактики в подавляющем числе наблюдений осуществляется на основании из данных УЗИ и МСКТ, которые не позволяют достоверно дифференцировать T_1 и T_{3a} стадию. В то же время дифференциальная диагностика T_1 и T_{3a} стадии важна при размерах новообразования > 4 см. Применение этих двух методов для выбора нефрэктомии или резекции почки правомочно, так как они позволяют установить, возможна ли резекция почки в пределах здоровых тканей. Такая возможность определяется исходя из характеристик опухолевого процесса.

Считаем, что после выявления объемного новообразования почки при УЗИ целесообразно выполнение МСКТ почек с контрастированием и трехмерной реконструкцией почечных сосудов и чашечно-лоханочной системы (при наличии технической возможности). В подавляющем большинстве наблюдений получаемой информации достаточно для определения лечебной тактики.

Томографические методики дают представление о характеристиках опухолевого процесса и позволяют выбрать тактику лечения. Производится сравнение

и дополнение данных УЗИ результатами томографии. Какова же точность методов, используемых для характеристики опухолевого процесса? Чтобы ответить на этот вопрос, мы оценили истинно-положительные и истинно-отрицательные результаты исследований. Точность УЗИ определена у 300 больных опухолью почки, МСКТ — у 250 и МРТ — у 90 (табл. 5).

Можно отметить, что несмотря на широкое внедрение современных методов исследования, включая МСКТ и МРТ, имеются наблюдения (5—8%), когда характеристики опухолевого процесса по данным томографической методики были определены неточно. Полученные данные свидетельствуют о том, что информативность МСКТ и МРТ в отношении характеристик опухолевого процесса примерно одинакова (95%) и выше, чем УЗИ (89%). В то же время у ряда больных возможность осуществления органосохраняющей операции в пределах здоровых тканей окончательно может быть определена только интраоперационно.

Мы считаем, что онкологическая операция должна быть радикальной, а лимфаденэктомия — обязательный компонент операции по поводу рака почки, какой бы характер (органосохраняющий или органосохраняющий) она не носила. Из 493 больных раком почки, оперированных в нашей клинике за последние 10 лет, у 49 (10%) выявлены лимфогенные метастазы. Лишь у 19 (38%) больных до операции были данные о том, что лимфатические узлы увеличены и что данную клиническую ситуацию следует рассматривать, как распространенный рак почки. Таким образом, до операции у 474 больных раком почки лимфатические узлы не были увеличены.

Поясним, почему мы считаем лимфаденэктомию обязательной при неизмененных лимфатических узлах:

- метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 30 (6,3%) из 474 больных раком почки, которые оперированы при неизмененных лимфатических узлах:

- у 30 (61,2%) из 49 больных лимфогенные метастазы были микроскопическими, что свидетельствует о целесообразности лимфаденэктомии даже при внешне нормальных лимфатических узлах;

- удаление воротных и превазальных (преаортных или прекавальных в зависимости от стороны поражения) лимфатических узлов в ходе мобилизации магистральных сосудов почки обеспечивает надежный контроль почечных сосудов, что делает оперативное пособие более безопасным;

- ни один из методов дооперационного обследования, в том числе УЗИ, МСКТ и МРТ, не позволяет исключить поражение лимфатических узлов микрометастазами;

- лимфаденэктомия не увеличивает количество осложнений, а также послеоперационную летальность;
- удаление возможных лимфогенных метастазов (в том числе микроскопических) значительно уменьшает вероятность возникновения регионарного рецидива.

Вероятность наличия микрометастазов во внешне неизмененных лимфатических узлах — один из основных аргументов в пользу лимфаденэктомии.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. При pT_{1a} , pT_{1b} и pT_{3a} стадии и размерах новообразования < 4 см резекция почки является не менее радикальной операцией, чем нефрэктомия.

2. При pT_{3a} стадии и размерах новообразования > 4 см целесообразнее проведение нефрэктомии.

3. Окончательно возможность осуществления органосохраняющей операции в некоторых наблюдениях может быть установлена только интраоперационно после проведения УЗИ.

4. Планирование органосохраняющей или органосохраняющей операции при локализованном или местно-распространенном раке почки базируется на анализе размеров, локализации, стадии процесса. Даже при кажущейся большой возможности для выполнения резекции почки интраоперационно могут возникнуть такие ситуации, при которых потребуются нефрэктомия. Поэтому «информированное» согласие пациента означает его осведомленность о возможных вариантах как самой операции, так и прогноза.

5. При локализованном и местно-распространенном раке почки, какой бы характер не носила операция (органосохраняющий или органосохраняющий), целесообразно осуществление систематической лимфаденэктомии.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке. — М.: Медицина. — 2001. — 223 с.
2. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А., Аль-Агбар Н.И. Маленькая опухоль почки.

- //Урология. — 2002. — №2. — С. 3—7.
3. Григорьев Н.А. Диагностика урологических заболеваний с использованием магнитно-резонансной томографии. Дис. ... докт. мед. наук. —

М. — 2004.

4. Лопаткин Н.А., Козлов В.П., Гришин М.А. Рак почки: нефрэктомия или резекция? // Урол. и нефрол. — 1992. — № 4—6. — С. 3-5.

Рациональный отбор контрольной группы для рандомизированных исследований при диссеминированном почечно-клеточном раке

Д. Микич

Центр оперативной урологии, Академический госпиталь Links der Weser, Бремен, Германия

Около 2—3% злокачественных опухолей у взрослых развивается в почке. В 85% случаев новообразования исходят из клеток проксимальных канальцев и представляют собой так называемую опухоль Гравица, гипернефрому или почечно-клеточный рак. В Нидерландах рак почки занимает 2-место среди урологических опухолей; ежегодно регистрируется 11 случаев заболевания на 100 000 населения. Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины, в основном в 5—7-м десятилетии жизни. Частота почечно-клеточного рака постепенно увеличивается. 5-летняя выживаемость при этой патологии достигает 60%. Однако при наличии метастазов 2-летняя выживаемость колеблется от 0 до 20% [1].

К моменту установления диагноза метастазы обнаруживаются уже у 20% пациентов, а в 25%

случаев опухоль имеет местно-распространенный характер. Кроме того, у 1/3 больных локализованным раком почки после хирургического лечения появляются метастазы. Таким образом, около 50% пациентов, страдающих почечно-клеточным раком, рано или поздно будут нуждаться в комплексном лечении. Появление современных иммунотерапевтических методов, а также циторедуктивных хирургических вмешательств в составе мультимодального лечения диктует необходимость пересмотра стандартных подходов к метастатической болезни.

Несмотря на увеличение числа больных с объективным ответом на иммунотерапию, отдаленная выживаемость пациентов этой группы обычно не превышает 4—5%. Создается впечатление, что отбор больных имеет большее значение

для прогноза, чем собственно лечебный подход. В больших рандомизированных протоколах продемонстрировано умеренное преимущество выживаемости при использовании интерферона α (ИФН α), при этом результаты исследований воспроизводимы [2,3]. Таким образом, в настоящее время необходимы более эффективные методы консервативного лечения при диссеминированном раке почки. В связи с этим встает вопрос: какие пациенты должны входить в группу сравнения, чтобы доказать реальное улучшение результатов лечения. Данной проблеме и посвящена настоящая статья.

В течение многих лет отсутствовала приемлемая и даже зарегистрированная терапия при диссеминированном раке почки. Около 10 лет назад, по мере появления публикаций о проспективных рандомизированных исследованиях, посвященных данной проблеме, ситуация стала медленно меняться.

ИФН α + винбластин против только ИФН α , исследование III фазы [4]

178 больных диссеминированным раком почки были распределены на группы в зависимости от назначаемого лечения — ИФН α 2а или ИФН α 2а в сочетании с винбластином. ИФН α 2а вводили внутримышечно в дозе 18 млн ЕД 3 раза в неделю, винбластин — внутривенно в дозе 0,1 мг/кг раз в 3 нед. Частота объективных ответов составила 11% у получавших монотерапию и 24% у пациентов, которым проводилось комбинированное лечение. 5-летняя выживаемость у 145 больных составила 9% независимо от вида терапии. Соматический статус оказывал достоверное влияние на отдаленный прогноз: 13% пациентов со статусом 0 пережили 5 лет, по сравнению с 6 и 0% в группах больных со статусом 1 и 2 соответственно по шкале ВОЗ. Наиболее распространенным побочным эффектом в обеих группах были гриппоподобное состояние (95%), слабость (70%) и желудочно-кишечные расстройства (68%). Лейкопения чаще регистрировалась у больных, получавших комбинированное лечение (53%), чем у пациентов, которым проводилась терапия только ИФН α 2а (30%). Сделано заключение, что монотерапия ИФН α 2а в указанных дозе и режиме обладает умеренной противоопухолевой активностью при диссеминированном почечно-клеточном раке. Комбинация ИФН α 2а с винбластином удваивала частоту объективных ответов, но не увеличивала выживаемость. Токсичность (исключая лейкопению) и толерантность были одинаковы в обеих группах.

Использование ИФН α при диссеминированном раке почки обеспечивает объективный ответ в 10—20% случаев, что подтверждено результатами

лечения в группе, получавшей монотерапию в приведенном выше исследовании. Возможно, имеется зависимость доза—ответ при использовании интерферонов у больных метастатическим почечно-клеточным раком: меньшие дозы эффективны менее чем в 10% случаев, в то время как более высокие дозы — в 20%. Комбинация ИФН α с винбластином увеличивала частоту объективных ответов в нескольких исследованиях II фазы до 16—36%. Проспективное рандомизированное исследование подтвердило предварительные данные, продемонстрировав увеличение эффективности терапии до 24%. Более высокая частота ответов на комбинированное лечение обусловлена увеличением частоты неполных регрессий, в то время как полные регрессии зарегистрированы менее чем в 5% случаев. Это может объяснить, почему более высокая частота объективных ответов не приводила к увеличению медианы выживаемости по сравнению с таковой в группе больных, получавших монотерапию ИФН α [2а]. В то же время медиана выживаемости 12 мес в обеих группах больных выгодно отличает данное исследование от других опубликованных исследований, в которых только больные с благоприятным прогнозом (хороший соматический статус, время от установления диагноза >1 года, только одна локализация метастазов, без предварительного проведения химиотерапии и без снижения массы тела) имели аналогичную медиану выживаемости.

ИФН α + винбластин против только винбластина, исследование III фазы [2]

Комбинация ИФН α 2а с винбластином индуцирует объективный ответ у больных диссеминированным раком почки. Однако ни одно проспективное рандомизированное исследование не доказало, что такое лечение увеличивает общую выживаемость. В данной работе сравнивали общую выживаемость после лечения ИФН α 2а в сочетании с винбластином и после монотерапии винбластином у больных с распространенным почечно-клеточным раком.

Авторы проспективно разделили 160 больных местно-распространенным или метастатическим раком почки на группы в зависимости от терапии только винбластином или ИФН α 2а в сочетании с винбластином в течение 12 мес или до прогрессирования заболевания. В обеих группах винбластин назначали внутривенно 0,1 мг/кг каждые 3 нед. В группе, получавшей комбинированное лечение, ИФН α 2а вводили подкожно в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 1-й недели и в дозе 18 млн ЕД 3 раза в неделю со 2-й недели и все последующие недели. Пациентам, не способным переносить

ИФН α 2а в дозе 18 млн в 1 инъекции, дозу уменьшали до 9 млн ЕД.

Медиана выживаемости составила 67,6 нед у 79 больных, получавших ИФН α 2а в сочетании с винбластином, и 37,8 нед у 81 пациента, которому проводилось лечение винбластином ($p = 0,0049$). Частота общего ответа — 16,5% в группе, получавшей ИФН α 2а и винбластин, и 2,5% у больных, которым вводили только винбластин ($p = 0,0025$). Комбинированное лечение сопровождалось конституциональными симптомами и отклонениями лабораторных показателей, случаев смерти от токсичности не зарегистрировано.

Сделано заключение, что комбинация ИФН α 2а с винбластином эффективнее, чем только винбластин, при местно-распространенном или метастатическом почечно-клеточном раке. Это первое исследование, которое продемонстрировало, что выживаемость больных данной группы можно продлить с помощью ИФН α 2а.

Данное исследование показало, что использование ИФН α 2а в комбинации с паллиативным режимом введения винбластина достоверно увеличивает общую выживаемость при распространенном раке почки по сравнению с монотерапией винбластином. Увеличение медианы выживаемости с 37,8 до 67,6 нед было статистически и клинически значимым; при этом несколько больных, у которых достигнута ремиссия, пережили 4 и 5 лет. Продолжительность жизни возросла во всей популяции пациентов, в том числе и у тех больных, у кого не зарегистрировано регрессии опухоли. Аналогичное увеличение выживаемости отмечено в подгруппе больных, которым потребовалось уменьшение дозы ИФН α 2а с 18 до 9 млн ЕД. Комбинированная терапия также сопровождалась более высокой частотой объективных ответов, полных ремиссий и увеличением времени до прогрессирования. Увеличение выживаемости не было сопряжено с летальностью и тяжелыми проявлениями токсичности. Терапия удовлетворительно переносилась, была удобна для амбулаторного применения, хотя у большинства больных, получавших комбинированное лечение, развивались осложнения, типичные для использования ИФН α , — слабость, лихорадка, гриппоподобные симптомы или обратимая гранулоцитопения.

Таким образом, в отличие от винбластина ИФН α — эффективный компонент комбинированной терапии диссеминированного почечно-клеточного рака. Это исследование подтвердило предварительные данные II фазы исследования EORTC (протокол EORTC 30882), в котором не установлена эффективность винбластина при метастатическом раке почки [5].

ИФН α ± цис-ретиноевая кислота (13-CRA), исследование III фазы [6] *

Рандомизированное исследование III фазы было предпринято для выявления преимуществ комбинированной терапии 13-CRA и ИФН α 2а перед монотерапией ИФН α 2а у больных распространенным почечно-клеточным раком.

284 больных были распределены на группы для лечения ИФН α 2а в сочетании с 13-CRA или только ИФН α 2а. ИФН α 2а назначали ежедневно подкожно, начиная с дозы 3 млн ЕД. Каждые 7 дней дозу повышали на 3 млн ЕД, доводя ее до 9 млн ЕД. При развитии токсичности 2-й степени дозу более не увеличивали. Больным, получавшим комбинированное лечение, 13-CRA назначали перорально в дозе 1 мг/кг/сут в сочетании с ИФН α 2а. Оценивали качество жизни больных.

Полная и частичная ремиссии достигнуты у 12% пациентов, получавших ИФН α 2а в сочетании с 13-CRA, и у 6% больных, которым назначали только ИФН α 2а ($p = 0,14$). Средняя продолжительность ответа (полные и частичные ремиссии) в группе, получавшей комбинированное лечение, составила 33 мес (от 9 до 50 мес), у леченных только ИФН α 2а — 22 мес (от 5 до 38 мес; $p = 0,03$). 19% больных, получавших комбинацию ИФН α 2а и 13-CRA, пережили 24 мес без признаков прогрессирования по сравнению с 10% пациентов, которым проводилась монотерапия ИФН α 2а ($p = 0,05$). Медиана выживаемости в группе в целом — 15 мес, при этом различий в выживаемости между подгруппами не выявлено ($p = 0,26$). Качество жизни ухудшалось в первые 8 нед лечения, затем оно частично улучшалось. Более низкие оценки качества жизни были у получавших комбинированное лечение.

Сделано заключение, что увеличение частоты ремиссий и выживаемости при введении в схему лечения больных распространенным почечно-клеточным раком 13-CRA недостоверно. Частота ответов, в том числе полных, у получавших ИФН α 2а в сочетании с 13-CRA была выше, чем при монотерапии ИФН α 2а. Более того, продолжительность эффекта у пациентов с полной или частичной ремиссией была большей при использовании комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ИФН α 2а.

* В статье указывается на отсутствие преимуществ лечения ИФН α в сочетании с 13-CRA по сравнению с монотерапией ИФН α . Данное утверждение основано на данных Motzer R. et al. (Phase III Trial of Interferon Alfa-2a With or Without 13-cis-Retinoic Acid for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, 2000). Однако в 2005 г. было завершено исследование EORTC 30951, в котором выявлено преимущество общей и безрецидивной выживаемости больных диссеминированным раком почки, получавших ИФН α в комбинации с 13-CRA, по сравнению с пациентами, которым проводилась монотерапия ИФН α (Прим. ред.).

Однако общая частота объективных ответов у всех больных, включенных в исследование, оказалась низкой (9%) при отсутствии значимых различий между группами. 13-CRA способна увеличить продолжительность ответа на терапию ИФН α 2а у пациентов с опухолью, чувствительной к ИФН α 2а. Лечение, особенно комбинированное, сопровождалось ухудшением качества жизни.

Режимы лечения с использованием интерлейкина 2 (ИЛ2)

Хотя не разработано стандартных методов лечения диссеминированного рака почки, многие больные этой группы получают терапию интерлейкином 2 (ИЛ2) или ИФН α . Данные цитокины являются единственными препаратами, способными в отдельных случаях вызывать регрессию опухоли. Однако неясно, у каких больных такая терапия наиболее эффективна, и каков оптимальный режим введения цитокинов.

Частота объективных ответов у больных распространенным почечно-клеточным раком в исследованиях II фазы колебалась от 0 до 30% при монотерапии ИФН α , от 0 до 37% при комбинации ИФН α 2а и ИЛ2 и от 0 до 37% при трехкомпонентной комбинации ИФН α , ИЛ2 и фторурацила. Факторами, влияющими на эффективность, являлись различия в схемах лечения, размеры опухоли и критерии отбора больных. Влияние ИФН α 2а на выживаемость противоречиво, однако в двух больших исследованиях III фазы выявлено, что терапия ИФН(2а приводит к увеличению выживаемости по сравнению с лечением винбластином или медроксипрогестеронацетатом (МРА) [2,3]. Напротив, ни в одном рандомизированном исследовании III фазы не продемонстрировано преимуществ в выживаемости при использовании комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ИФН α 2а или ИЛ2 у больных распространенным почечно-клеточным раком. Комбинированное лечение увеличивало выживаемость в исследованиях II фазы, однако в рандомизированных исследованиях преимущества в выживаемости перед монотерапией не отмечено. Результаты данных работ подчеркнули необходимость проведения исследования III фазы для сравнительной оценки эффективности комбинированного лечения и монотерапии ИФН α 2а или ИЛ2 у больных диссеминированным почечно-клеточным раком.

ИФН α против ИЛ2 и против ИФН α + ИЛ2, исследование III фазы [7]

Рекомбинантный человеческий ИЛ2 и рекомбинантный человеческий ИФН α могут индуцировать значительную регрессию опухоли у ограничен-

ного числа пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком. Авторы провели рандомизированное многоцентровое исследование для оценки эффекта каждого цитокина и их комбинации, а также определения группы пациентов, которым показана такая терапия.

425 больных диссеминированным раком почки были распределены на группы для лечения длительными внутривенными инфузиями ИЛ2, подкожными инъекциями ИФН α 2а или комбинацией данных препаратов. Первичной целью исследования являлась оценка частоты объективных ответов, вторичной — оценка выживаемости без признаков прогрессирования и общей выживаемости. Факторы прогноза эффективности и быстрого прогрессирования были идентифицированы при мультивариантном анализе.

Частота объективных ответов составила 6,5; 7,5 и 18,6% ($p < 0,01$) в группах, получавших ИЛ2, ИФН α и комбинацию ИЛ2 и ИФН α 2а соответственно. Однолетняя выживаемость без признаков прогрессирования достигала 15; 12 и 20% соответственно ($p = 0,01$). Не выявлено достоверных различий в общей выживаемости между группами. Проявления токсичности чаще регистрировались у получавших ИЛ2, чем у тех, кому вводили ИФН α . Более высокая частота объективных ответов зарегистрирована у больных с метастазами в одном органе и при назначении комбинированного лечения. Вероятность быстрого прогрессирования не менее 70% была в группе больных с поражениями по крайней мере двух локализаций, метастазами в печень, временем между первичным диагнозом и диссеминацией опухоли < 1 года.

Сделан вывод, что цитокины эффективны у малого числа больных диссеминированным раком почки. Более высокая частота объективных ответов и длительной выживаемости без признаков прогрессирования при использовании комбинации цитокинов должны быть соотнесены с токсичностью лечения.

Полученные результаты подтверждают, что клинически значимая регрессия опухоли имеет место лишь у небольшого процента пациентов. Более того, монотерапия ИФН α или ИЛ2 приводит к низкой частоте объективных ответов (7,5 и 6,5% соответственно на 10 нед). В группе, в которой лечение проводили обоими цитокинами, эффект получен в 18,6% наблюдений. Выживаемость без признаков прогрессирования у этих пациентов была достоверно большей. Однако отсутствие достоверного увеличения общей выживаемости между тремя группами больных не позволяет сделать вывод о том, что комбинированное лечение имеет серьезные преимущества.

Таблица 1. Мультивариантный анализ независимых факторов прогноза выживаемости при диссеминированном почечно-клеточном раке

Лечение	Число больных	Год	Фактор прогноза	Источник
ИЛ2	327	1992	Соматический статус по шкале Карновского, время от момента установления первичного диагноза, число локализаций метастазов	[15]
ИЛ2	387	1993	То же	[9]*
ИФН α + винбластин	295	1994	Соматический статус по шкале Карновского, скорость оседания эритроцитов, снижение массы тела	[4]*
ИЛ2 + ИФН α $\pm$ 5-фторурацил	215	1996	Скорость оседания эритроцитов, концентрация лактатдегидрогеназы, число нейтрофилов, уровень гемоглобина, наличие экстрапульмонарных метастазов	[11]*
ИФН α , ИЛ2, химиотерапия	670	1998	Нефрэктомия, уровень гемоглобина, расчетный уровень кальция, уровень лактатдегидрогеназы	[14]*

Примечание. Звездочка — учитывали другие публикации тех же авторов о той же группе пациентов.

В данном исследовании токсичность режимов с использованием ИЛ2 была значительно выше, чем режимов, включавших только ИФН α . Действительно, тяжелые побочные эффекты ИЛ2 сдерживают его применение. Токсичность, часто наблюдающаяся при комбинированном лечении, подчеркивает необходимость тщательного отбора больных. Обычно цитокины используются у больных с хорошим соматическим статусом.

ИФН α + ИЛ2 $\pm$ 5-фторурацил, исследование III фазы [8]

В лечении диссеминированного рака почки широко использовались подкожные инъекции рекомбинантного ИЛ2 и рекомбинантного ИФН α . Эффективность лечения в большинстве неконтролируемых исследований II фазы была невысока. Недавно высказано предположение о возможном увеличении эффективности этих режимов путем введения 5-фторурацила.

Изучена роль комбинации подкожных инъекций ИЛ2 и ИФН α 2а с фторурацилом или без него. Больных разделили на группы для лечения комбинацией ИЛ2 и ИФН α 2а на 1-й, 3-й, 5-й и 7-й недели или аналогичной комбинацией в сочетании с длительной инфузией фторурацила на 1-й и 5-й неделях. Основной целью этого мультицентрового рандомизированного исследования была оценка выживаемости без признаков прогрессирования, частоты объективных ответов и токсичности. Кроме того, определяли общую выживаемость. Ответ опухоли на лечение оценивал независимый комитет.

В исследование был включен 131 больной. Различий в токсичности между режимами не выявлено, летальности, ассоциированной с токсичностью не зарегистрировано. В группе леченных ИЛ2 и ИФН α 2а получен 1 частичный ответ, в группе получавших ту же терапию, но с фторурацилом — 5. Выживаемость без признаков прогрессирования не за-

висела от режима лечения и составила 12% в первой группе и 15% во второй В. Не выявлено статистических различий всех оцениваемых параметров между группами.

Авторы пришли к заключению, что комбинация подкожных инъекций ИЛ2 и ИФН α 2а с фторурацилом или без него неэффективна у больных диссеминированным почечно-клеточным раком. Ни один из данных режимов не может быть рекомендован как стандарт лечения. Результаты подкожного введения цитокинов неудовлетворительные.

При детализации результатов нескольких исследований было выявлено достоверное влияние на исход лечения таких факторов, как соматический статус до лечения, число органов, пораженных метастазами, локализация метастазов, предшествующее удаление первичной опухоли, а также ряд лабораторных параметров. Эти факторы важно учитывать при формировании дизайна исследования (табл. 1).

Анализ преимуществ выживаемости

Многофакторный анализ продемонстрировал, что монотерапия ИЛ2 может увеличивать продолжительность жизни [9]. Более доказательные данные недавно получены относительно ИФН α . Было установлено [2], что ИФН α обеспечивает умеренное, но достоверное преимущество по такому показателю, как выживаемость, по сравнению с винбластином.

ИФН α против МРА, исследование III фазы [3]

При диссеминированном почечно-клеточном раке 2-летняя выживаемость едва достигает 20%, такие больные в основном резистентны к химиотерапии. Нерешенным остается вопрос об использовании интерферонов у таких пациентов. Хотя нерандомизированные исследования подтвердили, что биологическая терапия интерферонами инду-

цирует небольшое количество объективных ответов, большинство клиницистов считают данный вид лечения неэффективным. Авторы изучили влияние ИФН α на выживаемость больных диссеминированным раком почки.

В мультицентровом рандомизированном исследовании пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком, разделили на группы: подкожные инъекции ИФН α (3 дозы — 5 млн ЕД; 10 млн ЕД — в течение 1 нед, затем — 10 млн ЕД 3 раза в неделю в течение следующих 11 нед; $n=174$) или пероральный прием МРА (300 мг 1 раз в день в течение 12 нед; $n=176$). Первичной целью исследования являлась оценка выживаемости. Исследование завершено в ноябре 1997 г. после получения данных о 335 больных (167 — ИФН α , 168 — МРА).

Среди получавших интерферон умерли 111 больных, МРА — 125. Среди пациентов, которым назначали ИФН α , риск смерти снизился на 28% (hazard ratio — 0,72; 95% ДИ 0,55–0,94; $p=0,017$). ИФН α обеспечивал увеличение годичной выживаемости на 12% (выживаемость в группе МРА — 31%, в группе ИФН α — 43%) и повышение медианы выживаемости на 2,5 мес (медиана выживаемости в группе МРА — 6 мес, ИФН α — 8,5 мес).

Сделан вывод, что преимущества лечения ИФН α , следует тщательно взвесить и сопоставить с токсическими эффектами терапии. Комбинированные режимы биологической терапии и химиотерапии нуждаются в сравнении с монотерапией ИФН в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Анализ не продемонстрировал удовлетворительных результатов в какой-либо группе больных. Однако число больных в группах было невелико и установить достоверные взаимосвязи в них невозможно. В частности, некоторые больные имели соматический статус 0 и солитарные метастазы. Однако в данном исследовании не удалось установить достоверную связь этих факторов. Дальнейшее наблюдение может дать больше информации и повысить достоверность результатов работы.

Ретроспективный анализ MSKCC [10]

У 670 пациентов с распространенным почечно-клеточным раком проанализированы влияние терапии цитокинами на выживаемость, а также значение нефрэктомии; выделена группа больных с длительной выживаемостью.

В рамках 24 клинических исследований больные получали системную химиотерапию (цитотоксическую или гормональную; $n=274$) или терапию цитокинами (ИФН α и/или ИЛ2; $n=396$). Пациенты, пережившие 5 лет и более, считались длительно жи-

вущими.

В случае терапии цитокинами выживаемость была большей, чем при химиотерапии, независимо от года лечения и категории риска, определенной до лечения. Медиана выживаемости в группах низкого, умеренного и высокого риска составила 27; 12 и 6 мес при лечении цитокинами и 15; 7 и 3 мес при химиотерапии. Достоверность различий медианы выживаемости была больше в группах с умеренным и низким риском. Медиана выживаемости в группе высокого риска была менее 6 мес при обоих видах лечения. Медиана выживаемости у пациентов, подвергнутых нефрэктомии, у которых от момента установления диагноза до начала лечения прошло более 1 года, составила 14 мес по сравнению с 8 мес у больных, также перенесших операцию, но у которых со времени установления диагноза до лечения прошло менее 1 года. 30 (4,5%) из 670 пациентов пережили длительные промежутки времени; 12 из них, подвергнутых нефрэктомии с последующей терапией ИФН α , ИЛ2 или хирургическим удалением метастазов, — без признаков болезни.

Итак, лишь немногие больные распространенным почечно-клеточным раком имеют длительную продолжительность жизни, что требует проведения исследований, направленных на выявление более эффективных видов терапии.

Вопрос о возможности увеличения продолжительности жизни больных диссеминированным почечно-клеточным раком с помощью терапии цитокинами ИЛ2 и/или ИФН α остается нерешенным. На результаты лечения влияют факторы отбора больных. Для сравнения программ лечения требуется проведение рандомизированных исследований III фазы. В нескольких рандомизированных исследованиях не удалось продемонстрировать преимуществ терапии цитокинами, однако в двух самых крупных исследованиях доказано, что лечение ИФН α приводит к умеренному увеличению выживаемости по сравнению с МРА или винбластином [2,3]. Факторы, которые могли повлиять на результаты этих исследований, — размер опухоли, клинические и лабораторные показатели, а также режимы лечения.

В данном ретроспективном исследовании терапия цитокинами ассоциировалась с большей продолжительностью жизни по сравнению с химиотерапией. При сравнительной оценке выживаемости в группах с учетом прогностических факторов различия оказались более значимыми среди пациентов с более благоприятным прогностическим статусом, т.е. с минимальным числом факторов риска. Напротив, выживаемость больных группы высокого риска была непродолжительной — менее 6 мес независимо от вида лечения. Это наблюдение подтверждает, что пациенты

Таблица 2. *Выживаемость (дни) больных диссеминированным почечно-клеточным раком, получавших разные виды лечения [4, 9, 15] в соответствии с моделью MSKCC [14]*

Группа прогноза	Число прогностических факторов	ИЛ2 (n = 327)	ИФН α (n = 231)	Химиотерапия (n = 350)
Хороший	0 или 1	570	652	352
Умеренный	2	320	315	202
Плохой	3	177	193	158

Примечание. Группы прогноза определяются по числу прогностических факторов: соматический статус по шкале ВОЗ, время от постановки первичного диагноза до лечения (DTI) — 0 > 24 мес, 1 < 24 мес; число локализация метастазов (MS) — 0 — 1, 1 > 1.

с благоприятным прогнозом имеют преимущество при терапии цитокинами. Характеристика больных, включенных в анализ MSKCC, представлена в табл. 2.

Трехкомпонентная терапия (ИФН α , ИЛ2 и 5-фторурацил) против тамоксифена, исследование III фазы [11]

Авторы провели проспективное рандомизированное исследование эффективности и переносимости комбинации подкожных инъекций ИФН α 2а, ИЛ2 и внутривенных инфузий 5-фторурацила в качестве амбулаторного режима в сравнении с пероральным приемом тамоксифена у 78 больных прогрессирующим диссеминированным почечно-клеточным раком. Одна группа больных получала: ИФН α 2а — 5 млн ЕД/м² в 1-й день 1-й и 4-й недели; в 1, 3, 5-й дни 2-й и 3-й недели; 10 млн ЕД/м² в 1, 3, 5-й дни 5—8-й недели; ИЛ2 — 10 млн ЕД/м² 2 раза в сутки в 3—5-й дни 1-й и 4-й недели; 5 млн ЕД/м² в 1, 3, 5-й дни 2-й и 3-й недели; 5-фторурацил 1000 мг/м² в 1-й день 5—8-й недели. Другой группе пациентов назначали тамоксифен 80 мг 2 раза в день в течение 8 нед. У 41 больного, получавшего ИЛ2, ИФН α 2а и 5-фторурацил, зарегистрированы 7 (17,1%) полных и 9 (21,9%) частичных ремиссий при общей эффективности 39,1% (95% ДИ 24,2—55,5). Кроме того, у 15 (36,6%) больных зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса на фоне лечения. Общая выживаемость — 24 мес (от 5 до 76+ мес). У 37 больных, получавших тамоксифен, не было ни одной объективной ремиссии. Стабилизация процесса зарегистрирована в 13 (35,1%) случаев, прогрессирование — в 24 (64,9%). Общая выживаемость — 13 мес (от 3 до 73+ мес). Сделано заключение о высокой эффективности амбулаторного режима, включающего ИФН α 2а, ИЛ2 и 5-фторурацил, по сравнению с гормонотерапией.

Однако к результатам данного исследования следует подходить с осторожностью из-за малого числа наблюдений, разного количества больных

в группах (41 против 37 больных), а также необычайно высокой частоты объективных ответов (39,1%) и впечатляющей выживаемости, достигшей 24 мес. Несомненно, эти данные следовало бы уточнить, но, несмотря на это, трехкомпонентная лекарственная терапия, вероятно, действительно эффективнее, чем лечение тамоксифеном.

Хирургическое лечение + ИФН α против монотерапии ИФН α , исследование EORTC III фазы [12]

Хирургическое лечение — единственный эффективный метод при локализованном почечно-клеточном раке, однако роль нефрэктомии у больных диссеминированным раком почки до недавнего времени являлась спорной. Первичной целью исследования было выявление преимущества выживаемости без признаков прогрессирования и общей выживаемости при выполнении радикальной нефрэктомии перед иммунотерапией, основанной на ИФН α , по сравнению с монотерапией ИФН α .

С июня 1995 г. по июль 1998 г. в исследовании EORTC участвовало 85 больных, 2 из которых (по одному в каждой группе) исключены из протокола. 85 больных были разделены на группы: 42 пациента получали комбинированное лечение (основная группа) и 43 — только иммунотерапию (контроль). Почечно-клеточный рак был подтвержден гистологически у всех больных. Во всех наблюдениях на момент включения в протокол было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Нефрэктомия в основной группе выполнена в течение 4 нед после распределения больных по группам, иммунотерапия (5×10^6 ЕД/м² подкожно, 3 раза в сутки) начиналась на 2—4 недели позже. В группе контроля иммунотерапию начинали на следующий день после рандомизации. Контрольное обследование проводили 1 раз в месяц.

40 (47,1%) из 85 больных получали ИФН α в течение по крайней мере 16 нед (медиана длительности лечения). Время до прогрессирования болезни (5 и 3 мес соответственно, hazard ratio — 0,60; 95% ДИ 0,36—0,97) и средняя продолжительность жизни были достоверно больше в основной, чем в контрольной группе (17 и 7 мес; 0,54; 0,31—0,94 соответственно). Полная регрессия после комбинированного лечения зарегистрирована в 5 случаях, после монотерапии ИФН α — в 1. Модификация доз потребовалась в 32% наблюдений, наиболее часто причиной уменьшения доз являлась негематологическая токсичность.

Таким образом, радикальная нефрэктомия до иммунотерапии, основанной на интерфероне, может существенно отсрочить время прогрессирования болезни и улучшить выживаемость больных диссеминированным почечно-клеточным раком с хорошим соматическим статусом.

На основании результатов данного исследования, а также предшествующего исследования SWOG 8949 EORTC признала нефрэктомию, выполняемую перед иммунотерапией, стандартом лечения диссеминированного почечно-клеточного рака у больных, у которых возможно такое лечение.

Хирургическое лечение + ИФНа против монотерапии ИФНа, исследование SWOG III фазы [13]

Значение нефрэктомии при диссеминированном почечно-клеточном раке долгие годы являлось предметом острых дискуссий. Несколько нерандомизированных исследований подтвердили высокую частоту эффектов системной терапии и большую продолжительность жизни у больных, подвергнутых нефрэктомии.

Авторы распределили больных диссеминированным почечно-клеточным раком, у которых возможно хирургическое лечение, на группы: радикальная нефрэктомия с последующей терапией ИФНа2b или монотерапия ИФНа. Первичной целью исследования являлась оценка выживаемости, которая составила 11,1 мес в группе из 120 оперированных больных, получавших ИФНа после нефрэктомии, и 8,1 мес у 121 пациента, которому назначали только ИФНа ($p=0,05$). Разница медианы выживаемости между группами не зависела от соматического статуса, локализации метастазов, наличия или отсутствия измеряемого метастатического очага.

Таким образом, нефрэктомия с последующей терапией ИФНа увеличивает выживаемость у больных метастатическим раком почки по сравнению с монотерапией ИФНа.

Большинство больных раком, погибают от проявлений метастатической болезни, поэтому удаление первичной опухоли при наличии метастазов кажется нелогичным. Многие онкологи полагают, что инкурабельные больные не должны подвергаться хирургическому вмешательству.

Эта позиция пошатнулась после получения результатов рандомизированных исследований EORTC и SWOG, подтвердивших важное значение нефрэктомии у больных диссеминированным почечно-клеточным раком. Авторы отобрали 246 больных с хорошим соматическим статусом и обнаружили, что выживаемость была лучше в группе, подвергнутой удалению почки до терапии ИФНа, по сравнению с больными, леченными только ИФНа.

Статистически корреляция между нефрэктомией и улучшением выживаемости в данных исследованиях не очень строгая. Однако факт независимого получения аналогичных данных разными исследовательскими группами является весомым подтверждением достигнутых результатов.

Сравнительный ретроспективный анализ терапии ИФНа, MSKCC [14]

463 больных распространенным почечно-клеточным раком, получавших ИФНа в качестве первой линии системной терапии в рамках 6 проспективных клинических исследований, включены в ретроспективный анализ. Путем стратификации в модели Сох были выделены 3 категории риска, основанные на 5 признаках, оцененных до лечения и предсказывающих выживаемость.

Медиана общей выживаемости — 13 мес, среднее время до прогрессирования — 4,7 мес. 5 признаков были расценены как факторы риска краткосрочной выживаемости: низкий балл по шкале Карновского; высокий уровень лактатдегидрогеназы; низкий уровень гемоглобина; высокий уровень скорректированного кальция сыворотки крови; время от установления диагноза почечно-клеточного рака до начала терапии ИФНа <1 года. Больные были распределены на три группы риска: ни одного фактора риска (группа низкого риска); с 1-2 факторами риска (группа умеренного риска); с 3 и более факторами риска (группа высокого риска). Медиана выживаемости в группе с хорошим прогнозом составила 30 мес, с умеренным — 14 мес, с плохим — 5 мес.

Сделано заключение, что выживаемость без признаков прогрессирования и общая выживаемость при лечении ИФНа сравнимы с таковыми при использовании новых терапевтических подходов в клинических исследованиях II и III фазы. Прогностическая модель подходит для стратификации в исследованиях II и III фазы, в которых ИФНа служит препаратом сравнения.

ИФНа и ИЛ2 продемонстрировали низкий противоопухолевый эффект при почечно-клеточном раке. Опубликованы данные, свидетельствующие о более продолжительном эффекте при болюсном введении ИЛ2 в высоких дозах. Однако тяжелые проявления токсичности, наблюдаемой при лечении, требуют более жесткого отбора пациентов и проведения интенсивной поддерживающей терапии в специализированных центрах, что ограничивает применение данной методики в сравнительных исследованиях III фазы для лечения больных контрольной группы. Кроме того, требования, предъявляемые к больным (те, кто способен перенести интенсивное лечение), могут отличаться от таковых, предъявляемых к пациентам, которым планируется

Таблица 3. Рандомизированные исследования диссеминированного почечно-клеточного рака, посвященные изучению выживаемости больных

Дизайн исследования	Число больных	Частота объективных ответов (ПЭ, ЧЭ), %	Преимущество в выживаемости, мес	Источник
ИФН α + винбластин против винбластина	79/81	16,5/2,5	4,5	[2]
ИФН α против МРА	174/176	14/2	2,5	[3]
Хирургическое лечение + ИФН α против ИФН α	42/43	19/12	10	[12]
Хирургическое лечение + ИФН α против ИФН α	120/121	*	3,0	[13]
ИФН α , ИЛ2, 5-фторурацил против тамоксифена	41/37	39,1/0	11,0	[11]

Примечание. ПЭ — полный, ЧЭ — частичный эффект. Звездочка — у минимального числа больных.

проведение исследуемого режима. Напротив, ИФН α назначается как амбулаторная терапия и может быть использован более широко. В нескольких недавних исследованиях III фазы при распространенном почечно-клеточном раке ИФН α применялся в качестве лечебного режима в группе сравнения [2,3,12,13].

Итак, малое число больных распространенным почечно-клеточным раком с длительной отдаленной выживаемостью подчеркивает необходимость проведения клинических исследований, направленных на выявление более эффективных методов лечения. Выживаемость без признаков прогрессирования и общая выживаемость пациентов, получавших ИФН α , могут быть использованы как стандарт для оценки и сравнения результатов новых лечебных подходов в клинических исследованиях II и III фазы. Разработанная прогностическая модель может быть рекомендована для стратификации риска в исследованиях III фазы, в которых ИФН α используется как метод сравнения, а также в исследованиях II фазы, в которых изучается один лечебный режим.

Данные всех рандомизированных исследований, в которых конечной целью являлась выживаемость при диссеминированном почечно-клеточном раке, представлены в табл. 3.

При выборе контрольной группы в рандомизированном исследовании, в котором оцениваются новые препараты, следует принимать во внимание действующее законодательство, научное обоснование и практические стороны использования препарата.

1. Официально зарегистрированным является применение ИФН α в дозе 18×10^6 ЕД 3 раза в неделю в сочетании с винбластином 0,1 мг/кг 1 раз каждые 3 нед [4]. В настоящее время комбинация ИФН α с винбластином практически не ис-

пользуется, так как данное сочетание не получило научного обоснования. Таким образом, зарегистрированный и обоснованный в исследованиях режимы различаются.

2. Собственно исследование [4] не продемонстрировало преимущества в выживаемости при комбинированном лечении, несмотря на увеличение частоты эффектов. Исследование EORTC 30888 показало неэффективность монотерапии винбластином [5] при диссеминированном раке почки. Рандомизированное исследование подтвердило, что ИФН α — эффективный компонент комбинированного режима и доказало отсутствие результата при применении винбластина у больных метастатическим почечно-клеточным раком [2]. В дальнейшем от использования винбластина при диссеминированном раке почки отказались, по крайней мере в рандомизированных исследованиях. Введение в схемы лечения, основанные на ИФН α , других агентов (13-CRA) также не продемонстрировало преимущества ИФН α перед монотерапией при диссеминированном почечно-клеточном раке [6].

Эффективность зарегистрированных цитокинов — ИФН α , ИЛ2 или их комбинации — в рандомизированных исследованиях оказалась одинаковой. Комбинация цитокинов была более эффективной, но не увеличивала выживаемость больных [7].

Добавление к комбинации ИФН α + ИЛ2 5-фторурацила также не улучшило результаты лечения [8]. В дальнейшем в рандомизированных исследованиях в качестве препаратов сравнения использовали общепринятые режимы монотерапии ИФН α или ИЛ2.

Любое увеличение продолжительности жизни, достигнутое при применении цитокинов в монорежиме, становилось предметом серьезного изучения.

Проведен ретроспективный мультивариантный анализ результатов лечения ИЛ2 [9]. В двух крупных рандомизированных исследованиях [2,3], доказано, что ИФН α обеспечивает умеренное, но воспроизводимое преимущество в выживаемости по сравнению с винбластином и МРА.

В рандомизированных исследованиях III фазы EORTC [12] и SWOG [13] наблюдалось дополнительное достоверное увеличение выживаемости при диссеминированном почечно-клеточном раке после циторедуктивной нефрэктомии в комбинации с монотерапией ИФН α в отличие от монотерапии ИФН α у больных с хорошим соматическим статусом. Полученные результаты позволили признать нефрэктомию в сочетании с ИФН α стандартом лечения при диссеминированном почечно-клеточном раке. Мочеполовая группа The Memorial Sloan Kettering Cancer Centre присоединилась к данным рекомендациям [14].

3. По многим причинам монотерапия ИФН α (подкожные инъекции) нашла широкое распространение при диссеминированном почечно-кле-

точном раке. Этот режим хорошо переносится больными и может использоваться амбулаторно. Однако дозы и интервалы между введениями ИФН α в настоящее время отличаются от таковых в оригинальном исследовании [4]. В крупных современных исследованиях [3,6,12—14] используются дозы 9×10^6 или 5×10^6 ЕД/м², количество инъекций варьирует от 3 до 5—7 раз в неделю, что обычно переносится больными лучше, чем доза 18×10^6 ЕД 3 раза в неделю, как в оригинальном исследовании. Предполагается, что эффективность адаптированных доз и интервалов, обеспечивающих суммарную дозу от 25 до 45×10^6 ЕД/м², аналогична. Пока не определены оптимальные разовые дозы и режимы лечения.

Таким образом, необходимы рандомизированные исследования для выработки более эффективных режимов лечения диссеминированного почечно-клеточного рака. В качестве режима сравнения должна использоваться нефрэктомия с последующей монотерапией ИФН α . Дозы и интервалы монотерапии ИФН α также требуют дальнейшего изучения с целью определения минимальной эффективной дозы.

Литература

1. Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J., Metzner B., Ukena D., Schott H., Funke P.J., Gramatzki M., Jurgenson S., Wandert T., Patzelt T., Reitz M.: IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. // Br. J. Cancer. — 2001;85:1130—1136.
2. Flanigan R., Salmon S., Blumenstein B., Bearman I.S., Roy V., MacGrath P., Caton J., Munshi N., Crawford E.: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. // New Engl. J. Med. — 2001;345: 1655—1659.
3. Fossa S., Droz J.P., Pavone-Macaluso M., Debruyne F., Vermeylen K., Sylvester R. and members of the EORTC-GU group: Vinblastine in Metastatic Renal Cell Carcinoma: EORTC Phase III Trial 30882. // Eur. J. Cancer. — 1992;28a: 878—880.
4. Fossa S., Martinelli G., Otto U., Schneider G., Wander H., Oberling F., Bauer H., Achtnicht U., Holdener E.: Recombinant interferon alfa-2(with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: Results of a European multicenter phase III study. // An. Oncol. — 1992;3: 301—305.
5. Jones M., Selby P., Frances C.: The impact of Interleukine-2 on survival in renal cancer: a multivariate analysis. // Canc. Bioth. — 1993; 8: 275—282.
6. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-(and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. // The Lancet. — 1999;353:14—17.
7. Mickisch G., Carballido J., Hellsten S., Schulze H., Mensink H.: Guidelines on Renal CellCancer. // Eur. Urol.- 2001;140: 252—255.
8. Mickisch G., Garin A., Van Poppel H., De Prijck L., Sylvester R.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial. // The Lancet. — 2001;358: 966—970.
9. Motzer R., Bacik J., Murphy B., Russo P., Mazumdar M.: Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. // J. Clin. Oncol. — 2002;20:289—296.
10. Motzer R., Mazumdar M., Bacik J., Russo P., Berg W., Metz E.: Effect of Cytokine Therapy on Survival for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. // J. Clin. Oncol. — 2000;18: 1928—1935.
11. Motzer R., Murphy B., Bacik J., Schwartz L., Nanus D., Mariani T., Loehrer P., Wilding G., Fairclough D., Cella D., Mazumdar M.: Phase III Trial of Interferon Alfa-2(With of Without 13-cis-Retinoic Acid for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. // J. Clin. Oncol. — 2000; 18: 2972—2980.
12. Negrier S., Caty A., Lesimple T., Douillard J., Escudier B., Rossi J.: Treatment of Patients With Metastatic Renal Carcinoma With a Combination of Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon Alfa With or Without Fluorouracil.// J. Clin. Oncol. — 2000;18: 4009—4015.
13. Negrier S., Escudier B., Lasset C., Douillard J.Y., Savary J., Chevreau C., Ravoud A., Mercatello A., Peny J., Mousseau M., Philip T., Tursz T.: Recombinant Human Interleukin-2, Recombinant Human Interferon Alfa-2(, or Both in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. // New Engl. J. Med. — 2000;338:1272—1278.
14. Palmer P.A., Vinke J., Philip T., Evers P.: Prognostic factors for survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with recombinant interleukin-2. // Ann. Oncol. — 1992;3: 475—480.
15. Pyrhonen S., Salminen E., Ruutu M., Lehtonen T., Nurmi M., Tammela T., Juusela H., Rintala E., Hietanen P., Kellokumpu-Lehtinen P.L.: Prospective Randomized Trial of Interferon Alfa-(2a Plus Vinblastine Versus Vinblastine Alone in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. // J. Clin. Oncol. — 1999;17: 2859—2870.

Диссеминированный рак почки: факторы прогноза, лечение и перспективы

Д.А. Носов, С.А. Тюляндин
ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Проблема лечения диссеминированных форм почечно-клеточного рака (ПКР) по-прежнему занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии. Об этом свидетельствует то, что в России рак почки по темпам прироста онкологической заболеваемости устойчиво занимает 3-е место и в 50% всех случаев уже имеет или приобретает позднее метастатический характер [1]. Показатели выживаемости больных с метастазами также разочаровывают: общая и 5-летняя выживаемость, как правило, не превышают 12 мес и 5% соответственно [21]. В настоящее время неспецифическая иммунотерапия с использованием интерферона α (ИНФ) и интерлейкина 2 (ИЛ2) как в монорежимах, так и в комбинациях является стандартом лекарственного лечения диссеминированного ПКР при относительно невысокой частоте объективных эффектов — всего 18–20% [8].

ИЛ2 — цитокин, синтезируемый Т-лимфоцитами, преимущественно Т-хелперами (CD4+), после их активации. Иммуномодулирующий эффект ИЛ2 сводится к стимулированию клональной пролиферации антигенспецифических Т-клеток, усилению цитотоксической активности Т-лимфоцитов, NK и моноцитов, регуляции продукции ИФН α , пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов.

ИФН α — другой цитокин, вырабатываемый макрофагами и В-лимфоцитами, стимулирует экспрессию антигенов глюкокортикостероидов (ГКС) 1 класса на клеточных мембранах лимфоидных элементов и опухолевых клеток, повышает активность цитотоксических лимфоцитов (CTL), регулирует взаимодействия с другими цитокинами в процессе формирования противоопухолевого иммунного ответа. Также описывается его антиангиогенная (подавление экспрессии VEGF и β -FGF) и антипролиферативная активность. Предполагается, что иммуномодулирующий эффект является основным в реализации противоопухолевого действия ИЛ2 и ИНФ.

За последние 15 лет проведено огромное число клинических исследований, с помощью которых пытались ответить на вопросы о наиболее оптимальных режимах введения этих препаратов и целесообразности их совместного применения. Мы остановимся лишь на крупных рандомизированных исследованиях, обладающих высоким уровнем доказательности.

В рандомизированном исследовании, проведенном в Национальном раковом институте США, эффективность монотерапии ИЛ2 изучалась у 400

больных в режиме высокодозных (720000 МЕ/кг) и низкодозных (72000 МЕ/кг) внутривенных болюсных инфузий, а также в режиме подкожного введения (низкие дозы) [33].

Хотя при высокодозном болюсном введении ИЛ2 объективные эффекты регистрировались достоверно чаще (21%), чем при других способах введения (13 и 10% соответственно), достоверность различий между показателями была слабой ($p=0,048$) и данное преимущество не трансформировалось в улучшение общей выживаемости больных. При этом терапия высокими дозами ИЛ2 сопровождалась выраженной токсичностью. И хотя в данном исследовании не зарегистрировано ни одного случая смерти вследствие токсических осложнений, в более ранних исследованиях сообщалось о 4% летальности в результате токсических реакций при использовании высокодозных режимов терапии [12]. Основным аргументом в пользу высокодозных режимов ИЛ2 являются данные отдельных авторов о регистрации объективных эффектов у пациентов с большим объемом опухолевого поражения и о более высокой продолжительности полных ремиссий, которые не отражаются на показателях общей выживаемости больных в группе.

С целью уменьшения токсичности терапии ИЛ2 некоторые исследователи использовали метод длительных внутривенных инфузий и получили результаты, сопоставимые с таковыми при болюсном или подкожном способе введения данного цитокина [13,27,30]. Однако подкожный метод представляется более предпочтительным ввиду лучшей переносимости.

К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения ИФН α 2 в монорежиме у пациентов метастатическим ПКР. При мета-анализе результатов лечения 1600 больных, получавших ИНФ, частота объективных эффектов составила 15% [30]. Более ранние исследования показали, что использование ИНФ в разовой дозе < 3 млн МЕ (3 раза в неделю) малоэффективно, а увеличение разовой дозы этого цитокина > 10–12 млн МЕ не сопровождается повышением противоопухолевой активности и не дает никаких преимуществ [17]. Данные нашего отделения свидетельствуют о 14% общей эффективности монотерапии ИФН α при лечении 106 больных диссеминированным ПКР [3].

Попытки комбинированного использования ИЛ2 и ИНФ не привели к существенному повышению эффективности иммунотерапии и улучшению

Таблица 1. Прогностическое значение факторов риска у пациентов диссеминированным раком почки и показатели выживаемости

Прогноз	Факторы риска	3-летняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес
Плохой	3 и более	0	4
Умеренный	1 или 2	7	10
Благоприятный	Нет	31	20

выживаемости больных. В немногочисленных рандомизированных исследованиях, в которых проводилось прямое сравнение комбинации ИЛ2+ИНФ с однокомпонентными режимами этих же цитокинов, противоопухолевая активность ИЛ2+ИНФ колебалась от 10 до 19% [19–26].

По результатам двух рандомизированных исследований добавление 5-фторурацила в комбинацию ИЛ2+ИНФ не сопровождалось достоверным увеличением частоты объективных эффектов, которая варьировала от 2 до 31% [7–25]. В одном исследовании трехкомпонентный режим способствовал значительному улучшению показателей выживаемости,

чавших интерферонотерапию, определялась именно этими параметрами. При ECOG=0 медиана выживаемости достигала 44 мес, в то время как при ECOG≥2 она не превышала 5 мес ($p<0,05$). При увеличении числа пораженных метастазами органов и уменьшении продолжительности безрецидивного периода после радикальной нефрэктомии (<12 мес) выживаемость больных падала с 25 до 8 мес и с 27 до 9 мес соответственно ($p<0,05$) [3].

Особенности биологического поведения, характеризующиеся возможностью возникновения спонтанных регрессий и стабилизаций, не связанных с лечением заболевания, требуют от

Таблица 2. Рандомизированные исследования, посвященные оценке эффективности иммунотерапевтических режимов и монотерапии тамоксифеном [6–16]

Автор	Схема терапии	Число больных	Эффект, %	Выживаемость, мес	
J.Atzpodien, 2001	ИЛ2+ИНФ+5-ФУ Тамоксифен	78	39 0	24 13	$p<0,05$
R.Henriksson, 1998	ИЛ2+ИНФ+тамоксифен Тамоксифен	128	8 3	12 13	$p>0,05$

в то время как в другом не оказывал существенного влияния на продолжительность жизни пациентов.

Столь противоречивые непосредственные и отдаленные результаты лечения в первую очередь могут объясняться как многообразием форм клинического течения заболевания, так и отсутствием единых критериев стратификации больных на этапе рандомизации в различные исследования. Необходимо учитывать, что больные диссеминированным ПКР представляют собой достаточно гетерогенную группу с различными исходными клиническими и лабораторными характеристиками, определяющими продолжительность жизни. Во многих исследованиях убедительно доказано влияние ряда прогностических параметров на результаты лечения и выживаемость больных ПКР. Ранее не леченные больные с хорошим исходным соматическим статусом, ограниченной степенью распространения болезни, длительным безрецидивным периодом после выполнения радикальной нефрэктомии имеют более благоприятный прогноз. По нашим данным, выживаемость у 106 больных метастатическим ПКР, полу-

исследователей более осторожной оценки эффективности проводимой терапии и внедрения единой прогностической модели для стратификации больных. В свою очередь это способствовало бы более корректному сравнению результатов различных исследований.

В 1999 г. R. Motzer [22] на основании многофакторного анализа выделил 5 независимых параметров, коррелирующих с выживаемостью 670 больных диссеминированным ПКР, наблюдавшихся в Memorial Sloan-Kettering онкологическом центре с 1975 по 1996 г. Соматический статус по шкале Карновского <80%, превышение в ≥1,5 раза нормального уровня ЛДГ, высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл), уровень Hb <13 г/дл и отсутствие в анамнезе нефрэктомии являлись неблагоприятными прогностическими факторами. Далее эти факторы риска были использованы для распределения пациентов на три различные прогностические группы. Выживаемость больных, у которых отсутствовали все факторы, ассоциированные с плохим прогнозом, оказалась достоверно более высокой (табл. 1).

Таблица 3. Рандомизированные исследования, в которых изучалась роль паллиативной нефрэктомии у больных диссеминированным ПКР

Исследование	Группа больных	Число больных	Выживаемость, мес	
SWOG 8949 [11]	Нефрэктомия+ИФН ИФН	83	12 8	p=0,05
EORTC 30947 [20]	Нефрэктомия+ИФН ИФН	241	17 7	p<0,05

В дальнейшем этот же автор усовершенствовал данную прогностическую модель и продемонстрировал, что она может быть успешно использована и для пациентов, которым проводится иммунотерапия ИФН. В анализ были включены 463 пациента, получавших лечение ИНФ в рамках 6 проспективных клинических исследований. Время от установления диагноза рака почки до начала терапии <1 года оказалось более значимым неблагоприятным фактором прогноза, чем отсутствие в анамнезе нефрэктомии. Медиана выживаемости больных в группах плохого, умеренного и благоприятного прогноза составляла 5, 14 и 30 мес соответственно [23]. Можно сделать вывод, что терапия ИФН у больных с плохим прогнозом практически неэффективна.

На данном этапе предложенная модель рассматривается в качестве универсальной при стратификации пациентов, определении дизайна и интерпретации результатов рандомизированных исследований, в которых эффективность новых лекарственных подходов сравнивается со стандартной терапией ИФН.

Яркой иллюстрацией использования разных прогностических моделей при стратификации больных являются противоположные результаты двух рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность иммунотерапевтических режимов, включающих комбинацию ИЛ2+ИНФ, с монотерапией тамоксифеном (табл. 2).

И хотя лечебные группы внутри каждого исследования были хорошо сбалансированы между собой по различным прогностическим критериям, в одном из исследований показатели выживаемости больных не зависели от вида терапии, в то время как в другом эффективность комбинации ИЛ2+ИНФ была достоверно выше, чем таковая гормонотерапии. Видимо, в первом исследовании преобладали больные с плохим прогнозом, у которых иммунотерапевтическое воздействие не оказывает положительного влияния.

Различным гистологическим вариантам опухоли свойственны определенные генетические нарушения, которые также могут определять эффективность лекарственной терапии. Предполагается, что светлоклеточный вариант ПКР более чувствителен к иммунотерапевтическому воздействию, чем папиллярный или хромофобный. Прогностическое

значение гистологического варианта опухоли сейчас также анализируется.

В рандомизированных клинических исследованиях активно изучаются более специфические иммунотерапевтические подходы — вакциноterapia и моноклональные антитела к различным опухолевым мишеням. Предварительные результаты пока указывают на то, что аутологичные вакцины на основе дендритных клеток или комплекса опухолевых антигенов и протеинов теплового шока (HSPPC-96) могут обладать противоопухолевой активностью у отдельных больных [5]. Дендритные клетки являются «профессиональными» антигенпрезентирующими клетками, которые представляют опухолевый антиген в контексте с молекулой МНС I класса CTL и активируют последние благодаря наличию на своей поверхности ко-стимулирующих молекул семейства B7 (CD80, CD86). На данном этапе этот подход представляется перспективным и удобным, так как дендритные клетки можно выделять из мононуклеаров периферической крови, генерировать в достаточном количестве в присутствии GM-CSF/IL4 и обрабатывать лизатом из опухолевых клеток, содержащим опухолевые антигены. Из 6 больных, которым проводилась вакцинация по данной методике в нашем отделении, у 2 ранее леченных пациентов зафиксированы стабилизации заболевания сроком 4+ и 6 мес.

В настоящее время пересмотрено значение хирургического метода в лечении больных метастатическим ПКР. Теоретическими предпосылками для выполнения паллиативной нефрэктомии перед началом системного лечения послужили данные о резистентности первичной опухоли к иммунотерапии, целесообразности уменьшения объема опухолевой массы и удаления источника возможного метастазирования. Хирургический этап также дает возможность получить опухолевый материал для последующего использования в специфической иммунотерапии (аутологичная вакциноterapia). В двух международных рандомизированных исследованиях убедительно доказана необходимость выполнения паллиативной нефрэктомии у больных с хорошим соматическим статусом (ECOG=0—1) перед началом терапии ИФН [11—20]. Медиана выживаемости была достоверно выше в «хирургических» группах (табл. 3).

У пациентов с единичными или солитарными метастазами также обсуждается возможность радикального хирургического удаления метастазов. По данным разных авторов, при радикальном хирургическом вмешательстве 5-летняя выживаемость может достигать 25—44% [2—28]. И хотя этот подход может быть использован лишь в редких случаях, поскольку чаще приходится наблюдать множественный характер метастатического поражения, выбор хирургического метода должен основываться на принадлежности больного к той или иной прогностической группе. Вряд ли операция будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с агрессивным течением заболевания, когда существует вероятность появления новых метастазов уже в ранние сроки после хирургического лечения.

Проведенный нами ретроспективный анализ, в котором оценивали характер прогрессирования заболевания при проведении терапии ИНФ у 31 больного с единичными метастазами рака почки в легкие, показал, что на первом этапе этим пациентам целесообразно проводить иммунотерапию [4]. Данная тактика, с одной стороны, позволяет исключить пациентов с ранним (<6 мес) системным прогрессированием болезни, которое в нашем исследовании наблюдалось в 26% случаев, а с другой — выделить группу больных, которым целесообразно проводить хирургическое удаление быстрорастущих единичных метастазов при отсутствии появления новых очагов (11% больных). В остальных случаях (67%) регистрировались как объективные эффекты, так и длительная (≥ 6 мес) стабилизация при медиане времени до прогрессирования заболевания 14 мес. У 15% пациентов стабилизация была весьма продолжительной — 2 года и более. Медиана выживаемости во всей группе — 31 мес.

Рассуждая о значении хирургического лечения после достижения частичной ремиссии или продолжительной стабилизации, можно предположить, что операция, направленная на элиминацию оставшихся после лекарственного лечения единичных метастатических образований, способствовала бы увеличению продолжительности безрецидивной и общей выживаемости.

В последние годы несколько расширились представления о молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе возникновения ПКР. У 2% больных рак почки является частью наследственного синдрома von Hippel-Lindau (VHL) — ауто-сомно-доминантного заболевания, обусловленного инактивацией одноименного супрессорного гена (3p25) вследствие его герминальной мутации. При светлоклеточном раке, который является доминирующим гистологическим вариантом (70—80%) ПКР, также наблюдается инактивация VHL-гена, но уже вследствие соматических мутаций или мети-

лирования гена. По данным разных авторов, соматические мутации VHL-гена обнаруживаются у 50—70% больных спорадическими формами светлоклеточного рака почки. При других гистологических вариантах ПКР (папиллярный и хромофобный рак), которые встречаются в 15 и 5% случаев соответственно, мутации VHL-гена не выявляются. Предполагается, что инактивация данного гена является ранним и ключевым событием канцерогенеза при светлоклеточном раке. Белковый продукт VHL-гена (pVHL) в нормальных условиях обеспечивает внутриклеточную регуляцию уровня HIF (фактора индуцируемого гипоксией), связываясь с последним и инактивируя его. Соответственно потеря функциональной активности VHL-гена сопровождается внутриклеточной аккумуляцией HIF с последующей активацией ряда генов, ответственных за синтез сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и других факторов (TGF α /IGF), регулирующих процессы ангиогенеза и опухолевой пролиферации. Возможно, данный механизм объясняет избыточную опухолевую васкуляризацию при ПКР и обосновывает использование антиангиогенных препаратов в лечении данного заболевания.

Препарат SU 011248 ингибирует фермент тирозинкиназу интрацеллюлярной части многих рецепторов, включая VEGFR, PDGFR, KIT и Flt3. SU 011248 был использован для лечения больных метастатическим раком почки с прогрессированием болезни после 1—2 режимов иммунотерапии [24]. Лечение проводили до появления признаков прогрессирования или токсичности. Из 63 больных, включенных в исследование, у 21 (33%) отмечен объективный противоопухолевый эффект и еще у 23 (37%) — стабилизация процесса более 3 мес. Из 21 больного с объективным эффектом у 14 он сохраняется в течение 4+—12+ мес. Медиана времени до прогрессирования (1-годовая выживаемость) составила 8,3 мес и 65% соответственно. Наиболее частыми осложнениями были слабость и умеренное снижение фракции выброса левого желудочка. Не отмечено признаков кровотечения или тромбоэмболии. Авторы считают, что SU 011248 — малотоксичный и эффективный препарат для лечения больных раком почки. В настоящее время проводится рандомизированное исследование, в котором больные метастатическим ПКР в качестве терапии первой линии будут получать ИФН или ИФН+SU 011248.

BAY 43-9006 (сорафениб) был создан для прицельного ингибирования Raf-киназы, которая играет активную роль в стимуляции пролиферации и активации ангиогенеза. Недавно было обнаружено, что сорафениб ингибирует тирозинкиназу рецепторов VEGF и PDGF. Известны предварительные результаты лечения 89 больных ПКР, которые получа-

ли сорафениб в рамках большого исследования препарата у больных с резистентными к лекарственной терапии опухолями [29]. После 12 нед приема препарата у 37 (42%) больных метастатическим раком почки отмечено уменьшение размеров опухоли на 25% и более, у 45 (51%) — стабилизация. У 88% больных отсутствуют признаки прогрессирования заболевания при сроке лечения 24 нед. Наиболее частыми побочными эффектами были кожная сыпь, слабость и диарея. Авторы делают вывод, что сорафениб — перспективный препарат для лечения больных метастатическим раком почки и нуждается в дальнейшем изучении.

Еще одним интересным исследованием у больных метастатическим ПКР является использование комбинации бевацизумаба (моноклональные антитела к VEGF) и эрлотиниба (ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста) [15]. Интересно, что применение бевацизумаба и gefitinib (другой ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста) в монорежимах оказалось малоэффективным при метастатическом раке почки (частота объективного эффекта — < 10 и 0% соответственно) [9,10,32]. Лечение данной комбинацией получили 62 больных с прогрессированием процесса после проведения не более чем 1 режима иммунотерапии или другого системного лечения. Оценка эффективности лечения проведена у 58 больных, которым закончено 2 курса лечения (8 нед). Частичные регрессии зарегистрированы у 12 (21%) больных, стабилизация — у 38 (66%). Без признаков прогрессирования лечатся 50% больных в течение года. Основными проявлениями токсичности

3—4-й степени являются кожная сыпь (13%), диарея (10%), тошнота и рвота (10%), повышение АД (8%) и кровотечения (5%). Авторы считают, что комбинация бевацизумаб+эрлотиниб обладает выраженной противоопухолевой активностью и нуждается в дальнейшем изучении у больных метастатическим раком почки.

К сожалению, другой антиангиогенный препарат — талидомид — при проведении рандомизированного исследования оказался малоэффективным. В сравнении с низкими дозами ИФН противоопухолевая активность комбинации талидомид+ИФН α была ниже [14]. Продолжается изучение и других препаратов с биологической направленностью при раке почки, в частности CCI-779 (темзирилимус) — ингибитор mTOR-киназы, которая также, как и pVHL, регулирует активность HIF α , или инфиксимаба — моноклональные антитела к TNF α (фактор некроза опухолей α) [18 — 31].

Таким образом, проведенные за последнее десятилетие рандомизированные и ретроспективные исследования, а также глубокий анализ их результатов уже позволили ответить на ряд важных вопросов о предпочтительности того или иного иммунотерапевтического режима, значении прогностической модели и месте хирургического метода при метастатическом ПКР. Оставаясь оптимистами, мы надеемся, что некоторые из изучаемых подходов, основанных на понимании механизмов канцерогенеза при диссеминированном ПКР, будут более успешными в сравнении с теми, которые уже имеются в арсенале практических врачей-онкологов.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2002 г. — М. — 2002.
2. В.Б. Матвеев. Хирургическое лечение осложненного венозной инвазией метастатического рака почки. — Автореф. дис. докт. мед. наук. — М. — 2002. — С. 21.
3. Д.А. Носов. Особенности клинического течения и современные возможности лекарственного лечения диссеминированного рака почки. Автореф. дис. канд. мед. наук. — М. — 2000.
4. Д.А. Носов, В.Б. Матвеев. Тактика лечения больных с единичными метастазами почечно-клеточного рака в легкие. // Вестник РОНЦ. — 2005 (в печати).
5. Assikis V., Daliani D., Pagliaro L. et al. Phase II study of autologous tumor derived heat shock protein-peptide complex vaccine for patients with metastatic renal cell carcinoma. Proc. ASCO. — 2003. — V.22: 386 (abst 1552).
6. Atzpodi J., Kirchner H., Illiger H.J., Metzner B. et al. IL-2 in combination with IFN- α and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. // Br. J. Cancer. — 2001. — Oct 19; 85(8): 1130—6.
7. Atzpodi J., Kirchner H., Jonas U., Bergmann L. et al. Interleukin-2- and interferon α -2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). // J. Clin. Oncol. — 2004. — V.22(7): 1188—94.
8. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2. // Cancer. — 1997. — V. 80. — P. 1198—1220.
9. Dawson N., Guo C., Zak R. et al. A phase II trial of ZD1839 in stage IV and recurrent renal cell carcinoma. Proc. ASCO. — 2003, 22: 404 (abst. 1623).
10. Drucker B., Bacik J., Ginsberg M. et al. Phase II trial of ZD1839 (IRESSA) in patients with advanced renal cell carcinoma. // Invest. New Drugs. — 2003, 21:341—345.
11. Flanagan R., Salmon S., Blumenstein B. et al. Nephrectomy followed by interferon α -2b compared with interferon α -2b alone for metastatic renal cell cancer. // N. Engl. J. Med. — 2001. — V.345: 1655—1659.
12. Fyfe G., Fisher R.I., Rosenberg S.A. et al. Results of treatment 255 patients with metastatic RCC who received high dose recombinant interleukin-2 therapy. // J. Clin. Oncol. — 1995. — V.13: 688—696.
13. Geertsens P.F., Gore M.E., Negrier S. et

- al. Safety and efficacy of subcutaneous and continuous intravenous infusion rIL-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma. // Br. J. Cancer. — 2004. 22; 90(6):1156—62.
14. Gordon M.S., Manola J., Fairclough D. et al. Low dose interferon- α 2b (IFN) + thalidomide (T) in patients (pts) with previously untreated renal cell cancer (RCC). Improvement in progression-free survival (PFS) but not quality of life (QOL) or overall survival (OS). A phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2898). Proc. ASCO. — 2004, 23: 384 (abst. 4516).
15. Hainsworth J.D., Sosman J.A., Spigel D.R. et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). Proc. ASCO. — 2004, 23: 381 (abstract 4502).
16. Henriksson R., Nilsson S., Collen S. et al. Survival in renal cell carcinoma — a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin-2, α -interferon (leucocyte) and tamoxifen. // Br. J. Cancer. — 1998. — V. 77 (8): 1311—1317.
17. Horoszewicz J.S., Murphy G.P. An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. // J. Urology. — 1989. — V. 142: 1173—1180.
18. Maisey N.R., Hall K., Lee C. et al. Infliximab: A phase II trial of the tumour necrosis factor (TNF α) monoclonal antibody in patients with advanced renal cell cancer (RCC). Proc. ASCO. — 2004, 23: 384 (abst. 4514).
19. McDermott D., Regan M., Clark J. et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose Interleukin-2 Versus Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. // J. of Clinical Oncology. — 2005. — V. 23, No 1: 133—141.
20. Mickisch G.N., Garin A. Value of tumorenephrectomy in conjunction with immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial (EORTC30947). // Eur. Urol. — 2000. — V. 37. — Suppl 2. — P. 55.
21. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma review article. // N. Engl. J. Med. — 1996. — V.12: 865—75.
22. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. // J. Clin. Oncology. — 1999. — V.17 (8): 2530—2540.
23. Motzer R.J., Bacic J., Murphy B.A., Russo P., Mazumdar M. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. // J. Clin. Oncol. — 2002. — Jan. 1. — V20(1): 289—96.
24. Motzer R.J., Rini B.I., Michaelson M.D. et al. SU011248, a novel tyrosine kinase inhibitor, shows antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of a phase 2 trial. Proc. ASCO. — 2004, 23: 381 (abst. 4500).
25. Negrier S., Caty A., Lesimple T., Douillard J.Y. et al. Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon- α with or without fluorouracil. Groupe Francais d'Immunotherapie, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. // J. Clin. Oncol. — 2000. — Dec. 15; 18(24): 4009—15.
26. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon α -2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Apr 30;338(18):1272—8.
27. Palmer P.A., Atzpodien J., Philip T., Negrier S. et al. A comparison of 2 modes of administration of recombinant interleukin-2: continuous intravenous infusion alone versus subcutaneous administration plus interferon α in patients with advanced RCC. Cancer Biotherapy. — 1993.123—136.
28. Piltz S., Meimarakis G., Wichmann M. et al. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases. // Ann Thorac Surgery. — 2002. — V.73: 1082—87.
29. Ratain M.J., Flaherty K.T., Stadler W.M. et al. Preliminary antitumor activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT). — Proc. ASCO. — 2004, 23: 381 (abst. 4501).
30. Savage P.D., Muss H.B. Renal cell cancer. Philadelphia: J.B. Lippincott Co. — 1995. 373—387.
31. Smith J.W., Yo K.-J., Dutcher J. et al. Update of a phase I study of intravenous CCI-779 given in combination with interferon- α to patients with advanced renal cell carcinoma. Proc. ASCO. — 2004, 23: 384 (abst. 4513).
32. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. // N. Engl. J. Med. — 2003. 349: 427—434.
33. Yang J., Sherry R., Steinberg S. et al. Randomized Study of High-Dose and Low-Dose Interleukin-2 in Patients With Metastatic Renal Cancer. // J. Clin. Oncol. — 2003. — V. 21, 16: 3127—3132.

Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря

А.М. Попов, Г.Н. Гришин, Е.А. Доничкина, О.Б. Карякин
ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Лечение инвазивного рака мочевого пузыря — актуальная проблема онкоурологии. Стандартным видом лечения в этой ситуации остается радикальная цистэктомия с различными методами деривации мочи. Вместе с тем существует множество публикаций о возможности проведения органосохраняющего лечения, результаты которого в определенных группах пациентов не уступают таковым после удаления органа [1,2,4,5,7,8]. Сочетание эндоскопической хирургии, химио-, лучевой терапии позволяет не только добиться высоких показателей отдаленной выживаемости, но

и сохранить собственный функционирующий мочевой пузырь. Появление в клинической практике химиопрепаратов (гемцитабин, таксаны) высокоэффективных в отношении переходного-клеточного рака, дает надежду на повышение эффективности комбинированного лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря.

В исследование было включено 69 больных раком мочевого пузыря в стадии T_{2a}—4aN₀M₀. Среди них было 59 мужчин и 10 женщин, средний возраст больных — 59 лет. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	ТУР + 2 курса ПХТ + химиолучевая терапия	3 курса ПХТ + химиолучевая терапия	Всего
Количество больных, м./ж.	31 26/5	38 33/5	69 59/10
Средний возраст, годы	60	58	59
Стадия:			
T _{2a}	13	6	19
T _{2b}	9	6	15
T _{3a}	6	19	25
T _{3b}	2	5	7
T _{4a}	1	2	3
Функция почек:			
сохранена	25	27	52
нарушена	6	11	17
Степень дифференцировки:			
G ₁	6	7	13
G ₂	14	19	33
G _{3—4}	11	12	23

Примечание. ТУР — трансуретральная резекция, ПХТ — полихимиотерапия.

В зависимости от местного распространения опухоли больные распределились следующим образом: у 34 (49%) пациентов заболевание было ограничено стенкой мочевого пузыря (T_{2a—2b}), у 25 (36%) имелась микроинвазия паравезикальной клетчатки (T_{3a}) и у 10 (15%) — макроскопическое прорастание стенки органа (T_{3b}) или инвазия предстательной железы (T_{4a}).

Нарушение оттока мочи, связанное со сдавлением одного из устьев мочеточника опухолью, было у 17 (25%) пациентов. После установления диагноза и перед началом специфического лечения 10 (15%) из них выполнена чрескожная пункционная нефростомия под ультразвуковым контролем. У 2 больных выявлена гидронефротическая трансформация с одной стороны. У 5 больных имелась умеренная пиелозктазия, которая нормализовалась после начала противоопухолевого лечения.

Во всех случаях гистологически верифицирован переходно-клеточный рак. Высокодифференцированные опухоли (G₁) были лишь у 13 (19%) больных, в остальных случаях новообразования состояли из умеренно-, низко- и недифференцированных клеток (G_{2—4}).

Исследование носило пилотный характер. Изучали эффективность органосохраняющей терапии. Применяли два варианта лечения. Первый вариант заключался в последовательном выполнении ТУР экзофитной части опухоли, проведении 2 курсов ПХТ и последующей химиолучевой терапии. Показанием для назначения этого метода органосохранной терапии являлось наличие солитарной опухоли, размером ≤ 5 см, располагающейся в пределах органа, или с наличием микроинвазии окружающей клетчатки (предстательной железы). Схема лечения представлена на рис. 1.

Целью ТУР было максимальное удаление части новообразования, растущей в просвет органа. Резекция опухоли проводилась последовательно в два этапа. На первом этапе резецировалась экзофитная часть образования, на втором — основание опухоли. После получения гистологического подтверждения мышечной инвазии опухоли больным проводилось два курса системной химиотерапии по схеме гемзар/цисплатин (гемзар — 1000 мг/м² в 1,8,15-й день, цисплатин — 70 мг/м² во 2-й день, рецикл — на 29-й день). Для консолидации достигнутого эффекта больным назначалась химиолучевая терапия. Дистанционная лучевая терапия проводилась на ускорителе фирмы «Philips» SL-20 или «Siemens» SL-75 методом дневного дробления дозы на область мочевого пузыря. Дневная доза подводилась дважды по 1 Гр, 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы 60—66 Гр. Размер поля — 8×10 или 10×10 см. Расстояние «источник — центр ротации» — 100 см. В первую и последнюю 5-дневку проведения лучевой терапии дважды внутривенно вводился цисплатин в дозе 100 мг/м², сенсibiliзирующий опухоль к действию ионизирующего излучения.

Другой вариант комбинированного лечения применялся у больных с опухолями > 5 см либо с мультифокальным поражением мочевого пузыря. Лечение состояло из ряда последовательных этапов (рис. 2).

Первоначально всем пациентам назначалось 3 курса системной ПХТ. Применялись схемы: гемзар/цисплатин и таксотер/цисплатин (таксотер — 75 мг/м² в 1-й день, цисплатин — 75 мг/м² в 1-й день, рецикл — на 22-й день). Цель неoadъювантной химиотерапии — уменьшение объема опухоли и воздействие на возможные микрометастазы, не определяемые лучевыми методами диагностики. Через 3—4 нед после

завершения химиотерапии больных госпитализировали для обследования и продолжения лечения. В случае полной регрессии (ПР) заболевания, проводилась дистанционная лучевая терапия с сочетанным введением цисплатина по той же методике, что и в предыдущей группе. Консервативное лечение также могло быть назначено больным, у которых по данным УЗИ, компьютерной томографии (КТ) и цистоскопии не визуализировались опухолевых образований, но биопсия из ложа опухоли выявляла микроочаги переходно-клеточного рака. Таким образом, микроскопическое наличие опухоли после неoadъювантной химиотерапии не являлось противопоказанием к проведению консервативного лечения. Решение о продолжении органосохраняющей терапии принималось совместно с пациентом, после обсуждения возможных вариантов лечения и прогноза. При наличии макроскопически определяемых остаточных образований больным рекомендовалось удаление мочевого пузыря.

Непосредственные результаты лечения оценивались через 3 и 6 мес после его окончания. Для определе-



Рис. 1. Схема комбинированного лечения (ТУР, 2 курса ПХТ, сочетанная химиолучевая терапия) инвазивного рака мочевого пузыря

Выраженность побочных эффектов в процессе органосохраняющей лечения оценивали по общим критериям токсичности, разработанным Национальным институтом рака США (Common Toxicity Criteria, version 2.0).

После окончания терапии больные оставались под наблюдением. Контрольные осмотры проводились через каждые 3 мес в течение первых 2 лет, через 6 мес на 3-м году и затем ежегодно. При наличии остаточной опухоли, рецидива или при прогрессировании болезни этот график изменяли в зависимости от клинической ситуации. Помимо оценки проявлений основного заболевания, во время контрольных осмотров анализировали поздние лучевые реакции. Побоч-



Рис. 2. Схема комбинированного лечения (3 курса ПХТ + сочетанная химиолучевая терапия) инвазивного рака мочевого пузыря.
Tax/Cis — таксотер/цисплатин, Gem/Cis — гемзар/цисплатин

ния объективной регрессии опухоли обязательным являлись пальцевое ректальное исследование, УЗИ, КТ малого таза, цистоскопия с биопсией. Все пациенты, у которых достигнута ПР опухоли через 3 мес после завершения органосохраняющей лечения, оставались под наблюдением. Выявление остаточной опухоли являлось показанием к продолжению лечения. В случае одиночного поверхностного резидуального образования больным выполнялась ТУР с последующей химиотерапией. Если имелась остаточная опухоль без четких границ с признаками инвазивного роста, пациентам предлагалась «спасительная» цистэктомия. Однако при наличии противопоказаний к операции или отказе от удаления мочевого пузыря больным назначалась системная химиотерапия.

ные реакции оценивали по шкале поздних лучевых осложнений, разработанной радиотерапевтической онкологической группой и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme).

Из 69 больных, включенных в исследование, органосохраняющее лечение проведено 64 (92,7%). В их число вошли все пациенты (n=31) 1-й группы, которым проведена комбинированная терапия — ТУР,

Таблица 2. Регрессия опухоли после неoadъювантной химиотерапии

Схема химиотерапии	Количество больных	ПР	ЧР	Стабилизация
Гемзар/Цисплатин	20	5	13	2
Таксотер/Цисплатин	18	6	12	—

Таблица 3. Результаты органосохраняющей терапии

Схема лечения	Количество больных	Результаты лечения, %			
		через 3 мес ПР	ЧР	через 6 мес ПР	ЧР
ТУР + 2 курса ПХТ + химиолучевая терапия	31	21	10	26	5
3 курса ПХТ + химиолучевая терапия	38 *	19	14	23	10

Примечание. Звездочка — 5 из этих больных выполнена радикальная цистэктомия.

2 курса ПХТ гемзар/цисплатин и химиолучевая терапия, а также 33 больных 2-й группы (n=38), в которой применялась комбинация — 3 курса ПХТ + химиолучевая терапия/цистэктомия. 5 больным — после неoadъювантного лечения выполнена радикальная цистэктомия. В табл. 2 представлены результаты 3 курсов системной ПХТ.

Органосохраняющее лечение проведено 11 больным с ПР и 23 пациентам — с частичной регрессией (ЧР) опухоли. Результаты органосохраняющей терапии, зарегистрированные через 3 и 6 мес после ее окончания, представлены в табл. 3.

Количество ПР через 6 мес после завершения лечения возросло, что, вероятно, связано с про-

витием острых лучевых реакций 3-й степени тяжести со стороны нижних мочевыводящих путей (дизурия, учащенное мочеиспускание). 46 (71,8%) больным в процессе лучевой терапии дважды вводился цисплатин в дозе 100мг/м². У 2 пациентов доза редуцирована на 50% в связи с хронической почечной недостаточностью. 16 (25%) пациентам радиосенсибилизация не проводилась, причинами этого были: единственная функционирующая почка (2 больных), печеночная токсичность на неoadъювантном этапе (1), выраженная сердечно-сосудистая патология (8), лучевая терапия по месту жительства (5).

Длительность наблюдения в группах больных составила в среднем 34 и 30,2 мес соответственно. Показатели 3-летней общей и скорректированной выживаемости в 1-й группе совпали и были равны 83,3%; во 2-й группе они составили 61,7 и 73,4%.

За время наблюдения ни у одного больного не произошло сморщивания мочевого пузыря. Лишь у 2 (3%) пациентов отмечены поздние лучевые циститы 2-й и 3-й степени тяжести.

Таблица 4. Побочные реакции комбинированного лечения

Токсичность (CTC, version 2.0)	Степень	ТУР + 2 курса ПХТ + химиолучевая терапия	3 курса ПХТ + химиолучевая терапия
Нейтропения	2—4-я	9 (29)	11 (29)
Тромбоцитопения	2—3-я	6 (19,4)	4 (10,5)
Дизурия	2—3-я	1 (3,2)	2 (6)
Учащенное мочеиспускание	2—3-я	1 (3,2)	—

Примечание. В скобках — процент больных.

должающейся гибелью опухолевых клеток после химиолучевой терапии, а также с проведением адъювантной терапии. У всех пациентов с ПР после неoadъювантной химиотерапии подтверждено отсутствие опухолевого роста после завершения химиолучевого лечения.

Следует отметить удовлетворительную переносимость органосохраняющего лечения. Клинически значимые побочные эффекты суммированы в табл. 4.

Все побочные реакции относительно легко устранялись соответствующим лечением или изменением плана комбинированной терапии.

Редукция доз химиопрепаратов в процессе неoadъювантного лечения потребовалась 24 (34,8%) больным. Дистанционная лучевая терапия доведена до радикальной дозы 60—66 Гр у 60 (93,7%) пациентов. У 4 (6,3%) больных облучение прекращено на СОД 22; 56; 58 и 58 Гр соответственно в связи с раз-

Мы оценивали также влияние местного распространения опухоли, гистологической дифференцировки опухолевых клеток, наличия пиелоектазии в связи с опухолью, степени регрессии заболевания на выживаемость больных после органосохраняющей терапии. С этой целью мы объединили обе группы пациентов и сформированы две новые группы. В 1-ю группу вошли больные, у которых опухоль ограничена стенкой мочевого пузыря (T_{2a}—T_{2b}), во 2-ю — с распространением опухоли за пределы органа (T_{3a}—T_{4a}). По данным однофакторного анализа, влияние на выживаемость имеют стадия (T) опухоли и степень ее регрессии после окончания органосохраняющего лечения (табл. 5).

Как показал статистический анализ, достоверными критериями (p < 0,05), влияющими на отдаленные результаты лечения, являются: стадии T_{2a}T_{2b}N₀M₀; ПР опухоли, зарегистрированная через 3 мес после органосохраняющей терапии. Также

Таблица 5. Влияние факторов прогноза на выживаемость

Критерий прогноза		3-летняя выживаемость, %	Однофакторный анализ (log-rank test)	Многофакторный анализ (Cox)
Стадия	T _{2a} —T _{2b}	90	p = 0,02	p = 0,037
	T _{3a} —T _{4a}	66		
Степень дифференцировки	G ₁	90	p = 0,921	p = 0,884
	G ₂	69		
	G ₃₋₄	84		
Функция почек:				
Сохранена		86	p = 0,067	p = 0,09
Нарушена		60		
Степень регрессии:				
ПР		100	p = 0,001	p = 0,001
ЧР		45		

выявлена тенденция ($p < 0,1$) к повышению выживаемости больных с сохраненной почечной функцией. Статистически значимого влияния степени дифференцировки опухолевых клеток на эффективность лечения не получено.

Эффективность органосохраняющей терапии, продемонстрированная в данном исследовании, в очередной раз подчеркивает правомочность такого подхода. Очевидно, что невозможно проводить прямые сравнения представленных результатов комбинированного лечения с выживаемостью больных после удаления мочевого пузыря. Однако полученные показатели 3-летней выживаемости вполне сопоставимы с эффективностью радикального лечения. Всегда есть пациенты, у которых невозможно сохранить мочевой пузырь и приходится выполнять радикальную цистэктомия. Но определенной группе больных с инвазивным раком мочевого пузыря уже сейчас можно проводить органосохраняющее лечение с положительным результатом.

Разработанное органосохраняющее лечение сопровождалось побочными реакциями, типичными для использованных схем химиотерапии (гемзар/цисплатин, таксотер/цисплатин) и сочетанного химиолучевого воздействия на область мочевого пузыря. Во всех случаях побочные эффекты контролировались своевременным назначением корректирующего лечения или изменением плана органосохраняющей терапии. Отклонения от схемы лечения касались редукции доз химиопрепаратов, прерывания лучевой терапии. За время проведения исследования не было ни одной смерти, связанной с токсичностью.

Количество поздних осложнений 2-й и 3-й степени тяжести со стороны мочевого пузыря составило 3%, что согласуется с данными литературы [3,6,9]. В зависимости от использованных схем органосохраняющей терапии авторы сообщают о развитии лучевых циститов в те же сроки у 0,02 — 25% пациентов. Не отмечено увеличения числа поздних осложнений

в связи с использованием новых схем неоадьювантной химиотерапии (гемзар/цисплатин, таксотер/цисплатин). Развитие поздних лучевых циститов в 1-й группе, по-видимому, связано с выполнением ТУР непосредственно перед проведением химиолучевой терапии. В этой ситуации облучение начинали на фоне воспалительных изменений в нижних мочевыводящих путях, которые были спровоцированы эндоскопическим вмешательством и наличием раневой поверхности после его выполнения.

Таким образом, предложенные варианты органосохраняющего лечения эффективны у определенной группы пациентов и позволяют обеспечить высокое качество жизни.

Несомненный интерес представляет изучение влияния различных факторов на исход лечения. W.Shipley и соавт. [10] впервые определили показания для органосохраняющей терапии еще в 1985 г. По их мнению, критериями отбора больных являются:

- стадия рака мочевого пузыря T_{2a}—T_{3a}N₀M₀;
- отсутствие нарушения почечной функции в связи с опухолью;
- возможность трансуретрального удаления экзофитной части новообразования;
- ПР опухоли после химиолучевой терапии.

Позже эти же авторы подтвердили, что прогностически благоприятными факторами являются стадия (Т) и ПР опухоли после химиолучевого воздействия. Наличие гидронефроза уменьшает вероятность достижения ПР после окончания лечения и, возможно, оказывает отрицательное влияние на выживаемость [11]. Другие исследователи [9] также подчеркивают значение местного распространения опухоли (Т) и наличия остаточной опухоли после ТУР, выполненной на первом этапе лечения. По их данным, успех последующей химиолучевой терапии и всего органосохраняющего лечения наиболее вероятен в случае максимального удаления новообразования во время эндоскопического вмешательства.

При использовании комбинации: неоадьювантная химиотерапия + химиолучевая терапия в качестве циторедуктивного этапа проводят химиотерапевтическое воздействие. Степень регрессии опухоли после неоадьювантного этапа служит дополнительным критерием отбора больных для продолжения консервативного лечения.

Результаты нашего исследования не противоречат данным литературы. Основываясь на собственном опыте, мы считаем, что органосохраняющее лечение показано больным раком мочевого пузыря $T_{2a}-T_{26}N_0M_0$ стадии, у которых имеется возможность эндоскопического удаления экзофитной части опухоли. Предпочтительнее проводить такое лечение пациентам с нормальной функцией почек. Если после неоадьювантной химиотерапии достигнута ПР, то у таких больных также можно сохранить мочевой пузырь.

Итак, можно заключить, что:

1. Органосохраняющее лечение с использованием ТУР, 2 курсов системной ПХТ гемзар/цисплатин и со-

четанной химиолучевой терапии позволяет добиться 3-хлетней скорректированной выживаемости 83,3%.

2. Комбинированное лечение, состоящее из 3 циклов неоадьювантной химиотерапии (гемзар/цисплатин, таксотер/цисплатин) и сочетанного химиолучевого воздействия, позволяет достичь 3-летней скорректированной выживаемости 73,4%.

3. Наиболее подходящими для органосохраняющей терапии являются пациенты с $T_{2a}-T_{26}N_0M_0$ стадией, с солитарными опухолями до 5 см. Предпочтительнее проводить такое лечение больным без нарушения функции почек.

4. Пациенты с ЧР опухоли имеют худший прогноз и выживаемость по сравнению с больными, у которых отмечена ПР в результате органосохраняющего лечения. 3-летняя скорректированная выживаемость у больных с ПР составляет 100%, а у пациентов с ЧР — 45%.

5. Сочетание хирургического и химиолучевого лечения как вариантов органосохраняющей тактики не увеличивает количество непосредственных побочных реакций. Поздние осложнения 2—3-й степени тяжести развиваются не более чем в 3% случаев.

Литература

1. Карякин О.Б. Комбинированное лечение местно-распространенного и распространенного рака мочевого пузыря. Дисс. доктора мед. наук. Обнинск. — 1996.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — М. — 2001.
3. Chen W.C. et al. Concurrent Cisplatin, 5-Fluorouracil, Leucovorin, and radiotherapy for invasive bladder cancer. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2003. — V.56 — N.3 — P.726—33.
4. Colvett K.T. et al. Opportunities with combined modality therapy for selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer. // J. Surg. Oncol. — 1996. — V.63 — N.3 — P.201—8.
5. Dunst J. et al. Organ sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10 year experience. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1994. — V.30. — P.261—66.
6. Henningsohn L. et al. Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer. // Radiotherapy and Oncology. — 2002. — N.62. — P.215—25.
7. McCaffrey J.A. et al. Combined-modality therapy for bladder cancer. // Oncology — 1997 — V.11(Suppl. 9). — P.18—26.
8. Roedel C. et al. Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 2002. — V.52. — N.5. — P.1303—1309.
9. Sauer R. et al. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — V.40. — N.1. — P.121—127.
10. Shipley W.U. et al. The selection of patients for treatment by full-dose irradiation. // Cancer. — 1985. — V.55. — N.9. — P.2278—84.
11. Shipley W.U. et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. // Urol. — 2002. — V.60. — P.62—68.

Новый метод формирования континентного гетеротопического резервуара после цистэктомии

С.А.Красный, О.Г.Суконко, С.Л.Поляков

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

Известно большое количество методов отведения мочи после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря, наиболее оптимальным из которых является формирование ортотопического кишечного резервуара с восстановлением естественного акта мочеиспускания [2].

Однако выполнение данной операции невозможно у больных с поражением мочеиспускательного канала [2]. Для этой категории пациентов предложена операция формирования гетеротопического континентного резервуара. Наиболее известной операцией подобного типа является методика

формирования резервуара Кокка (N.G.Kock), предложенная в 1972 г. [8]. Используется сегмент подвздошной кишки длиной 60—65 см, который условно делится на 4 участка: проксимальный участок 12 см для формирования клапана и стомы, два средних сегмента по 20—22 см, образующих U-образный резервуар, и дистальный участок для уретеоилеоанастомоза (рис.1). Оба колена U-образного резервуара рассекают по противобрыжечному краю и медиальные края разрезов сшивают между собой непрерывным швом нитью Vicryl 3/0. Вдоль проксимального конца рассекают брыжейку (демезентеризация) в 2 см от резервуара, длина разреза — 7 см. Формируют изоперистальтический инвагинат-клапан. С помощью сшивающего аппарата клапан фиксируют к задней стенке резервуара, после чего укрепляют отдельными серозомышечными швами с помощью специальной синтетической сетки и дополнительно прошивают аппаратом на 10 и 14 часах (рис. 2). Аналогичный клапан может быть сформирован в дистальном конце в области уретеоилеоанастомоза, чаще всего это необходимо при выраженных уретеогидронефрозах. При выполнении уретеоилеоанастомоза с дистальным концом сегмента используется методика Le Duc. Далее формируется стома в области пупка с проксимальным клапаном (рис.3). Данная методика позволяет избежать постоянного истечения мочи на кожу. Для эвакуации мочи из резервуара используется периодическая катетеризация каждые 4 ч.

Недостатками этой операции являются необходимость рассечения брыжейки на протяжении 7 см, использование синтетического материала и сшивающих аппаратов при формировании клапана, что может ухудшать питание кишки с последующим нарушением удерживающего механизма. Для формирования одного клапана используется сшивающий аппарат с тремя кассетами. Миграция металлических скрепок в просвет резервуара может приводить к образованию конкрементов, этому может способствовать и U-образная форма резервуара.

С целью уменьшения количества осложнений в отдаленном послеоперационном периоде и устранения необходимости использования сшивающих аппаратов и синтетического материала при формировании клапана в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова в 2002 г. была разработана оригинальная методика формирования континентного гетеротопического резервуара.

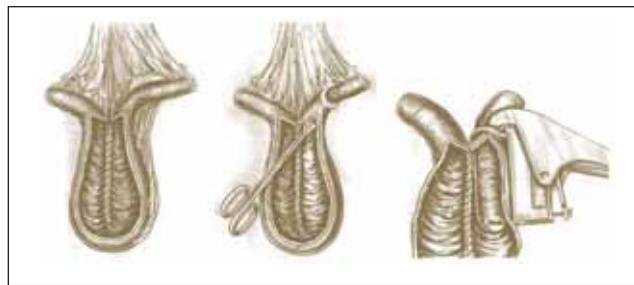


Рис. 1. Формирование резервуара и клапана по N.G.Kock

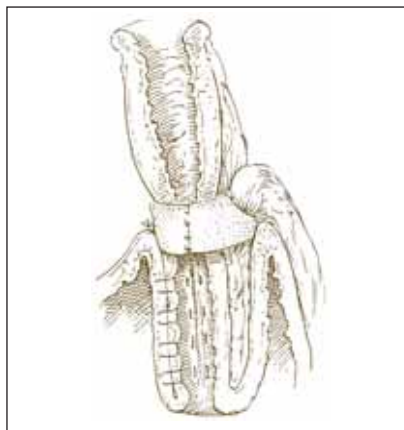


Рис. 2. Клапан в поперечном разрезе

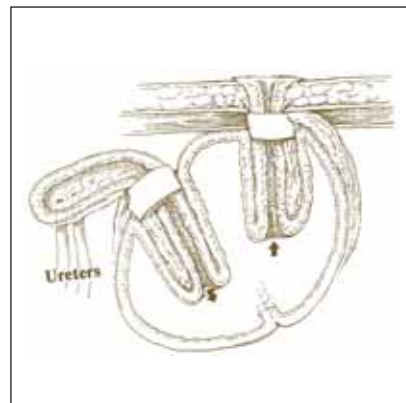


Рис. 3. Окончательный вид резервуара

Техника операции

Хирургический доступ: срединная лапаротомия с окаймлением пупочного кольца, отступая от последнего 3 см (рис. 4). На первом этапе проводится радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией, при поражении мочеиспускательного канала — уретрэктомия.

Для формирования резервуара используется изолированный сегмент подвздошной кишки 60—65 см (рис.5). Во избежании последующих серьезных нарушений пищеварения и обмена веществ сохраняется терминальный отдел тонкой кишки (20—25 см). Отступя 20—25 см от илеоцекального угла рассекается брыжейка тонкой кишки на протяжении 10—15 см с сохранением A. ileocolica. Проксимальный разрез брыжейки — более короткий (5—8 см), чтобы оставить интактными минимум 2 сосудистые аркады, питающие изолированный сегмент кишки. С целью облегчения обнаружения кишечных сосудов используется проходящий боковой свет.

По линии разрезов брыжейки между мягкими кишечными жомками или с использованием сшивающих аппаратов рассекается тонкая кишка. Непрерывность кишечника восстанавливается наложением тонко-тонкокишечного анастомоза по типу «конец в конец», для чего используется одно- или двухрядный шов нитями Vicryl или Polysorb 3/0 или 4/0,

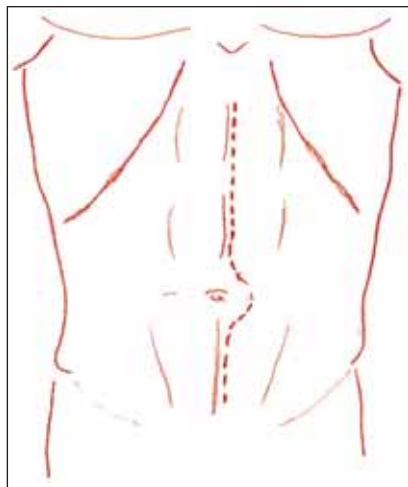


Рис. 4. Операционный доступ

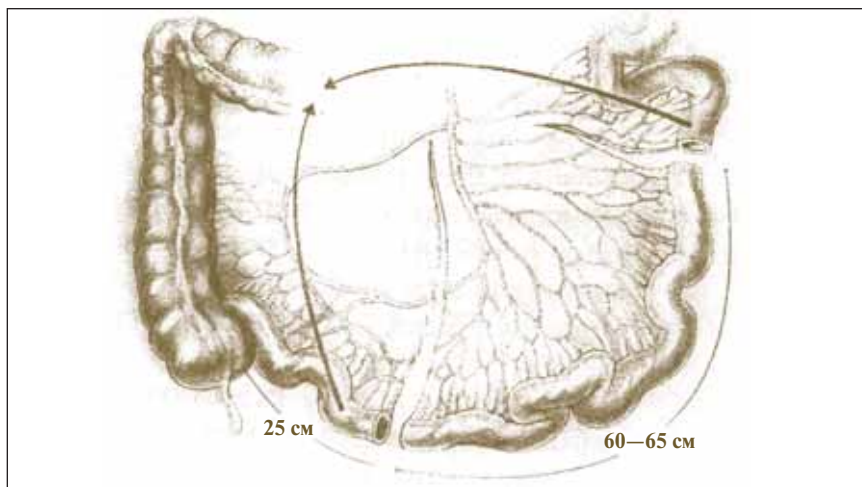


Рис. 5. Резекция кишки

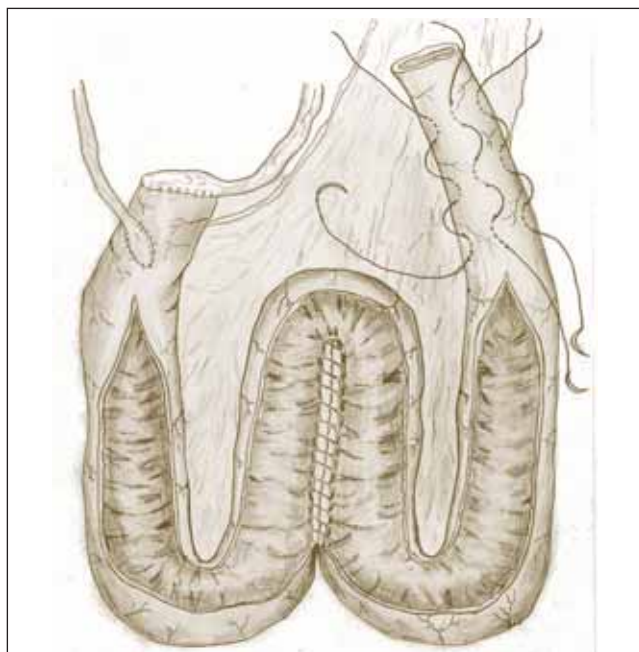


Рис. 6. Формирование W-образного резервуара и клапана

может применяться также аппаратный шов. Отверстие в брыжейке ушивается с обеих сторон. Изолированный участок тонкой кишки отмывается от содержимого, после чего выполняется операция формирования резервуара.

Формирование резервуара

Изолированный сегмент кишки на брыжейке рассекается вдоль по противобрыжечному краю (рис. 6), концевые отрезки (по 10 см длиной) оставляют неизменными. Рассеченный сегмент кишки укладывается в виде буквы W, прилежащие края разрезов сшивают между собой непрерывными обвивны-

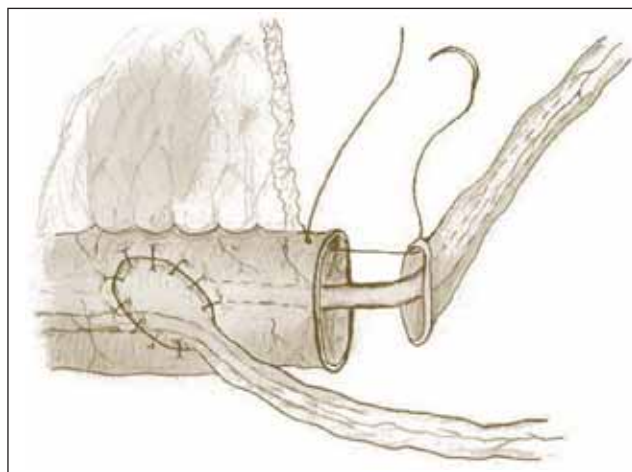


Рис. 7. Мочеточниковый анастомоз

ми швами с перехлестом нитью Vicryl или Polysorb 3/0. Затем ушивают переднюю стенку резервуара. Мочеточники анастомозируются с дистальным концом изолированной кишки, проксимальный конец используется для формирования клапана и стомы.

Левый мочеточник проводится на правую сторону забрюшинно ниже места отхождения A. mesenterica inferior перед аортой и нижней полую веной. Концевые отрезки мочеточников рассекаются вдоль на протяжении 1,5 см. В дистальном конце тонкокишечного сегмента по противобрыжечному краю парамедиально производится продольный разрез для правого мочеточника длиной 1,5 см (рис. 7). Края рассеченного правого мочеточника сшиваются с краями продольного разреза путем наложения непрерывного серозомышечного шва нитью Vicryl 4/0, при этом шов начинается от проксимального конца анастомоза, где захватывается только незначительное количество ткани для предотвра-

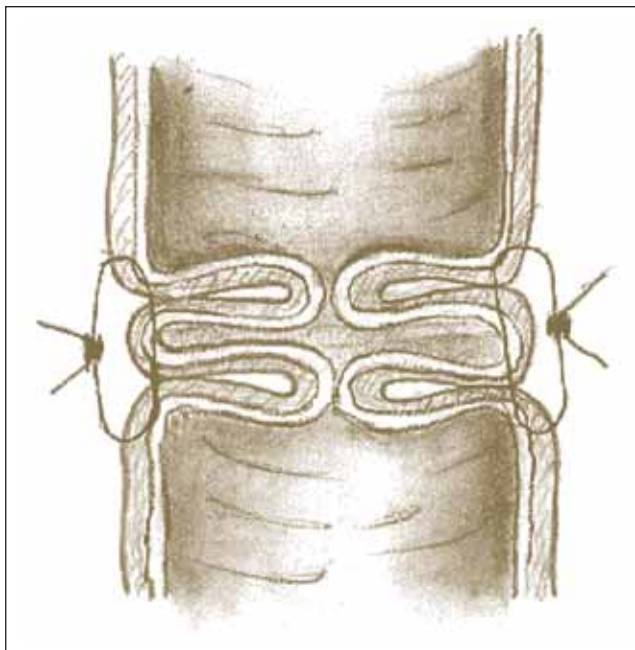


Рис. 8. Губовидный клапан (поперечный разрез)

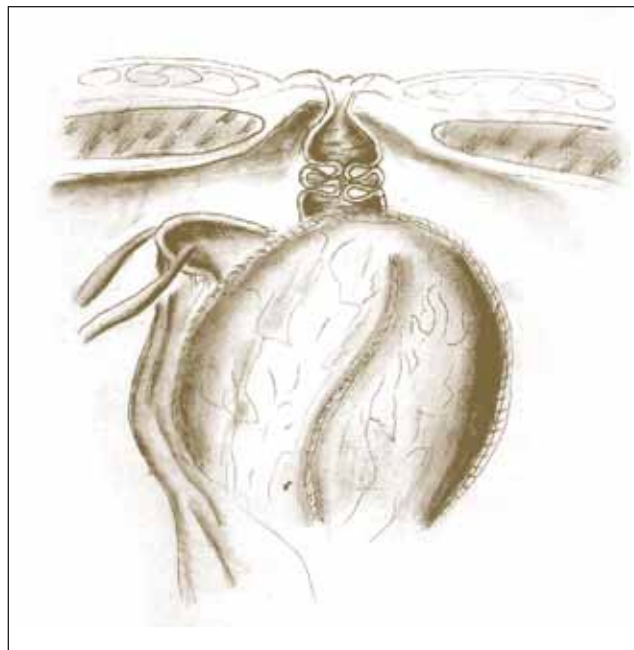


Рис. 9. Окончательный вид резервуара

шения сужения просвета мочеточника. Анастомоз между левым мочеточником и дистальным концом изолированного сегмента кишки накладывается по типу «конец в конец». Мочеточниковые катетеры вводятся до лоханок, фиксируются быстро рассасывающейся нитью и проводятся через тубулярный сегмент кишки по направлению к кишечному резервуару, а затем выводятся наружу через проксимальный отрезок кишки и стому.

Для формирования клапана в проксимальном отрезке кишки накладывается 6 одиночных серозо-

мышечных швов путем трех последовательных проколов стенки кишки с интервалом 1 см (см. рис. 6). После завязывания нитей образуется губовидный клапан (рис. 8). При достаточной длине проксимального участка кишки может быть сформировано последовательно два клапана с целью обеспечения большей надежности удерживающего механизма.

Далее формируется стома в области пупка со сформированным клапаном (рис. 9). Мочеточниковые катетеры, выведенные через стому, фиксируются к коже. После дренирования брюшной полости и полости

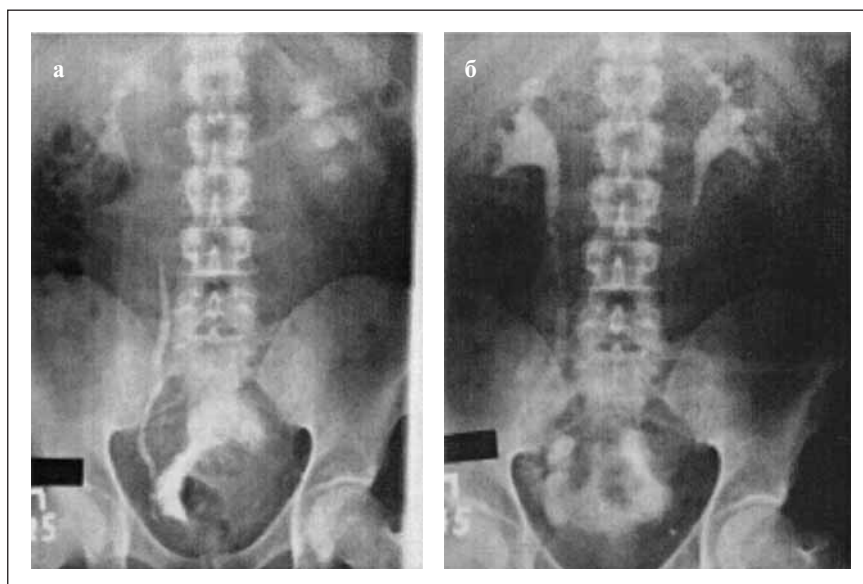


Рис. 10. Экскреторная урограмма, выполненная у больного Д., 32 лет, до (а) и через 3 нед после (б) операции



Рис. 11. Модифицированная илеоцестопластика по R. Hautmann [1]

малого таза рану ушивают. Через стому в резервуар устанавливается дренаж, который промывается с эвакуацией всего содержимого каждые 4 ч на протяжении 5 дней после операции. Мочеточниковые катетеры удаляются на 13—14-е сутки. На 20-й день из резервуара удаляется постоянный дренаж и резервуар катетеризируется с промыванием каждые 2 ч днем и каждые 3 ч ночью в течение 2—3 сут, а затем каждые 4 ч.

Предложенный метод операции иллюстрируется следующим наблюдением.

Больной Д., 32 лет, находился на лечении в онкоурологическом отделении НИИО и МР с 18.05.2002 г. Обратился с жалобами на умеренную примесь крови в моче, частое и болезненное мочеиспускание. При обследовании установлен диагноз: рак мочевого пузыря $T_{4am}N_0M_0G_3$. Стадия III. При УЗИ, рентгенологическом и эндоскопическом исследовании выявлено, что весь мочевой пузырь поражен опухолями до 6 см в диаметре, врастающими в предстательную железу и поражающими уретру. 4.06 произведена операция: диагностическая трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, при которой удалена основная масса опухолей из-за невозможности их радикального удаления. Гистологическое заключение от 12.06: низкодифференцированный переходо-клеточный рак с инвазией мышечного слоя. Больному проведено два курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме M-VAC (метотрексат, адриамицин, винбластин, цисплатина). На фоне ПХТ отмечено дальнейшее прогрессирование опухоли. 15.10 проведена операция: радикальная цистэктомия, резекция уретры с формированием континентного гетеротопического резервуара по описанной выше методике, гастростомия. Гистологическое заключение от 21.10: высокодифференцированный переходо-клеточный рак, врастающий в мышечный слой стенки мочевого пузыря. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гастростома удалена на 10-е сутки, мочеточниковые катетеры на — 13-й и 14-й дни. На 21-й день выполнены резервуарограмма и внутривенная урография — выхода контрастного вещества за пределы мочевых путей нет; на урограмме — выраженная положительная динамика со стороны верхних мочевых путей (рис. 10, а, б). Катетер из резервуара удален. При катетеризации резервуара катетер свободно проходит через клапан, промежуток между катетеризациями — 3 ч. Больной наблюдается 28 мес: метастазов и рецидивов опухоли не выявлено, удерживающая функция резервуара и качество жизни удовлетворительные.

По описанной выше методике выполнено 3 операции. Все пациенты — мужчины 32, 54 и 65 лет. У всех больных отмечено субтотальное поражение мочевого пузыря низкодифференцированными инвазивными опухолями с распространением на простату и мочеиспускательный канал ($T_{4am}N_0M_0G_3$, стадия III), по поводу чего выполнялись радикальная цистэктомия, уретрэктомия с формированием континентного гетеротопического резервуара. Продолжительность операции — 4,5—5,5 ч. Осложнений в ходе операции и в ближайшем послеоперационном

периоде не отмечено. Больные наблюдаются от 24 до 28 мес: метастазов и рецидивов опухоли нет, удерживающая функция резервуара и качество жизни удовлетворительные, поздних осложнений не отмечено.

По нашему мнению, использование предлагаемой методики позволяет уменьшить количество осложнений в отдаленном послеоперационном периоде за счет шаровидной формы резервуара, оригинальной методики формирования удерживающего клапана и мочеточникового анастомоза, а также устранить необходимость использования сшивающих аппаратов и синтетического материала при формировании клапана.

Разработано большое количество методов деривации мочи для обеспечения удовлетворительного качества жизни после удаления мочевого пузыря. Конduit из подвздошной кишки был впервые предложен Е.М. Bricker в 1950 г. [3], и этот метод оставался предпочтительным длительное время [12].

Начиная с 50-х годов прошлого века, реконструктивная хирургия нижних мочевых путей после цистэктомии развивалась по трем направлениям: неконтинентная кожная форма отведения мочи (конduit из подвздошной или толстой кишки); континентная кожная форма отведения мочи (резервуар для мочи вне малого таза с выведением мочи на кожу передней брюшной стенки с использованием механизма, препятствующего самопроизвольному истечению мочи — континентный гетеротопический резервуар); и, наконец, ортотопическая форма отведения мочи (резервуар для мочи создается в тазу и анастомозируется с уретрой — искусственный мочевой пузырь).

В течение последнего десятилетия операция Брикера стала менее популярной, сегодня чаще используют ортотопическую реконструкцию мочевого пузыря [6, 14, 15], которая прошла путь от экспериментальной процедуры до стандартной операции в крупных медицинских центрах и стала предпочтительным методом отведения мочи как у мужчин, так и у женщин [5]. Использование подвздошной кишки для замещения мочевого пузыря получило всеобщее признание [11]. Совершенствование хирургической техники привело к тому, что даже у пациентов со значительной сопутствующей патологией вполне осуществима радикальная цистэктомия с илеоцистопластикой [13]. В настоящее время стало важным выбрать именно тот метод, который обеспечит достаточную радикальность операции, позволит выполнить ее с наименьшим числом как ближайших, так и отдаленных осложнений и обеспечит наилучшее качество жизни больного после операции [4].

Возможное влияние ортотопического отведения мочи на качество выполнения цистэктомии и скорректированную выживаемость изучалось

О.Yossepowitch и соавт. [18]. Не получено статистических различий в выживаемости больных с кишечным «мочевым пузырем» и подвздошным кондуитом. Частота местных рецидивов составила 11%, рецидивы в уретре выявлены только у 2% больных с кишечными резервуарами. Сделан вывод, что создание ортотопического резервуара для мочи не ухудшает качество цистэктомии и не затрудняет лечение местных рецидивов и отдаленных метастазов в случае их возникновения.

При исследовании умерших от рака мочевого пузыря обнаружено, что рак *in situ* в мужской уретре встречается в 18—19% случаев. Большое число наблюдений показало, что рецидивы в уретре после цистэктомии возникают у 8—12% больных в сроки от 1 до 9 лет после цистэктомии [2].

Ряд авторов рекомендуют проводить всем больным профилактическую уретрэктомию одновременно с цистэктомией, однако в большинстве случаев это нерационально. Показания к одномоментной цистуретрэктомии: распространение опухоли на простатическую часть мочеиспускательного канала, очевидная синхронная опухоль уретры. Пациенты, которым выполнена уретрэктомия, являются кандидатами на формирование континентного гетеротопического резервуара.

Во всех остальных случаях, особенно при наличии мультифокального рака *in situ*, рекомендуются регулярное цитологическое исследование смывов из мочеиспускательного канала каждые 6—12 мес. Положительный результат цитологического исследования определяет прямое показание к отсроченной уретрэктомии.

При соблюдении соответствующих показаний рецидивы в уретре после илеоцистопластики развиваются достаточно редко — менее чем в 5% случаев. Риск рецидива в уретре имеют больные с множественными опухолями мочевого пузыря, сопутствующей карциномой *in situ* а также с распространением опухоли на простатическую уретру и особенно в строму предстательной железы. Ранее рост опухоли в простатической уретре служил абсолютным противопоказанием для использования последней для отведения мочи. Однако в ряде исследований [10, 17] было показано, что только инвазия опухоли в протоки или паренхиму предстательной железы связана с развитием рецидива в оставшейся уретре. Это упростило решение вопроса о возможности выполнения илеоцистопластики у того или иного больного [16]. Интраоперационное экспресс-гистологическое исследование края отсечения уретры с апикальной частью простаты оказалось вполне достаточным для формирования показаний к уретрэктомии и выбора метода отведения мочи. Мы придерживаемся подобной

тактики с выполнением интраоперационного экспресс-гистологического исследования. Из 100 операций ортотопической реконструкции, проведенных в нашем отделении в 1999—2004 гг., рецидив в уретре через 11 мес после илеоцистопластики выявлен у 1 больного, которому выполнена эндоскопическая операция с последующей внутрипросветной брахитерапией. Больной наблюдается 2 года без рецидива и отдаленных метастазов.

В связи с этим сегодня крайне важно разработать такой универсальный способ кишечной пластики, который позволял бы в ходе операции в зависимости от данных интраоперационного экспресс-гистологического исследования легко переходить от ортотопического отведения мочи к гетеротопическому. Предложенный способ формирования континентного гетеротопического резервуара вполне отвечает этому требованию. Он удачно сочетается с модифицированной илеоцистопластикой по R. Hautmann (рис. 11) [1]. Переход от одного вида операции к другому может потребоваться и при возникновении проблем с наложением анастомоза между уретрой и уже сформированным резервуаром (например, выраженное натяжение вследствие короткой брыжейки тонкой кишки). Возможность возникновения подобных ситуаций следует учитывать, а использование взаимозаменяемых методик позволяет избежать затруднений в ходе операции и серьезных осложнений.

Еще один важный вопрос — регионарное метастазирование. Несмотря на рутинное выполнение тазовой лимфаденэктомии при радикальной цистэктомии, обоснованность выполнения илеоцистопластики при наличии метастазов в тазовые лимфатические узлы остается предметом споров. С одной стороны, в недавних исследованиях показано терапевтическое значение тщательной тазовой лимфодиссекции при раке мочевого пузыря. Продemonстрировано увеличение выживаемости при тщательном удалении лимфатических узлов. Такой подход привел к повышению 5-летней скорректированной выживаемости до 46% у пациентов с регионарными метастазами [9]. Частота местных рецидивов после радикальной цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря достигает 11—12% [7, 9], однако, как оказалось, только половина этих больных испытывает проблемы с ортотопическим резервуаром в течение последних 6 мес жизни. Продолжительность жизни после развития местного рецидива весьма мала, но большинство пациентов могут рассчитывать на нормальную функцию кишечного «мочевыводящего пузыря». Что касается формирования гетеротопического резервуара у больных с регионарными и даже отдаленными метастазами, то, по на-

шему мнению, наличие метастазов не влияет на функцию резервуара и не должно служить ограничением для выполнения данной операции. Единственной особенностью лечения у этих больных является необходимость установки постоянного катетера в резервуар на все время проведения химиотерапии для исключения обратного всасывания препаратов, что в свою очередь может

привести к передозировке и значительному увеличению токсичности.

Таким образом, новую операцию формирования гетеротопического континентного резервуара можно рекомендовать для отведения мочи после цистэктомии у пациентов, которым противопоказано ортотопическая реконструкция мочевого пузыря.

Литература

1. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л., Волков А.Н., Ролевич А.И., Мохорт А.А. Илеоцистопластика после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря. // *Здравоохранение*. — 2004. — № 5. — С.37—42.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — Москва. — «Вердана», 2001. — 243 с.
3. Bricker E.M. Bladder substitution after pelvic exenteration. // *Surg. Clin. North Am.* — 1950. — Vol.30. — P.1511—1521.
4. Hautmann R.E. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. // *J. Urol.* — 2003. — Vol.169. — P. 834—842.
5. Hautmann R.E. 15 years experience with the ileal neobladder. What have we learned? // *Urologe A.* — 2001. — Vol.40. — P. 360—367.
6. Hautmann R.E., De Petroni R., Gottfried H.W. et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. // *J. Urol.* — 1999. — Vol.161. — P.422—427.
7. Hautmann R.E., Simon J. Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: patterns of failure and impact on function in men. // *J. Urol.* — 1999. — Vol.162. — P.1963—1966.
8. Kock N.G., Nilson A.E., Nilsson L.O. et al. Urinary diversion via continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients. // *J. of Urology.* — 1982. Vol.128. — P. 469—475.
9. Lebre T., Herve J.M., Yonneau L. et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? // *Eur. Urol.* — 2002. — Vol.42. — P. 344—349.
10. Levinson A.K., Johnson D.E., Wishnow K.I. Indications for urethrectomy in era of continent urinary diversion. // *J. Urol.* — 1990. — Vol.144. — P. 73—75.
11. Madersbacher S., Studer U.E. Contemporary cystectomy and urinary diversion. // *World J. Urol.* — 2002. — Vol.20. — P.151—157.
12. Montie J.E. Ileal conduit diversion after radical cystectomy. // *Urology.* — 1997. — Vol. 49. — P. 659—662.
13. Parekh D.J., Clark T., O'Connor J. et al. Orthotopic neobladder following radical cystectomy in patients with high perioperative risk and co-morbid medical conditions. // *J. Urol.* — 2002. — Vol.168. — P. 2454—2456.
14. Stein J.P., Skinner D.G. Application of the T-mechanism to an orthotopic (T-pouch) neobladder: a new era of urinary diversion. // *World J. Urol.* — 2000. — Vol.18. — P.315—323.
15. Studer U.E., Zingg E.J. Ileal orthotopic bladder substitutes. What we have learned from 12 years' experience with 200 patients. // *Urol. Clin. North Am.* — 1997. — Vol. 24. — P.781—793.
16. Van Poppel H., Sorelloose T. Radical cystectomy with or without urethrectomy? // *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* — 2003. — Vol.47. — P.141—145.
17. Wood D.P., Montie J.E., Pontes J.E., Vanderberg Medendorp S., Levin H.S. Transitional cell carcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer. // *J. Urol.* — 1989. — Vol.141. — P. 346—349.
18. Yossepowitch O., Dalbagni G., Golijanin D. et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. // *J. Urol.* — 2003. — Vol.169. — P.177—181.

Континентная энтероцистопластика при раке мочевого пузыря: роль социальных факторов и выбор больного

Д.Т.Гоцадзе, В.Т.Чакветадзе, Э.В.Данелия

Отделение урологии Онкологического научного центра Грузии

Тяжелые функциональные последствия цистэктомии закрепили за ней репутацию калечащей операции. Послеоперационная смертность достигала 20%, треть оперированных погибали от почечных осложнений, и лишь у половины больных выживаемость достигла 5 лет, при этом они оставались тяжелыми инвалидами. Радикальную цистэктомию называли «золотым стандартом» лечения инфильтративного рака мочевого пузыря, но длительное время это положение носило декларативный характер, а количество выполненных операций не соответствовало числу больных, нуждающихся в ней. Современные методы энтероцисто-

пластики коренным образом изменили отношение к радикальной цистэктомии и способствовали ее популяризации.

Решена ли проблема реабилитации больных, нуждающихся в цистэктомии? Различные клиники пропагандируют один метод цистопластики без учета мотивации к ней и контингента оперируемых больных. Центральной темой для дискуссии остается проблема инконтиненции. Отсутствие совершенной классификации позволяет достаточно вольно интерпретировать функциональные результаты операции, что затрудняет объективную оценку различных вариантов континент-

ного отведения мочи. Более того, отсутствуют работы, посвященные изучению качества жизни больных после операции в зависимости от социальных условий. Поэтому мнение больных зачастую не совпадает с врачебной оценкой результатов континенции.

С 1987 по 2005 г. в отделении урологии ОНЦ Грузии по поводу злокачественных новообразований малого таза произведено 314 радикальных операций с использованием различных методов континентной энтероцистопластики. Все операции выполнены одной бригадой хирургов. С 1987 по 1991 г. использовалась методика континентного отведения мочи на кожу (38 больных) с формированием абдоминального резервуара из тубулярного сегмента правого фланга ободочной кишки. Результаты этих операций описаны нами ранее и из настоящего анализа исключены [1]. В 1991 — 2000 гг. в клиническую практику стала внедряться методика формирования резервуара низкого давления как для наружного, так и внутреннего отведения мочи. С учетом показаний к различным методам деривации мочи врач предлагал, а больной выбирал вариант энтероцистопластики. Из оставшихся 276 больных радикальная цистэктомия произведена 209 (182 мужчины и 27 женщин). Возраст пациентов варьировал от 33 до 75 лет (средний возраст — 56,2 года). В этой группе континентное отведение мочи на кожу выполнено 43 больным, анальная деривация — 16 и субституция мочевого пузыря — 150. 67 пациентам проведена экзентерация органов таза из-за вторичного опухолевого поражения мочевого пузыря. Среди них был 21 мужчина и 46 женщин в возрасте от 17 до 68 лет (средний возраст — 46,4 года). Отведение мочи на кожу выполнено 9 мужчинам и 20 женщинам, на анус — 11 женщинам, через уретру — 12 мужчинам и 15 женщинам.

Методика формирования абдоминальных резервуаров при континентном отведении мочи на кожу с формированием двух видов клапанных механизмов описана нами ранее [2]. Ректосигмоидный мочевой пузырь формировался по методике Mainz pouch 2. При выполнении стандартной радикальной цистэктомии осуществлялась цистопластика по методике Studer с формированием анастомоза между уретрой и резервуаром. Модифицированная цистэктомия (в 87 случаях — при раке мочевого пузыря и в 18 — при экзентерации) подразумевала сохранение простаты или ее капсулы и семенных пузырьков. До 2001 г. модифицированная цистэктомия носила эпизодический характер и производилась больным после экзентерации по поводу вторичного поражения мочевого пузыря или молодым пациентам, настаивающим на сохра-

нении половой функции при раке мочевого пузыря (13 больных). С 2001 г. эта операция выполняется всем больным без опухолевого поражения анатомических структур, окружающих шейку мочевого пузыря. У этого контингента больных окончательная распространенность опухоли устанавливалась интраоперационно на основании срочного гистологического исследования. При раке мочевого пузыря выполнены следующие виды модифицированной цистэктомии: с сохранением капсулы простаты (у 11 больных), капсулы и семенных пузырьков (у 53), простаты и семенных пузырьков (у 23). У этой группы больных анастомоз формировался между капсулой простаты и резервуаром. При формировании мочеточниково-резервуарного соустья использовались антирефлюксная (95 пациентов) и прямая (181) методики пересадки.

Смерть больного в течение 30 дней в стационаре считалась послеоперационной.

Согласно рекомендациям Международного комитета по континенции (ICS) и с помощью индивидуального опросника, включающего 3 градации, оценивали результат операции: хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный. Результаты изучены у всех пришедших на контрольное исследование больных. Опрос проводил лечащий врач. Больные самостоятельно оценивали результат континенции. Состояние верхних мочевых путей изучалось до и в разные сроки после операции на основании данных УЗИ и при показаниях — урографии. Контрольное обследование онкологических больных было рутинным и рекомендовалось через 3, 6 и 9 мес в первые 2 года и далее — 1 раз в год.

По статистике более 80% больных, впервые обратившихся в поликлинику ОНЦ Грузии, имеют распространенные ($> T_{2a}$) стадии заболевания. При этом лишь каждый 5-й пациент информирован об истинном характере заболевания. В среднем 10—15% больных не подлежат радикальному лечению из-за метастазов и еще столько же — из-за неудовлетворительного соматического статуса. Только 30% больных госпитализируют для цистэктомии и цистопластики.

Общая послеоперационная смертность достигала 5,4% (15 из 276 больных). После континентного отведения мочи на кожу эти показатели составили 6,9%, после анальной деривации — 0%, после ортотопической цистопластики — 5,6%. При радикальной цистэктомии показатели смертности были следующие: 4,7; 0 и 5,3% соответственно. Общая смертность в этой группе составляла 4,8% (до 2001 г. — 6,7%, а затем — 2,1%). Причиной смерти послужили: у 4 больных перитонит (всем проведены повторные операции), у 2 — тромбоэмболия легочной артерии, у 2 — острая сердечная недостаточность,

у 1 — сепсис, у 1 — профузное кровотечение из резервуара, развившееся на 27-й день после операции. Умершие больные из дальнейшего анализа исключены.

Изучены осложнения у больных, подвергшихся цистэктомии. Ранние послеоперационные осложнения, связанные с формированием резервуара, диагностированы у 59 (29,6%) из 199 больных. По поводу осложнений произведено 7 повторных операций — ревизия и дренирование брюшной полости по поводу затека мочи (у 6 — несостоятельность уретерорезервуарного и уретероилеального анастомоза и у 1 — реимплантация мочеточника в резервуар). Миниинвазивные операции выполнены у 9 пациентов: у 7 — чрезкожное дренирование мочевого затека по поводу несостоятельности мочеточниково-илеального анастомоза, у 1 — ушивание влаглищного резервуарного свища, у 1 — двусторонняя пункционная нефростомия. У 46 (23,1%) из 199 больных диагностированы не связанные с формированием резервуара осложнения. Повторные операции выполнены 18 (39,1%) из 46 пациентов: у 7 — кишечная непроходимость, у 8 — эвентерация, у 1 — несостоятельность кишечного анастомоза, у 1 — перитонит, у 1 — открытое дренирование лимфокисты. У 4 больных осуществлено пункционное дренирование лимфокисты. Таким образом, в раннем послеоперационном периоде осложнения диагностированы у 105 (52,7%) из 199 больных. По поводу осложнений выполнено 25 открытых и 13 миниинвазивных операций. Другие осложнения скорректированы консервативно. Повторные госпитализации по поводу поздних осложнений оказались необходимыми у 25 больных: у 2 была спаечная непроходимость (релапаротомия синехиолизис), у 1 — гнойный перитонит на фоне разрыва межкишечного абсцесса (релапаротомия дренирование), у 2 — резервуаровлагалищный свищ (релапаротомия, оментопластика свища — у 1 и формирование кондуита на кожу — у 1), у 4 — стриктура уретерорезервуарного анастомоза (трансуретральное рассечение), у 2 — стриктура уретероилеального анастомоза (реимплантация мочеточников — у 1, нефрэктомия — у 1), у 8 — камни резервуара (резервуаротомия — у 3 и эндоскопическая литотрипсия — у 5), у 2 — гиперхлоремический ацидоз, у 4 — острый рефлюкс-пиелонефрит на фоне хронической задержки мочи (антибиотикотерапия и постоянная катетеризация резервуара), у 1 — девагинация клапана при отведении мочи на кожу (релапаротомия, стабилизация инвагинационного клапана).

Результаты континенции оценены у 231 (88,5%) из 261 больного. При использовании ICS-метода оценки результатов операции установлено, что безупречная или полная дневная континенция

достигнута у 162 (70,1%) больных. При этом оптимальные показатели дневной континенции выявлены при анальной деривации мочи и после модифицированной цистэктомии с сохранением естественного мочеиспускания (100%). При сравнении результатов операции в группе с отведением мочи на кожу более эффективным представляется неинвагинационное клапанное приспособление. Таким образом, дневная континенция достигнута у 95,6% оперированных. Наихудшие показатели были при отведении мочи на кожу и после стандартной радикальной цистэктомии с восстановлением естественного мочеиспускания, особенно это касается ночного удержания мочи. Лишь у 39 (16,9%) больных отмечено полное ночное удержание мочи. Еще 174 (75,3%) пациента вынуждены прибегать к различным дополнительным ухищрениям для достижения желаемого эффекта. Оптимальными следует считать результаты анальной деривации и субституции мочевого пузыря после модифицированной цистэктомии. Лишь треть больных считают результаты операции хорошими. Остальные недовольны последствиями энтероцистопластики и расценивают результаты как удовлетворительные и плохие.

В Европейских странах 80—90% больных имеют поверхностные формы роста опухоли. У большинства наших пациентов к моменту обращения за медицинской помощью диагностируются местнораспространенные или инфильтративные формы рака мочевого пузыря. Поэтому в нашей стране радикальная цистэктомия является наиболее распространенным методом лечения. Однако оперативному лечению подвергается лишь каждый 6—7-й больной. Половину стоимости операции и все расходы, связанные с развитием осложнений, берут на себя пациенты или их родственники. Поэтому ведущей причиной отказа от операции является ее стоимость. Для тех же, кто может оплатить операцию, не менее серьезную проблему представляет вредная традиция утаивания от пациента истинного диагноза. В этих случаях, единственным условием, при котором больной соглашается на операцию, является сохранение дооперационного функционального статуса. Беседы об альтернативных методах деривации мочи не находят понимания у больных и в случае невозможности удовлетворения их требований они большей частью отказываются от лечения. Таким образом, у нас ведущей причиной отказа от радикальной операции являются социально-экономические причины [3, 5, 6—8].

Особую группу представляют пациенты, информированные о своем заболевании и согласные на радикальную операцию. Определяющее влияние на выбор метода энтероцистопластики в этом случае оказывают бытовые (ограничение активности, от-

существование возможности осуществлять регулярные гигиенические процедуры) и/или материальные (соблюдение диеты, приобретение алкилирующих препаратов, гигиенических средств, катетеров и др.) факторы. Неудивительно, что большинство больных настаивают на сохранении мочеиспускания через уретру. Поэтому, несмотря на принятые стандарты, мы лишены возможности тщательного отбора больных для операции и в некоторых случаях вынуждены расширять показания к ортотопической цистопластике.

С 2001 г. всех больных, нуждающихся в цистэктомии, мы рассматриваем как кандидатов на восстановление самостоятельного мочеиспускания. Значение факторов риска прогрессирования опухоли по уретре оказалось необоснованно завышенным, и мы, как и другие авторы, отказались от тактики профилактического удаления мочеиспускательного канала. Лишь наличие опухоли по линии пересечения, которое окончательно можно подтвердить срочным гистологическим исследованием, является основанием для отказа от сохранения естественного мочеиспускания [3, 8]. Более того, в последнее время мы распространили это правило на окружающие шейку мочевого пузыря анатомические структуры (семенные пузырьки и заднюю поверхность капсулы простаты), ответственные за сохранение акта мочеиспускания и потенции. В последние 5 лет лишь у 8 (7,6%) из 104 мужчин, больных раком мочевого пузыря, не удалось выполнить ортотопическую цистопластику. Благодаря расширению показаний к сохранению уретры за этот период в 2 раза увеличилось количество радикальных операций — 106 против 44, выполненных до 2001 г. Наши данные подтверждают мнение других авторов [3, 8] о необходимости прагматичного подхода к сохранению уретры, что позволяет, без ущерба для радикализма операции у 90—95% мужчин осуществить ортотопическую цистопластику.

Послеоперационная летальность существенно снизилась и в последнее время не превышает 3%. В раннем послеоперационном периоде у половины больных диагностированы осложнения, из-за которых каждому 4-му пациенту проведены повторные открытые операции. Показатели смертности и частота осложнений превосходят таковые в ведущих западных клиниках [4—6, 9]. Много становится ясным, если учесть, что мы не осуществляли специального отбора пациентов и в большинстве случаев радикальное вмешательство с одномоментным континентным отведением мочи произведено по настоятельному требованию самого больного, несмотря на высокий риск операции. По той же причине сравнительный анализ осложнений в зависимости от различных методов дерива-

ции на нашем материале не является объективным, хотя оптимальным представляется формирование ректосигмоидного мочевого пузыря. Мы подтверждаем тенденцию к уменьшению частоты осложнений по мере накопления опыта, внедрения в клинику современных анестезиологических и реанимационных пособий, а также оптимизации трансфузионной и инфузионной терапии. Причина повторных госпитализаций — отсутствие квалифицированной амбулаторной и патронажной службы, беспечность больных и частое нарушение рекомендаций по уходу за резервуаром. Поэтому при выборе варианта деривации мочи необходимо учитывать культурный уровень, организованность и условия жизни пациента, а также возможность оказания своевременной неотложной урологической помощи по месту жительства.

Больные и врачи по-разному оценивают функциональные последствия различных методов реконструкции. Для сравнения наших результатов с данными других авторов мы использовали рекомендуемую классификацию. Полное недержание мочи отмечено у 4,4% больных днем и у 7,8% — ночью. Наихудшие показатели выявлены у больных с отведением мочи на кожу. Наиболее эффективным для удержания мочи представляется неинвагинационное клапанное приспособление. Оптимальные результаты континенции отмечены при анальной деривации. Однако следует помнить о строгих показаниях к этому методу цистопластики и невозможности ее выполнения у пожилых больных. После стандартной цистэктомии и субституции мочевого пузыря у каждого 10-го пациента отмечается полное и у каждого 4-го — частичное недержание мочи. Поэтому восстановление пассажа мочи через уретру не означает сохранение акта мочеиспускания. Континенция достигнута только у 89,7% больных после стандартной цистэктомии, при этом 17,3% больных нуждались в дополнительных усилиях для удержания мочи. Врач обязан пояснить больному, что подразумевается под континенцией. Неудивительно, что пациенты не столь оптимистически оценивают результаты субституции. Особого внимания заслуживает модифицированная цистэктомия, позволяющая добиваться прогнозируемых и оптимальных показателей континенции. Как известно, функциональные результаты субституции зависят от опыта хирурга. При цистэктомии важно сохранить неповрежденными ветви тазового нервного сплетения. Подобная задача может быть успешно решена только в случае применения модифицированной, в том числе нервосберегающей, методики цистэктомии. При стандартной радикальной операции удастся получить лучшие результаты субституции мочевого пузыря у женщин.

Наши данные позволяют согласиться с мнением других авторов [4,5,8,9] о том, что нет необходимости использовать антриспектральную и антирефлюксную методику пересадки мочеточников благодаря низкому давлению в резервуаре (уменьшающему до минимума риск рефлюкса), приводящей петле тонкой кишки при субституции, имеющей антирефлюксное назначение. Важную роль в профилактике стриктуры мочеточников играет шовный материал. Оптимальным является применение дексона (4,0). При формировании ректосигмоидного мочевого пузыря мы по-прежнему используем антирефлюксную методику пересадки мочеточников.

Итак, традиция утаивания от больного истинного характера заболевания и социальная незащищенность — ведущие причины отказа от операции. Из-за материального неблагополучия

даже минимальные функциональные нарушения приводят к полной утрате трудоспособности и глубокой инвалидизации больного. Поэтому в наших условиях в отличие от развитых стран принципиальным моментом является достижение полной континенции. Наиболее востребованным методом цистопластики является субституция мочевого пузыря. Однако показатели континенции после стандартной цистэктомии нельзя считать удовлетворительными. Единственной возможностью улучшения результатов цистопластики следует считать уменьшение объема радикальной операции за счет сохранения анатомических структур, ответственных за функциональное выздоровление больного. Другие континентные методы деривации следует считать резервными, их применение в последнее время весьма ограничено.

Литература

1. Гоцадзе Д.Т. и соавт. Результаты деривации мочи в толстокишечный резервуар. // Урология и нефрология. — 1993. — №6. — С. 28–30.
2. Гоцадзе Д.Т. Алханишвили К.Б. Отдаленные результаты континентного отведения мочи на кожу. // Урология. — 2003. — №4. — С. 18–22.
3. Colombo R., Bertini R., Salonia A. et al. Overall clinical outcome after nerve and seminal sparing cystectomy. // J. of Urology. — 2004. — Vol.171. — P. 1819–1822.
4. Farnham and Michael S. Cookson Surgical complications of urinary diversion. // World J. of Urology. — 2004. Aug. 5 Flohr P., Hefty R., Paiss T. and Hautmann R. The ileal neobladder-updater experience with 306 patients. // World J. Urol. — 1996. — 14:22.
6. Girgin C., Sezer A., Ozer K., Tarhan H., Bolukbasi A., Gurel G. Comparison of three types of continent urinary diversions in a single center. // Scientific World Journal. — 2004. — Jun 07;4 Suppl. 1:135–5. 41.
7. Mansson W., Davidsson T., Konyves J., Liedberg F., Mansson A., Wullt B. Continent urinary tract reconstruction — the Lund experience. // BJU Int. — 2003. — Aug. — 92(3):271–6.
8. Muto G. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty-long follow up results. // J. of Urology. — 2004. — Vol. 172. — P.76–80.
9. Rowland R.G. Complications of continent cutaneous reservoirs and neobladders-series using contemporary techniques. AUA Update Series. — 1995. — Vol. XIV, lesson 25. — P. 202.

Совершенствование хирургической техники радикальной простатэктомии для снижения послеоперационной инконтиненции

М.И. Коган, А.В. Волдохин

Ростовский государственный медицинский университет

Недержание мочи — самое неприятное осложнение радикальной простатэктомии (РП), отрицательно влияющее на качество жизни. Частота недержания мочи после РП, по данным различных исследований, варьирует от 80 до 100% [1–7] и зависит от сроков наблюдения и методов оценки, а также от того, что считают недержанием [8]. Вместе с тем все единодушны в том, что хирургическая техника, основанная на исчерпывающем понимании анатомии простаты и окружающих тканей, является одним из важнейших факторов, определяющих результат удержания мочи после РП [9].

В связи с этим совершенствование хирургической техники, с одной стороны, направлено на тщательность и точность диссекции рабдосфинктера и шейки мочевого пузыря, а с другой — на предельное сохранение или реконструкцию иных анатомических структур, участвующих в механизмах удержания мочи. Понятно, что любые технические проблемы, связанные с сохранением парапростатических структур, не должны вступать в противоречие с основополагающими принципами онкологического радикализма, предполагающими максимально полное удаление опухолевого очага.

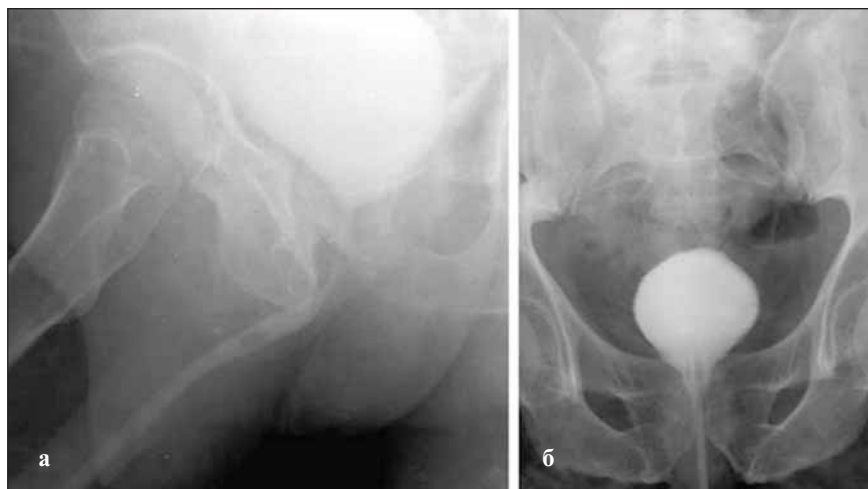


Рис. 1. Восходящая уретрограмма (а) и цистограмма (б): стабильное положение пузырно-уретрального сегмента после РП с сохранением пубопростатических связок

Мы изучали эффективность некоторых хирургических приемов, направленных на сохранение механизмов континентности при РП.

С 1995 по 2004 г. нами выполнено 335 РП. Анализу подвергнуты 50 селективных РП в 2 группах пациентов. В 1-й группе (24 больных) РП была выполнена по классической технике Walsh (1982, 1990), во 2-й группе (26 больных) использовали приемы, отличные от стандартной техники. Обе группы пациентов были идентичны по возрасту, стадии процесса (pT2), индексу Глисона (4—7), дооперационным уровням простатспецифического антигена (ПСА).

При выборе методик реставрации замыкательных механизмов уретры мы учитывали наиболее частые причины инконтиненции после РП:

- разобщение мышечных структур уретры и шейки мочевого пузыря;
- значительное уменьшение функциональной длины уретры;
- снижение эластичности шейки мочевого пузыря;
- денервация сфинктерного аппарата;
- повышение мобильности дна и шейки мочевого пузыря;
- потеря поддерживающего и фиксирующего эффекта фасции тазового дна;
- непосредственное повреждение сфинктеров.

В работе анализируются следующие приемы хирургической техники:

- сохранение задней порции лонно-простатических связок;
- создание муфты из ректоуретральных мышц на дистальном конце уретры;
- сохранение проксимального сегмента простатической уретры;
- сшивание дорсального венозного комплекса с шейкой мочевого пузыря.



Рис. 2. Восходящая уретрограмма: каудальная дислокация мочевого пузыря после РП

В каждом случае стремились к реализации всех четырех приемов, но допускали применение не менее двух.

Хирургическая техника

Сохранение пубопростатических связок. Хотя роль пубопростатических связок в механизме удержания мочи дискутируется, эмпирический анализ функции континенции у пациентов, перенесших РП с сохранением этих анатомических структур, показал лучшие результаты по сравнению с таковыми в стандартной группе. Одним из основных факторов, играющих роль в функции удержания мочи при сохранении связочного аппарата, по мнению многих авторов, является фиксация мембранозной уретры, препятствующая каудальному пролапсу шейки мочевого пузыря (рис. 1)

При отсутствии задней порции пубопростатических (пубоуретральных) связок, пересекаемых при стандартной методике, в силу тракционного воздействия бульбокавернозных мышечных волокон по оси уретры последняя смещается каудально, вызывая тем самым дислокацию и воронкообразную деформацию мобильной шейки мочевого пузыря — один из факторов стрессового недержания мочи (рис. 2.).

С учетом анатомии связок (порционное строение — рис. 3,а,б) данная методика, несмотря на ее название, подразумевает сохранение лишь той части связочного аппарата, которая фиксирует уретру к лонному сочленению, так как в конечном счете при мобилизации верхушки простаты и ее отсечении от уретры простатическая часть связок также пересекается. Отличие состоит лишь в том, что после рассечения тазовой фасции с обеих сторон от простаты мобилизация и рассечение пубопростатических связок как самостоятельный этап операции не выпол-

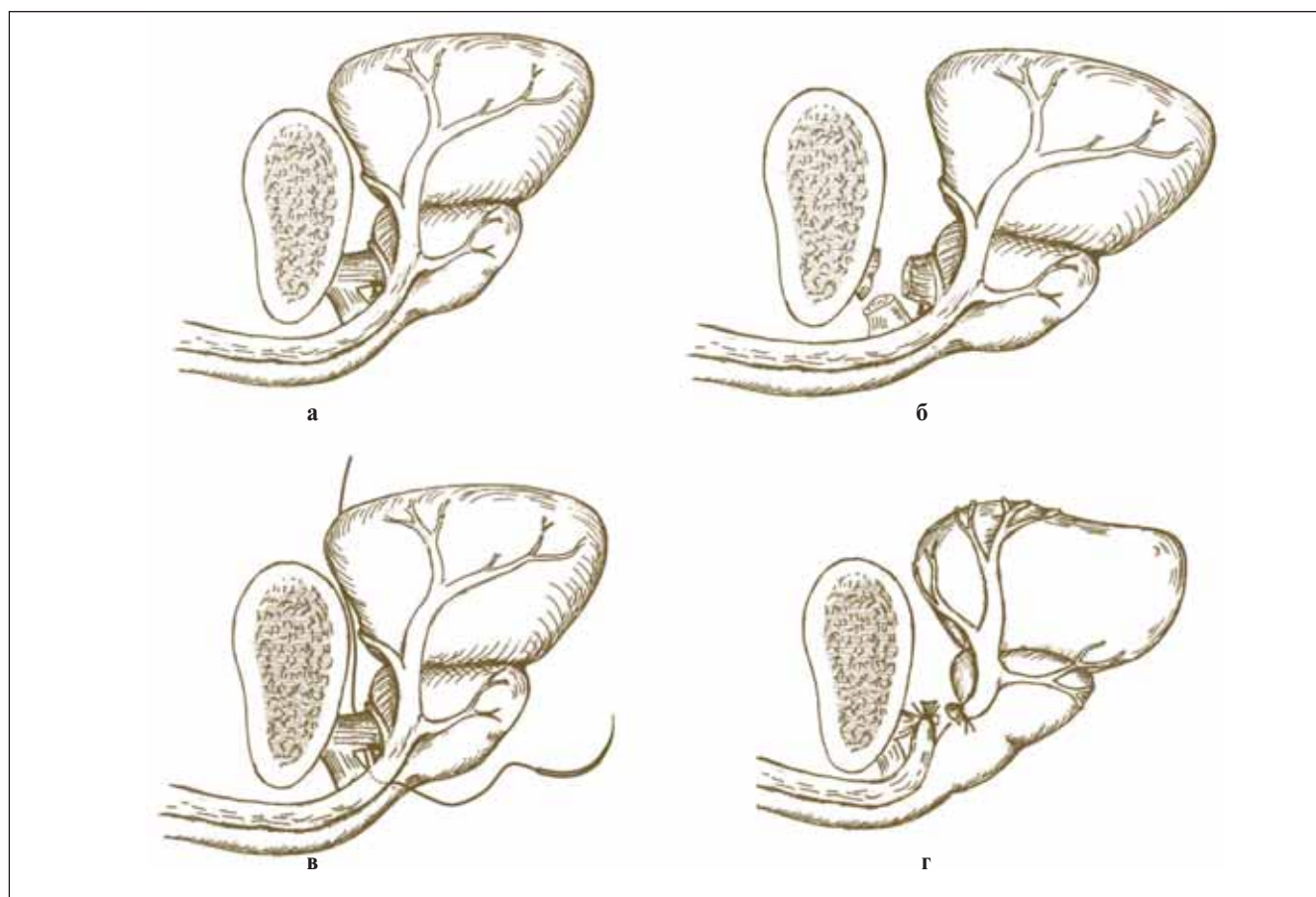


Рис. 3. Сохранение пубопростатических связок: а — исходное состояние; б — связки пересечены на всем протяжении; в — этап прошивания передней порции связок; г — сохранение задней (пубоуретральной) порции связок

няются, а дорсальный комплекс прошивается исключительно при пальпаторном контроле в едином блоке с пубопростатическими связками (рис. 3, в). Пересечения последних по простатическому краю вместе с лигированным дорсальным комплексом в косом направлении до уретры в зоне верхушки простаты вполне достаточно для последующей мобилизации последней без необходимости рассечения фиксирующих мембранозную уретру пубоуретральных связок (рис. 3, г).

Данная методика использована у 34,6% пациентов в комбинации с другими модификациями. Наиболее существенные ограничения для сохранения связок следующие:

- **большие размеры простаты.** Равномерное увеличение простаты, в том числе и за счет переднезаднего размера, обуславливает плотное предлежание ее к лонному сочленению, что значительно затрудняет выделение верхушки простаты и прошивание дорсального комплекса. Только после рассечения всех составляющих пубопростатических связок простата становится более мобильной и ее отведение в дорсальном направлении позволяет осуществить указанные этапы операции (см. рис. 3, б). Осо-

бенно это касается наиболее ответственного этапа операции — прошивания дорсального комплекса, который невозможно выполнить надежно и в полной мере в условиях значительно ограниченного пространства;

- **локализация опухоли в зоне верхушки простаты.**

Сама методика сохранения пубопростатических связок, подразумевает не пересечение связочных структур на протяжении от лона, а отсечение их от простаты и не исключает вовлечение в край резекции фрагментов фибромускулярной зоны, формирующей площадку прикрепления связок к простате. Однако в то же время при перфорирующем росте опухоли в области верхушки, где толщина фибромускулярной зоны мала, не всегда возможно достоверно исключить ее вовлечение в опухолевый процесс. В силу этого и исходя из принципов радикализма операции следует воздерживаться от сохранения пубопростатических связок у пациентов с морфологически доказанным раком верхушки простаты.

Создание муфты из ректоуретральных мышц вокруг культы мембранозной уретры. В отличие от предшествующей данная методика практически не имеет клинических ограничений для применения. Мы ис-

пользовали ее у 69,2% пациентов. У остальных больных мы отказались от ее выполнения в связи с короткой культей ректоуретральной мышцы, значительной атрофией мышечных волокон или крайне неблагоприятными анатомическими условиями операционной раны. Цель методики — восстановление анатомических связей между мышцами тазового дна и зоной везикууретрального соустья, нарушенных при выделении задней поверхности верхушки простаты после ее отсечения от уретры. Именно на этом этапе, как правило, происходит отделение волокон ректоуретральных мышц, формирующихся из m.levatorani и являющихся проводником этих анатомических связей к уретропростатическому сегменту (рис. 4, а). Функциональная ценность методики в том, что указанные мышцы играют далеко не последнюю роль в механизме активного удержания мочи. В связи с выраженной сократительной способностью этой мышечной структуры отделение простаты от нее выполняем на угловых атравматичных зажимах, наложенных максимально близко к железе с целью предотвратить сокращение мышцы и сохранить наибольший ее фрагмент (рис. 4, б). После ретроградной мобилизации простаты до основания, освободив операционное поле максимальной краниальной тракцией железы, приступают к формированию так называемой ректоуретральной муфты вокруг культи мембранозной уретры, которое заключается в подшивании отдельными швами из полисорба 3/0 культи парных ректоуретральных мышц к мембранозной уретре на протяжении от 3 до 9 часов на всю толщину уретральной стенки с внепросветным расположением узлов. В тех случаях, когда мышцы разделены между собой по средней линии в ходе выделения проста-

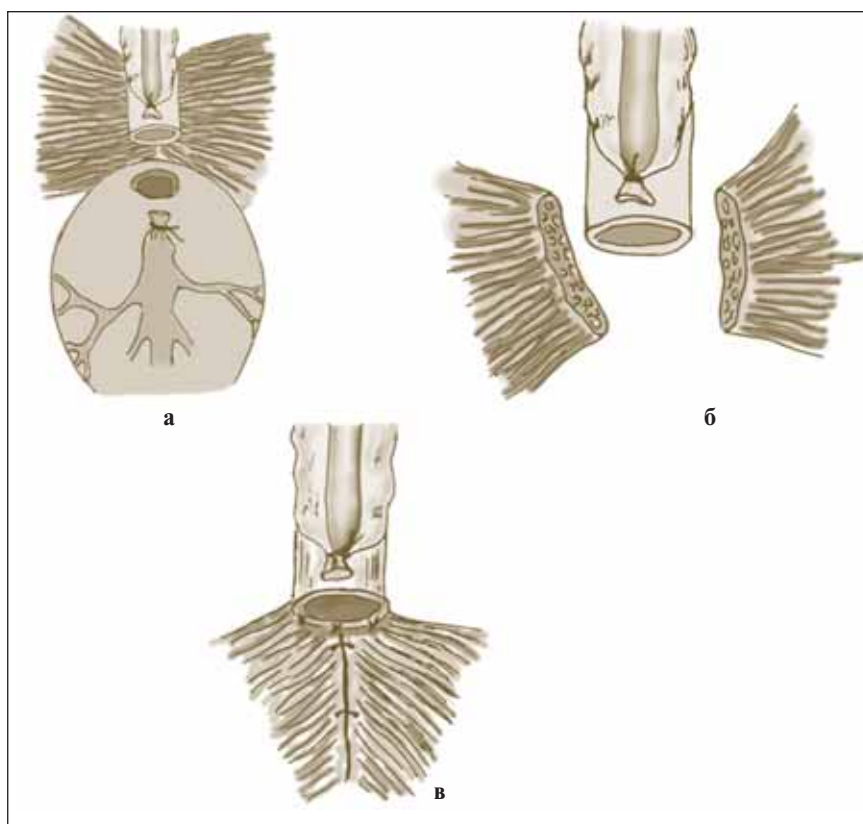


Рис. 4. Формирование муфты из ректоуретральных мышц: а — ректоуретральные мышцы до выделения верхушки простаты; б — ректоуретральные мышцы после мобилизации простаты; в — формирование мышечной муфты вокруг культи уретры

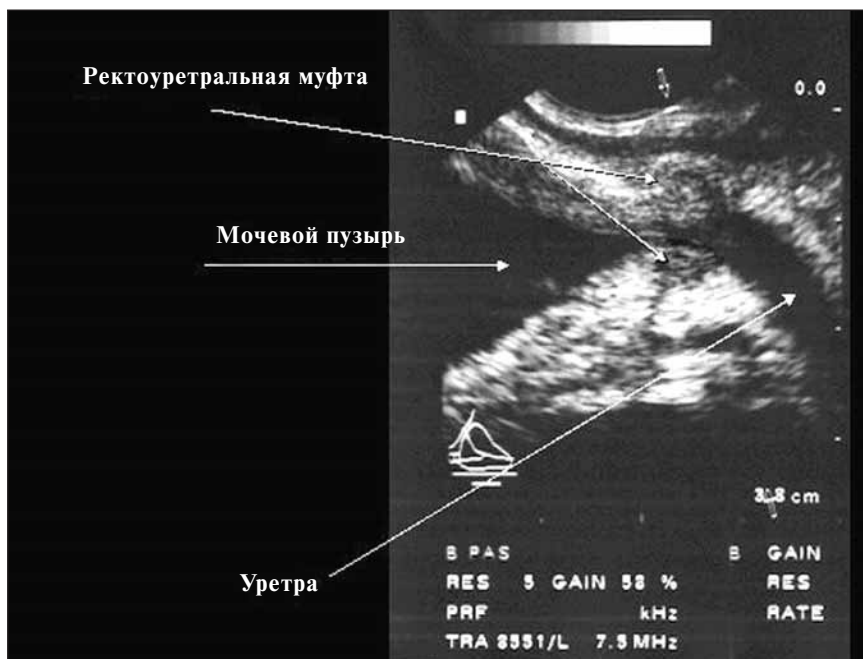


Рис. 5. Трансректальная сонограмма пузырно-уретрального сегмента при сформированной муфте из ректоуретральных мышц

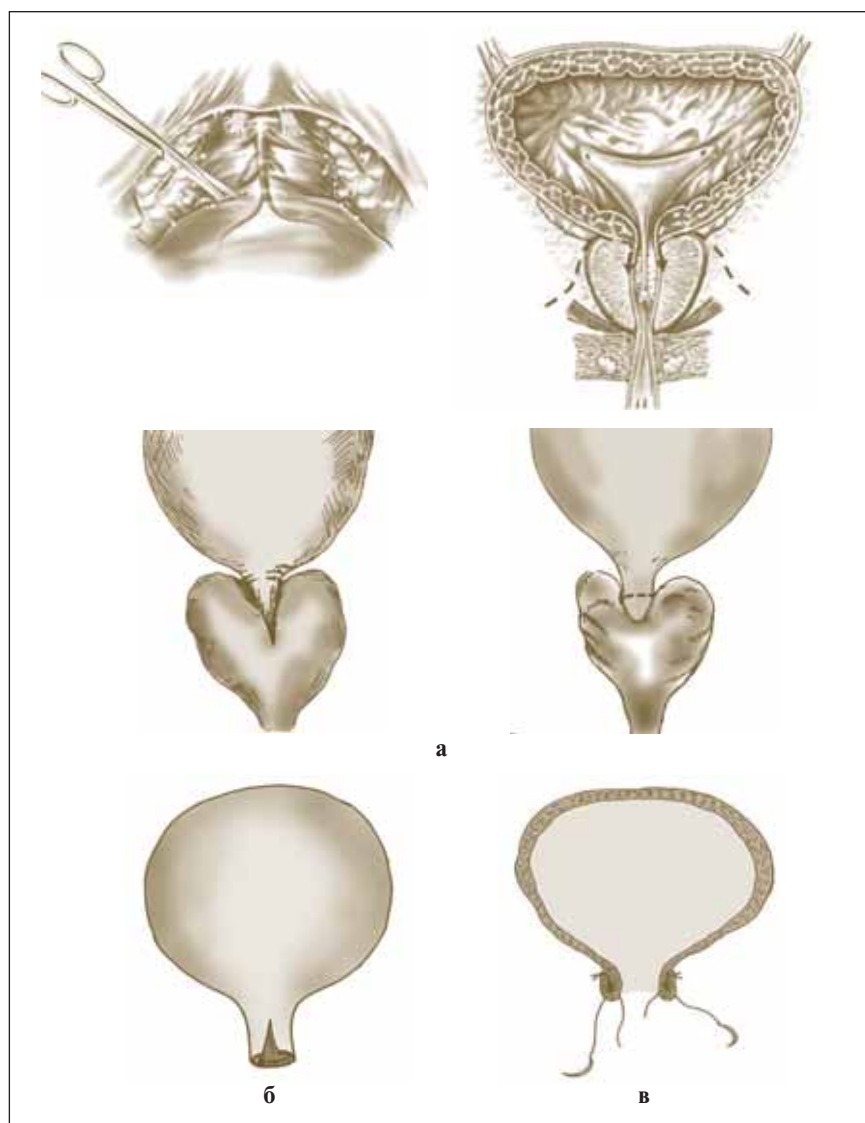


Рис. 6. Сохранение шейки мочевого пузыря и простатической уретры: а — выбор слоя между простатой и шейкой мочевого пузыря и направление диссекции тканей; б — пересечение простатической уретры; в — формирование простатической уретры для уретроуретроанастомоза

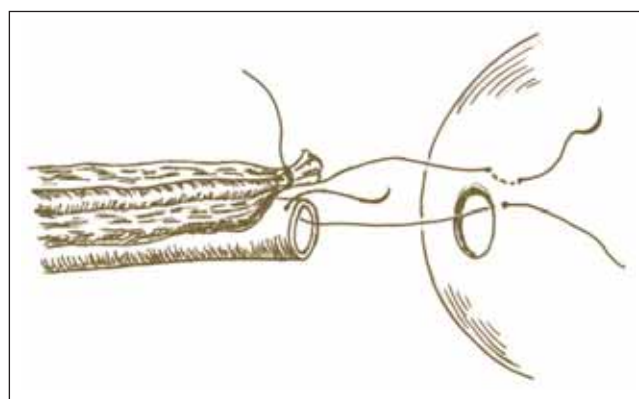


Рис. 7. Фиксация дорсального комплекса к шейке мочевого пузыря

ты, их целостность восстанавливают непрерывным швом такой же нитью (рис. 4, в).

При последующем прошивании уретры на этапе наложения уретроцистоанастомоза в шов захватывают и фиксированные к уретре ректоуретральные мышцы. Это позволяет укрепить тонкую стенку уретры, не допуская ее прорезывания при затягивании швов, создать мышечную муфту, укрепляющую зону анастомоза (рис. 5).

В то же время сформированная таким образом анатомическая структура при сокращении мышц тазового дна создает деформацию зоны ее прикрепления, что препятствует выделению мочи из мочевого пузыря через анастомоз по уретре. Этот механизм и обеспечивает в последующем функцию активного контролируемого пациентом удержания мочи при физических стрессовых факторах (напряжение брюшного пресса, смена положения тела). При использовании указанной методики интраоперационных осложнений не отмечено.

Сохранение проксимального сегмента простатической уретры. Указанная методика подразумевает сохранение анатомической целостности проксимального сфинктера. Она наиболее целесообразна, когда при предоперационном обследовании выявлена анатомическая и функциональная

недостаточность всех мышечных компонентов дистального уретрального сфинктера при отсутствии клинических проявлений инконтиненции, что свидетельствует о преимущественной роли в этих случаях проксимального сфинктера (шейки мочевого пузыря) в обеспечении континенции мочи. Методика применяется на этапе отделения мобилизованной с семенными пузырьками предстательной железы от мочевого пузыря. Суть ее состоит в проведении тщательной с ориентацией на баллончик катетера Фолея острой и тупой антеградной диссекции шейки мочевого пузыря от основания простаты (рис. 6, а) с последующим продольным рассечением последнего на 12 часах на протяжении выделенного сегмента уретры, который в свою очередь выделяет-

Сравнительный анализ функциональных РП (%)

Методика	Сроки восстановления функции удержания мочи после удаления уретрального катетера, нед					
	0	1	2	4	6	более 6
Стандартная операция (n = 24)	29,1	—	—	16,7	—	54,2
Простатэктомия с применением дополнительных методик (n = 26)	26,9	7,7	43,2	15,4	7,7	—

ся со всех сторон и пересекается в 1 см от шейки (рис. 6, б). Фрагмент простатической уретры указанной длины подшивают выворачивающими швами к шейке мочевого пузыря по всей ее окружности. Этот маневр позволяет избежать формирования в последующем рубцового стеноза уретроцистоанастомоза. Изолированное использование этого сегмента уретры для выполнения уретроуретроанастомоза нецелесообразно, так как в результате сепаровки от простаты уретра представляет собой тонкую тубулярную структуру с толщиной стенки не более 1 мм. Это обуславливает высокий риск прорезывания швов уретроуретроанастомоза на фоне натяжения анастомозируемых тканей, формирования перегиба тонкой стенки уретры, лишенной плотного внутривенного каркаса. В то же время принципиальным отличием использования простатической уретры для наложения антисклеротических швов от аналогичной методики с применением слизистой шейки мочевого пузыря является отсутствие необходимости ее мобилизации и формирования так называемого наружного пролапса слизистой, который часто рассматривается одновременно как позитивный фактор для профилактики стенозирования анастомоза и как негативный — для сохранения функции удержания мочи. Однако у ряда пациентов, в основном с железами больших размеров ($> 60 \text{ см}^3$), удается сохранить простатическую уретру длиной до 2 см. В этих случаях после предварительного рассечения уретры на протяжении 5 мм для большей мобильности краев подшивание последних к шейке мочевого пузыря приводит к формированию уретральной хоботовидной тубулярной структуры длиной до 1 см со стенками, представленными дубликатурой, плотность которых позволяет использовать их для наложения уретроанастомоза без риска прорезывания сшиваемых тканей (рис. 6, в).

Характерной позитивной особенностью этой модификации является создаваемая при таком формировании уретры относительно удовлетворительная замыкательная герметичность мочевого пузыря. Так, перед наложением анастомоза при наполнении пузыря асептическим раствором до 100 мл через катетер с последующим его извлечением подтекания мочи не отмечается, что само по себе в определенной степени позволяет рассчитывать на благоприят-

ный прогноз удержания мочи после операции за счет образованной уретральной муфты. При этом просвет уретры легко проходим для катетера Ch №20. Исходя из соблюдения принципа максимального радикализма операции методика сохранения шейки мочевого пузыря и сегмента простатической уретры применяется лишь при наличии следующих условий:

- локальные формы рака простаты ($T_1 - T_2$);
- индекс Глисона ≤ 6 ;
- отсутствие по результатам дооперационного обследования (ТРУС, биопсия) опухолевого поражения основания простаты и транзитной зоны;
- отсутствие признаков опухолевого поражения указанных отделов простаты при интраоперационной оценке макропрепарата. В сомнительных случаях необходимо срочное гистологическое исследование.

Сохранение простатической уретры и шейки мочевого пузыря выполнено у 53,8% больных. Осложнений не отмечено. Технически проще этот этап операции выполнять у пациентов с небольшими размерами предстательной железы. Степень кровотоковости разделяемых тканей в этой зоне практически не зависит от объема железы. Отрицательная сторона методики — увеличение времени операции.

Шивание дорсального комплекса с шейкой мочевого пузыря. Данная методика основана на анатомических исследованиях, подтвердивших непрерывность сфинктерной мышечной структуры от уровня мембранозной уретры вдоль фибромускулярной зоны предстательной железы до шейки мочевого пузыря. Удаление простаты влечет за собой дезинтеграцию этой структуры, а поэтому даже при идеальных условиях сохранения целостности проксимального и дистального компонентов сфинктера восстановление его полноценной функции после операции будет задержано. Выполнение этой операции никоим образом не противоречит принципам радикализма основного вмешательства при различной локализации опухолевого процесса в предстательной железе. Ограничение в применении методики связано лишь с технической невозможностью безопасного прошивания дорсального комплекса в связи с анатомическими особенностями таза, ограничивающими амплитуду хирургиче-

ских действий в требуемой плоскости операционного поля. Суть методики состоит в подшивании культи дорсального комплекса с мышечными волокнами уретрального сфинктера к шейке мочевого пузыря отдельным швом нитью полисорб 2/0 на аатравматичной игле. Одним из возможных осложнений является прошивание стенки венозного сосуда, входящего в состав дорсального комплекса, с развитием кровотечения (рис. 7).

Указанная методика использована у 80,8% пациентов в сочетании с другими методиками. При этом в 42,8% случаев наложен П-образный шов, обеспечивший наилучшее сопоставление компонентов дорсального комплекса, в том числе и волокон уретрального сфинктера, со сшиваемым сегментом шейки мочевого пузыря.

Сочетанное применение всех четырех модификаций удалось у 34,6% пациентов. Отмечено значительное уменьшение по сравнению со стандартной группой продолжительности послеоперационного недержания мочи — от 2 до 6 нед ($p < 0,05$). Континенция полностью восстановлена у всех пациентов без использования дополнительных послеоперационных методов лечения недержания.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что в то время как после стандартной операции у большей части больных функция удержания мочи восстанавливается через 6 нед и более, после усовершенствованной методики РП полная континенция достигается в основном через 2 нед после удаления катетера. Наилучший эффект отмечен у пациентов, которым удалось сохранить шейку мочевого пузыря и сегмент простатической уретры в сочетании со всеми тремя методиками. Поэтому в группе пациентов с повышенными рисками инконтиненции необходимо стремиться к максимальному использованию подобного соче-

тания. Кроме того, обращает на себя внимание лучший эффект даже неполного сочетания методик, но с сохранением шейки мочевого пузыря по сравнению с максимальным сочетанием методик без сохранения шейки мочевого пузыря. Применение методики формирования ректоуретральной муфты наряду с медикаментозной терапией, начатой до и продолженной после операции у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, позволяет купировать императивное недержание мочи у 75% больных в сроки до 1 мес после восстановления мочеиспускания.

Таким образом, оценка результатов применения специальных дополнительных методик при РП в случаях с прогнозируемой послеоперационной недостаточностью сфинктерного аппарата позволила выделить комплекс клинико-анатомических факторов, позволяющих одновременно применять все эти приемы. Оптимальная комбинация этих факторов следующая:

- стадия T₁—2 с локализацией опухолевого очага только в области тела железы без вовлечения основания и верхушки;
- индекс Глисона ≤ 6 ;
- ПСА ≤ 10 нг/мл;
- малый объем (до 50 см³) предстательной железы у пациентов долихоморфного телосложения с широким тазом.

Единовременное использование всех перечисленных методик обеспечивает наиболее раннее и полноценное восстановление функции удержания мочи даже при высокой степени риска послеоперационной инконтиненции. Вместе с тем, исходя из конкретной клинико-анатомической ситуации, следует стремиться к использованию если не всех, то хотя бы части приемов, что повышает эффективность стандартной операции.

Литература

1. Augustin H., Pummer K., Daghofer F., Hadermann H., Primus G., Humberg G. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. // Eur. Urol. — 2002;42:112.
2. Estham J.A., Kattan M.W., Rogers E. et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. // J. Urol. — 1996;156:1707—13.
3. Hammerer P., Huland H. Urodynamic evaluation of changes in urinary control after retropubic prostatectomy. // J. Urol. — 1997;157:233.
4. Kaye K.W., Creed K.E., Wilson G.J., D'Antuono M., Dawkins H.J.S. Urinary continence after radical retropubic prostatectomy. Analysis and synthesis of contributing factors: a unified concept. // Br. J. Urol. — 1997;80:444—51.
5. Licht M.R., Klein E.A., Tuason L., Levin H. Impact of bladder neck preservation during radical prostatectomy on continence and cancer control. // Urology. — 1994;44:883—7.
6. O'Donnell P.D., Finan B.F. Continence following nerve-sparing radical prostatectomy. // J. Urol. — 1989;142:1227—9.
7. Rudy D.C., Wooside J.R., Crawford E.D. Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: a prospective study. // J. Urol. — 1984;132:708.
8. Walsh P.C., Partin W.C., Epstein J.I. Cancer control and quality of life following anatomical radical prostatectomy for prostate cancer: results at 10 years. // J. Urol. — 1994;152:1837—42.
9. Vencent R. How to preserve continence after radical prostatectomy. // Eurp. Urol. — 2005;4:8—11.

ГЛУБОКУ ВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва) совместно с МРНЦ РАМН (Обнинск), проводят 4 — 5 октября 2005 г. VI Всероссийскую научно-практическую конференцию
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ ОБСУДИТЬ СЛЕДУЮЩИЕ ВОПРОСЫ.

★ Комбинированное лечение рака почки:

место лучевой терапии в лечении больных раком почки; адъювантная иммунотерапия; комбинированное лечение распространенных форм рака почки, включая комбинированные оперативные вмешательства.

★ Хирургическое и комбинированное лечение рака лоханки и мочеточника:

адъювантная химиотерапия; лучевая терапия (режимы, дозы); комбинированные операции.

★ Комбинированное лечение рака мочевого пузыря:

химио-и иммунотерапия в лечении поверхностного

рака мочевого пузыря (режимы, дозы, осложнения); роль лучевой терапии в лечении поверхностного рака мочевого пузыря; значение пред- и послеоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении инвазивного рака мочевого пузыря. Показания и противопоказания; адъювантная и неоадъювантная химиотерапия в органосохраняющем и радикальном лечении рака мочевого пузыря; результаты хирургического и комбинированного лечения инвазивного рака мочевого пузыря.

★ Комбинированное лечение рака предстательной железы:

неоадъювантная и адъювантная химио- и гормонотерапия в лечении локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы (показания, режимы, отдаленные результаты); современные подходы в гормонотерапии распространенного рака предстательной железы.

★ Химио- и гормонотерапия рефрактерного рака предстательной железы:

паллиативное и симптоматическое лечение диссеминированных опухолей; роль бисфосфонатов, радионуклеидная терапия Sr^{89} , Sm^{153} , дистанционной лучевой терапии.

С докладами выступают ведущие специалисты-онкологи и урологи из России и стран СНГ.

Тезисы докладов принимаются до 25 августа.

Требования к оформлению тезисов: не более

2 печатных страниц, шрифт «Times» 12, интервал 1,5.

Тезисы следует высылать по электронной почте:

oncurolog@netoncology.ru

либо представить на дискете или CD с приложением распечатки по адресу: 115478, Каширское ш., 24, а/я 35, проф. Б.П.Матвееву.

Регистрационный взнос — **500 рублей**.

Регистрация участников конференции будет проводиться с 12 ч 3 октября перед конференц-залом клиники.

Проезд, проживание в гостинице (**стоимость номера от 600 руб.**), питание участники конференции оплачивают самостоятельно.

Необходимо заранее подтвердить свой приезд и самостоятельно забронировать номер в гостинице.

Ближайшие гостиницы:

• «Дом ученых», м. Каширская, Каширское ш., д.24.
Тел.: +7(095)324 90 80 (*администратор*).

• «Электрон», м. Коломенская, проспект Ю.Андропова, д.38, корп.2. Тел.: +7(095) 118 22 92 (*бронирование*), 112 00 61, 112 01 00, 112 01 13.

• «Орехово», Шипиловский проезд, д. 43, корп. 1.
Тел.: +7 (095) 392 33 27 (*администратор*).

Убедительная просьба оформить заявку на участие в конференции, отправив ее либо почтой, либо по факсу, либо зарегистрировавшись на сайте **www.netoncology.ru**

Председатель организационного комитета — заслуженный деятель науки РФ, профессор Б.П.Матвеев.
Тел./факс: (095)324 96 64,
тел. отделения урологии:
324 90 59 (*К.М. Фигурин*), 324 94 30 (*Н.Л. Чебан*),
324 44 89 (*В.Б. Матвеев*), 324 94 40 (*В.А. Романов*).

Приглашаем Вас принять активное участие в конференции.

Сравнение эффективности комбинаций митоксантрона с преднизолоном и доцетаксела с преднизолоном при гормонорезистентном раке предстательной железы.

Результаты рандомизированного исследования

В.А. Бирюков, О.Б. Карякин, Т.В. Свиридова,
Н.Г. Минаева, Е.А. Доникина, М.А. Перехрест
ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

В настоящее время изучение механизмов развития и разработка наиболее эффективных методов лечения гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРПЖ) — одна из наиболее актуальных проблем, стоящих перед онкологами и урологами во всем мире.

Как известно, более чем у 80% пациентов с распространенным раком предстательной железы путем блокады андрогенов удается достичь стабилиза-

ции заболевания [1,5]. Среднее время до прогрессирования после гормонотерапии у этих больных составляет около 2 лет [6,7]. Несмотря на кастрационный уровень тестостерона (<50 нг/дл), почти у 80% этих пациентов в течение 12—18 мес наступает прогрессирование заболевания — развитие ГРПЖ [1,10]. Дальнейшее лечение имеет, как правило, симптоматический характер и включает в себя при-

Таблица 1. Характеристика больных до лечения

Показатель	Митоксантрон + преднизолон	Доцетаксел + преднизолон
Количество пациентов	26	26
Средний возраст, годы	63	62,5
Статус активности (ВОЗ):		
0	—	—
1	20	21
2	3	4
3	3	1
Уровень боли (ВОЗ):		
0	6	5
1	11	10
2	8	8
3	1	3
4	—	—
Средний уровень:		
ПСА, нг/мл	196,7 (3,81—1152,5)	214,5 (0,39—1380)
Тестостерон, нмоль/л	0,46	0,89
Участки метастазирования:		
лимфатические узлы	5	4
кости	11	11
лимфатические узлы+кости	10	11
Предшествующая гормонотерапия:		
орхэктомия+антиандрогены	25	22
LH-RH-агонисты+антиандрогены	7	4
эстрогенотерапия	4	1
Предшествующая лучевая терапия:		
на предстательную железу	10	7
паллиативная на кости	2	5
радиофармпрепараты	—	2
Предшествующая химиотерапия	8	9

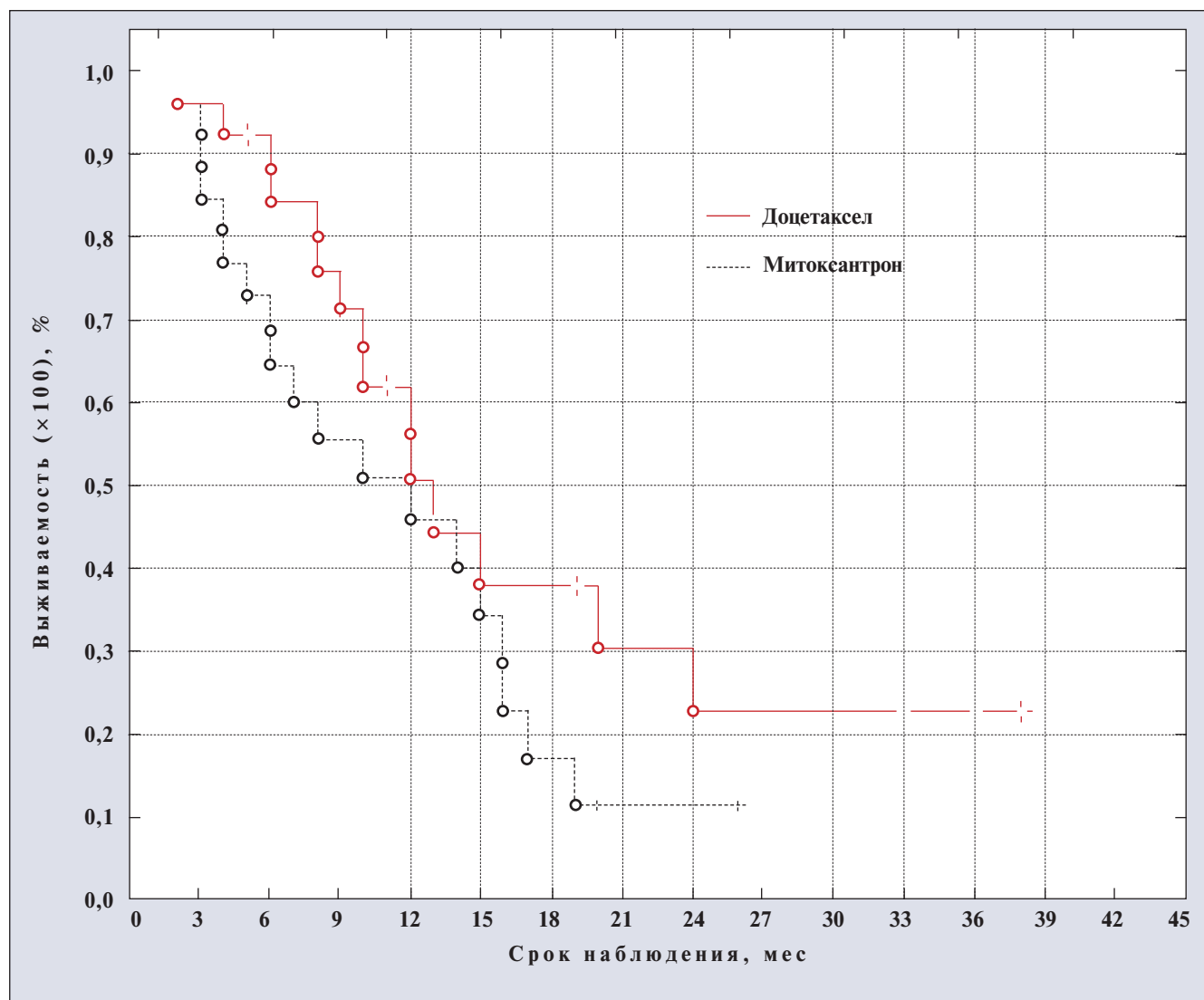


Рис. 1. Выживаемость в группах больных, леченных доцетакселом и митоксантроном

менение наркотических анальгетиков, глюкокортикоидов — ГКС (преднизолон, гидрокортизон), бисфосфонатов, дистанционной лучевой терапии на наиболее болезненные участки костного метастазирования, радиофармтерапии Sm^{153} или Sr^{89} [11].

В то же время современные химиотерапевтические препараты увеличивают продолжительность и улучшают качество жизни пациентов, позволяют добиться регресса со стороны пораженных лимфатических узлов, снизить уровень простатспецифического антигена (ПСА) [4,10,11]. За прошедшее десятилетие изучалась эффективность различных комбинаций цитостатиков и ГКС. Наиболее перспективными оказались схемы: митоксантрон с преднизолоном, а в последнее время — доцетаксел с эстрамустином или ГКС [3, 5, 9].

Целью нашего рандомизированного исследования было изучение сравнительной эффективно-

сти схем лечения с использованием митоксантрона и доцетаксела.

В исследование было включено 52 пациента с ГРПЖ, проходивших лечение в урологическом отделении ГУ МРНЦ с 2000 по 2004 г. Больные были рандомизированы на 2 группы. 1-я группа (26 больных) получала доцетаксел + преднизолон; 2-я группа (26 больных) — митоксантрон + преднизолон. Возраст больных колебался от 47 до 78 лет (средний возраст — 63 года). У всех пациентов на момент начала лечения имелось гистологическое подтверждение диагноза рака предстательной железы. В большинстве случаев это были низкодифференцированная форма — у 21 (80,8%) больного 1-й группы и недифференцированная форма — у 23 (88,5%) больных 2-й группы.

У 24 пациентов определялись костные метастазы, у 9 — метастазы в регионарные и отдаленные

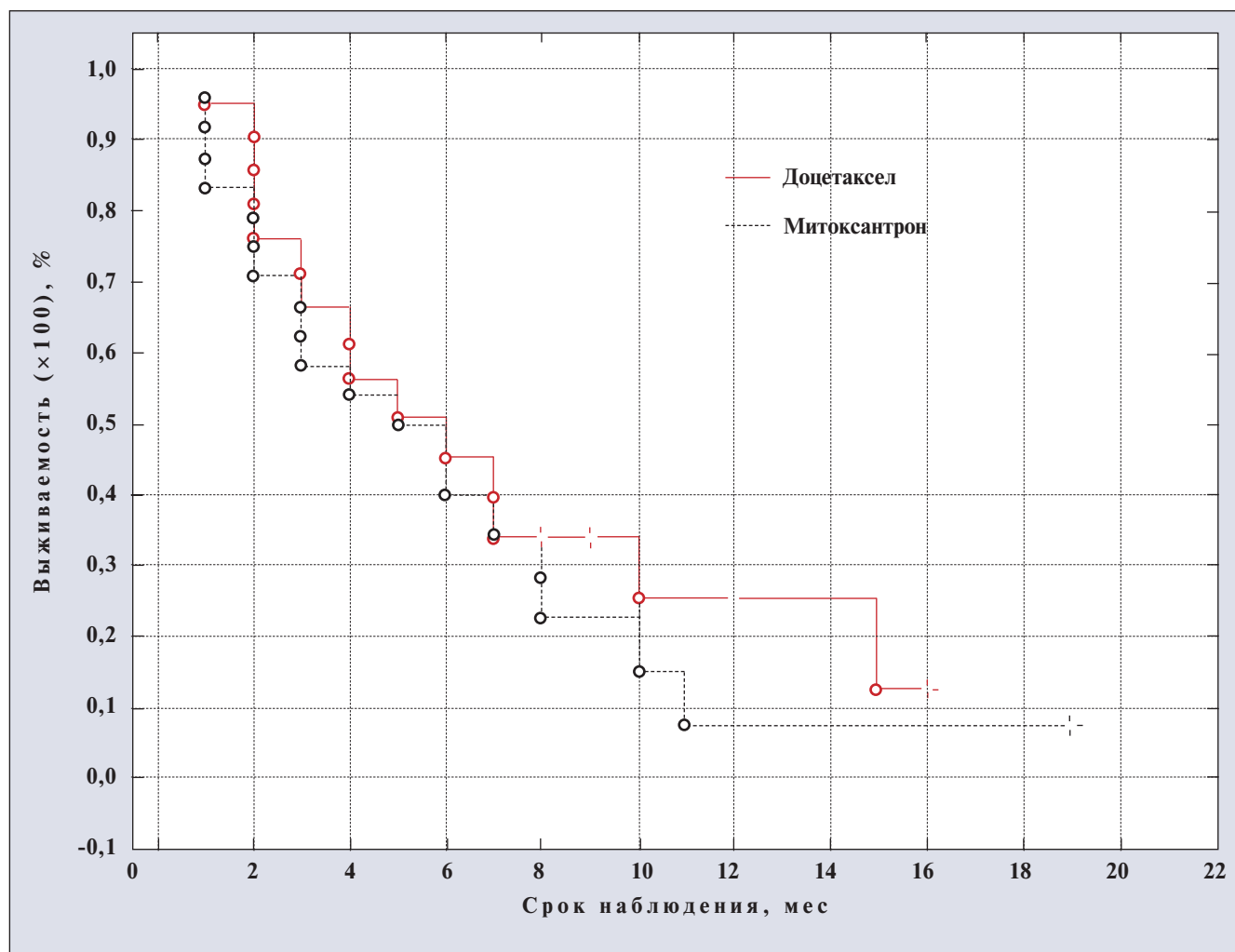


Рис. 2 Выживаемость до прогрессирования болезни в группах больных, леченных доцетакселом и митоксантроном

лимфатические узлы и у 19 — поражение лимфатических узлов и костей скелета. Уровень тестостерона у всех пациентов был ниже кастрационного ($<8,7$ нмоль/л). У большинства больных уровень ПСА достигал 50 нг/мл и более (при норме — до 4 нг/мл): у 15 (57,7%) пациентов 1-й группы и у 14 (53,9%) 2-й. Уровень ПСА ≤ 10 нг/мл наблюдался у 4 (15,4%) больных 1-й группы и у 3 (11,5%) 2-й.

До развития ГРПЖ гормональную терапию (двусторонняя орхэктомия и антиандрогенная блокада) получили 47 больных, лечение LH-RH-аналогами и антиандрогенами — 11, эстрогенотерапию — 5, химиотерапию — 17.

24 больным в прошлом проводилась дистанционная лучевая терапия, из них у 17 на область предстательной железы и у 7 на наиболее болезненные участки костных метастазов. Лечение радиофармпрепаратами (Sm^{153} или Sr^{89}) до включения в исследование получили 2 больных.

Мы изучали качество жизни больных ГРПЖ по статусу активности и уровню болевого синдрома. Принимали во внимание только медицинскую составляющую такого многофакторного понятия, как качество жизни, не учитывая его социальную и эмоциональную стороны.

У 41 больного статус активности по версии ВОЗ равнялся 1, у 7 — 2 и у 4 — 3. Распределение пациентов по болевой шкале ВОЗ было следующим: у 11 больных уровень боли соответствовал 0, у 21 — 1, у 16 — 2 и у 4 — 3. Таким образом, более 50 (78,8%) пациентов имели в той или иной мере выраженный болевой синдром, требующий приема анальгетиков. В табл. 1 представлена характеристика больных до начала лечения.

После завершения обследования и рандомизации пациенты начинали получать лекарственную терапию по одной из схем: больным 1-й группы назначали митоксантрон внутривенно капельно в дозе 12 мг/м^2 каждый 21 день; пациентам 2-й группы — до-

Таблица 2. Результаты анализа прогностических факторов, влияющих на общую выживаемость в группах больных, получавших доцетаксел и митоксантрон

Прогностический фактор	p
Стадия Т	0,856594
Время до развития ГРПЖ	0,820766
Уровень ПСА: до лечения после лечения	0,319037 0,039835
Максимальное снижение уровня ПСА	0,124187
Время до прогрессирования уровня ПСА	0,222921

Таблица 3. Результаты анализа прогностических факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость в группах больных, получавших доцетаксел и митоксантрон

Прогностический фактор	p
Стадия Т	0,459307
Время до развития ГРПЖ	0,594064
Уровень ПСА: до лечения после лечения	0,391578 0,104382
Максимальное снижение уровня ПСА	0,554367
Время до прогрессирования уровня ПСА	0,015555

цетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно. Преднизолон в дозе 10 мг/сут больные обеих групп получали ежедневно на протяжении всего курса лечения.

С целью профилактики возникновения реакций гиперчувствительности и синдрома задержки жидкости пациенты получали дексаметазон в дозе 8 мг внутримышечно за 12 и 6 ч до введения доцетаксела и внутривенно капельно за 30 мин до его введения. Для предотвращения нежелательных реакций гиперчувствительности пациентам назначали также димедрол 50 мг и ранитидин 50 мг (либо фамотидин 20 мг) внутривенно капельно за 30 мин до инфузии доцетаксела.

Таблица 4. Динамика со стороны пораженных лимфатических узлов и костей скелета в ответ на лечение доцетакселом и митоксантроном

Группа больных	ПР	ЧР	Стабилизация	ВСЕГО	Стабилизация костных метастазов
1-я (доцетаксел)	1 (7,5)	3 (23)	4 (31,0)	8 (61,5)	15 (68)
2-я (митоксантрон)	1 (9,1)	2 (18,2)	2 (18,2)	5 (45,5)	8 (50)

Примечание. ПР-полная, ЧР-частичная регрессия. Здесь и в табл. 6,7: в скобках — процент больных.

В 1-й группе больных проведено 119 циклов химиотерапии (от 1 до 10, в среднем — 5). 22 (84%) пациента получили 3 и более цикла химиотерапии, 4 (16%) — менее 3 циклов: 3 (12%) — 2 цикла и 1 (4%) — 1 цикл ввиду прогрессирования основного заболевания.

Во 2-й группе (митоксантрон + преднизолон) 20 (76,9%) больным проведено 3 и более цикла химиотерапии, 6 (23,1%) — 2 и менее. Всего в этой группе было проведено 120 циклов химиогормонотерапии.

Результаты лечения пациентов обеих групп представлены в виде сравнительной оценки показателей выживаемости, объективного ответа со стороны пораженных лимфатических узлов и костей скелета, изменения уровня ПСА, а также качества жизни.

При сопоставлении средней продолжительности жизни больных в двух группах отмечено преимущество схемы, включающей доцетаксел: 13,3 мес (399 дня) против 9,8 мес (294 дня), показатели скорректированной выжива-

емости также говорят о преимуществе терапии, которую получали больные 1-й группы (рис. 1).

Как видно на графике, показатели 12-месячной выживаемости составили 50,6% в группе доцетаксела и 45,83% в группе митоксантрона, а показатели 2-летней выживаемости — 30,37 и 11,45% соответственно.

При анализе показателей скорректированной безрецидивной выживаемости в обеих группах наблюдалась схожая тенденция: 1-годовалая скорректированная безрецидивная выживаемость в группе доцетаксела составила 25,64%, в группе митоксантрона — только 7,61 (рис. 2).

Мы также проводили анализ прогностических факторов, влияющих на выживаемость, с использо-

Таблица 5. Продолжительность беспрогрессивного ответа по ПСА при лечении доцетакселом и митоксантроном

Группа больных	Количество пациентов	Снижение уровня ПСА >50%, %	Продолжительность ответа, мес	Снижение уровня ПСА >80%, %	Продолжительность ответа, мес	Стабилизация уровня ПСА, %	Продолжительность ответа, мес
1-я (доцетаксел)	23	52,2	6,8	21,7	8,6	8,7	7
2-я (митоксантрон)	24	41,7	6,3	16,6	8,5	16,6	4

Таблица 6. Сравнительная характеристика болевого статуса у больных, леченных доцетакселом и митоксантроном

Болевой статус	1-я группа (доцетаксел)	2-я группа (митоксантрон)
0 — анальгетики не требуются	17 (65,4)	11 (42,3)
1 — иногда ненаркотические	7 (26,9)	7 (26,9)
2 — регулярно ненаркотические	2 (7,7)	2 (7,7)
3 — иногда наркотические	0	5 (19,3)
4 — регулярно наркотические	0	1 (3,8)

Таблица 7. Сравнительная характеристика статуса активности в группах больных, получавших доцетаксел и митоксантрон

Статус активности	1-я группа (доцетаксел)	2-я группа (митоксантрон)
0 — способен к любой деятельности	0	2 (7,7)
1 — способен к легкому труду	23 (88,5)	15 (57,7)
2 — более 50% времени на ногах	2 (7,7)	4 (15,4)
3 — менее 50% времени на ногах	1 (3,8)	3 (11,4)
4 — необходим постельный режим	0	2 (7,7)

ванием модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Из табл. 2 видно, что основным фактором, влияющим на выживаемость больных в обеих группах, был уровень ПСА после окончания лечения ($p=0,039835$). Основным фактором, определяющим безрецидивную выживаемость в обеих группах, было время до прогрессирования уровня ПСА ($p=0,015555$; табл. 3).

При сравнении результатов объективного ответа со стороны пораженных лимфатических узлов у больных 1-й группы отмечался несколько более выраженный эффект, чем у пациентов 2-й группы, — 61,5% против 45,5%. Стабилизация костного метастазирования зарегистрирована в 68% случаев у больных, 1-й группы и в 50% случаев у пациентов 2-й (табл. 4).

Снижение уровня ПСА было более выраженным у пациентов 1-й группы — 52,2%, чем у больных 2-й группы, — 41,7%. Средняя продолжитель-

ность ответа по ПСА колебалась от 4 до 8,6 мес и достоверно не различалась в обеих группах (табл. 5).

При оценке качества жизни больных ГРПЖ основное внимание уделялось уровню болевого синдрома и статусу активности в соответствии с критериями ВОЗ. Сравнительный анализ полученных результатов показал преимущество схемы лечения доцетакселом. Следует отметить снижение градации болевого синдрома у 14 (53,8%) из 26 пациентов, леченных доцетакселом по сравнению с получавшими митоксантрон. У пациентов 2-й группы не удалось добиться существенного снижения интенсивности болевого синдрома (количество больных, которым не требовались обезболивающие препараты, увеличилось на 15,4%, в то же время на 15,4% возросло число пациентов, получающих наркотические анальгетики; табл. 6).

Статус активности больных в обеих группах претерпел схожие изменения. Применение доцетаксела и преднизолона позволило повысить статус ак-

тивности у 7,7% пациентов. В группе, леченной митоксантроном и преднизолоном, этот показатель улучшился у 7,7% больных и у стольких же пациентов он снизился (табл. 7).

Побочные эффекты лечения в нашем исследовании были представлены явлениями гематологической и негематологической токсичности. Во 2-й группе основным проявлением гематологической токсичности была анемия (у 26,9% пациентов). Негематологическая токсичность характеризовалась кардиотоксичностью, проявлявшейся в большинстве случаев ухудшением показателей ЭКГ: снижением вольтажа зубцов, увеличением интервала PQ. Лишь у 1 (3,8%) больного диагностировано клиническое ухудшение течения ишемической болезни сердца, потребовавшее интенсивной кардиотропной терапии и прекращения лечения после 4 циклов. Снижение аппетита отмечено в 30,8% случаев, диарея 1—2-й степени токсичности наблюдалась у 3 больных, явления запора — у 2. Нежелательные реакции — утомляемость и алопеция — зарегистрированы в 46 и 11,5% случаев.

У больных 1-й группы (доцетаксел) ни в одном случае не потребовалось снижения дозы химиопрепарата из-за гематологической токсичности. Снижение уровня Hb на фоне лечения наблюдалось у 19,2% больных. При этом анемия 1-й степени отмечалась в 11,5% случаев, 3-й степени — в 7,7%. У большинства пациентов уровень Hb восстанавливался через 1—2 мес после окончания химиотерапии. Из явлений негематологической токсичности следует отметить алопецию 2—3-й степени (69% случаев), диарею 1-й (34,6%) и 2-й (3,8%) степени токсичности; утомляемость зарегистрирована у 14 пациентов. Синдром задержки жидкости, характерный для химиотерапии доцетакселом, наблюдался у 19,2% больных.

Проведенное рандомизированное исследование эффективности комбинации доцетаксела с преднизолоном (1-я группа) и митоксантрона с преднизолоном (2-я группа) показало, что средняя продолжительность жизни у больных 1-й группы составила 13,3 мес против 9,8 мес во 2-й группе, показатели скорректированной выживаемости также были достоверно выше в 1-й группе. Схема с использованием доцетаксела имеет преимущество и по частоте регрессии со стороны пораженных лимфатических узлов, наблюдаемой в 61,5% случаев: у 3 (23%) больных зарегистрирована ЧР, у 1 (7,5%) — ПР и у 4 (31,0%) — стабилизация метастатического процесса в лимфатических узлах. Во 2-й группе этот показатель составил 45,5%. Снижения уровня ПСА >50% от исходного удалось достигнуть у 52,2% больных при использовании доцетаксела и только у 41,7% больных при лечении митоксантроном.

Применение схемы с доцетакселом позволило на 46,1% увеличить количество пациентов, которым не требовались анальгетики на фоне проводимой терапии. В то же время полностью отказаться от приема наркотических препаратов смогли 11,5% больных. Следует отметить снижение градации болевого синдрома у 53,8% (14 из 26) пациентов в группе доцетаксела. Положительная динамика в данной группе проявилась и в изменении статуса активности больных: применение доцетаксела и преднизолона позволило повысить этот показатель у 7,7% пациентов.

Благодаря достижениям молекулярной медицины появляется все больше данных о природе и течении ГРПЖ. Активно изучаются «лекарства-мишени» и их комбинации с уже известными цитостатиками. Разработка новых схем лечения и внедрение их в клиническую практику позволяют надеяться на улучшение результатов лечения этого заболевания.

Литература

1. Клиническая онкоурология под редакцией Б.П. Матвеева. — 2003. — С. 547—606.
2. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. — 1999.
3. Русаков Г.И., Алексеев Б.Я. Лечение гормонорефрактерного рака предстательной железы: роль эстрацита. // Современная Онкология. — 2004;6(3):116—121.
4. Харченко В.П., Гафанов Р.А., Каприн А.Д., Костин А.А. Гормонорезистентный рак предстательной железы. Возможности лечения. // Андрология и генитальная хирургия. — 2001;4:8—12.
5. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. // European Urology Supplements 2 (2003); 1—2.
6. Crawford E.D., Eisenberger M.A., McLeod D.G. et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostate carcinoma. // N. Engl. J. Med. — 1989; 321:419—424.
7. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D. et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. // N. Engl. J. Med. — 1998;339:1036—1042.
8. Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. // Ann Intern. Med. — 1993;118:804—818.
9. Heidenreich A., Schrader A.J. The treatment of hormone refractory prostate cancer. EAU Update Series 1 (2003): 40—50.
10. Kish J., Bukkapatnam R. et al. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. // Cancer Care. — 2001;8(6):487—495.
11. Muthuramalingam S.R., Patel K. et al. Management of patients with hormone-refractory prostate cancer. // Clin. Oncology. — 2004;16: 505—516.

Диссеминированная форма билатеральной нефробластомы в сочетании с нефробластоматозом у ребенка 4 лет

Т.А. Шароев, А.П. Казанцев, И.Н. Соколова, В.Н. Козлова

*НИИ детской онкологии и гематологии, НИИ клинической онкологии
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, кафедра детской онкологии РМАПО*

Нефробластома (опухоль Вильмса) занимает 5—6-е место (приблизительно 7%) в структуре злокачественных новообразований у детей и является одной из самых частых солидных опухолей. Наряду с односторонним поражением почек в 5—10% всех случаев злокачественных опухолей почек у детей регистрируется двусторонняя нефробластома. Билатеральная нефробластома (БН) — редкое заболевание, вот почему каждый новый случай двустороннего поражения почек даже у специалистов-онкологов вызывает определенные трудности при выборе тактики лечения.

Обычно нефробластома развивается у детей на фоне общего благополучия. Однако в 10% случаев опухоль встречается у детей с пороками развития [5,6].

Фенотип, ассоциированный с опухолью Вильмса, можно охарактеризовать как синдром избыточного роста или же, напротив, как синдром, не связанный с избыточным ростом. Синдром избыточного роста — результат чрезвычайного пренатального и постнатального соматического роста и выражается в макроглоссии, нефромегалии, гемигипертрофии. Два наиболее распространенных типа синдрома избыточного роста — Беквита—Видемана (Beckwith — Wiedemann) и гемигипертрофии — связаны с опухолью Вильмса. У больных детей выявляются также пороки развития мочеполовой системы, задержка психического развития, катаракта, микроцефалия и др. Особое значение для урологов, педиатров и детских онкологов имеет связь между нефробластомой и пороками развития мочеполовой системы — гипоспадией, крипторхизмом, сращением почек. Мочеполовые аномалии обнаруживаются приблизительно у 4,5—7,5% пациентов с унилатеральной опухолью Вильмса и до 13,4% пациентов с билатеральной патологией [4]. Таким образом, у детей с нефробластомой наиболее частыми являются аномалии развития мочеполового тракта, скелета и глаз. Молекулярно-генетический механизм, приводящий к развитию нефробластомы, до конца не раскрыт. Однако ясно, что этиологически и генетически эта опухоль гетерогенна, а 11-я хромосома является «горячей» точкой в ее генезе. В совокупности указанные синдромы предрасполагают к возникновению боль-

шей части наследственно детерминированных нефробластом.

Некоторые неопухолевые процессы напоминают опухоли почек как клинически, так и морфологически. Нарушения развития почек могут приводить к тому, что в них сохраняются элементы примитивной почечной ткани, которые могут быть ошибочно приняты за нефробластические опухоли. Согласно Международной гистологической классификации опухолей почек к таким неопухолевым (или опухолеподобным) процессам относят: персистирующую почечную бластему, массивную почечную бластему, почечный дисгенез, сосудистые пороки развития, кисты, гиперплазии канальцев, ксантогранулематозный пиелонефрит, малакоплакию и др. [1].

Наиболее часто среди опухолеподобных процессов, симулирующих нефробластому, встречается массивная почечная бластема, известная также под названием «нефробластоматоз» («гиперпластическая почечная бластема»). При этом могут развиваться различные варианты патологической дифференцировки метанефрогенной бластемы: процесс может касаться только небольшой группы клеток, и тогда в нормальной почке доношенного новорожденного или ребенка нескольких лет жизни видны участки недифференцированной метанефрогенной бластемы с дифференцировкой нефронов [3]. Если в процесс вовлекается большая часть почки, то наблюдается состояние, которое Nowa и Holman (1961) назвали нефробластоматозом [2].

Основные трудности, возникающие при лечении больных БН, связаны с объемом поражения органа, сниженной функцией почек, наличием регионарных и отдаленных метастазов. Поскольку диагноз двустороннего поражения почек предполагает органосохраняющее лечение (в разных объемах), изначально в программу терапии включают хирургический этап в виде органосохраняющей операции. Иногда это нефрэктомия с одной стороны и резекция почки с другой. В ряде случаев речь идет о двусторонней резекции, что чрезвычайно привлекательно с точки зрения дальнейшего качества жизни пациента, но, к сожалению, не всегда выполнимо. Наконец возникают ситуации,

когда органосохраняющие операции выполнить невозможно. Положение еще более усугубляется, если, помимо тотального поражения почек, у пациента обнаруживаются множественные метастазы. Понятно, что лечение последней группы больных представляет наибольшие трудности. До недавнего времени такие пациенты считались безнадежными и получали паллиативные курсы химиотерапии и симптоматическое лечение.

В этой связи представляет интерес наше наблюдение.

Больной П., 3 лет, наблюдается в клинике НИИ детской онкологии и гематологии с августа 2004 г. Клинический диагноз: БН, стадия IV b ($T_4N_1M_1$), метастазы в забрюшинные лимфатические узлы и легкие (классификация по системе TNM/рTNM, 1987 г., 4-е издание, пересмотр 1992 г., с TNM добавлениями 1993 г.). В классификации по системе TNM БН отнесены к IV b стадии, что не дает представления о степени поражения отделов почки. В нашем институте создана рабочая классификация, позволяющая детализировать объем опухолевой патологии при БН: Va стадия (поражение одного из полюсов обеих почек); Vb стадия — тотальное или субтотальное поражение одной почки и одного из полюсов второй почки и Vc стадия — тотальное или субтотальное поражение обеих почек. На основании распространенности опухолевого процесса в почках у больного диагностирована Vb стадия (тотальное поражение обеих почек).

Из анамнеза известно, что в августе 2002 г. при плановом осмотре у педиатра отмечено увеличение левой половины живота. Ребенок был госпитализирован в ДКГБ № 7 г. Москвы, где после проведенного обследования (ультразвуковая компьютерная томография — УЗКТ, рентгеновская компьютерная томография — РКТ брюшной полости, внутривенная урография) поставлен диагноз: поликистоз почек. В ноябре 2003 г. при контрольном обследовании в институте урологии заподозрено опухолевое поражение обеих почек. Направлен в НИИ детской онкологии и гематологии, где диагностирована БН. Данных, указывающих на наличие метастазов, не было. От предложенного лечения родители отказались. Спустя 6 мес, ввиду ухудшения состояния ребенка (нарастание слабости, адинамии, увеличение объема живота), мать повторно обратилась в наш институт. У мальчика отмечены гематурия, рост опухолевых образований обеих почек, и он госпитализирован.

При поступлении состояние пациента тяжелое из-за основного заболевания, опухолевой интоксикации. Живот резко увеличен, деформирован вследствие опухолевого поражения обеих почек (рис. 1).

По данным УЗКТ и КТ-ангиографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства от 16.08.04 правая почка увеличена до 11,9 x 6,2 x 5,4 см. В ее паренхиме — множественные опухолевые узлы (1,9—2,1 см). К воротам почки, печени прилежит узел размером 6,3 x 6,0 x 5,6 см. Левая почка буристая, с множественными узлами в паренхиме от 4,4 до 7,5 см в диаметре (рис. 2).

В воротах почки — 2 лимфатических узла размером 3,8 x 3,2 и 2,8 x 2,5 см. Паракавально и парааортально располагаются множественные увеличенные лимфатические узлы диаметром до 3,0 см.

По данным рентгенографии и КТ органов грудной клетки в обоих легких — множественные округлые метастатические тени размером от 0,8 до 4 см (рис. 3).

Ребенок консультирован генетиком. Обращает на себя внимание, что ребенок родился от 2-й беременности (1-я беременность — медицинский аборт), протекавшей на фоне уреаплазмоза. На 29—30-й неделе беременности мать получала антибактериальную терапию. Роды в срок, крупный плод (масса тела при рождении — 3850 г, длина — 53 см). Закричал сразу. На первом году жизни отмечалась быстрая прибавка в весе и росте: к 6 мес масса составила 10 кг 600 г, рост — 73 см. Яички опустились в мошонку самопроизвольно в возрас-

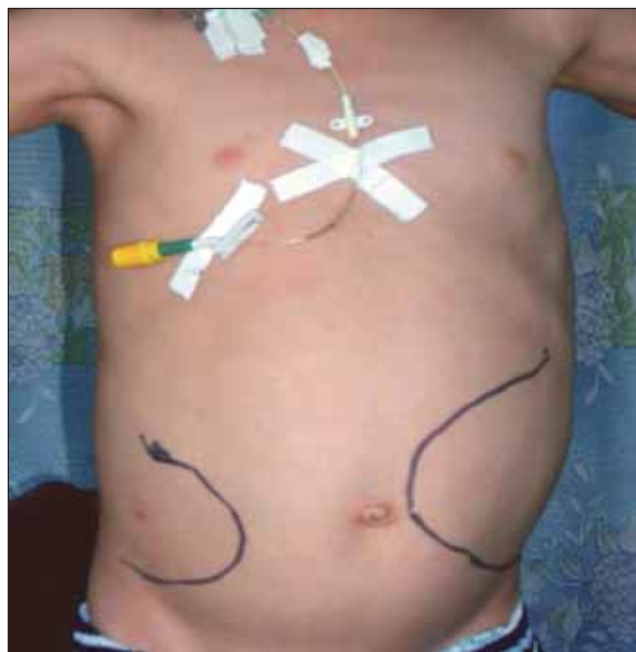


Рис. 1. Больной П., 3 лет, с БН. Обозначены границы пальпируемых опухолей почек

те 4 мес. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. К году мать стала замечать увеличение живота, при УЗИ органов брюшной полости выявлены увеличенные почки, печень, селезенка. В 1 год 4 мес при рентгенографии органов грудной клетки по поводу пневмонии выявлено увеличение размеров сердца. В возрасте 2 лет 4 мес масса тела — 17 кг 500 г, рост — 93 см, окружность головы 48 см. Фенотип: западение переносицы, короткий нос, приподнятая верхняя губа, прикус и язык без особенностей. Наблюдались мышечная гипотония. По данным фенотипа отмечены пре- и постнатальная макросомия, висцеромегалия, билатеральный нефробластоматоз с полифокусной нефробластомой (опухоль Вильмса), мышечная гипотония. Имеющиеся признаки ассоциируются с синдромом Перлмана и Беквита — Видемана. Данный случай в родослов-

ной единственный, родители не являются кровными родственниками. С целью дифференциальной диагностики проведено цито- и молекулярно-генетическое исследование кариотипа и локуса хромосомы 11p15.5, в котором локализовано несколько импринтированных генов: *KvLQT (LIT1)*, *IGF2*. Генетические и эпигенетические мутации в данном локусе ответственны за синдром Беквита — Видемана. Кариотип 46, XY, 21 ps+ (вариант нормы). При молекулярно-генетическом исследовании не выявлено мутаций, ассоциированных с синдромом Беквита — Видемана: однородительской дисомии и нарушения метилирования в генах *KvLQT (LIT1)*, *IGF2*. Также отсутствовали дизморфии лица (макроглоссия, нарушение прикуса) и ушных раковин (кожные втяжения и «насечки»), характерные для синдрома Беквита—Видемана. Синдром Перлмана впервые описан в 1973 г. как семейный синдром билатерального нефробластоматоза в сочетании (или без) с опухолью

их почек практически не изменились. В связи с этим проведена ПХТ вепезидом 100 мг/м^2 — в 1—5-й дни; голоксаном $1,8 \text{ г/м}^2$ — 1—5-й дни.

При рентгенографии органов грудной клетки — картина без изменений; при УЗКТ брюшной полости и забрюшинного пространства — также без существенной динамики, однако отмечено некоторое уменьшение метастатических увеличенных парааортальных лимфатических узлов.

Проведено еще два курса ПХТ вепезидом и голоксаном с добавлением карбоплатина (100 мг/м^2 , в 1—5-й дни).

При обследовании в динамике, по данным рентгенографии и РКТ органов грудной клетки, УЗКТ и РКТ брюшной полости и забрюшинного пространства, а также РКТ-ангиографии выявлены множественные патологические образования в обеих почках, преимущественно гипо- и аваскулярные. В левой почке — патологические образования диамет-



Рис. 2. Компьютерная ангиограмма. Множественные опухолевые узлы в обеих почках

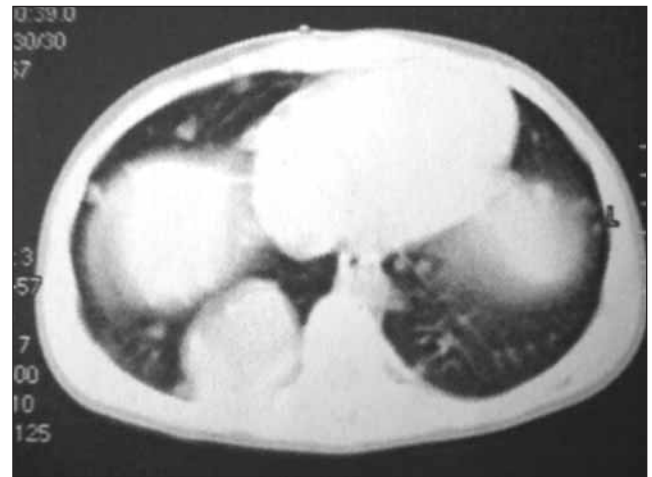


Рис. 3. КТ легких (до лечения). Множественные метастазы БН в легкие

Вильмса, макросомией, необычным лицом и ранней летальностью. Тип наследования — аутосомно-рецессивный [7].

Таким образом, у ребенка выявлена билатеральная полифокусная нефробластома (опухоль Вильмса) на фоне выраженного нефробластоматоза и необычного фенотипа.

По данным динамической реносцинтиграфии функция обеих почек как концентрационная, так и выделительная оставалась удовлетворительной.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, на первом этапе лечения проведена предоперационная полихимиотерапия (ПХТ) по Российско-американскому протоколу лечения нефробластомы III-IV стадии препаратами: винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ — в 1, 8, 15, 21, 28, 35-й дни; дактиномицин 1200 мкг/м^2 — в 1-й и 21-й дни; адриамицин 50 мг/м^2 — в 1-й и 21-й дни.

На фоне ПХТ отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения числа и размеров метастатических теней в легких. Однако размеры первичной опухоли обе-

ром до 5,0 см по внутренней и задней поверхности в верхней половине органа. В области ворот почки определялось низкоплотное образование размером до 3,0 см. По наружнозадней поверхности нижней трети — множественные очаги в виде пласта толщиной до 3,0 см. В правой почке в нижнем полюсе — образование до 2,5 см; по наружной поверхности в средней трети — до 2,8 см в поперечнике. Чашечно-лоханочная система правой почки деформирована, просвет мочеточника не изменен. Лимфатические узлы не увеличены. В нижней доле правого легкого выявлено единственное очаговое образование $1,4 \times 0,9 \text{ см}$.

По данным динамической реносцинтиграфии функция почек удовлетворительная. Уровень креатинина и мочевины — в пределах нормы.

После консилиума врачей хирургического отдела было решено на первом этапе выполнить резекцию менее пораженной правой почки.

23.12 под интубационным наркозом произведена срединная лапаротомия: правая почка — размером $12,0 \times 7,0 \times 3,5 \text{ см}$,

с множественными опухолевыми узлами: в верхнем полюсе ее величина достигала $3,5 \times 3,0 \times 2,5$ см, в средненижнем отделе по латеральной поверхности — $4,0 \times 3,0 \times 2,0$ см. Также определялись мелкие узелки до $1,0$ — $1,2$ см. Выделена сосудистая ножка почки, представленная 2 почечными артериями и венами. После пальцевого пережатия сосудистой ножки произведена резекция 2 крупных узлов в пределах видимых здоровых тканей. Время пережатия ножки — 8 мин. Удалены подкапсульные мелкие узлы диаметром $1,0$ — $1,2$ см и околопочечная клетчатка. Выполнено ушивание дефекта паренхимы П-образными швами с прикрытием швов гемостатическим материалом — тахокомбом. Послеоперационный период протекал гладко. Швы сняты на 10-е сутки. Заживление раны — первичным натяжением. В послеоперационном периоде уровень креатинина и мочевины крови в норме, диурез адекватный.

По данным гистологического исследования в почке обнаружена картина нефробластоматоза в фазе «расцвета», представленного канальцами, образованными мелкими гиперхромными клетками с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением и участками типа аденоматоза из клеток со светлыми ядрами, мелкими ядрышками. На этом фоне в одном из срезов имелись микроочаги с признаками малигнизации по типу опухоли Вильмса, представленные канальцами из цилиндрического эпителия со слабым полиморфизмом, отдаленными типичными митозами.

Спустя 26 дней после операции на правой почки и восстановления ее функции, что подтверждено данными реносцинтиграфии, выполнен второй хирургический этап — резекция левой почки.

18.01.05 под интубационным наркозом произведены срединная релапаротомия, резекция левой почки по поводу опухолевых узлов. Правая, ранее оперированная, почка пальпаторно без признаков патологии, опухолевые узлы не обнаружены. Левая почка размером $16,0 \times 7,0 \times 5,0$ см, поверхность ее пестрая. В области среднего отдела передней поверхности почки — опухолевый узел величиной до $1,0$ см. Выполнено его электрохирургическое удаление. В области нижнего полюса имеются 3 опухолевых узла диаметром от $0,5$ до $1,0$ см, с тонкой капсулой, через рез которую просвечивает жидкостное содержимое. В области ворот почки — опухолевый узел размером до $3,0$ см. Острым путем, электрогной, после предварительного пальцевого пережатия сосудистой ножки почки выполнена резекция нижнего полюса органа. Наложены П-образные швы на зону резекции. Время пережатия сосудистой ножки — 3 мин. Удален опухолевый узел из ворот почки. Отмечена непосредственная близость

опухоли к левой почечной вене. Раневая поверхность почки прикрыта тахокомбом. Послеоперационный период протекал гладко. Швы сняты на 10-е сутки. Заживление раны первичным натяжением. Получал антибактериальную, противовоспалительную, противогрибковую, витаминотерапию, симптоматическое лечение. Признаков почечной недостаточности как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периоде не отмечено. Уровень креатинина и мочевины в норме.

При плановом гистологическом исследовании в удаленных опухолевых узлах — картина нефробластоматоза с фокусами нефробластомы типичного строения.

В послеоперационном периоде проведено облучение легких в СОД 12 Гр и брюшной полости в СОД 10,8 Гр. Послеоперационная ПХТ включала 6 курсов: винкристин $1,5$ мг/м² — в 1-й день; дактиномицин 1200 мкг/м² в 1-й день; циклофосфан 600 мг/м² в 1—2-й дни.

Контрольная рентгенография и КТ метастазы в легких не выявили. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии без признаков рецидива заболевания. Функция оперированных почек по данным динамической сцинтиграфии удовлетворительная. После окончания программы химиотерапии мальчик будет находиться под наблюдением поликлиники НИИ детской онкологии и гематологии и участкового педиатра.

Мы считаем важным подчеркнуть, что:

- все больные БН подлежат специальному лечению независимо от стадии заболевания (объема поражения почек, наличия регионарных и/или отдаленных метастазов);
- наличие нефробластоматоза в сочетании с нефробластомой является прогностически благоприятным фактором, позволяющим проводить специальное лечение даже у больных с тотальным поражением почек;
- нередко БН сочетается с различными пороками развития и генетическими синдромами, вот почему таких больных должен проконсультировать генетик;
- объем хирургического вмешательства включает резекцию возможно большего числа опухолевых узлов обеих почек;
- лечение БН должно быть комплексным и проводиться в условиях специализированных детских онкологических отделений во избежание возможной почечной недостаточности.

Литература

1. Гистологическая классификация опухолей почек. / Международная гистологическая классификация опухолей. — № 25. — ВОЗ. — Женева. — 1984. — С. 24—25.
2. Дурнов Л.А. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. // М. — Медицина. — 1984. — С. 141.
3. Поттер Э. Патологическая анатомия плодов, новорожденных и детей раннего возраста. — М. Медицина. — 1971.
4. Breslow N., Olshan A., Beckwith J.B., Green D.M. Epidemiology of Wilms Tumor. // Med. Ped. Oncol. — 1993. — 21:172.
5. Clericusio C.L. Clinical phenotypes and Wilms Tumor. // Med. Ped. Oncol. — 1993. — 21:182.
6. Clericusio C.L., Johnson C. / Screening for Wilms Tumor in High-risk individuals. // Hematol. Oncol. Clin. N. Amer. — 1995. — 9:1253.
7. Greenberg F., Stein F., Gresik M.V. et al. The Perlman familial nephroblastomatosis syndrome. // Am. J. Med. Genetics. — 1986. — V.24. — №1. — P. 101—110.

Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы. Результаты протокольного исследования TAX 327

О.Б.Карякин

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Стандартным методом лечения больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГРПЖ) является комбинация митоксантрона с преднизолоном. Проведенные исследования позволили установить, что средняя выживаемость после такой терапии составляет около 12 мес. У 30% больных удается уменьшить болевой синдром и улучшить качество жизни [1, 2]. Предклинические исследования показали синергический эффект при совместном использовании эстрацита и доцетаксела [3]. Исследования на животных продемонстрировали значительно больший противоопухолевый эффект доцетаксела по сравнению с митоксантроном [4].

I и II фазы клинических исследований показали отчетливую тенденцию к увеличению выживаемости при использовании комбинации доцетаксела и эстрацита. Среднее время до прогрессирования составило 5–6 мес, а средняя выживаемость — от 20 до 23 мес [5–7].

С учетом полученных данных проведены два исследования эффективности лечения больных ГРПЖ. Основу комбинации составил доцетаксел как один из наиболее эффективных препаратов при этом заболевании.

Протокол TAX 327 был запланирован как проспективное рандомизированное (1:1:1) исследование для определения роли доцетаксела в лечении ГРПЖ предстательной железы. Результаты исследования представлены на Американской ассоциации клинических опросов в 2004 г. [8].

Пациенты с метастатическим ГРПЖ: рандомизированы на группы в зависимости от вида лечения:

- 1-я группа — доцетаксел 75 мг/м^2 внутривенно, каждые 3 нед и преднизолон 5 мг перорально, 2 раза в день ($n=334$);
- 2-я группа — доцетаксел 30 мг/м^2 внутривенно, каждую неделю с недельным перерывом после 5 введений и преднизолон 5 мг перорально, 2 раза в сутки ($n=334$);
- 3-я группа (контроль) — митоксантрон 12 мг/м^2 внутривенно, каждые 3 нед и преднизолон 5 мг перорально, 2 раза в сутки ($n=337$).

Комбинация митоксантрон + преднизолон, служившая контролем, как уже отмечалось, уменьшает боль и улучшает качество жизни пациентов.

Запланированная длительность лечения в каждой группе больных — 30 нед. Стратификация пациентов проводилась по уровню боли, количеству принимаемых анальгетиков, статусу активности по Карновскому.

В период исследования пациенты, которым не выполнена орхэктомия, продолжали лечение аналогами LHRH-гормонов. Назначение эстрацита, антиандроенов, эстроенов прекращали за 4–6 нед до начала исследования.

Основной целью исследования было изучение выживаемости больных ГРПЖ. Кроме того, оценивались уменьшение ПСА $\geq 50\%$, регрессия измеряемых образований, динамика болевого синдрома и качество жизни.

При включении в протокол учитывались следующие критерии:

- пациенты с метастатическим ГРПЖ, которым ранее проведены орхэктомия или лечение аналогами LHRH, с уровнем сывороточного тестостерона $< 50 \text{ нг/мл}$;
- пациенты с документированным прогрессированием заболевания на основании увеличения уровня ПСА и использования лучевых методов диагностики (увеличение измеряемых опухолевых образований);
- больные с адекватной почечной, печеночной функцией и функцией сердца до начала лечения;
- пациенты, не получавшие лечение химиопрепаратами за исключением эстрацита;
- пациенты, давшие письменное согласие на участие в исследовании.

Характеристика пациентов. С февраля 2000 г. по февраль 2003 г. в исследование включено 1006 пациентов, которые были разделены на три группы (см. выше). Основные характеристики пациентов в группах были одинаковыми. Средний возраст пациентов составил 68 лет. В большинстве наблюдений статус активности по Карновскому был 80% или более. Около половины пациентов имели исходный болевой индекс 2 или более. Большинство пациентов получали 2 или более видов гормонального лечения до начала исследования. Уровень ПСА превышал 20 нг/мл и в среднем составлял 114 нг/мл . Около 1/3 пациентов имели низкодифференцированный рак — индекс Глисона от 8

до 10. В основном у пациентов имела IV клиническая стадия заболевания, поражение костей выявлено у 91,1%. Лечение закончили 46% больных 1-й группы, 35% — 2-й и 25% — 3-й группы. В период лечения митоксантроном большинство пациентов выбыло из исследования в связи с прогрессированием заболевания.

Токсичность. Как у леченных доцетакселом, так и у получавших митоксантрон в основном отмечалась гематологическая токсичность 3—4-й градации. Нейтропения 3—4-й степени чаще встречалась у больных 1-й группы. В то же время осложнения нейтропении были минимальными во всех трех группах. Негематологическая токсичность проявлялась алопечией, усталостью, тошнотой, диареей, нейросенсорными нарушениями, изменениями состояния ногтей, задержкой стула.

Остальные виды негематологической токсичности чаще отмечались также у пациентов 1-й группы, однако они не требовали прекращения исследования.

Выживаемость и качество жизни. Средний период наблюдения составил 20,7 мес. Результаты первичного анализа выживаемости продемонстрировали значительные преимущества комбинации доцетаксел + преднизолон с интервалом введения в 3 нед и комбинации доцетаксел + преднизолон с недельным интервалом (1-я и 2-я группы больных). Так, выживаемость в этих группах составила 18,2 мес по сравнению с 16,4 мес в контроле (митоксантрон + преднизолон; $p = 0,03$). Средняя выживаемость пациентов 1-й группы достигла 18,9 мес по сравнению с 16,4 мес в 3-й группе ($p = 0,009$), при этом риск смерти снизился на 24%. Также отмечена тенденция к улучшению выживаемости у больных 2-й группы по сравнению с контролем — соответственно 17,3 мес против 16,4 мес, хотя различия были незначительны ($p = 0,3$).

Другими объективными критериями эффективности лечения были оценка уровня боли, дина-

мика содержания ПСА, а также регрессия измеряемых образований. Исследование показало, что в обеих группах, в которых применялся доцетаксел, снижение уровня боли было более достоверным по сравнению с контролем ($p = 0,01$).

Также в обеих группах больных, получавших доцетаксел, зарегистрировано достоверное снижение уровня ПСА по сравнению с контролем (митоксантрон) — соответственно 45 и 48% против 32% ($p = 0,0005$).

Качество жизни пациенты оценивали по специальному опроснику: интенсивность боли, количество используемых анальгетиков, эмоциональное состояние.

Виды лечения с использованием доцетаксела имели преимущество по такому параметру, как качество жизни, по сравнению с комбинацией митоксантрон + преднизолон, хотя различия были статистически недостоверны.

Таким образом, комбинация доцетаксел + преднизолон с 3-недельным интервалом введения является лучшим режимом лечения в исследовании TAX 327. Выявлено значительное преимущество этой комбинации по сравнению с комбинацией митоксантрон + преднизолон у больных ГРПЖ.

Комбинация доцетаксел + преднизолон является безопасной и удовлетворительно переносится. Она значительно улучшает выживаемость (18,9 мес по сравнению с 16,4 мес при использовании митоксантрона), снижает риск смерти на 24% (95% ДИ — 0,62 — 0,94; $p = 0,009$), более выражено снижает уровень ПСА: 45% против 32% ($p = 0,0005$), значительно уменьшает болевой синдром: 35% против 22% ($p = 0,01$), улучшает качество жизни.

Американский комитет по контролю за качеством лекарств и пищевых добавок (FDA) утвердил это лечение в качестве стандартной терапии больных ГРПЖ. Это важный шаг к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни у таких пациентов.

Литература

1. Eisenberger et al. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2004;23:2. Abstract 4.м
2. Kantoff P.W. et al. // J. Clin. Oncol. — 1999;17:2506-2513.
3. Kreis W. et al. // Br. J. Urol. — 1997;79:196-202.
4. Oudard S. et al. // J. Urol. — 2003;169:1729-1734.
5. Petrylak D. et al. // J. Clin. Oncol. — 1999;17:958-967.
6. Petrylak D. et al. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2000;19:334a. Abstract 1312.
7. Savarese D.M. et al. // J. Clin. Oncol. — 2001;19:2509-2516.
8. Tannock I. et al. // J. Clin. Oncol. — 1996;14:1756-1764.

Второй съезд Европейского общества онкоурологов (ESOU)

С 21 по 23 января 2005 г. в Болоньи (Италия) проходил Второй съезд Европейского общества онкоурологов (ESOU), в котором приняли участие делегаты из 20 стран. Программа съезда включала обсуждение дискуссионных вопросов в лечении рака мочевого пузыря и предстательной железы. Наиболее широкое освещение получили проблемы хирургической тактики.

Пересмотр отношения к вопросам качества жизни в последние годы вызвал обострение интереса к органосохраняющим методам лечения инвазивного рака мочевого пузыря. В докладе *L. Turkeri* (Турция) обсуждались сравнительные результаты ранней цистэктомии и различных видов органосохраняющего лечения при переходном-клеточном раке мочевого пузыря $T_{2-4}N_xM_0$ (только трансуретральная резекция — ТУР — мочевого пузыря, а также ТУР в сочетании с неоадьювантной, адьювантной химио- и адьювантной химиолучевой терапией). Автор представил обзор наиболее крупных исследований, посвященных данному вопросу, а также собственные данные. В отдельных сериях наблюдений, выживаемость больных, которым не выполнялась цистэктомия, была сравнима с таковой у пациентов, подвергнутых раннему агрессивному хирургическому лечению. Трехкомпонентная терапия (ТУР в сочетании с химиолучевой терапией) продемонстрировала превосходство отдаленных результатов по сравнению с органосохраняющим хирургическим вмешательством. Подчеркивалось высокое прогностическое значение эффекта химиотерапии в отношении риска развития рецидива и необходимости выполнения цистэктомии в дальнейшем. Абсолютное большинство больных, у которых не достигнута полная ремиссия после химиотерапии, нуждаются в удалении мочевого пузыря. Докладчик отметил сложность проведения сравнительного анализа результатов ранней цистэктомии и органосохраняющих методов в разных сериях наблюдений, что связано с разнородностью групп пациентов и разными видами лечения. Автор полагает, что цистэктомия остается золотым стандартом в лечении инвазивного рака мочевого пузыря, тогда как мультимодальные органосохраняющие методы могут рассматриваться как приемлемый вид лечения только в рамках исследовательских протоколов в специализированных стационарах у тщательно отобранных больных с небольшими солитарными опухолями T_2 стадии.

В сообщении *G.H. Mikisch* (Германия), посвященном трансвезикальной резекции мочевого пузы-

ря при инвазивном раке, были представлены довольно скудные данные, согласно которым этому вмешательству могут быть подвергнуты от 5,8 до 18,9% пациентов с опухолями $T_{2-4}N_xM_0$. Докладчик привел сводные сравнительные результаты трансвезикальной резекции и цистэктомии, при этом явное преимущество в выживаемости при всех категориях T имел агрессивный хирургический подход. Автор полагает, что в настоящее время цистэктомия является единственным приемлемым методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря.

С целью сохранения сексуальной функции и фертильности, а также удержания мочи у молодых больных переходном-клеточным раком, перенесших цистэктомию с формированием ортотопического искусственного мочевого пузыря, предложено сохранение капсулы простаты с сосудисто-нервными пучками, семявыносящих протоков и семенных пузырьков. Собственный опыт выполнения 12 подобных операций у больных с множественными поверхностными низкодифференцированными опухолями, резистентными к внутривезикальной иммуно- и химиотерапии, представил *M. Brausi* (Италия). Данную методику удалось применить только в 4,5% из 312 цистэктомий, выполненных автором с 2000 по 2004 г. Всем пациентам на первом этапе осуществляли ТУР предстательной железы до капсулы простаты с последующим срочным гистологическим исследованием операционного материала с целью выявления клеток опухоли в простатическом отделе уретры. При среднем сроке наблюдения 16 мес ни в одном наблюдении не выявлено рецидивов опухоли. У всех пациентов зарегистрированы полное удержание мочи, сохранение эректильной функции. Все больные предъявляли жалобы на ретроградную эякуляцию. Докладчик полагает, что радикальная цистэктомия с сохранением семенных пузырьков и простатической капсулы и формированием ортотопического искусственного мочевого пузыря — прекрасный метод лечения тщательно отобранных молодых больных с поверхностными и солитарными инвазивными переходном-клеточными опухолями мочевого пузыря.

Доклад, посвященный неоадьювантной и адьювантной химиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря, представила *C. Sternberg* (Италия). Неоадьювантная химиотерапия проводится больным операбельным раком мочевого пузыря $T_{2-4}N_xM_0$ стадий с целью воздействия на микрометастазы перед проведением радикального лечения. Неоадью-

вантная химиотерапия характеризуется невысокими частотой осложнений и летальностью, позволяет уменьшить размеры опухоли и создает условия для применения радикальных методов воздействия на опухоль. По данным мета-анализа большого числа исследований, неoadъювантная химиотерапия, основанная на цисплатине, увеличивает отдаленную выживаемость только на 5%, что ставит под сомнение необходимость ее рутинного использования. Проведение неoadъювантной химиотерапии перед выполнением ТУР мочевого пузыря находится на стадии клинических исследований — изучаются возможности органосохраняющего лечения инвазивного рака. Данная тактика может быть рекомендована при солитарных опухолях T₂ стадии не более 5 см в диаметре, при отсутствии гидронефроза. Наличие резидуальных опухолевых масс через 3 мес после окончания лечения является показанием к цистэктомии. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения в современных сериях сравнимы с таковыми цистэктомии. Однако следует принимать во внимание также летальность, обусловленную токсичностью химиотерапии. Адъювантная химиотерапия непосредственно после радикальной цистэктомии назначается с учетом результатов гистологического исследования (высокая стадия T, категория N+). Последние исследования свидетельствуют о необходимости принимать во внимание также наличие молекулярных маркеров (p53, p21, RB/p16). Целью проведения системного лечения после радикального хирургического вмешательства является воздействие на клинически не реализованные микрометастазы. Хотя адъювантное лечение назначается пациентам с высоким риском рецидива, в настоящее время нет критериев, позволяющих предсказать, в каких случаях оно будет эффективно. Для введения адъювантной химиотерапии в рутинную клиническую практику необходимы результаты крупных проспективных исследований.

Три доклада было посвящено проблеме тазовой лимфаденэктомии при раке мочевого пузыря и простаты. Теоретическим обоснованием стадирующей регионарной лимфодиссекции у таких больных является необходимость обнаружения скрытых микрометастазов с целью выявления пациентов, нуждающихся в проведении адекватной адъювантной терапии. В настоящее время не определены границы стандартной тазовой лимфаденэктомии как этапа цистэктомии при раке мочевого пузыря. Основываясь на данных ретро- и проспективных клинических исследований, выявивших частоту поражения регионарных лимфатических узлов, локализующихся в различных анатомических областях, A. Heidenreich (Германия) считает необходимым выполнение тщательной диссекции тканей, располагающихся ниже

бифуркации аорты, вдоль общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов, а также в запирательной ямке. Удаление перечисленных групп лимфатических узлов позволяет выявить 80% всех метастазов. По мнению автора, при наличии микрометастазов в указанных областях необходимо расширение границ лимфодиссекции краниально, вдоль аорты. Удаление более 14 лимфатических узлов во время расширенной тазовой лимфаденэктомии достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость.

Единственным методом, позволяющим точно определить состояние регионарных лимфатических узлов при раке простаты, является тазовая лимфаденэктомия. Наиболее часто поражаются запирательные лимфатические узлы, однако лимфодиссекция в области obturatorной ямки дает возможность выявить только 47% всех регионарных метастазов. В 19—35% случаев поражаются лимфатические узлы, расположенные вне зоны стандартной лимфодиссекции (наружная подвздошная и obturatorная зоны). По мнению A. Heidenreich, расширенная лимфаденэктомия, включающая диссекцию тканей вдоль общих подвздошных сосудов от места пересечения с мочеточником, наружных и внутренних подвздошных сосудов и в запирательной ямке, позволяет удалить максимальное количество лимфатических узлов. Частота регионарного метастазирования локализованного и местно-распространенного рака простаты, по последним данным, достоверно выше, чем риск метастазов в лимфатические узлы, рассчитанный по номограммам Partin и CART. Данных, свидетельствующих о влиянии расширенной лимфодиссекции на выживаемость больных раком простаты, не получено, однако можно предположить возможное улучшение отдаленных результатов у пациентов с минимальным числом пораженных лимфатических узлов. A. Heidenreich полагает, что низкая частота осложнений при расширенной тазовой лимфаденэктомии позволяет рекомендовать ее выполнение во время радикальной простатэктомии у всех больных. Напротив, по данным M. Kuczyk (Германия), метод приводит к увеличению частоты осложнений (лимфоцеле, тромбоз глубоких вен и отеки нижних конечностей). Автору представляется перспективным метод выявления сторожевого лимфатического узла с использованием радиоизотопов, который позволяет уменьшить зону лимфодиссекции и снизить частоту осложнений радикальной простатэктомии.

Два дискуссионных доклада были посвящены лечению больных с биохимическим рецидивом после радикального хирургического или лучевого лечения локализованного рака предстательной железы. Биохимический рецидив рака простаты регистрируется у 30% пациентов в течение 7 лет после ради-

кального лечения. Четкого определения данного явления пока нет. Биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии считается выявление определяемого ($>0,2$ нг/мл) уровня ПСА (определение Европейской ассоциации урологов — EAU); после облучения по радикальной программе — повышение концентрации ПСА в 3 последовательных измерениях (определение Американского общества радиологов и онкологов — ASTRO). Биохимический рецидив может быть обусловлен положительными краями хирургического разреза, наличием метастазов на момент лечения, а также неполным удалением неизмененной ткани предстательной железы. При уровне ПСА <10 нг/мл рутинно применяемые методы диагностики (сканирование костей, КТ таза), как правило, не позволяют выявить рецидивную опухоль. Время до повышения ПСА, период удвоения и кинетика ПСА помогают определить локализацию рецидива. Наиболее значимыми факторами прогноза прогрессирования заболевания у таких пациентов являются категория Т, балл по шкале Глисона и уровень ПСА. Адекватный отбор больных для радикального лечения позволяет снизить частоту рецидивов. Для пациентов группы высокого риска с биохимическим рецидивом предложено два альтернативных тактических подхода: незамедлительная спасительная терапия и отсроченное лечение. В докладе *P. Hammerer* (Германия) предпочтение отдано выжидательной тактике, направленной не только на сохранение продолжительности жизни, но и на улучшение ее качества. По мнению автора, биохимический рецидив не во всех случаях приводит к бурному прогрессированию болезни и смерти. Кроме того, точное мониторингирование активности опухолевого процесса по уровню ПСА позволяет своевременно назначить адекватное лечение. Отсрочка начала терапии дает возможность сохранить качество жизни пациента. *B. Djavan* (Австрия) стоит на позициях незамедлительной терапии в случае регистрации биохимического рецидива: локальное воздействие при местном рецидиве и системное лечение при метастазах. Методом выбора при проведении спасительного лечения по поводу местного рецидива является конформное дистанционное облучение ложа предстательной железы. Изучаются возможности брахи- и криотерапии. Гормонотерапия рекомендуется при наличии диссеминации опухоли. Проводятся проспективные исследования интермиттирующей, низкодозной гормонотерапии, а также химиогормонотерапии при биохимическом рецидиве рака предстательной железы после радикального лечения.

Проблема качества жизни после радикальной простатэктомии привлекает пристальное внимание исследователей. Согласно сводным данным *V. Ravery*

(Франция), удержание мочи у таких больных регистрируется в 85—100% наблюдений. Наиболее существенным фактором, способствующим предотвращению инконтиненции, является хорошая хирургическая техника, предполагающая тщательный гемостаз при перевязке дорзального венозного комплекса, позволяющий выполнить тщательную диссекцию уретры и сохранить поперечно-полосатый сфинктер. Больные с сохраненной шейкой мочевого пузыря имеют меньшую частоту недержания мочи только в течение первых 3 мес после радикальной простатэктомии по сравнению с пациентами, которым шейку мочевого пузыря не сберегали. Некоторые авторы отмечают снижение риска инконтиненции при сохранении пубо-простатических связок. По некоторым данным, нервосберегающая методика радикальной простатэктомии также повышает частоту удержания мочи в послеоперационном периоде. Сохранение семенных пузырьков позволяет добиться удержания мочи в 100% случаев, при этом риск наличия клеток опухоли в оставленной ткани составляет только 0,3%. Пациентам с нестабильным или гиперактивным мочевым пузырем показано назначение антихолинергических препаратов.

Сохранению потенции после радикальной простатэктомии были посвящены доклады *F. Montorsi* (Италия) и *R. Bollens* (Бельгия). Авторы подчеркнули, что вопрос о сохранении эректильной функции следует рассматривать у мужчин моложе 65 лет с наличием потенции до хирургического вмешательства. Наиболее важную роль в сохранении эрекции играет сбережение нервных волокон, чему способствует хорошая хирургическая техника, использование лапароскопического оборудования, облегчающего визуализацию нервных пучков. Фармакологическая профилактика импотенции заключается в раннем (через 3—4 нед после операции) назначении интракавернозных инъекций альпростадил (5 мг, 2—3 раза в неделю), а также ингибиторов фосфодиэстеразы 5 — силденафила (50—100 мг), варденафила (10—20 мг), таданафила (20 мг), в ряде исследований продемонстрировавших удовлетворительную эффективность у больных после нервосберегающих операций по сравнению с плацебо (27—71% и 4—24% соответственно). Значительный интерес вызвали работы, посвященные реконструкции кавернозных нервных волокон путем перемещения икроножного нерва. Исследуется возможная роль нейропротективных и нейротрофических веществ (нейротрофические факторы роста — NGF, неуртурин, иммунофилины, эндотелиальный фактор роста — VEGF и др.) в восстановлении функции кавернозного нерва.

Цель лечения местно-распространенного рака предстательной железы — достижение удовлетворительной выживаемости и улучшение качества жизни.

ни. Долгие годы методом выбора для данной категории пациентов являлась лучевая и/или гормонотерапия. Однако ни в одном исследовании не продемонстрировано преимуществ лучевой и гормонотерапии над хирургическим методом. По мнению *H. Van Poppel* (Бельгия), радикальная простатэктомия при стадии T₃ показана тщательно отобранным пациентам с поражением одной доли простаты, ПСА <20 нг/мл и сумме баллов по шкале Глисона ≤ 8. Хирургическое вмешательство должно быть агрессивным и включать расширенную тазовую лимфодиссекцию, удаление сосудисто-нервного пучка по крайней мере со стороны поражения, семенных пузырьков и шейки мочевого пузыря. 5- и 10-летняя специфическая выживаемость оперированных больных местно-распространенным раком простаты составляет 85 и 72% соответственно. В 20% наблюдений регистрируется клиническое завышение стадии, и данная группа больных с патологической категорией T₂ не нуждаются в дополнительном лечении. У 100% пациентов со стадией T₃ в течение 24–36 мес после операции возникают рецидивы, поэтому желательным является назначение адъювантного лучевого или гормонального лечения, достоверно увеличивающего время до прогрессирования и специфическую выживаемость.

По данным *M. Bolla*, неoadъювантная и/или адъювантная гормонотерапия при местно-распространенном раке предстательной железы улучшает отдаленные результаты радикального лечения. Как правило, гормонотерапией выбора у этих больных являются антиандрогены. Ожидаются результаты больших проспективных исследований, посвященных данному вопросу.

Тактика гормонотерапии при раке предстательной железы продолжает обсуждаться. Информативный обзорный доклад на эту тему представил *P. Whelan* (Великобритания). В настоящее время частота выявления диссеминированного рака простаты в США составляет около 10%, а в Европе — 12–15%. В 1990-е гг. стандартом лечения этой группы больных являлась кастрация, после которой в 80% случаев эффект наблюдался в течение 18–24 мес; средняя продолжительность жизни после прогрессирования составляла около 6 мес. За последние 10 лет выживаемость данной категории пациентов увеличилась вдвое, что обусловлено тщательным мониторингом и своевременной сменой схемы гормонального лечения. В современном арсенале имеется 4 вида гормонального воздействия: хирургическая и медикаментозная кастрация, антиандрогены и эстрогены, которые следует назначать последовательно по мере снижения эффективности предыдущего вида лечения. При этом у значительного числа пациентов вторая линия гормональной терапии при-

водит к снижению концентрации ПСА. Третья линия лечения (эстрогены) у больных, прежде получавших антиандрогены и агонисты лютеинизирующего релизинг-гормона, также эффективна. Длительность эффекта второй и третьей линии гормонотерапии — до 12 мес.

A.V. Bono (Италия) подчеркнул необходимость проведения дальнейших исследований интермиттирующего гормонального лечения рака предстательной железы. В большинстве случаев рак простаты изначально является андрогензависимой опухолью. Однако уже на ранних стадиях заболевания в отдельных клетках имеются мутации генов андрогенных рецепторов. Максимальная андрогенная блокада в свою очередь индуцирует мутации данных генов в 30% случаев. Доказана четкая корреляция между приемом флутамида и частотой мутаций. Под воздействием андрогенной депривации происходят селекция андрогеннезависимых клеток и переход заболевания в гормонально-рефрактерную фазу. Среднее время сохранения андрогенной зависимости опухоли колеблется от 18 до 40 мес. Кроме того, гормонотерапия приводит к развитию ряда побочных эффектов (импотенция, остеопороз и др.). Теоретическим обоснованием интермиттирующей андрогенной блокады являются возможность увеличения времени до развития гормонально-рефрактерной фазы рака простаты, а также снижение частоты побочных эффектов. В небольших сериях наблюдений не отмечено различий в выживаемости и времени до прогрессирования между пациентами, получавшими интермиттирующую и постоянную гормонотерапию при лучшем качестве жизни в первой группе. Однако прерывистый курс лечения не приводил к ухудшению отдаленных результатов только у больных со стадией M₀, суммой баллов по шкале Глисона <7, с нормальным (<0,2 нг/мл) уровнем ПСА после первого цикла лечения. Неясно, какова должна быть концентрация ПСА к моменту окончания индукционного курса, а также при каком уровне маркера необходимо возобновлять андрогенную блокаду. Для решения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования.

В докладе *C. Sternberg C.* (Италия) отражены резкие перемены в подходе к лечению гормонорезистентного рака предстательной железы. До недавнего времени стандартом лечения данной категории больных являлась комбинация митоксантрона с преднизолоном, позволяющая снизить интенсивность боли в 30% наблюдений, но не влияющая на выживаемость. Завершенные в 2004 г. исследования SWOG 9916 и TAX 327, практически не отличающиеся по дизайну, убедительно продемонстрировали преимущество режимов, основанных на доце-

такселе. Схемы химиотерапии с включением доцетаксела позволяют снизить риск смерти от рака предстательной железы с 24 до 20%, увеличить медиану выживаемости, время до прогрессирования и повышения уровня ПСА, а также улучшить качество жизни по сравнению с таковым при использовании митоксантрона. Проводятся исследования комбинаций доцетаксела с таргетными агентами, теоретически способными увеличить эффективность таксана.

Z. Kirkali (Турция) представил отчет о деятельности European Organisation for Research and treatment of Cancer Genitourinary Group (EORTC GU). Многоцентровые проспективные рандомизированные исследования, проведенные данной группой, позволили получить важные результаты и ввести ряд стандартов в лечение онкоурологических больных. В частности, доказано, что при поверхностном раке мочевого пузыря у больных с хорошим прогнозом методом выбора при профилактике рецидива является однократное раннее внутривезикулярное введение химиопрепарата, а при умеренном и плохом прогно-

зе — длительная внутривезикулярная БЦЖ-терапия. Продемонстрировано, что выполнение паллиативной нефрэктомии у больных диссеминированным раком почки без признаков бурного прогрессирования опухолевого процесса достоверно увеличивает продолжительность жизни на 11 мес. При несеминомных герминогенных опухолях яичка у больных с хорошим прогнозом выработан стандарт индукционного лечения — 3 курса по схеме ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин). Совместно с EORTC Radiotherapy Group доказано, что радикальная лучевая терапия в сочетании с гормонотерапией является более эффективной, чем только облучение у пациентов группы высокого риска. В недавно завершенном исследовании продемонстрировано увеличение выживаемости без признаков биохимического и клинического рецидива у оперированных больных раком предстательной железы Т₃ с позитивными краями резекции, получавших адъювантную лучевую терапию.

Канд. мед. наук М.И. Волкова

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В редакцию предоставляется распечатанный вариант статьи, включая рисунки и таблицы, и дискета (3,5", файл MS Word). Можно направлять статьи по электронной почте: **oncourolog@netoncology.ru**

Статья должна быть напечатана 14-м шрифтом через 2 интервала на одной стороне листа формата А4. Обязательно указываются название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения и отдела (кафедра, отделение, лаборатория), в котором выполнялась работа. К статье прилагается резюме на русском и желательно на английском языках объемом 1/3 печатной страницы.

Объем лекции и обзора литературы не должен превышать 10–12 страниц, оригинальной статьи – 8–10 страниц.

Таблицы, рисунки и подписи к ним предоставляются на отдельных листах. Растровые иллюстрации – в формате TIFF CMYK, 300 dpi, иллюстрации с обтравочными контурами – в формате EPS CMYK, 300 dpi. Векторные иллюстрации – в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. В тексте обязательны ссылки на таблицы и рисунки. Каждая таблица должна быть пронумерована, в примечании к таблице расшифровываются все сокращения. Рисунки должны быть пронумерованы. На рисунке указываются: «верх», «низ», элементы рисунка – «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения расшифровываются в подписи.

Список литературы составляется в порядке упоминания источников в тексте и нумеруется. В тексте можно приводить как фамилии авторов с указанием в квадратных скобках номера источника, так и просто номера источников в квадратных скобках. В тексте обязательно должны быть приведены все источники, указанные в списке литературы. Порядок составления списка литературы: номер, авторы, название источника, выходные данные.

В конце статьи указываются адреса и телефоны авторов.

Макеты принимаются в электронном виде на CD с разрешением 300 dpi. Размеры полосы – 210×280 мм после обреза, 215×290 мм до обреза; Adobe Illustrator 7.0–10.0 или Adobe Photoshop, QuarkXPress 4.0.

Журнал **ОНКОУРОЛОГИЯ** приглашает авторов к активному сотрудничеству.

Журнал **ОНКОУРОЛОГИЯ** будет выходить раз в квартал.

В 2005 г. планируется выпустить три номера журнала,
которые будут рассылаться бесплатно.

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

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



Специалисты
делятся
опытом,
а пациенты
получают
необходимую
информацию



сайте: [**www.netoncology.ru**](http://www.netoncology.ru)



объединение врачей-онкологов и общественных организаций
профессиональный медицинский сайт

Люкрин депо 3.75мг

Лейпрорелин

Самый
назначаемый
в мире
аналог ГнРГ¹



Эффективное лечение распространенного
гормонозависимого рака предстательной железы²

¹ Аналоги гонадотропин-релизинг гормона. По данным компании IMS за 3 квартал 2004 года, лейпрорелин является наиболее назначаемым аналогом ГнРГ в мире.
² E.Kienle, G.Lubben. Efficacy and Safety of Leuporelin Acetate for Prostate Cancer. Urologia internationalis, vol.56, 1996, p.29.

ЛЮКРИН ДЕПО (лейпрорелин). Регистрационный номер: ПН-015554/01. Лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций. Флакон содержит лейпрорелина ацетата 3,75 мг. **Показания к применению:** Прогрессирующий рак предстательной железы (паллиативное лечение). Эндометриоз (на период до 6 месяцев). Фибриомы матки (на период до 6 месяцев). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к лейпрорелину, аналогичным препаратам белкового происхождения или к любому другому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственной формы. Хирургическая кастрация. Беременность и период кормления грудью. Вагинальные кровотечения неустоявшейся этиологии. Гормонезависимый рак предстательной железы. **Способ применения и дозы:** Вводят внутримышечно или подкожно один раз в месяц. Женщинам репродуктивного возраста первую инъекцию производят на 3-й день менструации. Растворы для инъекций готовят непосредственно перед введением с использованием прилагаемого растворителя в концентрации 3,75 мг/1 мл. **Побочное действие:** Одышка, стенокардия, брадикардия, тахикардия, аритмия, хроническая сердечная недостаточность, изменения ЭКГ, повышение артериального давления, инфаркт миокарда, флебит, эмболия ветвей легочной артерии, инсульт, тромбозы, транзиторные ишемические атаки, изменения аппетита, вкуса, сухость во рту, гиперсаливация, жажда, дисфагия, тошнота, диарея или запор, метеоризм, изменение массы тела, боли в молочных железах, танекоматия, увеличение щитовидной железы, андрогеноподобные эффекты – врилизация, акне, себорея, изменение голоса, гипертрихоз. Дерматит, сухость кожи, кожный зуд, сыпь, экзема, алоpecia, гиперпигментация, изменения ногтей. Боли в костях, артралгия, миалгия, повышение тонуса мышц, обратимое изменение плотности костной ткани у женщин. Головная боль, головокружение, обморок, нарушение сна (бессонница), повышенная раздражительность, депрессия, повышенная утомляемость, парестезия, нарушение памяти, галлюцинации, гиперестезия, опущенность, эмоциональная лабильность, изменения личности, нейромускульные расстройства, периферическая нейропатия. Кашель, одышка, носовые кровотечения, фарингит, плевропальней выпот, фиброзные образования и инфильтраты в легких, расстройства дыхания. Конъюнктивит, нарушение зрения и слуха, шум в ушах. Дисурия, дисменорея, вагинальные кровотечения, сухость слизистой оболочки влагалища, вагинит, белы, боль в предстательной железе, атрофия яичек, боль в яичках, снижение либидо. Уплотнения тканей, гиперемия и боль в месте введения, аллергические реакции (в т.ч. анафилактический шок), периферические отеки, изменение запаха тела, гриппоподобный синдром, "приливы" крови к коже лица и верхней части грудной клетки, повышенная потливость, увеличение лимфатических узлов, острая задержка мочи, сдавление спинного мозга, Анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, увеличение протромбинового и частичного тромбопластинного времени, азот мочевины крови, гиперкальциемия и гиперкреатининемия, дислипидемия, гиперфосфатемия, гипогликемия, гипонатриемия, гиперуриемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы. Способность к олодотворению или фертильность, подавленная в результате терапии, восстанавливается в период до 24 недель после окончания лечения. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).



Аккредитованное представительство фирмы "Зббот Лэбораториз С.А." в России 107031, Москва, Дмитровский пер. д. 9. Тел. (095) 258 42 70

Диферелин 3,75 мг

трипторелин

Оригинальный аналог
гонадотропного
рилизинг-фактора
в лечении
аденокарциномы
предстательной
железы



- Надежная и безопасная альтернатива орхидэктомии
- Быстрый, постоянный и надежный уровень кастрации
- Сохранение психологического комфорта и физической активности
- Устойчивое клиническое улучшение
- Простой способ внутримышечного введения тонкой иглой
- Отсутствие специальных условий хранения

Одна внутримышечная инъекция каждые 28 дней