

№ 4

ОНКОУРОЛОГИЯ

(2007)

Таргетная терапия
распространенного рака почки

Лечение больных раком мочевого пузыря
с метастазами в лимфатические узлы

Клинические рекомендации Европейской
ассоциации урологов по диагностике
и лечению рака предстательной железы

III КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
состоится в Москве в октябре 2008 г.

Золадекс

гозерелин

3.6 мг
10.8 мг

Система
безопасного
введения




Золадекс® 3.6/10.8 мг

гозерелин

**жизнь без
хирургической
кастрации**

Для получения дополнительной информации
о препарате обращайтесь в Представительство компании
«АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания) в г. Москве
119334 Москва, улица Бавилова, дом 24, корпус 1
тел. +7 (495) 799 5699, факс +7 (495) 799 5698
www.astrazeneca.ru

АстраЗенека 
ОНКОЛОГИЯ

“Золадекс” – торговая марка,
собственность компании “АстраЗенека”

ZOL1047



Достоинства ПОЗИЦИИ

- Соединяется с тубулином митотических микротрубочек в положительной позиции
- Уничтожает опухолевые клетки, нарушая процесс их деления в фазах G2 и M
- Эффективен при
 - раке молочной железы
 - опухолях головы и шеи
 - раке желудка и пищевода
 - раке легкого
 - гормонорезистентном раке простаты

veropharm 
Таутакс

доцетаксел 20 мг
доцетаксел 80 мг

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

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

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Основан в 2005 г.

ОНКОУРОЛОГИЯ

4 ' 2007

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф. Б.П. Матвеев

Заместители

главного редактора:

член-корр. РАМН, проф. Ю.Г. Аляев

проф. О.Б. Карякин

член-корр. РАМН, проф. О.Б. Лоран

проф. И.Г. Русаков

Ответственный секретарь

докт. мед. наук Б.Я. Алексеев

Редакторы от стран СНГ:

Д.Т. Гоцадзе (Грузия)

А.С. Переверзев (Украина)

О.Г. Суконко (Беларусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Б.В. Бухаркин (Москва)

Е.И. Велиев (Москва)

А.З. Винаров (Москва)

Р.Х. Галеев (Казань)

С.П. Даренков (Москва)

А.В. Зырянов (Екатеринбург)

В.П. Изгейм (Тюмень)

А.Д. Каприн (Москва)

П.А. Карлов (С.-Петербург)

М.И. Коган (Ростов)

В.О. Магер (Екатеринбург)

В.Б. Матвеев (Москва)

В.М. Моисеенко (С.-Петербург)

С.Б. Петров (С.-Петербург)

А.Н. Понукалин (Саратов)

С.А. Тюляндин (Москва)

К.М. Фигурин (Москва)

Ю.Н. Хризман (Уфа)

Л.В. Шапльгин (Москва)

Адрес редакции:

125009, Москва, Каширское шоссе, д. 24,

Институт канцерогенеза, 3-й этаж.

Тел./факс: 8(495) 252-96-19

Статьи направлять по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,

проф. Б.П. Матвееву

e-mail: oncourolog@netoncology.ru

www.netoncology.ru

Зав. редакцией Е.В. Колесникова

Редактор-координатор Б.Ш. Камолов

Редактор Т.Е. Дубинина

Корректор Т.А. Афанасьева

Дизайн и верстка А.В. Амаспур

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

ISSN 1726-9776. Онкоурология. 2007. №4. 1—80.

© ООО «АБВ-пресс», 2007

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкоурология» обязательна

Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж 2 000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

Лекция

Б.Я. Алексеев, П.В. Шегай

Таргетная терапия распространенного рака почки	6
--	---

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

Ф.Ш. Ахметзянов, И.В. Шаймарданов, Р.М. Шаймарданова, Р.Ф. Ахметзянова

Некоторые пути улучшения отдаленных результатов лечения рака почки	12
--	----

П.Л. Кристен, Р.Е. Гринберг, Д.И.Т. Чен, Р.Г. Уззо

Активное наблюдение опухолей почки, накапливающих рентгеноконтрастное вещество	17
--	----

С.Л. Гуторов, Е.В. Степанова, Я.В. Вишневская, Е.В. Черноглазова, И.Н. Соколова, В.Б. Матвеев

Прогностическое значение экспрессии тимидинфосфорилазы, Bcl-2 и Ki-67 при раке почки T1-2N0M0	21
---	----

Рак мочевого пузыря

А.С. Аль-Шукри, И.А. Корнеев, С.Х. Аль-Шукри

Изучение прогностической ценности клеток-эффекторов стромы переходноклеточных карцином мочевого пузыря.	26
---	----

Р.В. Хабалов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, Д.А. Носов

Лечение и прогноз больных переходноклеточным раком мочевого пузыря с метастазами в регионарные лимфоузлы	30
--	----

Рак предстательной железы

А.Д. Каприн, Н.Б. Найговзина, С.А. Иванов, В.А. Башмаков

Экономическая эффективность скрининга рака предстательной железы	36
--	----

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко

Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы	41
--	----

Н.Г. Минаева, П.В. Свиридов, О.Б. Карякин, Е.М. Париков

Индивидуальная оценка уровня простатического специфического антигена у больных раком предстательной железы после брахитерапии	44
---	----

Рак яичка

К. Ольман, А. Хайденрайх

Первичная зрелая тератома яичка: клинические, морфологические и иммуногистохимические факторы прогноза	49
--	----

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОУРОЛОГИИ

В.И. Широкопад, С.Д. Митрохин, А.А. Соколов, В.П. Сергеев

Госпитальная инфекция в онкоурологии.	55
---	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

М.И. Давидов, А.И. Петруняев, А.П. Соколов

Редкие наблюдения рака мочевого пузыря у подростков и 18-летней беременной женщины.	60
---	----

ОБЗОРЫ

А.В. Петровский, М.И. Нечушкин, Б.В. Бухаркин

Брахитерапия с использованием постоянных источников при раке предстательной железы.	63
---	----

М.В. Швецова, Т.А. Шароев

Билатеральная нефробластома у детей	72
---	----

C O N T E N T S

Lecture

B.Ya. Alekseyev, P.V. Shegai

Target therapy for disseminated renal cancer	6
--	---

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY TRACT TUMORS

Renal Cancer

F.Sh. Akhmetzyanov, I.V. Shaimardanov, R.M. Shaimardanova, R.F. Akhmetzyanova

Some ways of improving long-term results of treatment for renal cancer	12
--	----

P.L. Crispen, R.E. Greenberg, D.Y.T. Chen, R.G. Uzzo

Active surveillance of enhancing renal tumors	17
---	----

S.L. Gutorov, Ye.V. Stepanova, Ya.V. Vishnevskaya,

Ye.V. Chernoglazova, I.N. Sokolova, V.B. Matveyev

Prognostic value of expression of thymidine phosphorylase, Bcl-2, and Ki-67 in renal cancer T1-2N0M0	21
---	----

Bladder Cancer

A.S. Al-Shukri, I.A. Korneyev, S.Kh. Al-Shukri

Study of the prognostic value of effector cells of the stroma of transitional cell bladder carcinomas	26
--	----

R.V. Khabalov, V.B. Matveyev, M.I. Volkova, D.A. Nosov

Treatment and prognosis in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder metastasizing to regional lymph nodes	30
--	----

Prostate Cancer

A.D. Kaprin, N.B. Naigovzina, S.A. Ivanov, V.A. Bashmakov

Cost-effectiveness of screening for prostate cancer	36
---	----

B.Ya. Alekseyev, K.M. Nyushko

The European Association of Urology guidelines for the diagnosis and management of prostate cancer	41
---	----

N.G. Minayeva, P.V. Sviridov, O.B. Karyakin, Ye.M. Parshov

Individual estimation of the level of prostatic specific antigen in patients with prostate cancer after brachytherapy	44
--	----

Cancer of the Testis

K. Olman, A. Keinderreich

Primary mature teratoma of the testis: clinical, morphological, and immunochemical predictors	49
---	----

ANTIBIOTIC THERAPY IN UROLOGICAL ONCOLOGY

V.I. Shirokorad, S.D. Mitrokhin, A.A. Sokolov, V.P. Sergeyev

Hospital-acquired infection in urological oncology	55
--	----

CASE REPORT

M.I. Davidov, A.I. Petrunyaev, A.P. Sokolov

Rare cases of urinary bladder cancer in adolescents and in an 18-year-old pregnant woman	60
--	----

REVIEWS

A.V. Petrovsky, M.I. Nechushkin, B.V. Bukharkin

Brachytherapy using steady sources for prostate cancer	63
--	----

M.V. Shvetsova, T.A. Sharoyev

Bilateral nephroblastoma in children	72
--	----

Таргетная терапия распространенного рака почки

Б.Я. Алексеев, П.В. Шегай

МНИОИ им. П.А. Герцена

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2—3% в структуре всех злокачественных новообразований у взрослых, при этом заболеваемость раком почки (РП) возрастает в большинстве развитых стран: ежегодный прирост составляет 1,5—5,9% [1, 2]. В России в 2005 г. РП впервые диагностирован у 8778 больных, при этом всего на учете состояли 15 733 пациента. Стандартизованный показатель заболеваемости составил 7,64 на 100 тыс. населения, а прирост заболеваемости в течение 10 лет — 53,66%. По темпам прироста заболеваемости РП уступает только новообразованиям предстательной и щитовидной железы [3].

Несмотря на то что у большинства (до 70—80%) больных РП выявляется на стадии локализованного опухолевого процесса, более чем у половины пациентов после хирургического лечения развиваются метастазы [4]. Прогноз течения заболевания при развитии метастатического процесса у больных ПКР крайне плохой: при отсутствии специфического лечения период до прогрессирования составляет 2—4 мес, а средняя продолжительность жизни после выявления метастазов — не более 10—13 мес [5]. Для оценки прогноза развития РП используют различные факторы, связанные с характеристиками опухоли и пациента: морфологический тип новообразования (светлоклеточный, хромофобный, папиллярный), степень дифференцировки по Фурману, стадию заболевания, число и локализацию метастатических очагов, возраст и статус пациента на момент выявления заболевания. В клинической практике и при проведении исследований у больных метастатическим РП широко применяется прогностическая шкала (сумма баллов) MSKCC, предложенная Motzer и включающая оценку уровня лактатдегидрогеназы, гемоглобина и кальция, а также статуса больного по шкале ECOG или Karnofsky и наличие или отсутствие в анамнезе нефрэктомии [6]. Основываясь на наличии прогностических факторов, выделяют группы низкого (отсутствие факторов риска), умеренного (1 или 2 фактора риска) и высокого (3, 4 или 5 неблагоприятных факторов прогноза) риска прогрессирования. Определение индивидуального прогноза у больного с метастатическим РП в настоящее время имеет большое значение при определении наиболее эффективной тактики лечения.

Лечение метастатических новообразований почки является крайне трудной задачей, так как ПКР относится к опухолям, практически не чувствительным к химиотерапии цитостатическими препаратами. В большинстве клинических исследований, по-

священных изучению эффективности цитостатиков у больных метастатическим РП, суммарный ответ на лечение составил не более 0—6%. Работы, демонстрирующие более высокий уровень противоопухолевого эффекта (10—25%), немногочисленны, включали небольшое число больных, и в последующих исследованиях эффективность описанных схем не подтверждалась. В рандомизированных исследованиях показано, что химиотерапия не влияет на выживаемость больных, средняя продолжительность жизни пациентов составляет только 6 мес [7]. Одним из наиболее изученных механизмов, объясняющих устойчивость опухолей почки к химиотерапии, является гиперэкспрессия белка множественной лекарственной устойчивости (MDR-1, Р-гликопротеин) [8]. MDR-1 принадлежит к семейству белков трансмембранной помпы, относящихся к так называемому аденозинтрифосфатсвязанному (ABC) конвейеру. Гиперэкспрессия MDR-1 при РП, возможно, связана с тем, что этот белок в норме продуцируется в клетках проксимальных канальцев почки, из которых чаще всего развиваются опухоли [9]. Для преодоления лекарственной устойчивости РП проведено несколько исследований с применением ингибиторов MDR-помпы, однако ни в одном из них не было достигнуто увеличения эффективности цитостатической терапии, что, вероятно, связано с наличием дополнительных механизмов лекарственной резистентности (гиперэкспрессия глутатиона, BCL-2, сурвинуина и т. д.).

Исторически для лечения ПКР широко применяли гормональные препараты класса прогестиннов (медроксипрогестерона ацетат) и антиэстрогенов (тамоксифен). Но в рандомизированных и современных нерандомизированных исследованиях показано отсутствие эффективности гормональной терапии: общий ответ на терапию медроксипрогестероном не превышает 2%, а тамоксифеном — 5%. Выживаемость пациентов, получавших гормональное лечение, не отличалась от выживаемости больных в контрольных или исторических когортах [10—12].

Являясь резистентными к цитостатической и гормональной терапии, опухоли почки обладают определенной чувствительностью к иммуногенным воздействиям. Известны феномен «спонтанной регрессии» метастазов РП, а также случаи длительной ремиссии при отсутствии специфического лечения, что косвенно свидетельствует об иммунозависимости опухолевых клеток [13, 14]. Иммунотерапия цитокиновыми препаратами (интерферон-альфа — ИФН-α

и интерлейкин-2 — ИЛ-2) является в настоящее время основным методом лечения метастатического РП. Применение цитокинов позволяет добиться у части больных частичной и реже полной регрессии метастазов, но суммарный объективный ответ на лечение не превышает 5—15% [7]. ИЛ-2 является единственным препаратом, одобренным FDA для лечения метастатического РП. Однако терапия ИЛ-2 приводит к клинической ремиссии и длительной выживаемости у очень небольшого числа больных ПКР, в основном с благоприятным прогнозом. Кроме того, к настоящему времени ни одно контролируемое исследование не показало преимуществ в выживаемости при проведении терапии ИЛ-2 по сравнению с плацебо или другим вариантом лечения [15, 16]. Иммунотерапия ИЛ-2 (особенно при внутривенном введении высоких доз препарата — наиболее эффективном варианте лечения) нередко сопровождается развитием серьезных токсических реакций, что существенно ограничивает возможность использования ИЛ-2 в амбулаторной практике. Терапия ИФН- α приводит к некоторому увеличению выживаемости по сравнению с контрольной группой (в среднем продолжительность жизни увеличивается на 3,8 мес), но эффект ИФН- α нестойкий и лечение редко приводит к длительной ремиссии [17]. Применение ИФН- α , как и ИЛ-2, наиболее эффективно у пациентов группы хорошего прогноза, в то время как у больных с промежуточным и плохим прогнозом ИФН- α не приводит к улучшению выживаемости по сравнению с группой контроля [5].

Таким образом, исследования, посвященные изучению эффективности ИЛ-2 и ИФН- α у больных распространенным ПКР, продемонстрировали, что преимущества цитокиновой терапии ограничены тщательно отобранном контингентом больных с низким риском (хорошим прогнозом) заболевания. Недавнее исследование показало, что больные с папиллярным РП не отвечают на терапию цитокинами [18]. Вследствие плохой переносимости цитокиновая терапия противопоказана у части пациентов, имеющих сопутствующую легочную, сердечно-сосудистую и аутоиммунную патологию. Следовательно, терапия цитокинами более чем в 80% случаев не подходит больным метастатическим РП. Кроме того, до последнего времени не было эффективной терапии для больных, которые не ответили на иммунотерапию или у которых на фоне лечения цитокинами наблюдалось прогрессирование заболевания. В связи с этим разработка и применение в клинической практике нового варианта лекарственного лечения — таргетной терапии, которая стала возможной благодаря успехам молекулярной биологии и воздействует на определенные внутриклеточные структуры, является в настоящее время основным направлением, с которым связывают улучшение результатов лечения больных распространенным РП.

Важным патогенетическим механизмом роста злокачественного новообразования и диссеминации опухолевого процесса является ангиогенез, в связи с чем одними из основных целей противоопухолевой таргетной терапии являются внутриклеточные мишени, вовлеченные в процесс стимуляции ангиогенеза и опухолевого роста. При ПКР хорошо изучен сигнальный патогенетический путь, связанный с потерей активности гена *VHL* (von Hippel-Lindau) в результате мутации или метилирования. *VHL* кодирует цитоплазматический белок, действующий как кислородный сенсор и представляющий собой мультипротеиновый комплекс, который в состоянии нормоксии и нормальной функции *VHL* связывается с фактором, индуцируемым гипоксией (HIF1), тем самым снижая его количество. В состоянии гипоксии *VHL*-комплекс разрушается, в результате чего отмечается накопление HIF1, обуславливающее гиперэкспрессию генов, кодирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF- α), стимулирующих процесс ангиогенеза [19]. Болезнь *VHL* — аутосомный доминантный синдром, вызванный эмбриональными мутациями в *VHL* [20]. Этот наследственный синдром довольно редок, но в то же время установлено, что полная инактивация *VHL* наблюдается более чем в 76% спорадических случаев светлоклеточного рака почки [21]. Потеря экспрессии *VHL* приводит к накоплению HIF1- α в нормоксическом состоянии, что в свою очередь стимулирует гиперэкспрессию проангиогенных факторов и, соответственно, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез.

VEGF играет центральную роль в ангиогенезе; гиперэкспрессия данного фактора роста обеспечивает рост новых сосудов. В то же время избыточная продукция PDGF занимает ключевое место в процессе эндотелиальной стабилизации за счет стимуляции перидитов [22]. TGF- α является важным фактором аутокринной стимуляции роста и также способен непосредственно взаимодействовать с рецептором к эпителиальному фактору роста (EGFR), который гиперэкспрессирован в 50—90% случаев РП [22]. Активация рецепторов EGFR и VEGF инициирует нисходящий каскад сигналов, включающих Raf/MEK/ERK путь. Raf-киназа — ключевой молекулярный компонент этого сигнального пути. В экспериментальных исследованиях показана взаимосвязь ее активности с клеточной выживаемостью и нарушением апоптоза, в связи с чем Raf-киназа рассматривается как еще одна важная цель системной терапии при ПКР [23].

К настоящему времени разработано несколько препаратов, влияющих на различные внутриклеточные мишени, относящиеся к патогенетическому пути, связанному с инактивацией *VHL*. К препаратам, влияющим на клеточную пролиферацию, относятся

цетуксимаб (cetuximab), панитумумаб (panitumumab), лапатиниб (lapatinib), gefitinib).

Панитумумаб — высокоспецифичное человеческое моноклональное антитело к EGFR, изучалось в клиническом исследовании II фазы у больных после неэффективности или невозможности применения ИЛ-2 или ИФН- α . 31 пациент получал препарат панитумумаб (1,0, 1,5 или 2,0 мг/кг) на протяжении 8 нед. Продемонстрировано только 2 объективных ответа на дозы 1,0 и 1,5 мг/кг [24].

Лапатиниб — активный ингибитор EGFR и ErbB2 тирозинкиназ. В клиническом исследовании III фазы сравнивали лапатиниб со стандартной гормональной терапией у пациентов с метастатическим РП после неэффективной терапии цитокинами. Основными конечными точками исследования были время до опухолевой прогрессии и общая выживаемость. На момент заключительного анализа рандомизировано 417 пациентов. Медиана времени до прогрессирования заболевания в двух лечебных группах не различалась, но в подгруппе больных ($n=241$), у которых опухоли избыточно экспрессировали EGFR, лапатиниб продемонстрировал тенденции к увеличению времени до прогрессирования по сравнению с гормональной терапией (15,1 против 10,9 нед; $p=0,06$). К тому же лапатиниб существенно увеличил медиану общей выживаемости: 46 и 37,9 нед соответственно ($p=0,02$) [25].

Цетуксимаб — антитело к EGFR — применяли в клиническом исследовании II фазы у 55 больных метастатическим ПКР в дозах 400 или 500 мг/м² внутривенно после 7 дней вводного курса по 250 мг/м² [26]. Объективного ответа на лечение не наблюдалось, а медиана времени до опухолевой прогрессии составила 57 дней. Дальнейшие клинические исследования с применением цетуксимаба в качестве монотерапии для лечения диссеминированного РП не планируются [27]. Также не показал эффективности в терапии больных опухолями почки другой ингибитор тирозинкиназы EGFR — gefitinib.

К препаратам, ингибирующим ангиогенез, относятся бевацизумаб (bevacizumab), сунитиниб (sunitinib) и пазопаниб (pazopanib).

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, связывающееся с VEGF и ингибирующее его биологическую активность как *in vitro*, так и *in vivo* [28]. Препарат в комбинации с цитостатиками в настоящее время одобрен в США и европейских странах для лечения немелкоклеточного рака легкого и метастатического колоректального рака. Эффективность бевацизумаба в лечении больных распространенным ПКР изучена в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании II фазы [29]. 116 пациентов были рандомизированы на 3 группы: больные 1-й и 2-й групп получали бевацизумаб в дозе 1,5 мг/кг ($n=39$) и 5 мг/кг

($n=37$) в неделю внутривенно, больные 3-й группы ($n=40$) — плацебо. У четырех больных, получавших высокие дозы бевацизумаба, зарегистрирован частичный ответ; частота общего ответа на лечение составила 10%. Время до прогрессирования процесса в группе больных, получавших высокие дозы препарата, было больше, чем в группе плацебо (4,8 и 2,5 мес соответственно; отношение рисков — 2,55; $p<0,001$). Статистически значимых различий в показателях выживаемости между группами не наблюдалось, что связано, возможно, с тем, что больным из группы плацебо при развитии прогрессирования начинали лечение бевацизумабом. В настоящее время ожидаются результаты двух исследований III фазы, в которых использовалась терапия бевацизумабом в комбинации с интерфероном.

Пазопаниб относится к пероральным ингибиторам тирозинкиназ и подавляет ангиогенез, взаимодействуя с рецепторами к VEGF-1, VEGF-2 и VEGF-3. К настоящему времени проведено открытое нерандомизированное исследование с эскалацией дозы препарата у 43 больных с солидными опухолями, при этом клинический эффект (частичная регрессия или стабилизация опухолевого процесса) отмечен у пяти больных ПКР, которым пазопаниб назначали в дозе 300 мг и более 2 раза в сутки [30].

Сунитиниб (Sutent) является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы VEGFR и PDGFR, который одобрен в качестве препарата для монотерапии распространенного ПКР в США и в некоторых странах Европы. Эффективность препарата изучена в двух последовательных многоцентровых исследованиях II фазы у 63 и 105 пациентов с метастатическим РП, не получивших эффекта от терапии цитокинами [31, 32]. Частота частичных регрессий в этих исследованиях составила 40—43%, стабилизации более чем на 3 мес — 22—27%. В процессе терапии сунитинибом наблюдались различные побочные реакции, наиболее частыми из них со степенью токсичности 3 и выше являлись: нейтропения (13—16%), слабость (11%), диарея (3%), ладонно-подошвенный дерматит (7%), гипертензия (6%), тошнота (3%), стоматит (2—5%), снижение фракции выброса левого желудочка до 20% и более (5%). В исследовании III фазы сравнивали эффективность терапии сунитинибом и ИФН- α в качестве терапии первой линии у больных метастатическим РП. При этом сунитиниб приводил к достоверно более длительной безрецидивной выживаемости больных, чем ИФН- α [33].

Одной из мишеней для противоопухолевой терапии у больных ПКР является также mTOR (mamalian target of rapamycin), серинтреонинкиназа, которая играет важную роль в регуляции клеточного роста и пролиферации, а также увеличивает экспрессию гена HIF1 α , и, как следствие, стимулирует ангиогенез. К препаратам-ингибиторам mTOR от-

носятся темсиролимус (temsirolimus) и RAD001 (everolimus). Темсиролимус изучен в рандомизированном исследовании III фазы у больных распространенным раком почки с плохим прогнозом [26]. При применении темсиролимуса отмечены лучшая переносимость и более высокая выживаемость, чем при назначении ИФН- α . Исследование II фазы, проведенное с препаратом RAD001, также продемонстрировало хорошую переносимость лечения, а уровень частичных регрессий составил 33% [34].

Наиболее универсальным в классе таргетных препаратов является Сорафениб (Нексавар), который обладает активностью мультикиназного ингибитора, подавляющего как клеточную пролиферацию, так и ангиогенез. Препарат способен воздействовать на рецепторные тирозинкиназы (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGF- β , RET, c-KIT), а также инактивировать серин/треонинкиназы (C-Raf, B-Raf) в опухолевых клетках и в клетках сосудов опухоли. Способность сорафениба угнетать рост и пролиферацию опухолевых клеток, а также ингибировать неоангиогенез показана в экспериментальных работах на различных моделях опухолей человека у животных [35]. Исследования I фазы по изучению переносимости сорафениба включали группу из 173 больных с распространенными формами солидных опухолей, из них у 11 пациентов наблюдался РП [36, 37]. В этих исследованиях показана в общем хорошая переносимость препарата как при постоянном, так и при интермиттирующем режиме лечения, и подобрана доза сорафениба, которая использовалась в последующих протоколах: 400 мг перорально 2 раза в сутки непрерывно.

Эффективность и переносимость сорафениба также изучена в исследованиях II фазы. В одном из плацебоконтролируемых рандомизированных исследований (RDT), включающих первичных больных метастатическим РП и больных с прогрессированием заболевания после первичного лечения, пациенты получали препарат (400 мг перорально, 2 раза в сутки) в течение 12-недельного периода включения с последующей рандомизацией для продолжения терапии сорафенибом или плацебо [28]. Непрерывное лечение сорафенибом значительно увеличило период выживаемости без прогрессирования (24 против 6 нед для плацебо; $p=0,0087$). У 70% пациентов, получавших сорафениб, отмечено уменьшение опухоли или стабилизация заболевания уже в течение 12-недельного периода включения. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания 32 больных ПКР, у которых не проводилась предшествующая системная терапия, составила 40 нед [38]. У 6 (18,8%) пациентов достигнут частичный ответ, у 8 (25%) выявлена умеренная регрессия опухолевого процесса, у 10 (31,3%) — зарегистрирована стабилизация заболевания. В тех случаях, когда сорафениб назначали как первичную терапию, отмече-

ны низкая токсичность лечения и отсутствие его негативного влияния на качество жизни больных.

Протокол TARGET, также посвященный изучению эффективности и безопасности сорафениба, является самым крупным из когда-либо проведенных исследований, включающих больных РП [39]. В мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы включены 903 больных распространенным ПКР. Критериями включения являлись морфологически подтвержденный светлоклеточный нерезектабельный или метастатический РП, наличие измеряемого опухолевого образования, прогрессирование после первичной терапии, статус по шкале ECOG 0 или 1, отсутствие метастазов в головном мозге. Возраст больных, включенных в исследование, составил от 19 до 86 лет, доля мужчин — 73%. Первичной целью исследования являлась оценка общей выживаемости, вторичной — оценка безрецидивной выживаемости, частоты объективного ответа на лечение, безопасности и переносимости терапии.

При анализе безрецидивной выживаемости выявлено, что терапия сорафенибом приводит к статистически достоверному увеличению среднего периода до прогрессирования по сравнению с плацебо: 5,5 и 2,8 мес соответственно (отношение рисков 0,44; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,35—0,55; $p<0,001$). Преимущество в безрецидивной выживаемости пациентов, получавших сорафениб, отмечено во всех подгруппах больных независимо от возраста, группы прогноза по критериям MSKCC, наличия или отсутствия предшествующей терапии цитокинами, локализации метастазов (легкие или печень). Столь существенное увеличение времени до прогрессирования заболевания привело к модификации исследования: больные, рандомизированные в группу плацебо, при прогрессировании начинали получать сорафениб.

Суммарный объективный ответ (полные регрессии + частичные регрессии + стабилизация процесса) наблюдался у 84% больных в группе сорафениба: частичная регрессия по критериям RECIST — в 10% случаев, стабилизация — в 74%. В группе плацебо объективный ответ зарегистрирован в 55% наблюдений: частичная регрессия — у 2% пациентов, стабилизация — у 55%. В то же время прогрессирование опухолевого процесса выявлено у 37% больных в группе плацебо и только у 12% пациентов, получавших сорафениб. Следует отметить, что уменьшение размеров опухолевых очагов наблюдалось в 3 раза чаще при лечении сорафенибом по сравнению с плацебо, что может свидетельствовать о недооценке клинической выгоды препарата при применении критериев RECIST.

При первичной оценке общей выживаемости больных в исследовании TARGET, проведенной в 2005 г., отмечено значительное (на 39%) увеличение выживаемости больных, получавших сорафениб,

по сравнению с выживаемостью пациентов в группе плацебо (отношение рисков — 0,72; 95% ДИ 0,54—0,94; $p=0,018$). При этом медиана общей выживаемости для больных в группе сорафениба еще не была достигнута, а в группе плацебо она составила 14,7 мес. При вторичном промежуточном анализе выживаемости больных, который был проведен после модификации протокола, допускающей назначение препарата пациентам группы плацебо, также отмечено улучшение общей выживаемости в группе сорафениба, несмотря на то что терапия была начата у 48% больных, получавших ранее плацебо [40]. Средняя продолжительность жизни больных составила 19,3 мес в группе больных, получавших сорафениб, и 15,9 мес в группе плацебо (отношение рисков — 0,77; 95% ДИ 0,63—0,95; $p=0,02$). Чтобы оценить выживаемость больных без влияния перекрестной терапии сорафенибом, назначенной пациентам группы плацебо, произведено цензурирование больных в группе плацебо. При этом средняя общая выживаемость составила в группе сорафениба 19,3 мес, а в группе плацебо — 14,3 мес (отношение рисков — 0,74; 95% ДИ 0,58—0,93; $p=0,01$).

Лечение сорафенибом в целом хорошо переносилось больными, включенными в исследование TARGET. Частота отмены препарата вследствие развития побочных эффектов составила 10% и практически не отличалась от частоты отмены плацебо (8%). Перерывы в назначении сорафениба наблюдались в 21% случаев и, в основном, были связаны с развитием ладонно-подошвенного дерматита. У 13% больных потребовалось снижение дозы сорафениба, что также было связано с кожной реакцией или диареей. Наиболее часто в процессе лечения наблюдались следующие побочные реакции (любой степени токсичности): диарея (43% в группе сорафениба и 13% в группе плацебо), кожные реакции (40 и 16% соответственно), утомляемость (37 и 28%), ладонно-подошвенный дерматит (30 и 7%), алопеция (27 и 3%), тошнота (23 и 19%), гипертонзия (17 и 2%). Побочные эффекты сорафениба и частота их развития сходны с реакциями и осложнениями, возникающими в процессе лечения другими ингибиторами ангиогенеза, такими как сунитиниб и бевацизумаб. В то же время следует отметить, что при приеме сунитиниба существенно чаще, чем при терапии сорафенибом, возникает гематологическая токсичность, выражающаяся в нейтропении и тромбоцитопении III—IV степени [41]. Для анализа качества жизни больных в исследовании TARGET использовали анкеты, оценивающие качество жизни, связанное с противоопухолевой терапией, с учетом симптомов РП (FACT-FKSI). При оценке суммарного балла FKSI не отмечено достоверных различий между группами больных, получавших сорафениб и плацебо, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата на качество жизни

пациентов. Более того, у больных, получавших сорафениб, отмечалось улучшение респираторной симптоматики (уменьшение кашля и одышки), а также способности получать удовлетворение от жизни.

Результаты исследования TARGET позволили рекомендовать сорафениб для лечения больных с распространенными формами РП. В настоящее время сорафениб одобрен в США для лечения больных распространенным РП и в странах Европейского Союза для лечения больных ПКР после прогрессирования на фоне цитокиновой терапии или больных, которым проведение цитокиновой терапии не показано.

Эффективность и хорошая переносимость сорафениба, показанная в исследованиях по лечению больных распространенным РП, послужила причиной инициации нескольких протоколов, в которых препарат применяется в качестве адъювантной терапии после нефрэктомии. В настоящее время не существует общепризнанных подходов к проведению адъювантного лечения у больных после хирургического вмешательства. Ни послеоперационная лучевая терапия, ни адъювантная терапия гормональными препаратами и цитокинами не привели к достоверному уменьшению частоты прогрессирования опухолевого процесса или увеличению продолжительности жизни больных после нефрэктомии. В то же время применение сорафениба в качестве препарата для длительного адъювантного лечения обладает рядом преимуществ по сравнению с другими лекарственными средствами (эффективность в отношении ПКР, низкая токсичность, пероральный путь введения). В настоящее время проводится два крупных исследования III фазы по изучению эффективности и долгосрочной переносимости сорафениба в качестве адъювантной терапии. В рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследование ASSURE (ECOG 2805) включаются больные, которым выполнена нефрэктомия или резекция почки, с промежуточным (pT1b G3-4; pT2; pT3a G1-2 без вовлечения надпочечника) и высоким риском прогрессирования (pT3a G3-4 или G1-2 при вовлечении надпочечника; pT3b; pT3c; pT4; любая pT, любая G N+). Пациентов рандомизируют в соотношении 1:1:1 для терапии сорафенибом (400 мг дважды в день в течение 6 нед, 9 циклов), сунитинибом и плацебо. В рандомизированное исследование SORCE включаются больные РП после хирургического удаления опухоли, которые попадают в группы промежуточного или высокого риска прогрессирования по критериям, предложенным Leibovich (SSIGN). Больных рандомизируют в 3 группы: в 1-й проводят адъювантную терапию сорафенибом в течение 1 года, затем 2 года плацебо, во 2-й — терапию сорафенибом в течение 3 лет, в 3-й — плацебо в течение 3 лет. Первичной целью в обоих исследованиях является сравнительная оценка безрецидивной выживаемости, вторичной — оценка опухолевоспеци-

фичной, общей выживаемости и токсичности лечения, а также прогностической значимости различных биологических и генетических маркеров.

Таким образом, применение таргетных препаратов является новым перспективным направлением в лечении больных метастатическим РП, которое позволяет повысить эффективность терапии у этой ка-

тегории пациентов. Препарат сорафениб (Нексавар), являющийся мультикиназным ингибитором, влияющим на ангиогенез и на пролиферацию опухолевых клеток, приводит к достоверному улучшению безрецидивной выживаемости больных распространенными формами ПКР и обладает хорошей переносимостью, не ухудшая качества жизни пациентов.

Литература

- Godley P.A., Taylor M. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2001;13:199–203.
- Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54(1):8–29.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2005 году. М.; 2007.
- Janzen N.K., Kim H.L., Figlin R.A., Beldegrun A.S. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):843–52.
- Motzer R.J., Bacik J., Murphy V.A. et al. Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289–96.
- Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454–63.
- Motzer R.J., Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408–17.
- Fojo A.T., Shen D.W., Mickley L.A. et al. Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. *J Clin Oncol* 1987;5:1922–7.
- Ernest S., Rajaraman S., Megyesi J. et al. Expression of MDR1 (multidrug resistance) gene and its protein in normal human kidney. *Nephron* 1997;77:284–9.
- Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:14–7.
- Huland E., Heinzer H. Survival in renal cell carcinoma: a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin-2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer* 2000;82:246–7.
- Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J. et al. 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;85:1130–6.
- Vogelzang N.J., Priest E.R., Borden L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year follow-up. *J Urol* 1992;148:1247–8.
- Oliver R.T.D., Mehta A., Barnett M.J. A phase 2 study of surveillance in patients with metastatic renal cell and assessment of response of such patients to therapy on progression. *Mol Biother* 1998;1:14–20.
- McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.L. 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 Clin Oncol* 2005;23:133–41.
- Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M. et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127–32.
- Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001425.
- Bergers G., Song S., Meyer-Morse N. et al. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest* 2003;111(9):1287–95.
- Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W. et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999;399:271–5.
- Kaelin W.G. Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002;2(9):673–82.
- Rini B.I., Small E.J. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1028–13.
- de Paulsen N., Brychzy A., Fournier M.C. et al. Role of transforming growth factor-alpha in von Hippel-Lindau (VHL)(-/-) clear cell renal carcinoma cell proliferation: a possible mechanism coupling VHL tumor suppressor inactivation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1387–92.
- Gollob J.A., Wilhelm S., Carter C. et al. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol* 2006;33:392–406.
- Schwartz G., Dutcher J.P., Vogelzang N.J. et al. Phase 2 clinical trial evaluating the safety and effectiveness of ABX-EGF in renal cell cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:24a (abstr 91).
- Ravaud A., Gardner J., Hawkins R. et al. Efficacy of lapatinib in patients with high tumor EGFR expression: results of a phase III trial in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl.):217s (abstr 4502).
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl):2S (abstr LBA4).
- Motzer R.J., Amato R., Todd M. et al. Phase II trial of anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2003;21:99–101.
- Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505–12.
- 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;349:427–34.
- Hurwitz H., Dowlati A., Savage S. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of oral administration of GW786034 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16S):195s (abstr 3012).
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16–24.
- Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516–24.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha (IFN-a) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl):2S (abstr LBA3).
- Amato R.J., Misellati A., Khan M. et al. A phase II trial of RAD001 in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl.):224S (abstr 4530).
- Wilhelm S., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum anti-tumor activity and targets raf/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2004;64:7099–109.
- Awada A., Hendlitz A., Gil T. et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. *Br J Cancer* 2005;92(10):1855–61.
- Strumberg D., Richly H., Hilger R.A. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(5):965–72.
- Escudier B., Szczylik C., Demkow T. et al. Randomized phase II trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib versus interferon (IFN) in treatment naive patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl):18S (abstr 4501).
- Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
- Elsen T., Bukowski R.M., Staehler M. et al. Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): impact of crossover on survival. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl):223S (abstr 4524).
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24.

Некоторые пути улучшения отдаленных результатов лечения рака почки

Ф.Ш. Ахметзянов, И.В. Шаймарданов, Р.М. Шаймарданова, Р.Ф. Ахметзянова

Курс онкологии Казанского государственного медицинского университета,
городской онкологический диспансер, Казань

SOME WAYS OF IMPROVING LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT FOR RENAL CANCER

F.Sh. Akhmetzyanov, I.V. Shaimardanov, R.M. Shaimardanova, R.F. Akhmetzyanova
Course of Oncology, Kazan State Medical University; Municipal Cancer Dispensary, Kazan

Objective: to estimate the incidence of local recurrences and distant metastases, and the long-term results of treatment for renal cancer (RC) in relation to the used treatment option and surgical access.

Subjects and methods. The results of treatment were analyzed in 392 patients with RC, by using the 1993-to-2000 materials of the municipal cancer dispensary and other Kazan therapeutic-and-prophylactic institutions.

Results. With a laparotomic access, there were no local recurrences in any patients whereas with a lumbar access, local recurrence rate was 25%, which is, in the authors' opinion, associated with the disintegration of Gerota's fascia and with the spread of cancer cells. With the application of lumbotomic and transabdominal accesses, the incidence of metachronous distant metastases was 38.9 and 15.1%, respectively. With the laparotomic access, 3- and 5-year survival was also 10–20% higher than that with the lumbotomic access. Postoperative radiotherapy and/or hormonotherapy does not affect the incidence of local recurrences and distant metastases at all stages of the disease.

Conclusion. Midline laparotomy with hardware access correction with Sigal-Kabanov retractors (SKR-10) should be considered to be the access of choice in treating RC.

Заболееваемость раком почки (РП) составляет 2–3% от всей злокачественной патологии [1–3] и имеет тенденцию к росту. Если в 1989 г. в Российской Федерации было вновь выявлено 6702 больных РП, то в 1996 г. — уже 11 413.

РП часто диагностируется в запущенной стадии. У большого числа больных в ближайшие сроки после операции диагностируются местные рецидивы и отдаленные метастазы. По данным Б.П. Матвеева [2], рецидив заболевания диагностируется при стадии T2N0M0 в 14,6% случаев, а при T3N0M0 — в 52,8% случаев.

Единая тактика лечения больных РП не разработана. Между специалистами нет согласия относительно оперативного доступа при нефрэктомии, целесообразности лимфаденэктомии и адьювантной лучевой и лекарственной терапии.

Материалы и методы

Мы проанализировали результаты лечения 392 больных РП по материалам городского онкологического диспансера и других лечебно-профилактических учреждений Казани в период с 1993 по 2000 г.

Нами проведены:

- изучение зависимости возникновения местных рецидивов от применяемого оперативного доступа;
- анализ результатов лечения больных РП в зависимости от метода лечения;

— изучение зависимости возникновения отдаленных метастазов РП от применяемого метода лечения и оперативного доступа;

— изучение отдаленных результатов лечения РП в зависимости от применяемого метода лечения и оперативного доступа.

Распределение больных по стадиям по классификации ВОЗ (1997) было следующим: I стадия — 2%, II — 25%, III — 61%, IV — 12%.

В урологических отделениях Казани применялся поясничный (299 больных, 76%), в городском онкологическом диспансере — лапаротомный (93 больных, 24%) доступ. Еще 103 больных с РП исключены из этой части исследования, так как они в момент установления диагноза имели отдаленные метастазы и характер лечения был паллиативным. В исследуемой группе мужчин было 218 (55,6%), средний возраст 58 лет; женщин — 174 (44,4%), средний возраст 60 лет. Чисто хирургическое лечение проведено 179 (45,6%) больным. 116 (29,6%) больных после нефрэктомии получали лучевую терапию на область ложа удаленной почки. В этой группе все больные оперированы транслумбальным доступом. В 1990–2000 гг. 65 (16,6%) больным в послеоперационном периоде в программу лечения включена гормонотерапия (тамоксифен, провера, депо-провера). 32 (8,2%) больных получали лучевую и гормональную терапию.

Анализ нашего материала показывает, что вид хирургического доступа является важным элементом операции. От успешно созданного доступа зависят и успешность проводимого вмешательства, и отдаленные результаты лечения. Внедрение в практику ранорасширителей Сигала — Кабанова (РСК-10) улучшило доступ к органам забрюшинного пространства, в частности к воротам почки, и позволило выполнять нефрэктомии и адекватную лимфаденэктомию в воротах почек, по ходу брюшного отдела аорты и нижней полой вены от бифуркации аорты до диафрагмы, в необходимых случаях и по подвздошным сосудам с расширением срединной раны вниз.

Методика трансабдоминального доступа, применяющаяся в нашей клинике, схематически сводится к следующим этапам.

Больного укладывают на спину на небольшом валике, как при оперативном вмешательстве на органах брюшной полости. На наш взгляд, может применяться как интубационный наркоз, так и регионарная субарахноидальная и перидуральная анестезия.

Первый этап. Выполняют верхне-средне-срединную лапаротомию. Аппаратную коррекцию оперативного доступа проводят с помощью четырех ретракторов РСК-10. При этом две стойки располагают ближе к изголовью больного, две нижние — у гребешков подвздошных костей. С помощью верхних ретракторов удается отодвинуть реберные дуги практически до уровня купола диафрагмы, с помощью нижних создается доступ до входа в малый таз.

Осуществляют тщательную ревизию органов брюшной полости на предмет выявления диссеминации в брюшной полости, метастазов в печени и лимфатических узлах — оценивают возможность радикального хирургического вмешательства. После этого производят мобилизацию правой или левой половины толстой кишки в зависимости от стороны поражения почек, в медиальном направлении. Вследствие проведения манипуляций почка, мочеточники, ворота почки, брюшная часть аорты, подвздошные артерии, нижняя полая вена оказываются в пределах «окна» хирургического доступа. Создаются благоприятные условия для выполнения лимфаденэктомии по ходу брюшной аорты и нижней полой вены.

Второй этап. Производят мобилизацию мочеточника и гонадных сосудов в области развилки подвздошных сосудов с перевязкой и пересечением их. При опухолях, исходящих из почечной лоханки, или опухолях, прорастающих в почечную лоханку, удаление мочеточника до уровня стенки мочевого пузыря считаем необходимым, так как

есть вероятность возникновения имплантационных метастазов в слизистой мочеточника. Во всех случаях резекционную линию мочеточника изучают цитологически и гистологически. Далее выполняют мобилизацию жировой клетчатки с лимфатическими узлами по ходу аорты и нижней полой вены до удаляемого препарата, не нарушая их фасциальный футляр, с отведением их к удаленному препарату. Лимфаденэктомию выполняют от уровня бифуркации аорты и подвздошных сосудов до истоков почечных сосудов. При этом крупные кровеносные лимфатические сосуды перевязывают, мелкие подвергают коагуляции. Далее производят разрез по нижнему краю поджелудочной железы, последнюю отводят кверху, затем выполняют лимфаденэктомию в пределах поджелудочной железы вдоль аорты в направлении сосудов почек. Далее лимфаденэктомию проводят по ходу почечных сосудов на протяжении, необходимом для их лигирования. Таким образом лимфаденэктомия завершается. До начала перевязки этих сосудов они должны быть полностью свободны от окружающей клетчатки.

Третий этап. Выполняют последовательную раздельную перевязку и пересечение почечной вены и артерии у их истоков с прошиванием. Этот этап, как нам кажется, является наиболее важным элементом операции. До этого не рекомендуется проводить какие-либо манипуляции с пораженной опухолью почкой. По нашему мнению, такое бережное отношение к пораженному опухолью органу уменьшает вероятность гематогенного метастазирования во время оперативного вмешательства, что подтверждается, по данным наших исследований, уменьшением частоты возникновения отдаленных метастазов. (Естественно, что в некоторых случаях не удается соблюдать этапность, особенно при огромных опухолях, закрывающих полностью место отхождения почечной артерии и впадения почечной вены, но это бывает нечасто.) Далее со всех сторон проводят мобилизацию удаляемого препарата с перевязкой встречающихся сосудов; при этом требуется очень бережное отношение, в зависимости от стороны поражения, к печени, поджелудочной железе, селезенке и надпочечникам. Для осуществления этой задачи по мере необходимости проводят тракцию раны в разных направлениях.

После окончания мобилизации и удаления препарата осуществляют тщательный гемостаз. Ложе почки рекомендуем дренировать двухпросветным активным дренажем через дополнительный разрез кожи в подвздошных областях. Дренажная трубка выполняет роль эвакуатора жидкости, которая может накопиться в почечном ложе,

Таблица 1. Частота местных рецидивов РП в зависимости от оперативного доступа и стадии болезни

Стадия процесса	Люмботомный доступ число больных	местные рецидивы (%)	Трансабдоминальный доступ число больных	местные рецидивы
T2N0M0	82	17 (20,7)	25	0
T3N0M0	188	47 (25)	50	0
T4N0M0	13	1 (7,6)	12	0
T3—4N1M0	13	8 (61,5)	6	0
T3—4N2M0	3	2 (66,6)	0	0
Всего	299	75 (25)	93	0

и является средством контроля гемостаза в раннем послеоперационном периоде. Рекомендуем также дренирование полости малого таза через прокол в подвздошной области с противоположной стороны. В ушивании дефекта брюшины в боковом канале живота нет необходимости. При левосторонней нефрэктомии на ложе удаленной почки укладывают свободную часть большого сальника. В случаях резекции кишечника после восстановления целостности кишечного тракта ушивают окно в брыжейке кишечника.

Результаты

Всего выявлено 75 (25%) случаев местных рецидивов (табл. 1). Все эти больные ранее перенесли радикальную нефрэктомию транслумбальным доступом. Местные рецидивы диагностированы у больных в разные сроки при проведении УЗИ, рентгеновской компьютерной томографии области ложа удаленной почки и в ряде случаев — при повторной операции.

Ни у одного из 93 больных с различными стадиями болезни, оперированных с использованием лапаротомного доступа, местных рецидивов не об-

наружено (см. табл. 1). При применении поясничного доступа местные рецидивы найдены у 75 (25%) из 299 оперированных больных, что, по нашему мнению, связано с нарушением целостности фасции Героты во время хирургической операции и распространением раковых клеток в зоне действий хирурга, что подтверждается во время повторных операций по поводу рецидива, когда обнаруживали неудаленную и пораженную опухолью околопочечную клетчатку или рецидив вдоль всей раны.

Отдаленные метастазы, диагностированные в разные сроки после нефрэктомий (табл. 2), выполненных люмботомным доступом, возникли у 119 (38,9%) из 299 больных, трансабдоминальным — у 14 (15,1%) из 93.

Таким образом, четко прослеживается разница в отдаленном метастазировании РП в зависимости от применяемого оперативного доступа. Это, по нашему мнению, связано с первичной перевязкой сосудов почки до ее мобилизации. Именно первичную перевязку сосудов почки мы считаем принципиальной. Это, по-видимому, способствует уменьшению гематогенного метастазирования вследствие отсутствия манипуляций на удаляемом препарате до перевязки сосудов.

В настоящее время для лечения больных РП применяют хирургические, лучевые, химиогормональные и иммунные методы лечения. Мы здесь рассматриваем результаты лечения отдельно для хирургического метода и комбинации хирургического лечения с адьювантной лучевой и гормонотерапией (тамоксифен, провера, депо-провера).

Зависимость возникновения местных рецидивов РП и сроков их возникновения от применяемого метода лечения и по стадиям болезни представлена в табл. 3.

Только хирургическое вмешательство проведено 179 (45,6%) больным. Местные рецидивы в стадии T1—2N0M0 выявлены у 9 (14,3%) из 63 больных, в стадии T3—4N0M0 — у 17 (14,6%) из 116.

У 116 (29,5%) больных хирургическое лечение дополнено лучевой терапией на ложе

Таблица 2. Частота отдаленного метастазирования РП в зависимости от оперативного доступа и стадии заболевания

Стадия процесса	Люмботомный доступ число больных	отдаленные метастазы (%)	Трансабдоминальный доступ число больных	отдаленные метастазы (%)
T2N0M0	82	21 (25,6)	25	2 (8)
T3N0M0	188	81 (43,1)	50	6 (12)
T4N0M0	13	4 (30,7)	12	4 (33,3)
T3—4N1M0	13	10 (76,9)	6	2 (33,3)
T3—4N2M0	3	3 (100)	0	0
Всего	299	119 (39,8)	93	14 (15,1)

Таблица 3. Местные рецидивы РП в зависимости от метода лечения по стадиям и по срокам возникновения

Метод лечения	Стадия процесса	Число больных	Сроки возникновения местных рецидивов			Всего рецидивов (%)
			до 1 года	от 1 года до 3 лет	3–5 лет	
Хирургический	T1–2N0M0	63	3	3	3	9 (14,3)
	T3–4N0M0	116	7	7	3	17 (14,6)
	T3–4N1M0	0	0	0	0	0
Хирургический + лучевая терапия	T1–2N0M0	23	3	1	0	4 (17,3)
	T3–4N0M0	80	4	9	4	17 (21,6)
	T3–4N1M0	13	4	3	1	8 (61,5)
Хирургический + гормонотерапия	T1–2N0M0	11	0	1	1	2 (18,2)
	T3–4N0M0	48	7	2	1	10 (20,8)
	T3–4N1M0	6	0	0	0	0
Хирургический + лучевая терапия + гормонотерапия	T1–2N0M0	10	1	1	0	2 (20)
	T3–4N0M0	19	2	2	0	4 (21,1)
	T3–4N2M0	3	2	0	0	2 (66,6)
Всего		392	33	29	13	75 (19,1)

удаленной почки. Местные рецидивы в стадии T1–2N0M0 возникли у 4 (17,3%) из 23 пациентов, оперированных люмботомным доступом, в стадии T3–4N0M0 — у 17 (21,6%) из 80. Из 13 оперированных больных, имевших на момент операции метастазы в регионарные лимфатические узлы в воротах почки, местные рецидивы возникли у 8 (61,5%). Больным, оперированным с использованием трансабдоминального доступа, адьювантная лучевая терапия на ложе удаленной почки не проводилась и у них местные рецидивы не выявлены.

65 больным с различными стадиями РП после радикальной нефрэктомии назначено лечение с применением оксипрогестерона капроната (17-ОПК), форлутала, проверки, депо-проверки. В этой группе больных при стадии процесса T1–2N0M0 местные рецидивы наблюдались у 2

(18,2%) из 11, а в стадии T3–4N0M0 — у 10 (20,8%) из 48. В эту группу вошли 6 больных, оперированных трансабдоминальным доступом и имевших на момент операции регионарные метастазы в лимфоузлах ворот почки. Этим больным проводилась лимфаденэктомия по вышеописанной методике, в течение пяти лет наблюдения местные рецидивы у них не диагностированы.

У 32 больных в план послеоперационного лечения включена лучевая и гормональная терапия. В этой группе больных в стадии T1–2N0M0 местные рецидивы диагностированы у 2 (20,0%) из 10, в стадии T3–4N0M0 — у 4 (21,1%) из 19.

Из трех больных, оперированных люмботомным доступом и имевших на момент операции метастазы в регионарные лимфоузлы, местные рецидивы выявлены у двух.

Таблица 4. Отдаленные метастазы РП в зависимости от проведенного лечения по стадиям и срокам возникновения

Метод лечения	Стадия процесса	Число больных	Сроки возникновения отдаленных метастазов			Всего больных с отдаленными метастазами (%)
			до 3 лет	от 3 до 5 лет	5 лет и более	
Хирургический	T1–2N0M0	63	10	4	0	14 (22,2)
	T3–4N0M0	116	28	6	4	38 (32,8)
	T3–4N1M0	0	0	0	0	0
Хирургический + лучевой	T1–2N0M0	23	4	1	0	5 (21,7)
	T3–4N0M0	80	25	4	0	29 (36,3)
	T3–4N1M0	13	10	0	0	10 (76,4)
Хирургический + гормонотерапия	T1–2N0M0	11	0	2	0	2 (18,2)
	T3–4N0M0	48	18	3	0	21 (43,7)
	T3–4N1M0	6	2	0	0	2 (33,3)
Хирургический + лучевой + гормонотерапия	T1–2N0M0	10	1	1	0	2 (20)
	T3–4N0M0	19	5	2	0	7 (36,8)
	T3–4N2M0	3	3	0	0	3 (100)
Всего		392	106	23	4	133 (33,9)

Таблица 5. 3- и 5-летняя выживаемость (в %) больных РП по стадиям в зависимости от оперативного доступа

Стадия процесса	3-летняя выживаемость		5-летняя выживаемость	
	лапаротомный	люмботомный	лапаротомный	люмботомный
T2N0M0	91,6	80,4	87,5	66,6
T3N0M0	83,4	62,2	81,8	58,0
T4N0M0	75	61,5	62,5	42,8
T3N1M0	50	0	50	0
T4N1M0	50	0	50	0

Отдаленные метастазы РП диагностированы в разные сроки наблюдения после проведенного радикального лечения во всех сравниваемых группах больных. Отдаленные метастазы РП возникали во всех стадиях заболевания и во всех четырех сравниваемых группах (табл. 4). После радикальной нефрэктомии в стадии T1—2N0M0 они диагностированы у 14 (22,2%) из 63 больных, в стадии T3—4N0M0 — у 38 (32,8%) из 116.

У 116 больных хирургическое лечение дополнено адьювантной лучевой терапией на ложе удаленной почки. В стадии T1—2N0M0 отдаленные метастазы диагностированы у 5 (21,7%) из 23 больных, в стадии T3—4N0M0 — у 29 (36,3%) из 80. Из 13 больных, оперированных в стадии T3—4N0M0, за первые 3 года наблюдения отдаленные метастазы диагностированы у 10 (76,9%).

В группе больных, которым проводилась послеоперационная гормонотерапия (65 человек), в стадии T1—2N0M0 отдаленные метастазы выявлены у 2 (18,2%) из 11, а в стадии T3—4N0M0 — у 21 (36,3%) из 48. У двух из шести оперированных в стадии T3—4N0M0 также диагностированы отдаленные метастазы. В группе больных, получавших в послеоперационном периоде адьювантную лучевую и гормонотерапию, в стадии T1—2N0M0 отдаленные метастазы возникли у 2 (20,0%) из 10,

а в стадии T3—4N0M0 — у 7 (36,8%) из 19.

У всех трех больных, имевших на момент операции регионарные метастазы, оцениваемые индексом N2, в первые 3 года наблюдения возникли отдаленные метастазы, что явилось причиной смерти этих пациентов.

Для демонстрации отдаленных результатов лечения РП считаем уместным привести показатели 3- и 5-летней выживаемости больных (табл. 5) в зависимости от применяемого оперативного доступа и по стадиям.

Здесь также прослеживается улучшение 3- и 5-летней выживаемости в соответствующих стадиях заболевания (на 10—20%) при лапаротомном доступе.

Таким образом, оптимальным доступом для радикальной нефрэктомии при РП следует считать срединную лапаротомию с аппаратной коррекцией доступа ранорасширителями РСК-10. Этот доступ является наименее травматичным для здоровых тканей и самой опухоли, создает хорошие условия для анатомичной препаровки и перевязки почечных сосудов и адекватного объема лимфаденэктомии без нарушения целостности «блока» удаляемых тканей. Это подтверждается отсутствием местных рецидивов, уменьшением частоты развития отдаленных метастазов (39,8% против 15,1%) после операций, выполненных лапаротомным доступом. Проведение послеоперационной лучевой терапии и гормонотерапии или применение этих методов в комплексе не влияет на частоту возникновения местных рецидивов и отдаленных метастазов при всех стадиях заболевания. Это позволяет отказаться от лучевой терапии в случаях отсутствия прорастания опухоли фасции Героты.

Рекомендованная литература

1. Аль-Шукри С.Х., Комяков В.К., Горелов С.И. Оперативное лечение больных раком единственной почки. Пленум Всероссийского общества урологов: тезисы докладов. Кемерово, 14—16 июня 1995 г. Кемерово; 1995. с. 48—9.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.; 2003.
3. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х. Хирургическое лечение больных раком почки. Пленум Всероссийского общества урологов: тезисы докладов. Кемерово, 14—16 июня 1995 г. Кемерово; 1995. с. 141—2.
4. Аляев Ю.Г., Пытель Ю.А. Лимфаденэктомия при раке почки. Урол и нефрол 1996;(3):12—5.
5. Ахметзянов Ф.Ш., Шаймарданов И.В., Шаймарданова Р.М. Зависимость частоты местных рецидивов рака почки от применяемого доступа. VI Всероссийский съезд онкологов: тезисы докладов. Ростов-на-Дону, 10—14 октября 2005 г. Ростов н/Д; 2005. с. 120.
6. Ахметзянов Ф.Ш., Шаймарданов И.В., Шаймарданова Р.М. Зависимость частоты местных рецидивов рака почки от применяемого метода лечения. VI Всероссийский съезд онкологов: тезисы докладов. Ростов-на-Дону, 10—14 октября 2005 г. Ростов н/Д; 2005. с. 120—1.
7. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение местнораспространенного и метастатического рака почки. М.; 1999.
8. Давыдов М.И. Частота метастазирования рака почки. Пленум Всероссийского общества урологов: тезисы докладов. Кемерово, 14—16 июня, 1995 г. Кемерово; 1995. с. 65—6.

Активное наблюдение опухолей почки, накапливающих рентгеноконтрастное вещество

П.Л. Криспен, Р.Е. Гринберг, Д.И.Т. Чен, Р.Г. Уззо

Отделение онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз

ACTIVE SURVEILLANCE OF ENHANCING RENAL TUMORS

P.L. Crispin, R.E. Greenberg, D.Y.T. Chen, R.G. Uzzo

Department of Urologic Oncology Fox Chase Cancer Center

Introduction: Prompt surgical excision remains the standard of care for clinically localized enhancing renal tumors, for this reason the natural history of untreated renal cell carcinoma (RCC) has not been established. In order to increase our understanding of the natural history of RCC we reviewed our experience with the active surveillance of enhancing renal tumors.

Methods: We reviewed our renal cancer database for enhancing renal masses that were radiographically observed for a period of at least 12 months. Variables examined included patient age, gender, lesion size on presentation, radiographic tumor characteristics, duration of active surveillance, linear tumor growth rate, incidence, type of surgical intervention, and surgical pathology.

Results: 109 patients with 124 sporadic enhancing renal tumors were identified undergoing a period of active surveillance of at least 12 months. Mean patient age was 69.8 years (median 73, range 35–87). Mean duration of active surveillance was 33.4 months (median 26, range 12–156). Multifocal disease was present in 9% (10/109) patients on presentation. Tumor size on presentation was a mean of 2.61 cm (median 2.0, range 0.4–12.0). Overall mean tumor growth rate was 0.28 cm/yr (median 0.21, range -1.4–2.47). Observed linear growth rates were independent of patient age, gender, tumor size on presentation, and radiographic characteristics (solid versus cystic), $p > 0.05$. Of the patients initiating a period of active surveillance 36% (39/109) eventually underwent definitive therapy. Extirpative and ablative therapies were used in 72% (28/39) and 28% (11/39) of the patients undergoing surgical intervention, respectively. Malignant pathology was present in 90% (35/39) of the patients undergoing treatment. Of the malignant tumors evaluated, 68% were clear cell RCC.

Conclusions: Our current series reveals that the majority of small enhancing renal tumors show a slow interval growth and they are malignant. The investigation and development of clinical and radiographic predictors of future tumor growth would be of great benefit in order to avoid unnecessary intervention in selected patients.

В течение последних трех десятилетий отмечается неуклонный рост заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР) [1, 2]. Данный факт во многом объясняется рутинным использованием современных методов диагностики при заболеваниях брюшной полости, в зону визуализации которых также попадают почки. В связи с повышением частоты выявления рака почки наблюдается увеличение числа хирургических вмешательств по поводу данного заболевания [2]. Оперативное лечение остается стандартным тактическим подходом при всех клинически локализованных опухолях почек, накапливающих контраст. Это обусловлено низкой эффективностью существующих видов системного лечения диссеминированного ПКР [3, 4]. Опубликовано лишь небольшое количество сообщений, касающихся течения клинически локализованного ПКР у больных, не получавших лечения. Однако существует группа пациентов, имеющих высокий операционно-анестезиологический риск или отказывающихся от операции. Данная категория больных предоставляет нам уникальную возможность изучить течение клинически локализованного рака почки без лечения путем регулярного выполнения исследования органов брюшинного пространства и брюшной полости с помощью современных методов визуализации.

Мы провели метаанализ девяти серий наблюдений различных медицинских учреждений и нашего собственного опыта активного наблюдения опухолей почки, накапливающих контраст, что позволило обнаружить несколько важных находок [5]. В большинстве случаев новообразования росли медленно, но по результатам гистологического исследования имели злокачественную природу. Лишь в 1% случаев отмечено появление отдаленных метастазов в процессе наблюдения. Настоящее сообщение представляет опыт нашего института в отношении тактики активного наблюдения опухолей почки, который основан на наибольшем числе случаев среди опубликованных в настоящее время серий наблюдений.

Материалы и методы

Используя базу данных нашего института, мы отобрали все случаи подтвержденных радиологически объемных образований почки, накапливающих контраст, зарегистрированные в Онкологическом центре Фокс Чейз с января 2000 до июля 2006 г. Пациенты, у которых период наблюдения составлял менее 12 мес, исключены из анализа. Все новообразования были расценены как злокачественные опухоли, ограниченные почкой, на основании данных радиологических исследований. В анализ включены только солидные опухоли и сложные кистозные

образования с радиографически доказанными признаками роста. Больные наследственными формами ПКР исключены из анализа.

В качестве изучаемых признаков отобрали возраст и пол больных, показания к активному наблюдению, размеры поражения, длительность активного наблюдения, радиографические характеристики опухоли (солидная или кистозная), мультифокальность роста, скорость линейного роста опухоли, вид хирургического вмешательства, результаты гистологического исследования операционного материала. Мультифокальный рост определяли как наличие нескольких опухолей в одной почке или наличие двусторонних опухолей, накапливающих контраст. Показания к активному наблюдению подразделяли на абсолютные, относительные и элективные. К абсолютным показаниям относили наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, обуславливающих крайне высокий операционно-анестезиологический риск. Относительными показаниями к активному наблюдению считали желание избежать потенциальной необходимости в пересадке почки (диализ или трансплантация) вследствие лечения новообразования, подозрительного в отношении ПКР. К группе больных с элективными показаниями к наблюдению относили пациентов, отказавшихся от операции несмотря на низкий операционно-анестезиологический и нефрологический риск.

Регулярно, через каждые 3—6 мес, выполняли радиологическое обследование. Измеряли размер опухоли, за который принимали ее диаметр в наибольшем измерении. Скорость роста опухоли рассчитывали как среднее изменение диаметра за 1 год в течение всего времени наблюдения. Все опухоли, удаленные хирургическим путем, подвергали гистологическому исследованию. Патологическую категорию T оценивали только в случаях хирургического удаления опухоли.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения GraphPad (InStat, США). Разницу результатов считали статистически достоверной при значении $p < 0,05$ (2-tailed).

Характеристика больных ($n=109$; 124 опухоли)

Показатель	Значение
Число пациентов с мультифокальными опухолями (%)	10 (9)
Возраст на момент установления диагноза, годы	69,8 (73; 35—87)
Пол, м/ж (%)	78 (72)/31 (28)
Размер опухоли на момент выявления, см	2,61 (2,0; 0,4—12,0)
Длительность наблюдения, мес	33,4 (26; 12—156)
Скорость роста опухоли, см/год	0,28 (0,21; 1,4—2,47)

Примечание. Где не указано иначе, данные представлены как среднее (медиана; разброс).

Результаты

В исследование включены 109 пациентов с 124 спорадическими опухолями почки, накапливающими контраст, период наблюдения за которыми составил не менее 12 мес (см. таблицу). Средний возраст больных был равен 69,8 года (медиана 73 года; от 35 до 87 лет). 72% (78/109) пациентов были мужчинами. Длительность периода наблюдения составила 12—156 мес (в среднем 33,4; медиана 26). У 65 (60%) пациентов имелись элективные показания к активному наблюдению. Абсолютные и относительные показания были у 31 (28%) и 13 (12%) больных соответственно.

Средний размер опухоли на момент выявления составил 2,61 см (медиана 2,0 см; от 0,4 до 12,0 см). Большинство (88%) новообразований на момент обращения больных в клинику имели размер до 4 см. Средняя линейная скорость роста опухоли составила 0,28 см/год (медиана 0,21 см/год; от 1,4 до 2,47 см/год). Увеличения размеров не зарегистрировано у 31 (25%) больного, находившегося под активным наблюдением. После исключения из анализируемой когорты новообразований, не увеличившихся в размерах, средняя скорость роста составила 0,39 см/год. 85% наблюдавшихся поражений, по радиографическим данным, имели солидную структуру. Остальные 15% опухолей почки были классифицированы как сложные кисты, накапливающие контраст. Мультифокальные новообразования на момент первичного обращения были выявлены у 10 (9%) больных, что составило 20% (25 из 124) всех опухолей.

Проведен анализ потенциальных клинических и радиографических факторов прогноза роста опухоли. Скорость опухолевого роста достоверно не различалась у мужчин (медиана — 0,22 см/год, средняя — 0,28 см/год) и женщин (медиана — 0,19 см/год, средняя — 0,28 см/год; $p > 0,05$). Возраст больных на момент диагноза также не обладал прогностической значимостью в отношении скорости роста опухолей почки ($p > 0,05$). В качестве потенциальных радиографических признаков, позволяющих предсказать увеличе-

ние новообразования почечной паренхимы, изучали наличие кистозного компонента и исходный размер опухоли. Размер опухоли на момент диагноза не коррелировал с ее ростом в дальнейшем ($p > 0,05$). Также не отмечено различий в скорости увеличения размеров почечных новообразований в зависимости от их строения — солидного (медиана 0,22 см/год; средняя — 0,28 см/год) или кистозного (медиана 0,16 см/год; средняя 0,28 см/год; $p > 0,05$).

39 (36%) пациентам, исходно находившимся под активным наблюдением, в итоге было проведено лечение, хирургическое или аблативное. Хирургическое вмешательство выполнено в 28 (72%) случаях: открытая ($n=17$) или лапароскопическая ($n=1$) резекция почки и открытая ($n=3$) или лапароскопическая ($n=7$) нефрэктомия. Аблативное лечение проводили 11 (28%) больным: эмболизацию ($n=1$), чрескожную радиочастотную абляцию ($n=2$), лапароскопическую ($n=7$) или чрескожную криоабляцию ($n=1$).

При гистологическом исследовании злокачественные опухоли выявлены у 35 (90%) пациентов, получавших лечение. Большинство опухолей имело строение почечно-клеточного светлоклеточного рака ($n=24$), в остальных наблюдениях верифицированы папиллярный ($n=9$), хромофобный ($n=1$) варианты ПКР и рак собирательных трубочек ($n=1$). Точное патологическое стадирование было возможно только в случаях хирургического удаления опухоли. Большинство (80%; 16 из 20) удаленных новообразований отнесено к стадии T1a, в остальных наблюдениях диагностированы категории T1b (10%), T2 (5%) и T3b (5%). Все доброкачественные опухоли ($n=4$) имели строение онкоцитомы.

Приводим наблюдение пациента, находившегося под динамическим наблюдением по поводу опухоли почки (см. рисунок).

У мужчины 61 года случайно выявлено объемное образование левой почки, накапливающее контраст, диаметром 2 см. Пациент отказался от предложенного лечения, предпочтя активное наблюдение. Новообразование наблюдали в течение 24 мес, периодически выполняя радиографическое исследование. Опухоль имела скорость роста 0,35 см/год и увеличилась в диаметре до 2,7 см. Пациент согласился на хирургическое вмешательство. Гистологическое исследование удаленного во время резекции почки материала выявило светлоклеточный ПКР второй степени анаплазии, T1a.

Обсуждение

Хирургическое удаление остается стандартом медицинской помощи больным опухолями почки, накапливающими контраст. К сожалению, не все пациенты данной категории являются подходящими кандидатами для стандартных методов лечения. Продолжающаяся увеличиваться ожидаемая продолжительность жизни населения позволяет ожидать потенциальный рост числа людей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. У пациентов с низким соматическим статусом риск, ассоциированный с лечением локализованного ПКР, может превышать риск жизни с новообразованием, подозрительным на рак, без лечения. В особенности это касается больных пожилого и старческого возраста. Однако

прогноз пациентов, страдающих клинически локализованным раком почки, не получавших лечения, сложно оценить, так как биологическое течение подобных опухолей не изучено. В настоящее время особенности течения клинически локализованного ПКР оцениваются в сериях пациентов, находящихся под динамическим наблюдением. Рассматривая результаты современных исследований, важно не упускать из виду показания к включению пациентов в группу наблюдения. В опубликованных работах абсолютные, относительные и элективные показания встречаются в 28, 12 и 60% случаев соответственно. В нашей серии показания к наблюдению у большинства больных расценены как элективные, тогда как в других исследованиях этот показатель составляет только 14–32%. В ранее опубликованных работах наиболее часто активное наблюдение использовали по абсолютным (39–68%) и относи-



Объемное образование почки, накапливающее контраст. Рентгенограммы, выполненные в сентябре 2004 г. (а) и в сентябре 2006 г. (б)

тельным (7—47%) показаниям [6—9]. Независимо от показаний как врачу, так и пациенту всегда необходимо учитывать риск, ассоциированный с отсрочкой операции и инициацией наблюдения.

В нашей работе размер большинства опухолей увеличивался медленно при средней линейной скорости роста 0,28 см/год (от 1,4 до 2,47 см/год) для всех новообразований и 0,39 см/год после исключения из анализа опухолей, размеры которых не изменились. Эти данные совпадают с результатами нашего метаанализа, посвященного изучению линейной скорости роста опухолей почки, накапливающих контраст, в течение периода динамического наблюдения [5]. Метаанализ включил данные 9 серий наблюдений [9] из различных лечебных учреждений (234 опухоли). В опубликованных работах средняя линейная скорость роста колебалась от 0,09 до 0,86 см/год и составила в среднем 0,28 см/год (медиана 0,28 см/год). Важно подчеркнуть, что широкий разброс скорости роста отмечался в каждой индивидуальной серии. Так, некоторые опухоли увеличивались быстро, со скоростью 1,76 см/год, тогда как другие не изменялись в размерах на протяжении всего периода наблюдения. Частота выявления новообразований, не растущих в течение периода наблюдения, колеблется в разных исследованиях от 0 до 79%. В нашей работе радиографических признаков роста не зарегистрировано в 25% (31 из 124) случаев. Частота, клинические и радиографические признаки неувеличивающихся новообразований недавно изучались D. Kunkle и соавт. [10]. При этом не выявлено различий между опухолями, не увеличивающимися в размерах, и растущими в течение периода наблюдения в отношении клинических проявлений (случайно выявленные или вызывающие появление жалоб), размеров на момент выявления, а также радиографических признаков (кистозные или солидные). Интересно, что частота злокачественных новообразований в группах также оказалась одинаковой. Эти факты подтверждают, что отсутствие радиографических признаков роста не коррелирует со злокачественным строением опухоли.

При всей гетерогенности поведения новообразований почечной паренхимы, находящихся под наблюдением, желательным выделением клинических и патологических факторов, способных предсказать дальнейший рост и/или метастазирование опухоли. Потенциальными клиническими прогностическими признаками являются пол и возраст. В нашей серии наблюдений ни пол, ни возраст не коррелировали с дальнейшим течением опухолевого процесса. Это расходится с данными метаанализа E. Kouba и соавт. [11], которые отметили достоверную зависимость между возрастом пациента на момент первичного диагноза и дальнейшей скоростью роста

опухоли. Авторы отметили, что чем моложе пациент, тем выше скорость увеличения новообразования. Потенциальными радиологическими факторами прогноза кинетики опухолей почечной паренхимы являются исходные размеры опухоли и наличие кистозных компонентов. В нескольких сериях наблюдений исходный размер поражения не коррелировал со скоростью его роста [6, 7, 12, 13]. В нашем исследовании, включившем 124 опухоли, получены данные, подтверждающие опубликованную информацию. Кроме того, в нашей серии наблюдений кистозные опухоли росли в том же темпе, что и солидные новообразования. Этот результат согласуется с данными других авторов. Не исключено, что в дальнейших исследованиях кинетики опухолевого роста будут выделены молекулярные маркеры, способные предсказать гистологическое строение и дальнейшее биологическое течение заболевания. Подобные факторы прогноза опухолевого роста и морфологической структуры очага поражения могли бы позволить выбрать правильную лечебную тактику и избавить отобранных пациентов от ненужного хирургического вмешательства. В нашей серии наблюдений большинство (90%) опухолей, явившихся показанием к хирургическому вмешательству, гистологически были злокачественными. Наиболее часто (69%; 24 из 35) встречавшимся гистологическим подтипом ПКР являлся светлоклеточный. Частота выявления злокачественных новообразований в нашей серии наблюдений аналогична таковой в нашем метаанализе (92%; 120 из 131) [5]. Большинство (80%) опухолей, подвергнутых удалению, имели категорию T1a. Этот факт отражает небольшие размеры новообразований в нашей серии наблюдений, что следует учитывать при попытках аппроксимировать полученные данные на опухоли большего диаметра. Патологическую категорию T не оценивали у больных, подвергнутых аблативным методам лечения, вследствие недостаточного количества материала в биоптате.

Применение полученных данных на практике в отношении всех пациентов с опухолями почки, накапливающими контраст, лимитировано рядом обстоятельств. Большинство случайно выявленных новообразований почечной паренхимы имеет небольшие размеры. Однако важно принимать во внимание, что пытаясь предсказать клиническое поведение опухоли большего размера, мы опираемся на данные, касающиеся течения поражений относительно небольшого диаметра. Более того, следует помнить, что приведенные гистологические данные относятся только к оперированным пациентам. Поэтому всех больных, находящихся под динамическим наблюдением, можно рассматривать как потенциально страдающих ПКР.

Заключение

Тактика активного динамического наблюдения за опухолями почки, накапливающими рентгеноконтрастное вещество, позволила нам лучше понять биологическое поведение ПКР. Хотя большинство опухолей демонстрирует медленный темп роста, некоторые из них прогрессируют. В настоящее время не выявлено реальных факторов прогноза опухолевого роста и возможной прогрессии ПКР. Хирургическое удаление новообразований, находившихся под наблюдением в течение определенного периода времени, с последующим гистологическим исследо-

ванием операционного материала доказывает, что большинство опухолей является злокачественными. Дальнейшие исследования кинетики опухолевого роста и молекулярных маркеров позволят выделить более точные факторы прогноза гистологического строения новообразований почечной паренхимы и избежать ненужного хирургического вмешательства у отобранных больных. В связи с тем что подобные прогностические признаки пока не выявлены, всем пациентам, являющимся подходящими кандидатами для хирургического вмешательства, показано оперативное лечение.

Литература

1. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., Fraumeni J.F. Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281(17):1628–31.
2. Hollingsworth J.M., Miller D.C., Daignault S., Hollenbeck B.K. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1331–4.
3. Clark J.I., Atkins M.B., Urba W.J. et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3133–40.
4. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998;338(18):1272–8.
5. Chawla S.N., Crispin P.L., Hanlon A.L. et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006;175(2):425–31.
6. Wehle M.J., Thiel D.D., Petrou S.P. et al. Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. *Urology* 2004;64(1):49–52.
7. Sowery R.D., Siemens D.R. Growth characteristics of renal cortical tumors in patients managed by watchful waiting. *Can J Urol* 2004;11(5):2407–10.
8. Lamb G.W., Bromwich E.J., Vasey P., Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy — natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004;64(5):909–13.
9. Kassouf W., Aprikian A.G., Laplante M., Tanguay S. Natural history of renal masses followed expectantly. *J Urol* 2004;171(1):111–3; discussion 3.
10. Kunkle D.A., Crispin P.L., Chen D.Y. et al. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance. *J Urol* 2007;177(3):849–54.
11. Kouba E., Smith A., McRackan D. et al. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *J Urol* 2007;177(2):466–70; discussion 70.
12. Bosniak M.A. Observation of small incidentally detected renal masses. *Semin Urol Oncol* 1995;13(4):267–72.
13. Bosniak M.A., Birnbaum B.A., Krinsky G.A., Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 1995;197(3):589–97.

Прогностическое значение экспрессии тимидинфосфорилазы, Bcl-2 и Ki-67 при раке почки T1—2N0M0

С.Л. Гуторов, Е.В. Степанова, Я.В. Вишневецкая, Е.В. Черноглазова, И.Н. Соколова, В.Б. Матвеев

Отделение химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

PROGNOSTIC VALUE OF EXPRESSION OF THYMIDINE PHOSPHORYLASE, Bcl-2, AND Ki-67 IN RENAL CANCER (T1—2N0M0)

S.L. Gutorov, Ye.V. Stepanova, Ya.V. Vishnevskaya, Ye.V. Chernoglazova, I.N. Sokolova, V.B. Matveev
Department of Chemotherapy and Combined Treatments for Malignancies, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The incidence of the relapse following radical nephrectomy for renal cancer is as high as 20—30%. The traditional predictors (including the histological type of a tumor) are insufficient to predict the likelihood of the relapse. The authors studied the expression of a number of molecular markers including thymidine phosphorylase (TP), Bcl-2, and Ki-67 and their prognostic value in patients with renal cancer (T1—2N0M0). The risk of progression significantly increased in higher grade of the tumor and in cases of TP hyperexpression. The favorable prognostic factors may include the absence of PT expression on the tumor cells.

Введение

На ранних стадиях рака почки, несмотря на выполнение радикальной нефрэктомии, частота рецидива болезни достигает 20—30%. Так, при T1 5-летняя выживаемость достигает 76%, а при T2 — 67% [1]. Вторым после стадии T независимым фактором прогноза является степень анаплазии опухолевых клеток (G). 5-летняя общая выживаемость при G₁ составляет 76%, G₂ — 72%, G₃ — 51%, G₄ — 35% [2, 3].

Тем не менее для предсказания вероятности рецидива часто недостаточно определения традиционных факторов прогноза, включая гистологический тип опухоли. Исследования последнего времени выявили ряд маркеров, которые могут иметь прогностическое значение. Среди них, учитывая биологию рака почки, ключевыми могут оказаться факторы неоангиогенеза и апоптоза.

Важным регулятором ангиогенеза является тимидинфосфорилаза (ТФ). Известно, что повышенная экспрессия ТФ связана с увеличением количества сосудов в опухоли [4]. В отличие от других стимуляторов ангиогенеза — VEGF и bFGF, ТФ не является прямым митогеном эндотелиальных клеток. Это один из ферментов, участвующих в метаболизме пиримидинов, который катализирует обратное фосфорилирование тимидина в тимин и 2-дезоксирибозо-1-фосфат. Последний покидает клетку и стимулирует миграцию клеток эндотелия [5]. Кроме того, ТФ в моделях *in vitro* и *in vivo* предотвращает вступление эндотелиальных клеток в апоптоз [6].

Частота экспрессии ТФ в ткани рака почки достигает 80% [7]. Установлено, что уровень ТФ в опухолевой ткани значительно (в 3,5—10 раз) выше, чем в неизменной ткани почки [7—9]. Выявлена сильная прямая корреляция между экспрессией ТФ и размером опухоли T. Показано, что у больных с высоким уровнем экспрессии ТФ медиана безрецидивной и общей выживаемости после нефрэктомии была достоверно ниже в сравнении с ТФ-отрицательными случаями. По предварительным данным, были обнаружены значимые корреляции между экспрессией ТФ и количеством микрососудов в опухоли, морфологической структурой, наличием и риском развития метастазов, опухолевым тромбозом [7, 9—11]. Гиперэкспрессия ТФ в прилежащей к опухоли ткани коррелировала со степенью анаплазии G опухоли ($p < 0,01$) и неблагоприятным прогнозом ($p < 0,001$) болезни [11].

Таким образом, получены предварительные данные, позволяющие рассматривать наличие высокой экспрессии ТФ как фактор неблагоприятного прогноза [4, 9, 11].

Ключевыми элементами регуляции процесса апоптоза являются белки семейства Bcl-2 и супрес-

сор опухолевого роста p53. Было показано, что Bcl-2 является протоонкогеном, ингибирующим апоптоз; экспрессия Bcl-2 ассоциируется с низкоагрессивным фенотипом опухоли [12].

Частота выявления экспрессии Bcl-2 в ткани рака почки варьирует от 20 до 94%. Столь большой разброс может быть объяснен разными морфологическими характеристиками изучаемых случаев.

При раке почки взаимосвязь экспрессии Bcl-2, клинико-морфологических характеристик, прогноза болезни неоднозначна. В серии исследований было показано, что положительные значения Bcl-2 не влияли на прогноз [13, 14]. В другой работе при анализе 101 случая была продемонстрирована значимая корреляция экспрессии Bcl-2 с хорошим прогнозом болезни. Частота экспрессии Bcl-2 была обратно пропорциональна индексу пролиферации и индексу апоптоза. Положительные значения Bcl-2 значимо коррелировали с лучшей выживаемостью, более низкой стадией T и низкой степенью анаплазии G. По мнению авторов, экспрессия Bcl-2 может служить фактором благоприятного прогноза при раке почки [12].

До настоящего времени при раке почки нет однозначных данных о прогностическом значении одного из маркеров пролиферативной активности опухоли — индекса пролиферации (Ki-67). Считается, что антиген Ki-67 экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла, отражая степень пролиферации. Выявление его высокого уровня, по данным отдельных исследований, связано со снижением выживаемости больных и прямо коррелирует со степенью ядерной градации по Фурману, стадией опухоли и риском метастазирования [15, 16].

Имеются сообщения, что частота встречаемости случаев положительного окрашивания ядер клеток Ki-67 значимо выше при G₃, чем при G₁₋₂, и при T3—4, чем при T1—2. Выявлены положительная связь между индексом апоптоза и Ki-67 и их обратная корреляция с экспрессией Bcl-2 [12]. Описана прямая связь между частотой выявления экспрессии Ki-67 и наличием зон некроза в опухолевом узле почки. Выраженность зон некроза, в свою очередь, прямо коррелировала с размером опухоли T, наличием метастазов, высокой степенью анаплазии, плохим соматическим статусом и, в целом, с уменьшением медианы выживаемости [17, 18].

Тем не менее опубликованные данные не позволяли однозначно судить о наличии связей того или иного маркера с вероятностью рецидива болезни. Это послужило основанием для проведения иммуноморфологического исследования влияния экспрессии ТФ, Bcl-2 и Ki-67 на безрецидивную выжи-

ваемость больных на ранних стадиях рака почки. Оценена их роль как фактора прогноза рецидива болезни.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены 38 больных раком почки (18 женщин и 20 мужчин). Всем в период с 1985 по 1995 г. была выполнена радикальная нефрэктомия. У 19 больных была установлена стадия pT1N0M0 и у 19 — pT2N0M0. В послеоперационном периоде дополнительного лечения не проводилось. При последующем наблюдении у 14 (36,8%) больных в различные сроки были выявлены рецидив болезни или отдаленные метастазы. В 24 (63,2%) случаях болезнь не прогрессировала при длительности наблюдения более пяти лет.

Материалом исследования служили стандартные парафиновые блоки опухолевой ткани.

Методом световой микроскопии изучали гистологический вариант опухоли, степень ее анаплазии, наличие и выраженность некроза опухолевой ткани. К светлоклеточному раку относили случаи, когда опухоль полностью (100%) состояла только из светлых клеток.

Степень анаплазии опухоли определяли по наименее дифференцированному клеточному компоненту. Оценку проводили по классификации ВОЗ (2002) 2. Различали первую степень (G_1), когда клетки имели мелкое гиперхромное ядро с невидимой нуклеолой и мелкодисперсным хроматином. При степени G_2 клетки имели полиморфные ядра, в некоторых из них нуклеола была невидима, в некоторых увеличенная нуклеола определялась при ув. 10, также фиксировались мелкие свободно лежащие гранулы хроматина. Степень G_3 характеризовалась наличием в клетках резко полиморфных гиперхромных ядер с одной или несколькими макронуклеолами, грубодисперсным хроматином.

Степень анаплазии для хромофобного (гранулярно-клеточного, зернистоклеточного) и папиллярного рака почки определяли так же, как и для светлоклеточного варианта 2, 3. Во всех отобранных случаях встречались морфологические варианты с преобладанием светлых клеток. Однако в ряде опухолей встречались и светлоклеточные, и гранулярно-клеточные, и папиллярные структуры. Такие опухоли были отнесены к одному из вышеперечисленных вариантов с учетом преобладающего структурного и клеточного компонента.

Иммуногистохимическое исследование было проведено на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для световой микроскопии. Срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для «демаскировки» антигенов проводили прогревание срезов на водяной бане в течение 30 мин в предварительно нагретом

до 95—99°C цитратном буфере. Инкубацию с первичными антителами проводили при 4°C в течение 16 ч. Затем стекла промывали 2 раза по 5 мин в фосфатном буфере. В качестве вторичных антител использовали тест-систему LSAB+kit (DAKO). Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему DAB+(DAKO). Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам.

Опухоль считали положительной по ТФ, если более 20% клеток были окрашены антителами со средней или сильной интенсивностью. Опухоль оценивали как ТФ₁₊, если окрашивалось 20—70% опухолевых клеток, и как ТФ₂₊ — если количество окрашенных клеток превышало 70%.

Опухоль считали положительной по Vcl-2, если было окрашено более 25% клеток и отрицательной — если в ткани опухоли отсутствовала реакция цитоплазмы с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%.

Пролиферативную активность опухоли оценивали как процент Ki-67 положительных клеток от общего количества клеток. Высокая пролиферативная активность соответствовала индексу Ki-67 $\geq 5\%$.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica v.6 с использованием критерия χ^2 , критерия Фишера, коэффициента Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Расчет кривой выживаемости проведен методом Каплана — Майера.

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании в 18 (47,4%) случаях был установлен светлоклеточный рак, в 18 (47,4%) сочетались зернистоклеточные и светлоклеточные структуры с преобладанием последних (в 80% и более). Зернистоклеточный и папиллярный варианты были в одном наблюдении. В одном случае выявлены все 3 компонента с преобладанием светлоклеточных структур (см. таблицу).

Степень анаплазии G_2 была установлена в 19 (50%) случаях, G_3 — в 14 (37%) и G_1 — в 5 (13%) случаях. Зернистоклеточные структуры преобладали в низкодифференцированных опухолях: 17 случаев при G_2+G_3 против одного случая при G_1 . При светлоклеточном раке это соотношение составило 14:4.

Очаги некроза были выявлены в 17 (45%) из 38 случаев; в 14 из них они занимали менее 50% площади опухолевой ткани, а в 3 — 50% и более. Зависимость их наличия от варианта опухоли и степени анаплазии G представлена в таблице.

При светлоклеточном раке не выявлено некрозов ткани опухоли в 10 (56%) из 18 случаев; в 6 (33%) площадь некроза занимала менее 50%, а в 2 (11%) — 50% и более. Некроз ткани при G_1 выяв-

Соотношение наличия и выраженности зон некроза, гистологического варианта и степени анаплазии рака почки

Вариант	Число образцов	Без некроза	Некроз	
			<50%	≥50%
Светлоклеточный				
G ₁	4 (10)	3	1	—
G ₂	9 (24)	6	3	—
G ₃	5 (13)	1	2	2
Смешанный (светло- и зернистоклеточный)				
G ₁	1 (3)	1	—	—
G ₂	9 (24)	6	3	—
G ₃	8 (21)	2	5	1
Другие				
G ₂	1 (2)	1	—	—
G ₃	1 (3)	1	—	—
Всего	38 (100)	21	14	3

Примечание. Данные представлены как число случаев (в скобках — процент).

лен в 1 случае из 4, при G₂ — в 3 из 9, а при G₃ — в 4 из 5, т.е. было отмечено увеличение выраженности зон некроза параллельно увеличению степени анаплазии ткани опухоли. Подобная тенденция прослеживалась и для смешанной формы при G₃. Нами не установлена связь между наличием зон некроза, степенью его выраженности и вероятностью рецидива болезни. При наличии очагов некроза опухолевой ткани прогрессирование наблюдалось у 5 из 17 больных, а при его отсутствии — у 9 из 21.

При степени анаплазии G₁ прогрессирования болезни не было и у 4 из 5 больных была стадия T1. Из них у четырех был светлоклеточный рак, у одного при стадии T2 выявлен зернистоклеточный компонент (3%). Некроз опухоли менее 50% был выявлен в одном случае при T1.

При G₂ прогрессирование было установлено у 7 (37%) из 19 больных, при этом T2-стадия была в че-

тырех случаях. Светлоклеточный рак был установлен у 3 больных, смешанная форма — у 4, доля зернистоклеточного компонента составляла от 5 до 20% ткани (в среднем 14%). Случаев выявления некроза опухоли не было. Медиана времени до прогрессирования составила 44 мес.

При G₃ прогрессирование болезни было у 7 (50%) из 14 больных. При этом стадия T2 была у 5 больных, смешанный вариант опухоли установлен у 5 больных, доля зернистоклеточного компонента варьировала от 10 до 45% (в среднем 21%). В одном случае 55% ткани были представлены папиллярным раком. В двух случаях некроза опухоли не было,

в остальных пяти его зоны занимали от 30 до 50% опухолевой ткани. Медиана времени до прогрессирования составила 15 мес — достоверно меньше, чем при G₂ (p<0,05).

Выявлена прямая корреляция между степенью анаплазии и размером опухоли: при G₃ больший размер опухоли (T2 против T1) встречался существенно чаще (в 71%) по сравнению с G₂ и G₁ (42 и 20% соответственно; p<0,05).

Таким образом, при светлоклеточном варианте рака вероятность рецидива была ниже; риск прогрессирования болезни возрастал пропорционально увеличению степени анаплазии опухолевой ткани и, в меньшей степени, размеру опухоли T.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия TФ на опухолевых клетках была выявлена в 30 (78,9%) случаях. При этом в равном соотношении наблюдалось как слабое (TФ₁₊), так и среднее (TФ₂₊) окрашивание клеток.

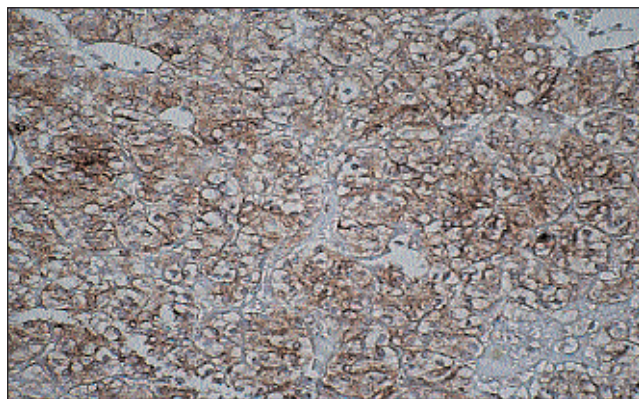


Рис. 1. Цитоплазматическая экспрессия Vcl-2 в клетках рака почки, × 20. Цитоплазматическое и мембранное окрашивание всех опухолевых клеток Vcl-2, реакция 2+

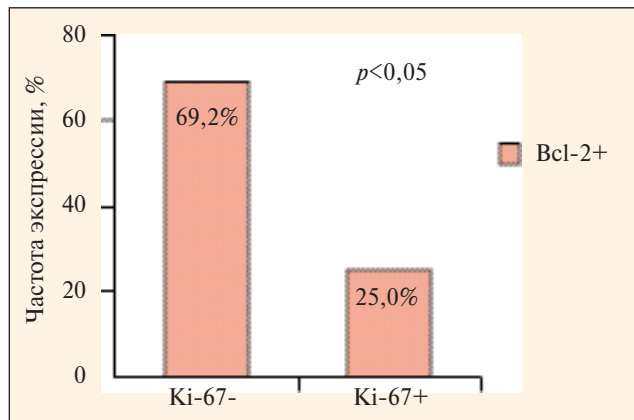


Рис. 2. Связь экспрессии Vcl-2 с пролиферативной активностью опухоли (Ki-67)

Во всех 14 случаях прогрессирования болезни была установлена экспрессия ТФ₁₊ или ТФ₂₊. Медиана времени до прогрессирования составила 23 мес. При отсутствии экспрессии (ТФ₀) болезнь не рецидивировала; разница статистически значима ($p < 0,05$). Таким образом, в случае выявления экспрессии ТФ вероятность прогрессирования болезни в течение двух лет после операции составила 50%.

В нашем исследовании не было установлено связи между размером первичной опухоли Т и наличием экспрессии ТФ: при Т1N0M0 и Т2N0M0 частота встречаемости отрицательных и положительных случаев была одинаковой (50%).

Экспрессия Bcl-2 была выявлена на 21 (55,3%) образце ткани рака почки и чаще встречалась при G₂ (в 14 случаях; 66,7%), чем при G₁ (3; 14,3%) и G₃ (4; 19%). Характер окрашивания клеток опухоли представлен на рис. 1.

При отсутствии экспрессии Bcl-2 отмечалась тенденция к возрастанию степени анаплазии опухоли. Так, из 17 отрицательных случаев G₁ была установлена в 2 (11,7%), G₂ — в 5 (29,4%) и G₃ в 10 (58,8%).

Прогрессирование болезни зарегистрировано в 6 (28,6%) из 21 случая при экспрессии Bcl-2, при отсутствии таковой — в 8 (47%) из 17. Медиана времени до прогрессирования в восьми Bcl-2 отрицательных случаях составила 17 мес, в шести положительных случаях — 23 мес (различия статистически недостоверны).

Не установлено связи между экспрессией Bcl-2 и размером опухоли. Как при Т1, так и при Т2 одинаково часто встречались как отрицательные, так и положительные значения маркера.

Высокая пролиферативная активность опухоли была выявлена в 12 (31,6%) случаях, при этом индекс пролиферации Ki-67 варьировал от 6 до 37%. Прогрессирование болезни было в 5 (41,6%) из 12 случаев высокого индекса пролиферации и в 9 (34,6%) из 26 при его отрицательных значениях.

Установлена обратная зависимость между пролиферативной активностью и экспрессией Bcl-2: низкий индекс Ki-67 встречался достоверно чаще в Bcl-2-положительных случаях (69,2 против 25%; $p < 0,05$; рис. 2).

Связи между уровнем экспрессии Ki-67 и размером опухоли Т, степенью клеточной анаплазии не установлено.

Заключение

Риск прогрессирования рака почки достоверно возрастал пропорционально увеличению степени анаплазии опухолевой ткани и при выявлении гиперэкспрессии ТФ. Сочетание этих признаков можно рассматривать как значимый фактор неблагоприятного течения болезни даже на ранних стадиях рака почки. К фактору благоприятного прогноза можно отнести отсутствие экспрессии ТФ на клетках опухоли. Показано, что при светлоклеточном варианте вероятность рецидива болезни ниже, чем при других формах.

Литература

- Godley P.A. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2001;13:199—203.
- Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO Classification of tumours. 2002. p. 24—7.
- Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655—63.
- Imazano Y., Takebayashi Y., Nishiyama K. et al. Correlation between thymidine phosphorylase expression and prognosis in human renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2570—8.
- Ishitsuka H., Miwa M., Ishikawa T. et al. Capecitabine: an orally available fluoropyrimidine with tumor selectivity. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1995;36:2426.
- Moghaddam A., Choudhuri R., Bicknell R. Tumour Angiogenesis. Oxford University Press; 1997. p. 287.
- Suzuki K., Morita T., Hashimoto S. et al. Thymidine phosphorylase /platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) associated with prognosis in renal cell carcinoma. *Urol Res* 2001;29:7—12.
- Mizutani Y., Wada H., Yoshida O. et al. The significance of thymidine phosphorylase /platelet-derived endothelial cell growth factor activity in renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;98(4):730—6.
- Morita T., Matsuzaki A., Tokue A. Quantitative analysis of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in renal cell carcinoma. *Oncology* 2003;65(2):125—31.
- Hirano Y., Takayama T., Kageyama S. et al. Thymidine phosphorylase activity in renal cell carcinoma: relationship between histological parameters and chemosensitivity to fluorouracil-related drugs. *Urol Res* 2002;30(2):112—5.
- Wada S., Yoshimura R., Naganuma T. et al. Thymidine phosphorylase levels as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003;91:105—8.
- Itoi T., Yamana K., Bilim V. et al. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2004;90:200—5.
- Vasavada S.P., Novick A.C., Williams B.R. P53, bcl-2, and Bax expression in renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51:1057—61.
- Uchida T., Gao J.P., Wang G. et al. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. *Urology* 2002;59:615—20.
- Rioux-Leclercq N., Turlin B., Bansard J. et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2000;55(4):501—5.
- Papadopoulos I., Weichert-Jacobsen K., Wacker H.H., Sprenger E. Correlation between DNA ploidy, proliferation marker Ki-67 and early tumor progression in renal cell carcinoma. A prospective study. *Eur Urol* 1997;31(1):49—53.
- Lam J.S., Shvarts O., Said J.W. et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;103(12):2517—25.
- Bui M.H., Visapaa H., Seligson D. et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki-67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2004;171(6):2461—6.

Изучение прогностической ценности клеток-эффекторов стромы переходноклеточных карцином мочевого пузыря

А.С. Аль-Шукри, И.А. Корнеев, С.Х. Аль-Шукри

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

STUDY OF THE PROGNOSTIC VALUE OF EFFECTOR CELLS OF THE STROMA OF TRANSITIONAL CELL BLADDER CARCINOMAS

A.S. Al-Shukri, I.A. Korneyev, S.Kh. Al-Shukri

Department of Urology, Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

The prognostic value of number and composition of stromal effector cells in specimens removed during radical surgical treatment for transitional cell bladder carcinoma (Ta-4NxM0) was studied. Higher 5-year survival and less risk of recurrence corresponded to the lower count of effector cells ($p = 0.007$): lymphocytes ($p = 0.024$ and $p = 0.057$) and segmented leukocytes ($p = 0.037$ and $p = 0.042$). In patients without progressive cancer, the independent predictors of 5-year survival were the degree of homogeneous mast cell distribution ($p = 0.041$) and the count stromal lymphocytes ($p = 0.070$) while in those with stage pTa-pT1, these were the number of segmented leukocytes ($p = 0.009$) and lymphocytes ($p = 0.025$) of the stroma ($R^2 = 0.32$; $p = 0.008$).

Согласно современным представлениям, эффекторные механизмы противоопухолевого иммунитета отвечают за распознавание и ликвидацию мутировавших, обладающих неопластическим потенциалом клеток. Развитие новообразований сопровождается появлением у этих клеток антигенных свойств, вызывающих реакции иммунного ответа. Морфологическое проявление этих реакций — инфильтрация стромы опухоли и прилежащей к ней соединительной ткани свободными клетками-эффекторами [1]. Подсчет числа и анализ состава эффекторов стромы может служить дополнительным фактором, указывающим на принадлежность больных раком к группам риска прогрессирования заболевания [2].

В последние годы для переходноклеточного рака мочевого пузыря (РМП) были характерны высокие темпы ежегодного прироста заболеваемости. Большинство исследователей отмечали значимые различия выживаемости больных и частоты рецидивирования рака внутри подгрупп с одинаковой глубиной инвазии и степенью дифференцировки. Это затрудняет прогнозирование клинического течения болезни и выбор соответствующей тактики лечения [3, 4]. Проведено большое число исследований, направленных на поиск дополнительных факторов риска прогрессирования и рецидивирования РМП, однако мнения специалистов были неоднозначными, и универсальный прогностический критерий, который можно было бы рекомендовать для клинического применения, обнаружить не удалось. Одним из направлений изысканий в этой области явилось изучение стромальной инфильтрации карцином мочевого пузыря клетками-эффекторами. Выводы авторов опубликованных работ также оказались противоречивыми [5—7].

Данное исследование выполнено с целью изучения числа и состава клеток-эффекторов, инфильтрирующих строму карцином мочевого пузыря, сопоставления показателей их распределения с классическими морфологическими характеристиками новообразований — глубиной инвазии рака и степенью его дифференцировки, а также с рецидивирующим течением заболевания и выживаемостью больных в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ материалов клинического обследования 60 больных с первично выявленными переходноклеточными карциномами мочевого пузыря (Ta—4NxM0), получивших радикальное хирургическое лечение. Соотношение мужчин и женщин 3:1, возраст — от 32 до 79 лет (в среднем 63 ± 1 год). Минимальный размер опухолей составил 0,5 см, максимальный — 10 см, средний — $3,7 \pm 2,3$ см. У 29 (48%) пациентов новообразования располагались в области мочепузырного треугольника, у 25 (48%) опухоль поражала боковые стенки и верхушку мочевого пузыря, у 16 (27%) пациентов обнаружены множественные опухоли. Больным с поверхностными карциномами выполняли трансуретральную резекцию стенки мочевого пузыря с опухолью, при инвазивном раке производили радикальную цистэктомия.

При гистологическом исследовании глубина инвазии рака pTa, pT1, pT2, pT3 и pT4 была определена у 9 (15%), 22 (37%), 14 (24%), 8 (13%) и 7 (11%) больных соответственно, а степень дифференцировки G₁, G₂ и G₃ — в 39 (65%), 6 (10%) и 15 (25%) случаях.

В послеоперационном периоде все больные проходили регулярное контрольное обследование, после органосохраняющих вмешательств им выпол-

няли цистоскопии и цитологические исследования мочи. 5-летняя выживаемость без прогрессирования рака составила 63%, рецидивы в мочевом пузыре были обнаружены у 37 (62%) пациентов. Срок рецидивирования в среднем составил 25 ± 24 мес.

Приготовление препаратов. Удаленную во время операции ткань фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин, готовили срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. При гистологическом исследовании в соответствии с классификацией TNM [8] определяли стадию рака, а в соответствии с рекомендациями F. Mostofi и соавт. [9] оценивали степень дифференцировки опухолевых клеток.

Подсчет числа и идентификация клеток-эффекторов были произведены ув. 600. В 7 полях зрения определяли непосредственно прилежащие к опухоли участки соединительной ткани и подсчитывали свободные клетки стромы: лимфоциты, макрофаги, плазматические, тучные клетки, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты. Для каждого препарата рассчитывали следующие показатели распределения клеток-эффекторов: средние значения (M), коэффициент вариации (CV), стандартное отклонение (SD) и анализировали их связь с глубиной инвазии, степенью дифференцировки и рецидивированием рака, а также с выживаемостью больных без прогрессирования заболевания.

Результаты

В табл. 1 приведены результаты подсчета стромальных клеток-эффекторов карцином мочевого пузыря; большую часть их составили лимфоциты.

Обнаружены зависимости между показателями распределения эффекторов, морфологическими характеристиками опухоли и клиническим течением заболевания. Так, общее число клеток в строме возрастало ($p=0,057$) при нарастании глубины инвазии (рис. 1) рака. Несмотря на частичное совпадение значений, которое в основном наблюдалось в подгруппах больных раком с глубиной инвазии pT1 и pT3, эта закономерность была прослежена также между подгруппами пациентов с поверхностными опухолями pTa–pT1 и инвазив-

Таблица 1. Среднее количество клеток-эффекторов стромы в поле зрения у больных РМП

Клетки-эффекторы стромы карцином мочевого пузыря	Среднее число клеток в поле зрения, $M \pm SD$ (%)
Лимфоциты	$61,9 \pm 35,6$ (75)
Макрофаги	$10,0 \pm 11,7$ (12)
Плазматические клетки	$5,3 \pm 3,9$ (7)
Тучные клетки	$3,9 \pm 4,9$ (5)
Эозинофильные лейкоциты	$0,9 \pm 1,8$ (0,9)
Сегментоядерные лейкоциты	$0,1 \pm 0,4$ (0,1)
Всего	$82,1 \pm 45,2$ (100)

ными карциномами pT2–pT3 ($p=0,019$ и $p=0,016$ соответственно). Тенденция к снижению числа стромальных эффекторов обнаружена в опухолях, получивших значительное местное распространение (pT4). По сравнению с папиллярными неинвазивными карциномами строма опухолей, врастающих в стенку мочевого пузыря (pT1 и pT2–3), содержала большее число лимфоцитов и макрофагов ($p=0,020$, $p=0,023$ и $p=0,024$, $p=0,068$ соответственно).

По сравнению с опухолями степени дифференцировки G2 инфильтрация эффекторами стромы высоко- и низкодифференцированных карцином оказалась несколько меньшей (рис. 2). При этом в строме высокодифференцированных опухолей были выявлены меньшие количества плазматических клеток и макрофагов ($p<0,001$ и $p=0,009$ соответственно), а в низкодифференцированных опухолях — большее число эозинофильных лейкоцитов ($p=0,026$).

Обнаружены закономерности распределения клеток-эффекторов в строме новообразований различной локализации. При этом наибольшая степень стромальной инфильтрации была выявлена в опухо-

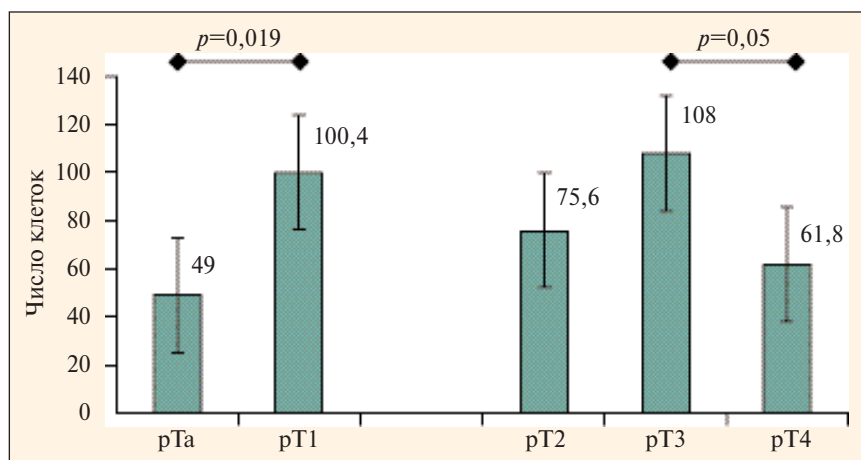


Рис. 1. Среднее количество клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря с различной глубиной инвазии ($M \pm SEM$)

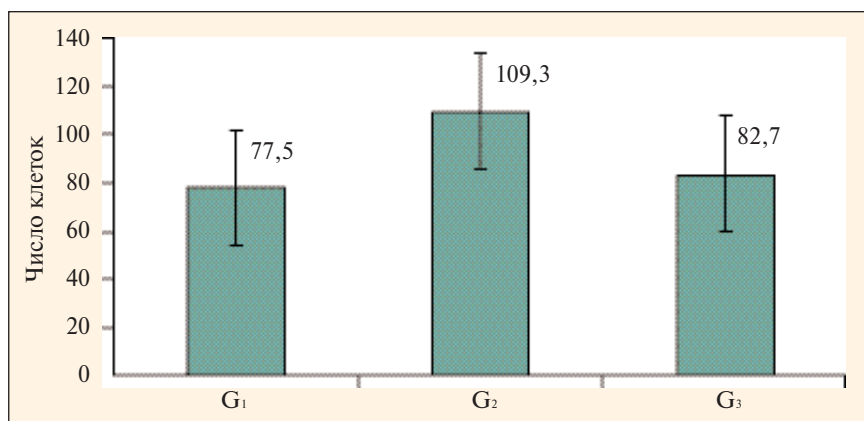


Рис. 2. Среднее количество клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря с различной степенью дифференцировки ($M \pm SEM$)

лях, расположенных на верхушке мочевого пузыря ($p=0,016$). Кроме того, по сравнению с одиночными карциномами в строме множественных новообразований обнаружено большее число лимфоцитов ($p=0,031$).

Большая степень инфильтрации стромы макрофагами была характерна для новообразований большего размера ($p=0,062$) и несколько чаще наблюдалась у больных старшего возраста ($p=0,080$).

Рецидивирующее течение поверхностного РМП чаще наблюдали у больных с опухолями, в строме которых было выявлено большее число лимфоцитов ($p=0,057$) и меньшее количество сегментоядерных лейкоцитов ($p=0,042$).

Меньшая инфильтрация стромы эффекторами, а также лимфоцитами, макрофагами, эозинофильными и сегментоядерными лейкоцитами ($p=0,007$, $p=0,024$, $p=0,091$, $p=0,064$ и $p=0,037$ соответственно) обнаружена в новообразованиях больных, проживших после операции 5 лет без прогрессирования рака при сравнении с опухолями умерших за это время

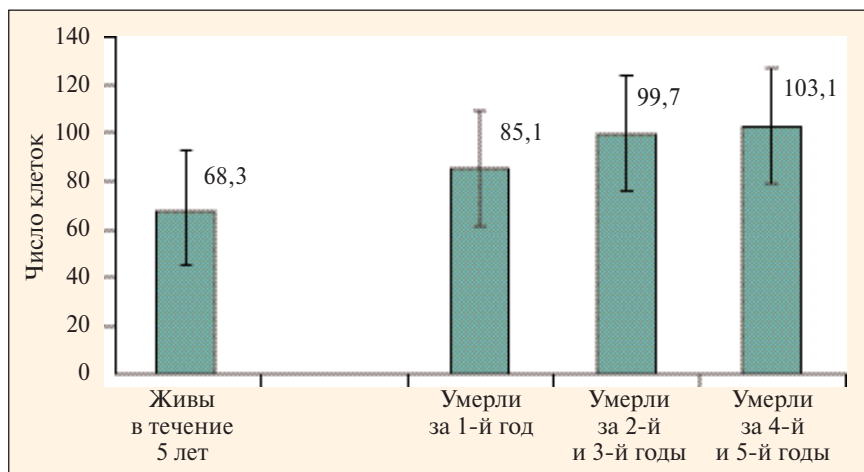


Рис. 3. Среднее количество клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря в зависимости от продолжительности жизни больных в течение 5-летнего периода послеоперационного наблюдения ($M \pm SEM$)

пациентов. При этом среди пациентов, умерших в течение пяти лет после операции от прогрессирования рака, более выраженная клеточная инфильтрация стромы опухоли соответствовала большей продолжительности жизни (рис. 3). Меньшее число эффекторов — сегментоядерных лейкоцитов — при поверхностных карциномах мочевого пузыря соответствовало большей вероятности 5-летней выживаемости без прогрессирования ($p=0,042$). Кроме того, новообразования, имеющие большую стромальную

инфильтрацию лимфоцитами и сегментоядерными лейкоцитами, чаще рецидивировали ($t=1,94$; $p=0,057$ и $t=2,32$; $p=0,030$ соответственно).

При помощи множественного регрессионного анализа было установлено, что категория рТ является ведущим фактором прогноза продолжительности жизни ($p=0,0002$), а достоверность ее связи с дифференцировкой рака не достигает пороговой величины ($p>0,1$). При этом связи между 5-летней выживаемостью больных без прогрессии, числом лимфоцитов ($p=0,070$) и однородностью распределения (SD) тучных клеток ($p=0,041$) опухолевой стромы не зависели ни от глубины инвазии, ни от степени дифференцировки РМП. Кроме того, оказалось, что у пациентов с поверхностными карциномами рТ_а—рТ₁ подсчет числа сегментоядерных лейкоцитов ($p=0,009$) и лимфоцитов ($p=0,025$) стромы позволяет определять принадлежность к группе низкого риска смерти от прогрессирования рака с большей достоверностью и точностью ($R^2=0,32$; $F=6,28$; $p=0,008$), чем определение его глубины инвазии и степени дифференцировки ($R^2=0,29$; $F=4,81$; $p=0,022$). Для этого было предложено следующее выражение, полученное при помощи дискриминантного анализа и позволяющее рассчитывать вероятность 5-летней выживаемости без прогрессирования РМП (P):

$$P = (1,68 \times \text{СЛ} + 0,02 \times \text{Л}) \times 100\%$$

где СЛ и Л — средние количества сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов соответственно в строме карцином мочевого пузыря при исследовании 7 полей зрения с ув. 600. Благоприятные и неблагоприятные значения входящих в выражение признаков отражены в табл. 2, из кото-

рой следует, что большая вероятность 5-летней выживаемости соответствует меньшей плотности распределения стромальных эффекторов.

Обсуждение

Известно, что клеточные эффекторы реализуют механизмы врожденного и приобретенного противоопухолевого иммунитета, однако особенности их распределения в строме переходноклеточных карцином мочевого пузыря изучены недостаточно полно [1]. В настоящем исследовании было установлено, что количество иммунокомпетентных стромальных клеток в целом нарастало с увеличением глубины инвазии и снижением степени дифференцировки рака и лишь при достижении значительного местного его распространения имело тенденцию к уменьшению. Вероятно, эффекторный ответ был более выражен при значительном изменении специфической антигенной структуры уротелия, которая, как правило, наблюдается в низкодифференцированных и имеющих склонность к инвазивному росту новообразованиях. Снижение числа стромальных эффекторов в карциномах стадии pT4 и степени дифференцировки G₃ может быть обусловлено истощением ресурсов иммунокомпетентных реакций на поздних этапах канцерогенеза и следствием меньшей плотности распределения клеток в строме опухолей, имеющих большие размеры.

Существует мнение, что распределение числа стромальных эффекторов в подгруппах новообразований с глубиной инвазии pTа—pT1 и pT2—pT4 соответствует их пролиферативной активности [10]. Учитывая нелинейный характер связи между числом инфильтрирующих опухолевую строму клеток и традиционными классификационными признаками карцином — глубиной инвазии и степенью дифференцировки — представляется целесообразным рассматривать особенности распределения эффекторов в качестве самостоятельного фактора прогноза прогрессирования рака.

Полученные данные позволяют предположить, что у больных с благоприятным прогнозом имеется некоторое пороговое значение числа стромальных эффекторов, отражающее компетентность иммунного ответа или соответствующее менее выраженной экспрессии опухолевых антигенных детерминант.

При неблагоприятном прогнозе определяется большее количество клеток в строме опухолей, которое, вероятно, отражает функциональную недостаточность эффекторов. При этом продолжительность жизни больных, сопротивляющихся опухолевой агрессии, оказывается прямо пропорциональной выраженности степени стромальной инфильтрации иммунокомпетентными клетками, что, очевидно, свидетельствует о большей противоопухолевой активности. Не исключено, что обнаруженные закономерности отражают работу систем защиты организма против опухолей: естественного врожденного иммунитета, реализующегося некоторым стабильным числом эффекторов, и специфического противоопухолевого иммунитета, развивающегося по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа [11].

Согласно современным представлениям, эффекторы обеспечивают защитные реакции в тесной кооперации, однако особенности межклеточных взаимодействий изучены недостаточно полно. В нашей работе на высокий риск прогрессии заболевания указывали высокая степень неоднородности распределения тучных клеток и большое число лимфоцитов и сегментоядерных лейкоцитов опухолевой стромы. Известно, что эти эффекторы взаимодействуют при распознавании раковых клеток и являются непосредственными участниками направленного против них цитотоксического действия [1].

В нашем исследовании была подтверждена ведущая роль классификационных категорий при определении риска прогрессирования РМП. В то же время по результатам множественного регрессионного анализа достоверность зависимости 5-летней выживаемости больных от дифференцировки новообразований не достигла порогового значения. Причина этого, вероятно, кроется в тесной связи этого показателя с глубиной инвазии рака ($p < 0,001$) и отчасти может быть обусловлена субъективизмом специалистов, определяющих принадлежность карциномы к той или иной классификационной подгруппе. Очевидно, что количественные методы анализа, в частности, подсчет эффекторов стромы переходноклеточных карцином мочевого пузыря, позволяют получить более точную и воспроизводимую информацию.

Таблица 2. Средние значения признаков, входящих в формулу расчета P, в соответствии с принадлежностью больных поверхностным РМП к группам высокого и низкого риска смерти от опухолевой прогрессии в течение 5 лет после операции

Категория больных	Средние значения числа клеток-эффекторов стромы		Значение P 5-летней выживаемости больных без прогрессии
	сегментоядерные лейкоциты	лимфоциты	
Прожили 5 лет без прогрессии рака	0,03	52,08	1,15
Умерли от прогрессии рака	0,26	72,94	1,97

Заключение

В нашем исследовании особенности распределения и состава клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря оказались связанными с глубиной инвазии и степенью дифференцировки рака. Кроме того, анализ иммунокомпетентных клеток дал возможность уточнить принадлежность больных к группам риска рецидивирования рака и 5-летней выживаемости без прогрессирования, что может

служить предпосылкой для рекомендации соответствующих режимов лечебных мероприятий и послеоперационного наблюдения.

Благодарность

Авторы выражают глубокую благодарность проф. М.Г. Рыбаковой и канд. мед. наук В.В. Козлову за консультации, а также за содействие в организации и применении методик, использованных в работе.

Литература

1. Дейчман Г.И. Опухолевые антигены и противоопухолевый иммунитет (врожденный и приобретенный). В кн.: Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М., Медицина; 2004. с. 448—73.
2. Halapi E. Oligoclonal T cells in human cancer. *Med Oncol* 1998;15(4):203—11.
3. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. С.-Пб., Питер; 2000. с. 100—220.
4. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., Вердана; 2003. с. 197—270.
5. Аничков Н.М., Толыбеков А.С. Урологии: норма, воспаление, опухоль. Алма-Ата, Казахстан; 1987. с. 111—212.
6. Flamm J. Tumor-associated tissue inflammatory reaction and eosinophilia in primary superficial bladder cancer. *Urology* 1992;40(2):180—5.
7. Sanchez de la Muela P., Rosell D., Aguera L. et al. Superficial bladder cancer: survival and prognostic factors. *Eur Urol* 1991;20(3):184—91.
8. Sobin L.H., Wittekind C. Urinary bladder. TNM classification of malignant tumours. 5th ed. N Y, Wiley-Liss; 1997. p. 187—90.
9. Mostofi F.K., Sobin L.H., Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumours. 10th ed. Geneva, WHO; 1973. p. 3—118.
10. Корнеев И.А. Изучение ядрышкообразующих районов хромосом в карциномах мочевого пузыря. *Вопр онкол* 2004;(4):449—53.
11. Shreiber H. Tumor immunology. In: W.E. Paul (ed). *Fundamental immunology*, 3rd. N Y, Raven Press; 1993. p. 1143—78.

Лечение и прогноз больных переходноклеточным раком мочевого пузыря с метастазами в регионарные лимфоузлы

Р.В. Хабалов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, Д.А. Носов

Отделение урологии РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

TREATMENT AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER METASTASIZING TO REGIONAL LYMPH NODES

R.V. Khabalov, V.B. Matveev, M.I. Volkova, D.A. Nosov

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

Objective: to assess the results of treatment and to identify the predictors of survival in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node metastasis.

Material and methods. A retrospective analysis of 56 patients with transitional cell carcinoma of the bladder ($pT_1-4a N_{1-2} M_{0-1}$) who underwent radical cystectomy at the N.N. Blokhin Russian Cancer Center between 1980 and 2005 was performed. Their median age was 58.6 years; males and females were 85.7 and 14.3%, respectively. Studer's (19.7%), Bricker's (73.2%) procedures and ureterocutaneostomy (7.1%) were used for urinary diversion. Thirty-six (64.3%) of the 56 patients received additional treatment: neoadjuvant chemotherapy (CT) ($n = 2$ (3.6%)), adjuvant therapy ($n = 32$ (57.1%)); CT ($n = 24$ (42.8%)), and radiotherapy ($n = 6$ (10.7%)), chemoradiation therapy ($n = 2$ (3.6%)), and neo- and adjuvant CT ($n = 2$ (3.6%)). The median follow-up was 21.7 months (1-97.6 months).

Results. The effect of neoadjuvant CT was assessed as stabilization in all cases. Less than 15 lymph nodes were removed in 27 (48.2%), 15 lymph nodes or more were removed in 29 (51.8%) patients. The category pN^+ was diagnosed in all cases: pN_1 in 19 (33.9%), pN_2 in 37 (66.1%). Involvement of nonregional (paraortic) lymph nodes (pM^+) was detected in 3 (5.4%) patients. Recurrences developed in 41 (71.9%) of the 56 patients on an average of 11.8 months after termination of treatment: localized regional and distant metastases in 3 (5.3%) and 35 (61.4%) patients, respectively; their combination in 3 (5.3%). In all 56 patients, overall, tumor-specific, and relapse-free 5-year survival was 32.1, 34.0, and 17.9%, respectively. Univariate analysis indicated that a history of superficial carcinoma ($p = 0.036$), as well as nonregional lymphogenic metastases ($p = 0.036$), and additional treatment ($p = 0.020$) were significant predictors. There was a trend for better survival in patients with $pT < 3a$ ($p = 0.056$), after removal of more than 15 lymph nodes ($p = 0.084$), Bricker's operation ($p = 0.055$), and adjuvant therapy ($p = 0.065$).

Conclusion. Multimodal approach for transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional metastases improves tumor-specific 5-year survival as compared with that after radical cystectomy alone.

Наличие метастазов переходноклеточного рака мочевого пузыря (РМП) в регионарные лимфоузлы является общепризнанным фактором неблагоприятного прогноза. До настоящего времени не проведено ни одного рандомизированного исследования, посвященного этой проблеме. Стандартных методов лечения данной категории пациентов не разработано. Агрессивный хирургический подход позволяет добиться излечения ряда больных, имеющих регионарные микрометастазы. Результаты нескольких небольших исследований свидетельствуют о возможности достижения долговременного эффекта комбинированного лечения при категориях N1—3, включающего как хирургическое удаление первичного и регионарных опухолевых очагов, так и проведение системной цитотоксической терапии, направленной на элиминацию невыявленных отдаленных микрометастазов. В данном исследовании представлен собственный опыт лечения данной категории больных.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 56 больных переходноклеточным РМП с метастазами в регионарные лимфоузлы, подвергнутых цистэктомии с или без дополнительного лечения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1980 по 2005 г. Медиана возраста — 58,6 (27—73) года, мужчин — 48 (85,7%), женщин — 8 (14,3%). Клинически поверхностный РМП (сT1) диагностирован у 2 (3,6%), рецидив поверхностного рака с опухолевой прогрессией в инвазивный — у 13 (23,2%), инвазивный переходноклеточный рак (сT2—4a) — у 41 (73,2%) пациента. Исходно категория cN расценена как N+ в 17 (30,3%) случаях. Данных за наличие отдаленных метастазов не получено ни в одном наблюдении. У 26 (46,4%) больных на момент выполнения цистэктомии имелся гидронефроз.

Всем пациентам с инвазивными рецидивами поверхностного РМП ранее неоднократно выполняли трансуретральные резекции (ТУР) мочевого пузыря с последующей внутрипузырной терапией вакциной БЦЖ; всем больным инвазивными опухолями производили ТУР-биопсию новообразования с целью получения морфологического подтверждения распространения опухоли на мышечный слой стенки органа. Другого предшествующего лечения по поводу инвазивного РМП не проводилось ни в одном случае.

Всем 56 больным, включенным в исследование, выполнена радикальная цистэктомия с тазовой лимфодиссекцией. При отсутствии подозрения на регионарные метастазы выполняли стандартную лимфодиссекцию, включающую удаление наружных, внутренних подвздошных и obturatorных лимфоузлов. При наличии увеличенных лимфоузлов в зоне стандартной лимфодиссекции или подтверждении регионарных метастазов при срочном гистологическом

исследовании объем лимфаденэктомии расширяли, включая в него парааортальную зону ниже места отхождения нижней брыжечной артерии и область общих подвздошных сосудов. С целью деривации мочи использовали методы Штудера — у 11 (19,7%) пациентов, Бриккера — у 41 (73,2%) и уретерокутанеостомию — у 4 (7,1%). Дополнительное лечение проводилось 36 (64,3%) из 56 больных: неоадьювантная терапия — 2 (3,5%), адьювантная терапия — 32 (56,1%), нео- и адьювантная терапия — 2 (3,5%).

В качестве неоадьювантного лечения в 4 наблюдениях использовали химиотерапию на основе цисплатина. Из 34 пациентов, получавших адьювантное лечение, химиотерапия на основе цисплатина проводилась 26 (76,5%), лучевая терапия — 6 (17,6%), химиолучевая терапия — 2 (5,9%). Использовались режимы химиотерапии GC (гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни, цисплатин 70 мг/м² во 2-й день, интервал между курсами 21 день) — у 12 (37,5%) из 32 больных и MCV (метотрексат 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, винбластин 4 мг/м² в 1-й и 8-й дни, цисплатин 100 мг/м² во 2-й день, интервал между курсами 21 день) — у 20 (62,5%) из 32 пациентов. Облучение проводилось на область мочевого пузыря или его ложа и зоны метастазирования до средней суммарной очаговой дозы 55 Гр (26—70 Гр) обычными фракциями. В случаях проведения химиолучевого лечения облучение начинали на 2-й день первого курса химиотерапии, в день введения препаратов платины.

Медиана срока наблюдения составила 21,7 мес (1—97,6 мес). Эффект проводимого лечения оценивали по критериям RECIST. Продолжительность жизни оценивали с первого дня лечения регионарных метастазов до последнего дня наблюдения или смерти. Общую и специфическую выживаемость рассчитывали по методу Каплана — Майера, различия выживаемости в группах определяли с помощью log-rank-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали однофакторный анализ.

Результаты

Интраоперационно увеличенные лимфоузлы, подозрительные в отношении метастазов, выявлены в 46 (82,1%) случаях, включая 17 (30,3%) наблюдений с категорией cN+. Медиана диаметра визуально увеличенных лимфатических узлов, подозрительных на наличие опухолевой ткани, составила 2 см (0,5—4,2 см), медиана количества удаленных лимфоузлов составила 13 (4—18). Менее 15 лимфоузлов удалено 27 (48,2%), 15 и более лимфоузлов — 29 (51,8%) больным.

Во всех случаях верифицирован переходноклеточный рак. При плановом гистологическом исследовании категория T расценена как pT0 в 1 (1,8%), pT1 — в 1 (1,8%), pT2 — в 7 (12,5%), pT3 — в 29 (51,8%), pT4a — в 18 (32,1%) из 56 случаев. Степень клеточной

анаплазии G₁ выявлена в 2,7%, G₂ — в 13,5%, G₃ — в 83,3% препаратов. У пациента со стадией pT0 перед цистэктомией выполнена радикальная ТУР мочевого пузыря, во время которой подтверждено наличие инвазивной опухоли; у больного с категорией pT1 показанием к органосохраняющему лечению послужили быстро рецидивирующие опухоли pT1G₃.

Категория pN+ диагностирована во всех наблюдениях: pN1 — в 19 (33,9%), pN2 — в 37 (66,1%). Поражение нерегионарных (парааортальных) лимфоузлов (pM+) обнаружено у 3 (5,4%) из 56 больных. Лимфатические узлы одной группы были вовлечены в опухолевый процесс в 31 (55,4%), двух и более групп — в 25 (44,6%) случаях. Поражение наружных подвздошных лимфоузлов обнаружено у 33 (58,9%), внутренних подвздошных — у 42 (75,0%), obturatorных — у 13 (23,2%), парааортальных — у 8 (14,3%) больных. Медиана количества метастазов в лимфоузлы — 2 (1—12). Один лимфоузел был поражен у 20 (35,7%), более одного — у 36 (64,3%) пациентов. Плотность метастазов (число метастазов/число удаленных лимфоузлов × 100%) менее 20% была у 38,7%, 20% и более — у 61,3% больных.

Лечебный патоморфоз отмечен во всех 4 препаратах пациентов, подвергнутых неoadъювантной химиотерапии (слабый — 2, умеренный — 1, выраженный — 1), клинически достигших стабилизации.

Послеоперационные осложнения отмечены в 21 (37,5%) случае: спаечная тонкокишечная непроходимость — 8 (14,3%), лимфоцеле — 2 (3,8%), кровотечение — 3 (5,4%), несостоятельность уретероилеоанастомоза — 1 (1,8%), несостоятельность межкишечного анастомоза — 1 (1,8%), пиелонефрит — 4

(7,1%), пневмония — 1 (1,8%), синдром полиорганной недостаточности вследствие острого энтерита — 1 (1,8%). Послеоперационная летальность составила 3,6% (2 больных) и была обусловлена сепсисом на фоне перитонита вследствие несостоятельности межкишечного анастомоза (1) и полиорганной недостаточностью на фоне острого энтерита (1).

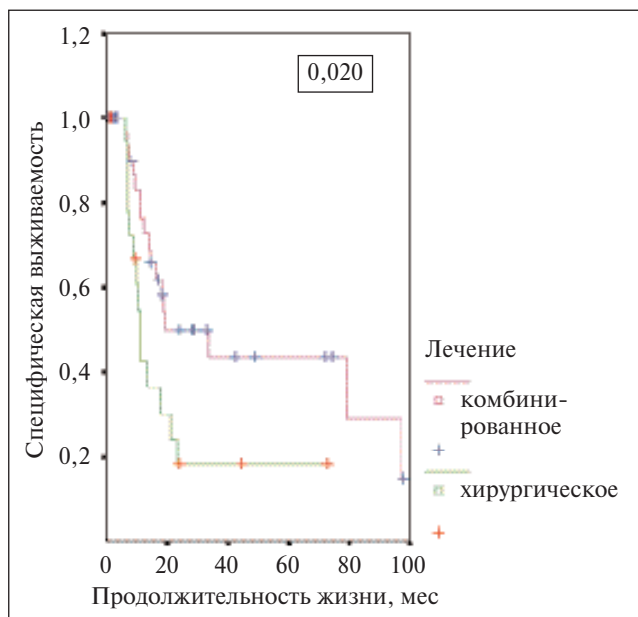
Применявшиеся режимы химиотерапии были умеренно токсичными и переносились больными удовлетворительно. Негематологическая токсичность (тошнота, рвота I степени) отмечена во всех 32 случаях. Гематологическая токсичность зарегистрирована в 9 (28,1%) наблюдениях: нейтропения, тромбоцитопения I—II степени — 7 (21,8%), панцитопения III—IV степени — 2 (6,3%) больных. Летальность вследствие проведения химиотерапии составила 3,2% (1 больной) и была обусловлена сердечно-сосудистой недостаточностью вследствие тяжелых инфекционных осложнений на фоне панцитопении.

Лучевая терапия переносилась больными удовлетворительно. Лучевой ректит I—II степени зарегистрирован у 3 (37,5%), III степени — у 1 (12,5%) из 8 пациентов.

Рецидивы заболевания развились у 41 (71,9%) из 56 больных, в среднем через 11,8 мес (2—86,9 мес) после окончания лечения. Локорегионарные рецидивы диагностированы у 3 (5,3%), отдаленные метастазы — у 35 (61,4%), сочетание локорегионарного рецидива и отдаленных метастазов — у 3 (5,3%) пациентов. Отмечено достоверное возрастание частоты рецидивирования по мере увеличения категории pT ($p=0,008$). Дополнительное лечение не оказывало влияния на риск появления рецидива ($p=0,120$) и его локализацию ($p=0,638$).

Специфическое лечение удалось провести 13 (31,7%) из 41 больного с прогрессированием. Трех (7,3%) пациентам выполнено хирургическое удаление местных рецидивов (радикально — 2, нерадикально — 1). Десять (24,4%) больных получали химиотерапию (с полным эффектом — 1, частичным — 2, стабилизацией — 5, прогрессированием — 2). У 2 из 3 пациентов, достигших полной ремиссии, отмечено появление повторных рецидивов, в среднем через 9,4 мес (7—13 мес) после окончания лечения.

Общая, специфическая и безрецидивная 5-летняя выживаемость всех 56 больных составила 32,1, 34,0 и 17,9% соответственно. Не выявлено влияния на выживаемость пола, возраста, категории pN, а также наличия гидронефроза. В однофакторном анализе значимыми факторами благоприятного прогноза являлись поверхностный РМП в анамнезе ($p=0,036$), отсутствие нерегионарных лимфогенных метастазов ($p=0,036$) и дополнительное лечение ($p=0,020$; см. рисунок). Отмечена тенденция к увеличению выживаемости среди пациентов с катего-



Специфическая выживаемость больных РМП с метастазами в регионарные лимфоузлы в зависимости от вида лечения

рией $pT < 3a$ ($p=0,056$), которым удалили 15 и более лимфатических узлов ($p=0,084$), выполнили пластику по методу Бриккера ($p=0,055$) и подвергли адьювантной терапии ($p=0,065$; см. таблицу).

Обсуждение

Несмотря на повсеместное внедрение современных методов диагностики риск ошибок при определении категории N у больных РМП остается высоким. В лучших сериях наблюдений частота ложноотрицательных ответов при компьютерной томографии достигает 21% [1]. Категория N+ до операции была диагностирована только у 17 (36,9%) из 46 наших пациентов с макроскопически увеличенными лимфоузлами.

Классификация TNM (2002) выделяет 3 категории N в зависимости от количества и размеров метастазов в лимфоузлы [2]. Однако прогностическая значимость подобного разделения сомнительна. Так, A. Fleishmann и соавт. не выявили различий в выживаемости у больных с категориями N1 и N2 [3]. Аналогично в ретроспективном анализе H. Neff и соавт. не продемонстрировано прогностической значимости количества и размеров лимфогенных метастазов [4]. Нам также не удалось выявить различий выживаемости между пациентами с категориями N1 и N2. Лишь появление метастазов в забрюшинные лимфоузлы приводило к ухудшению отдаленных результатов по сравнению с больными, имевшими только интрапельвикальные метастазы. Эти данные свидетельствуют о возможности применения унифицированного подхода к лечению всех больных с регионарными метастазами переходноклеточного РМП.

Цисплатинсодержащая химиотерапия — метод выбора в лечении метастатического РМП. Частота объективных ответов при использовании современных режимов достигает 39—72%, в том числе полных ремиссий, подтвержденных морфологически, — 20—36%. Однако медиана выживаемости с момента выявления метастазов остается низкой и составляет около 1 года; 5 лет переживают от 3 до 7% больных [5]. Метастазы в лимфоузлы ассоциированы с лучшим прогнозом по сравнению с висцеральным поражением, однако в большинстве случаев после достижения полного эффекта химиотерапии отмечаются появление местных рецидивов, а также диссеминация опухолевого процесса [6]. Это дает основания предположить, что

при категории N+ следует избирать агрессивную хирургическую тактику, т.е. выполнение радикальной цистэктомии и расширенной лимфодиссекции.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2006), хирургическое лечение показано только пациентам со стадией T2—4aN0M0 [2], однако в настоящее время не проведено ни одного рандомизированного исследования, доказавшего преимущество консервативного или хирургического подхода у данной категории больных.

В 1950 г. W. Kerr и соавт. [7] опубликовали сообщение о двух случаях высокой продолжительности жизни при позитивных лимфоузлах после цистэктомии, лимфаденэктомии. Десятилетием позже W. Whitmore и соавт. [8] отметили, что регионарная лимфодиссекция увеличивает 5-летнюю выживаемость больных с категорией N+ до 16%. В нашем исследовании 5 лет пережили 34,0% оперированных больных с категориями N1—2. В других современных сериях наблюдений 5-летняя выживаемость пациентов с инвазивным РМП T2—4aN2—3M0, подвергнутых радикальной цистэктомии, составляет 13—28% [9—12].

В настоящее время не определены границы стандартной тазовой лимфаденэктомии как этапа цистэктомии при РМП. В разных протоколах и практических рекомендациях приводятся самые разнообразные варианты объема лимфодиссекции при макроскопически неизмененных лимфоузлах — от удаления лимфатических тканей лишь из obturatorной ямки до

Факторы прогноза специфической выживаемости больных переходно-клеточным РМП N+ после цистэктомии

Фактор	5-летняя выживаемость		p
	%	медиана, мес	
Поверхностный РМП в анамнезе	нет	23,2	0,036
	да	65,6	
Категория pT	<pT3a	37,8	0,059
	≥pT3a	22,2	
Число удаленных лимфоузлов	<15	20,9	0,084
	≥15	50,5	
Наличие нерегионарных метастазов в лимфоузлы	нет	36,9	0,036
	да	0,0	
Деривация мочи операция Бриккера	другие	36,9	0,055
	другие	23,6	
Лечение	комбинированное	43,7	0,020
	хирургическое	18,2	
Адьювантная терапия	да	43,3	0,065
	нет	21,5	

расширенной лимфодиссекции, включающей бифуркационные, общие, наружные и внутренние подвздошные, обтураторные, а также пресакральные лимфоузлы [2, 13, 14]. При наличии макроскопически определяемых метастазов ряд исследователей, полагающих, что увеличение объема лимфаденэктомии может способствовать улучшению прогноза больных при категории N+, рекомендуют краниальное расширение объема лимфодиссекции до уровня отхождения нижней брыжеечной и даже почечной артерии [9].

От объема лимфаденэктомии напрямую зависит количество удаленных лимфоузлов. По данным разных авторов, при выполнении лимфодиссекции от уровня бифуркации общей подвздошной артерии медиана количества удаленных лимфоузлов составляет 13—20, от бифуркации аорты — 25—30 [4, 11, 12, 15]. Медиана количества удаленных лимфоузлов в нашей серии наблюдений составила 13.

В исследовании J. Leissner и соавт. [15] удаление более 14 лимфоузлов во время цистэктомии у всех больных инвазивным РМП ассоциировано с достоверным преимуществом безрецидивной выживаемости, так как увеличение объема лимфодиссекции закономерно снижает риск оставления микрометастазов [15]. По нашим данным, аналогичная тенденция сохраняется и при категории N+.

J. Poulsen и соавт. [16] отметили, что расширенная лимфодиссекция достоверно увеличивает отдаленную выживаемость только при категории $rT < 3a$. В нашей серии наблюдений прогностическая значимость объема лимфодиссекции не менялась в зависимости от наличия экстравезикального распространения опухоли, несмотря на то что категория T также влияла на отдаленные результаты лечения.

В исследовании J.P. Stein и соавт. [12] выявлено достоверное снижение безрецидивной выживаемости при категории N+ среди больных с плотностью метастазов более 20%. В нашей серии наблюдений влияние данного фактора на отдаленные результаты не достигло статистической значимости, что может быть связано с малым числом наблюдений, однако 5-летняя выживаемость больных с высокой ($\geq 20\%$) плотностью метастазов была ниже (17,7%), чем в группе пациентов с данным показателем, не превышающим 20% (37,9%; $p=0,288$).

C. Wiesner и соавт. [17] отметили достоверное снижение отдаленной выживаемости пациентов, страдающих инвазивным РМП, по мере увеличения числа предшествующих ТУР по поводу поверхностных опухолей, объясняя это неадекватным первичным стадированием переходноклеточной карциномы и, соответственно, увеличением времени до выполнения радикальной цистэктомии. В нашем исследовании получены противоположные результаты. Мы полагаем, что длительное течение поверхно-

стного РМП без опухолевой прогрессии является фактором благоприятного прогноза, свидетельствующим о низкой агрессивности новообразования, сохраняющейся даже на поздних стадиях заболевания при появлении регионарных метастазов.

В ряде случаев удаление регионарных метастазов РМП может быть ассоциировано с определенными техническими трудностями, что влечет за собой увеличение частоты послеоперационных осложнений [9]. Так, в нашем исследовании серьезные послеоперационные осложнения развились у 1/3 больных, а летальность составила 3,7%. Хотелось бы отметить, что операция Бриккера была ассоциирована с тенденцией к увеличению специфической выживаемости по сравнению с другими методами деривации мочи. Наиболее вероятным объяснением данному факту могут служить наименьшая травматичность и наиболее низкая частота осложнений этой методики, позволившие своевременно провести адекватное адъювантное лечение в требуемом объеме пациентам, у которых она была использована, по сравнению с больными, подвергнутыми операции Штудера.

В серии 84 наблюдений Южно-Калифорнийского университета 27% радикально оперированных пациентов с категорией N2—3 пережили 10 лет [12]. Однако в подгруппе больных с экстравезикальным распространением опухоли 5-летняя выживаемость едва достигает 20% [18]. В абсолютном большинстве случаев причиной смерти является появление отдаленных метастазов. Эти факты свидетельствуют о том, что, несмотря на наличие возможности полного излечения небольшого процента пациентов с использованием только хирургического метода, категорию N+ необходимо рассматривать в качестве признака диссеминации опухоли и считать показанием к проведению комбинированного лечения.

Основным видом дополнительного лечения в нашей серии наблюдений являлась адъювантная химиотерапия, проведение которой было ассоциировано с устойчивой тенденцией к увеличению специфической выживаемости. К сожалению, малое количество случаев использования нео- и адъювантного облучения и химиолучевого лечения не позволяет оценить их роль при переходноклеточном РМП N+. Однако в нашем исследовании комбинированное лечение продемонстрировало достоверное преимущество специфической 5-летней выживаемости по сравнению с радикальной цистэктомией.

Метаанализ нескольких рандомизированных исследований, включивших более 3000 больных, показал, что проведение неoadъювантной химиотерапии, основанной на цисплатине, до цистэктомии при местно-распространенном РМП обеспечивает 5% преимущество выживаемости и снижает риск смерти от прогрессирования на 13% [19]. В нашу работу вошли лишь

несколько больных, подвергнутых неoadъювантной химиотерапии. Во всех случаях отмечен лечебный патоморфоз опухоли, хотя объективных ответов на лечение не зарегистрировано. Ввиду малого числа наблюдений оценить влияние неoadъювантной терапии на выживаемость не представляется возможным.

В метаанализе 6 рандомизированных исследований, включивших 491 больного, адъювантная химиотерапия продемонстрировала снижение риска смерти от прогрессирования инвазивного РМП T2—4aNx после цистэктомии на 25% по сравнению с хирургическим лечением [20]. По данным ряда авторов, адъювантная химиотерапия после радикальной цистэктомии при категории N+ обеспечивает достоверное преимущество общей, безрецидивной и специфической выживаемости [21, 22].

Мы не обнаружили работ, посвященных комбинации цистэктомии и лучевой терапии, однако некоторые авторы рекомендуют проведение адъювантного облучения больным с регионарными метастазами РМП, особенно в случаях сомнительной радикальности удаления опухолевого конгломерата [23].

Заключение

Наличие регионарных метастазов переходноклеточного РМП является фактором неблагоприятного прогноза выживаемости. Стандартной тактики лечения данной категории больных не существует. При наличии технической возможности пациентам с категорией N+ может быть рекомендована радикальная цистэктомия с расширенной лимфодиссекцией. При наличии опухолевого конгломерата, радикальное удаление которого представляется сомнительным, на первом этапе лечения возможно проведение неoadъювантной химиотерапии с целью уменьшения размеров опухоли и попытки ее перевода в операбельное состояние. Всем оперированным больным с категорией N+ следует проводить адъювантную химиотерапию, основанную на цисплатине. В случаях сомнительной радикальности операции возможно назначение адъювантного облучения ложа удаленного мочевого пузыря и зон метастазирования. Проведение комбинированного лечения при переходноклеточном РМП с регионарными метастазами позволяет улучшить специфическую 5-летнюю выживаемость по сравнению с таковой после цистэктомии.

Литература

- Paik M.L., Scolieri M.J., Brown S.L. et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000;163(6):1693—6.
- Jaske G., Algaba F., Fossa S. et al. EAU guidelines on bladder cancer. Muscle invasive and metastatic. 2004.
- Fleishmann A., Thalmann G.N., Markwalder R. et al. Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2005;29(1):89—95.
- Herr H.W. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol* 2003;169(3):943—5.
- Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M. et al. Long-term survival in metastatic transitional cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3173—81.
- Saxman S.B., Propert K.J., Einhorn L.H. et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with VAC in patients with metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2564—9.
- Kerr W.S., Colby F.H. Pelvic lymph node dissection and total cystectomy in the treatment of carcinoma of the bladder. *J Urol* 1950;63:842—51.
- Whitmore W., Marshall V. Radical total cystectomy for cancer of the bladder. *J Urol*; 1962:853—68.
- Herr H.W., Donat S.M. Invasive Bladder Cancer. In: *Genitourinary Oncology*. 3rd ed. N.J. Vogelzang, P.T. Scardino, W.U. Shipley, D.S. Coffey (eds). Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 467—74.
- Dalbagni G., Genega E., Herr H.W. et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001;165:1111—6.
- Mills R.D., Turner W.H., Fleishmann A. et al. Pelvic lymph node metastases: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 2001;166:19—23.
- Stein J.P., Cai J., Groshen S., Skinner D.G. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol* 2003;170(1):35—41.
- Sherif A., Rintala E., Mestad O. et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer - Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36(6):419—25.
- International collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354(9178):533—40.
- Leissner J., Ghoneim M.A., Abol-Enein H. et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004;171:139—44.
- Poulsen J., Krarup T. Pelvic lymphadenectomy (staging) in patients with bladder cancer: laparoscopic versus open approach. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;172:19—21.
- Wiesner C., Pfitzenmaier J., Faldum A. et al. Lymph node metastases in non-muscle invasive bladder cancer are correlated with the number of transurethral resections and tumour upstaging at radical cystectomy. *BJU Int* 2005;95(3):301—5.
- Vieveg J., Gschwend J.E., Herr H.W. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol* 1999;161:449—54.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1927—34.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol* 2005;48(2):189—99; discussion 199—201. Epub 2005 Apr 25.
- Kassouf W., Leibovici D., Munsell M.F. et al. Evaluation of the relevance of lymph node density in a contemporary series of patients undergoing radical cystectomy. *J Urol* 2006;176(1):53—7.
- Stockle M., Meyenburg W., Wellek S. et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153(1):47—52.
- Simms M.S., Mann G., Kockelbergh R.C., Mellon J.K. The management of lymph node metastasis from bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(4):348—56.

Экономическая эффективность скрининга рака предстательной железы

А.Д. Каприн, Н.Б. Найговзина, С.А. Иванов, В.А. Башмаков
Кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья ГУДПО РМАПО;
Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва

COST-EFFECTIVENESS OF SCREENING FOR PROSTATE CANCER

A.D. Kaprin, N.B. Naigovzina, S.A. Ivanov, V.A. Bashmakov
Department of Health Care and Public Health Organization, Russian Medical Academy of Postgraduate Education;
Russian Radiology Research Center, Russian Agency for Health Care

The total expenses on the early detection and further treatment of prostate cancer (PC) were analyzed in 1785 males aged 40 to 70 years, examined at the Russian Radiology Research Center, for prostate pathology-unassociated diseases in 2000—2005. A control group comprised 734 patients referred to urologist of the Russian Radiology Research Center Polyclinic during the same period. In the study group, the cost of treatment per patient with detected PC was 60,150 rbl (including that of screening) while in the control group, it was 150,376 rbl. The expected economic effect of introduction of a PC screening program at the federal level may be as many as 8,970,066,799.48 rbl.

В связи с прогрессирующим ростом заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) в конце XX и начале XXI века, по мнению большинства специалистов, это заболевание стало играть роль общемировой социальной и экономической проблемы. Растущее социальное и экономическое значение РПЖ подтверждается эпидемиологическими данными, свидетельствующими о постоянно увеличивающейся заболеваемости.

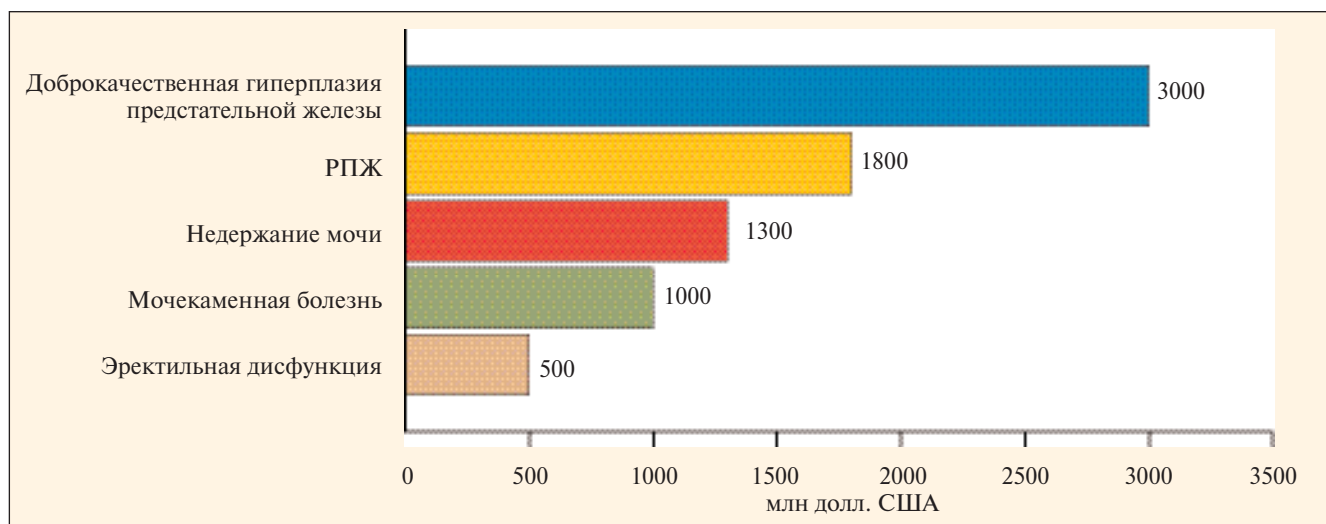
В конце XX — начале XXI века большинство экспертов на основании эпидемиологических исследований отмечают рост заболеваемости РПЖ практически во всех странах. Особенностью последнего десятилетия является взрывообразный рост числа вновь выявленных случаев заболевания и прогрессивный рост показателей смертности. Это переводит проблему заболеваемости РПЖ из числа медицинских в социальные и экономические.

По оценкам экспертов, в 2000 г. примерно 245 европейцев умирали ежедневно от гормонально-резистентного РПЖ. Характерно, что наибольшие потери времени жизни от РПЖ приходятся на самую работоспособную и продуктивную часть мужского населения. Так, в России в 1999 г. средняя потеря лет жизни одним больным РПЖ составила: в возрасте 30 лет — 6,6 года, 35 лет — 7,6, 40 лет — 7,0, 45 лет — 6,6, 55 лет — 6,8 года. Это заболевание также чревато развитием серьезных осложнений, значительно ухудшающих качество жизни пациентов и существенно увеличивающих стоимость лечения: боль, патологические переломы костей, сдавление спинного мозга, обструкция верхних и нижних мочевых путей [1].

Все это, а также чрезвычайно дорогостоящие программы скрининга, диагностики и лечения вывели РПЖ в ряд урологических и онкологических заболеваний, требующих наибольших финансовых затрат (см. рисунок).

Все затраты, связанные с диагностикой, лечением РПЖ и его последствиями, можно разделить на прямые, непрямые и скрытые. Обычно прямые затраты включают в себя средства, затраченные на непосредственное лечение, в том числе медикаменты, оборудование, содержание клиник, лабораторий и медицинского персонала. Непрямые, или косвенные, расходы включают расходы государства на оплату больничных листов, выплату пособий лицам, не участвующим в производственном процессе, недополученную заработную плату пациента и его семьи, транспортные и другие непредвиденные расходы, связанные с лечением или болезнью. Так называемые скрытые расходы констатируются, но никак не подсчитываются. Тяжелое течение болезни у пациентов и их родственников часто сопровождается развитием осложнений, стрессовыми ситуациями, бессонными ночами, обострением сопутствующих заболеваний и т.п. Все это создает условия для возникновения скрытых потерь, которые на практике подсчитать невозможно. Наиболее полной оценке поддаются прямые расходы. В то же время, по данным шведских исследователей, непрямые расходы значительно превышают прямые, составляя примерно 70% всех калькулируемых затрат [2].

Существуют две группы факторов, влияющих на ценообразование при лечении РПЖ. Первая группа — это факторы, повышающие цену лечения:



Урологические заболевания, требующие наибольших финансовых затрат

увеличение количества мужского населения критического возраста и заболеваемости в этой группе, разработка новых технологий в медицине и неизбежный рост цен на них, реклама и повышение требовательности населения к качеству лечения. Вторая группа — это факторы, снижающие цену лечения: определенные принципы (нормы) обследования, создание более точных диагностических тестов, позволяющих уменьшить затраты на многочисленные неинформативные диагностические процедуры, учет эффективности диагностики и терапии РПЖ, нормирование расходов на лечение. С позиций оптимизации расходов на диагностику и лечение необходимо получить ответ на несколько принципиальных вопросов:

- необходим ли скрининг РПЖ, с использованием каких средств он должен проводиться, является ли он экономически оправданным;
- какие средства, в какой клинической ситуации и в какой последовательности должны применяться для диагностики, стадирования и определения тактики лечения РПЖ;
- какие должны быть показания, в зависимости от клинической ситуации, для применения того или иного вида лечения в режиме моно- или комбинированной терапии;
- каковы оптимальные сроки для начала лечения (немедленная терапия или выжидательная тактика)?

Первые результаты изучения показателей смертности в рамках исследования ERSSPC (European Randomized Study of screening for Prostate Cancer — Европейского рандомизированного исследования скрининга рака предстательной железы) будут получены не ранее 2008 г. Уже проводился анализ многочисленных данных скрининговых ис-

следований, в которых объектом пристального изучения стал интервал между скринингами. В Роттердамской группе ERSSPC проводился скрининг когорты, состоящей из 19 970 мужчин в возрасте 55—75 лет, с интервалом в 4 года [3]. Скрининг включал систематическую секстантную биопсию у мужчин с повышенным уровнем простатического специфического антигена (ПСА) и/или положительными результатами пальцевого ректального исследования (ПРИ) или трансректального ультразвукового обследования. Выявление большого количества низкодифференцированных злокачественных клеток (более 4—5 баллов по шкале Глисона) и/или большей порции злокачественных клеток в целом в ходе второго тура скрининга должно рассматриваться как недостаточная возможность идентифицировать это злокачественное заболевание на ранней стадии в ходе предыдущего скрининга. В процессе проведения второго тура скрининга у 11 210 пациентов было обнаружено 503 случая злокачественных новообразований, включая 30 (6%) с агрессивными признаками по данным диагностической биопсии [4]. В ходе проведения второго тура скрининга (после 4-летнего интервала) агрессивный РПЖ оказался редкой находкой, и злокачественные новообразования были в основном представлены локализованной формой.

Наиболее масштабным исследованием, включенным в ERSSPC, являлось проведенное в Финляндии, в ходе которого были обследованы около 80 000 мужчин [5]. Первый тур был завершен между 1996 и 1999 гг. Ежегодно 8000 мужчин в возрасте 55—67 лет были рандомизированы в скрининговую и контрольную группы. Временной интервал между скринингами в данном исследовании составлял 4 года. В основной группе 69% мужчин участвова-

ли во втором туре скрининга. Примерно у 10% мужчин, прошедших скрининг во втором туре, определялся уровень ПСА более 4 нг/мл. В целом у 4407 мужчин было выявлено 97 (2,2%) случаев малигнизации. У мужчин, прошедших скрининг повторно, было выявлено 79 (2,1%) случаев малигнизации, а у 574 мужчин, которые до этого не принимали участия в исследовании, — 18 (3,1%). Уровень ПСА более 4 нг/мл и отрицательные результаты биопсии во время первого тура скрининга ассоциировались с повышением риска обнаружения рака при повторном скринировании в 9 раз по сравнению с пациентами с исходно низким уровнем ПСА.

В Швеции 20 000 мужчин, рожденных в период между 1 января 1930 г. и 31 декабря 1944 г., были рандомизированы в 2 группы: группу скрининга ($n=10\ 000$) и группу контроля ($n=10\ 000$) [6]. Пациентам группы скрининга было проведено первое исследование уровня ПСА между 1995 и 1996 гг. В последующем они были приглашены проходить исследование уровня ПСА 1 раз в 2 года в течение 8 лет (всего 4 обследования на ПСА). Мужчинам с уровнем ПСА более 3 нг/мл (или более 2,54 нг/мл на третьем и четвертом этапах скрининга) было предложено пройти клиническое обследование, включающее секстантную биопсию предстательной железы. До настоящего времени всего было обнаружено 884 случая злокачественного заболевания, из них 640 случаев выявлены в группе скрининга. При повторных скринингах отмечена тенденция к смещению в сторону более благоприятных стадий заболевания и морфологических степеней злокачественности.

За период с 1988—1992 по 1993—1997 гг. в США отмечено уменьшение смертности от РПЖ с 34 до 19 на 100 000 населения. Это связывают с осуществлением скрининговых программ и программ по ранней диагностике РПЖ [7]. Авторы сравнили стоимость скрининга, инструментальной диагностики и лечения групп больных РПЖ, в одной из которых (1-я группа) заболевание было выявлено при ПРИ, а в другой (2-я группа) — только по симптоматическим проявлениям. Круг наблюдения ограничивался мужчинами в возрасте от 50 лет и более. За 9 лет исследования было выявлено 2034 случая РПЖ. Сравнительный анализ стоимости последующего лечения пациентов обеих групп показал почти двукратное преимущество в пользу скрининга: для 1-й группы стоимость лечения составила 35,2 млн долл. США, для 2-й — 68 млн. При сопоставлении всех существующих скрининговых методов американские ученые выделили как наиболее эффективный и дешевый определение у пациентов уровня ПСА (разница меж-

ду стоимостью визита к врачу и тестом ПСА составила 65 долл.). В течение года были взяты анализы на ПСА у 25 млн мужчин в возрасте 50 лет и старше. Стоимость этого исследования составила 1,6 млрд долл. США. 10% пациентов была выполнена биопсия предстательной железы (общая стоимость составила 2,5 млн долл. США). Для каждого случая эта сумма равнялась 1000 долл.; в нее входила плата за визит к врачу до и после биопсии, стоимость трансректальной ультразвуковой диагностики, антибиотиков и анализов. Благодаря активной диагностической тактике сегодня в США примерно у 70% вновь диагностированных пациентов с РПЖ может быть предпринята попытка радикального лечения опухоли.

В результате проведения скрининга РПЖ на основе ПРИ и определения уровня ПСА шведские специалисты пришли к заключению, что стоимость выявления одного случая РПЖ составляет 2268 долл., а лечения одного курабельного случая — 6073 долл. [4]. Введение возрастных норм ПСА позволило сократить количество биопсий предстательной железы на 3% у пациентов в возрасте 60—69 лет и на 8% в возрасте 70—79 лет (в среднем сокращение составило 6%). В США в настоящее время проживают 20 млн мужчин в возрасте 60—79 лет. Таким образом, сокращение количества биопсий предстательной железы у мужчин этого возраста на 6% позволит снизить расходы государства на 1,2 млрд долл. Возникает вопрос, что является наиболее экономически оправданным: скрининг и ранняя диагностика РПЖ с последующим лечением или же паллиативное лечение заболевания и многочисленные госпитализации с учетом «цены» боли, которую испытывает пациент?

Для подсчета эффективности скринингового исследования РПЖ Р. Albertsen и соавт. [8] предложили использовать эконометрические модели. Рассмотрим одну из них — SSM (Standart Simplified Model), которая сравнивала лечение РПЖ с использованием скринингового теста (1) и лечение без скрининга (2). Входные параметры этой модели: количество респондентов (100), чувствительность и специфичность теста (100% — для скринингового исследования и 0% — для лечения без скрининга), стоимость, клинический результат. Стоимость метода 1 включала в себя затраты на проведение скрининга, цену биопсии предстательной железы (в случае положительного результата скрининг-теста), стоимость лечения ранних стадий РПЖ (в случае положительного гистологического заключения). Стоимость метода 2 включала в себя затраты на диагностику и лечение пациентов с запущенными стадиями РПЖ. После просче-

та модели были получены результаты, свидетельствующие о том, что стоимость метода 2 (9000 долл.) значительно выше стоимости метода 1 (6800 долл.). Что касается клинических результатов, то при использовании скрининг-теста и последующего лечения через 4 года была достигнута 100% выживаемость, тогда как при лечении запущенных форм РПЖ, выявление которого основывалось только на симптоматических проявлениях, выживаемость составила лишь 50%. Частота выявления РПЖ при использовании метода 1 равнялась 8%, а метода 2 — всего 3 %.

Целью настоящего исследования было оценить клинико-экономическую эффективность скрининга РПЖ в Российской Федерации.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач была выделена группа 1785 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет, проходивших обследование по поводу заболеваний, не связанных с патологией предстательной железы, в Российском научном центре рентгенодиагностики Росздрава в период с 2000 по 2005 гг. Более 70% прошедших обследование составили мужчины в возрасте от 50 до 69 лет. У всех больных данной (основной) группы определяли уровень ПСА в плазме крови, проводили ПРИ, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы. Данная группа сравнивалась с контрольной, сформированной из 734 больных, направленных к урологу поликлиники Российского научного центра рентгенодиагностики Росздрава за тот же период по поводу заболеваний предстательной железы.

Результаты

С момента начала скрининга в основной группе клинически было выявлено 85 (4,7%) случаев РПЖ. Уровень ПСА от 0 до 4 нг/мл был выявлен у 1160 (65%) мужчин основной группы. У обследованных мужчин основной группы с уровнем ПСА от 0 до 4 нг/мл частота обнаружения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), хронического простатита и отсутствия патологических изменений в про-

стате была примерно одинаковой (табл. 1). В 48 случаях возникла необходимость в биопсии предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования и ПРИ и в 6 случаях выявлен РПЖ.

Распределение диагнозов в подгруппах с уровнем ПСА 4—10, 10—40 и более 40 нг/мл также представлено в табл. 1.

В группе мужчин с уровнем ПСА от 10 до 40 нг/мл наиболее частым диагнозом была ДГПЖ (см. табл. 1). В группе мужчин с уровнем ПСА от 40 нг/мл и выше преобладал РПЖ.

Распределение больных в зависимости от стадии опухолевого процесса в предстательной железе было следующим: T1—2N0M0 — 56, T3N0M0 — 16, T3N1M0 — 4, T4NxM0 — 2, T1—4NxM1 — 7.

С учетом полученных данных чувствительность и специфичность определения ПСА составили 91,7 и 86,5% соответственно.

На основании полученных результатов был проведен сравнительный анализ с контрольной группой, в которую вошли мужчины, самостоятельно обратившиеся за консультацией к урологу Российского научного центра рентгенодиагностики. Большую часть больных контрольной группы составляли мужчины в возрасте от 65 до 79 лет (69%). У 259 (35,2%) мужчин был установлен диагноз РПЖ. Если в основной группе локализованный рак был выявлен в 65,8% случаев, то в контрольной группе 73% составили больные местно-распространенным и диссеминированным раком.

Больные основной группы в 61% случаев получили радикальное лечение (в Российском научном центре рентгенодиагностики). У 18 больных выполнена радикальная простатэктомия, у 12 — брахитерапия предстательной железы (с использованием зерен радиоактивного ¹²⁵I, СОД 140 Гр), 14 пациентам проведена дистанционная трехмерная конформная гамма-терапия по радикальной программе (суммарная очаговая доза 70 Гр). Материальные затраты на скрининг и последующее лечение в этой группе в среднем составили 60 150 руб. на одного пациента.

Таблица 1. Распределение больных основной группы в зависимости от уровня ПСА и диагноза

Уровень ПСА, нг/мл	Норма	ДГПЖ	Простатит	ДГПЖ + простатит	РПЖ
0—4 (n=1160)	336 (29)	332 (28,6)	305 (26,3)	181 (15,5)	6 (0,5)
4—10 (n=339)	41 (12)	180 (53,2)	40 (11,8)	70 (20,7)	8 (2,3)
10—40 (n=232)	12 (5)	137 (59)	9 (4)	39 (17)	35 (15)
40 и более (n=54)	0	4 (8)	3 (5)	11 (21)	36 (66)

Примечание. Данные представлены как число больных (в скобках — процент).

Таблица 2. Затраты на лечение больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=1785)	Контрольная группа (n=734)
Число выявленных случаев РПЖ (%)	85 (4,76)	259 (35,29)
Число больных, получивших радикальное лечение (%)	56 (65,88)	70 (27,03)
Затраты на лечение локализованного РПЖ, руб.	3 368 400	4 210 500
Число больных, получивших лечение по поводу местно-распространенного и диссеминированного РПЖ (%)	29 (34,12)	189 (72,97)
Затраты на лечение местно-распространенного и диссеминированного РПЖ, руб.	4 360 904	28 421 064
Суммарные затраты на лечение, руб.	7 729 304	32 631 564
Затраты на скрининг (стоимость одного исследования ПСА 300 руб.)	535 500	0
Затраты на лечение в пересчете на одного пациента, руб.	97 233	134 398

В контрольной группе 58% больных получали гормональную терапию в режиме максимальной андрогенной блокады (золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 дней + флутамид 750 мг/сут). 10% больных контрольной группы в связи с развившейся гормональной резистентностью получали таксотер в дозе 80 мг/м² 1 раз в 21 день и золендроновую кислоту в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 4 нед при выраженном болевом синдроме и доказанных костных метастазах. Материальные затраты на лечение в этой группе в среднем составили 150 376 руб. на одного пациента.

Затраты на скрининг и лечение больных основной группы (в которой проводился скрининг) в сравнении с затратами на лечение больных контрольной группы представлены в табл. 2.

Из приведенных данных видно, что при проведении скрининга РПЖ экономический эффект при лечении одного случая рака предстательной

железы составляет 37 165 руб. По данным Всероссийской переписи населения от 2002 г., в Российской Федерации проживает 12 703 048 мужчин в возрасте от 50 до 69 лет. Учитывая, что заболеваемость РПЖ в данной возрастной группе может в среднем составлять до 1,9%, экономический эффект от введения программы скрининга ПСА на федеральном уровне может достигать (12 703 048 × 0,019) 8 970 066 799,48 руб.

Выводы

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о необходимости ежегодного скрининга ПСА. Несмотря на то что ПСА не является маркером, специфичным для РПЖ, определение его в популяции позволяет

выявлять локализованные формы РПЖ. Затраты на радикальное лечение локализованного РПЖ значительно меньше затрат на симптоматическое лечение диссеминированного процесса.

Таким образом, на современном этапе РПЖ является не только важной медицинской, но большой социальной и экономической проблемой для всех развитых стран. Связанные с ней затраты прогрессивно растут во всех развитых странах, составляя значительную долю их медицинских бюджетов. Общая демографическая ситуация и увеличение доли пожилых мужчин в мире и нашей стране не оставляют сомнений в том, что суммарная стоимость медицинской помощи больным РПЖ также будет возрастать. Введение скрининга РПЖ позволяет сократить объем необходимой медицинской помощи таким пациентам и, следовательно, уменьшить экономические затраты на их лечение.

Литература

1. Харченко В.П., Гафанов Р.А., Каприн А.Д. Гормонорезистентный рак предстательной железы. Возможности лечения: Обзор. Андрол и генитал хир 2001;(4):8—12.
2. Корчагин В.П., Найговзина Н.Б. Организационно-экономические аспекты реализации концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации. Экон здравоохран 1998;(8):12—6.
3. Postma R., Roobol M., Schroder F.H., van der Kwast T.H. Potentially advanced malignancies detected by screening for prostate carcinoma after an interval of 4 years. Cancer 2004;100:968—75.
4. Holmberg H., Carlsson P., Lofman O., Varenhorst E. Economic evaluation of screening for prostate cancer: a randomized population based programme during a 10-year period in Sweden. Health Policy 1998;45(2):133—47.
5. Makinen T., Tammela T.L., Stenman U.H. et al. Second round results of the Finish population-based prostate cancer screening trial. Clin Cancer Res 2004;(10):2231—6.
6. Hugosson O., Aus G., Lilja H. et al. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. Cancer 2004;100:1397—405.
7. Roberts R.O. Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted County, Minnesota. J Urol 1999;161(2):529—33.
8. Albertsen P.C., Hanley J.A., Harlan L.C. et al. The positive yield of imaging studies in the evaluation of men with newly diagnosed prostate cancer: A population based analysis. J Urol 2000;163:1138.

Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы

Дифференцировка опухоли по шкале Глисона

Наиболее часто используемой классификацией при определении степени дифференцировки рака предстательной железы (РПЖ) является гистологическая градация по шкале Глисона. Данная классификация предусматривает распределение опухолей на 5 градаций (от 1 до 5) в зависимости от степени дифференцировки. Градация 1 соответствует наиболее высокодифференцированной опухоли, наименее агрессивной; градация 5 — низкодифференцированной, наиболее агрессивной опухоли. Две градации, встречаемые в данной опухоли с наибольшей частотой, составляют сумму баллов по шкале Глисона (от 2 до 10). Наиболее часто встречаемая градация клеток в данной опухоли составляет первый балл шкалы Глисона, например 3+4=7, где 3 — градация, наиболее часто встречаемая в гетерогенной опухоли, а 4 — вторая по частоте встречаемости градация клеток в опухоли.

Рекомендации по диагностике и стадированию РПЖ

Повышенный уровень простатического специфического антигена (ПСА) или изменения, обнаруженные при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ), могут свидетельствовать о наличии РПЖ. На сегодняшний день пороговый уровень ПСА, который может свидетельствовать о наличии РПЖ, остается неясным, однако наиболее часто пороговым для мужчин в возрасте до 60 лет считают уровень 2,5—3 нг/мл.

Диагноз РПЖ основывается на данных гистологического или цитологического исследования. Биопсия и дальнейшее стадирование необходимы для выбора тактики лечения больного.

Трансректальная биопсия под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) является наиболее оптимальным методом для установления диагноза РПЖ. Минимальное количество точек при выполнении биопсии должно составлять 6—10 и более у больных с большим объемом предстательной железы (ПЖ).

Биопсия переходной зоны изначально не рекомендуется в связи с низкой вероятностью выявления РПЖ в данной зоне.

Выполнение повторной биопсии рекомендуется в случае наличия suspicious результатов ПРИ, повышенного уровня ПСА или предопухолевых изменений по данным первичной биопсии (простатическая интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени).

Трансректальная перипростатическая анестезия дает хороший обезболивающий эффект при выполнении трансректальной биопсии.

Установление клинической стадии Т основано на результатах ПРИ и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Дополнительная информация может быть получена на основании данных гистологического исследования биопсийного материала (количество и локализация позитивных биоптатов, дифференцировка опухоли), а также уровня ПСА.

Оценка состояния тазовых лимфатических узлов (ЛУ) важна только при планировании радикальной терапии. У больных РПЖ с уровнем ПСА < 20 нг/мл, клинической стадией Т2 и ниже, а также дифференцировкой опухоли по шкале Глисона 6 баллов и менее вероятность метастатического поражения тазовых ЛУ составляет менее 10%. Наиболее точную оценку состояния тазовых ЛУ возможно провести только посредством выполнения тазовой лимфаденэктомии.

Сканирование костей является оптимальным методом диагностики при верификации костных метастазов. Сканирование костей не является обязательным методом диагностики у больных с высоко- или умеренно дифференцированными опухолями, уровнем ПСА < 20 нг/мл и отсутствием клинических симптомов поражения костей.

Рекомендации по терапии РПЖ

В зависимости от клинической стадии терапия РПЖ подразумевает применение одного из равноценных по эффективности методов (табл. 1).

Динамическое наблюдение больных РПЖ

Определение уровня ПСА, а также ПРИ с учетом данных анамнеза заболевания являются основными методами обследования, которые должны выполняться всем больным РПЖ после проведенной терапии. Рутинные методы визуализации (ТРУЗИ, КТ или МРТ) не являются обязательными в стандартной ситуации, и их выполнение показано только при выявлении отклонений в процессе динамического обследования.

Рекомендации по динамическому наблюдению после проведения радикальной терапии

- У больных с отсутствием клинических симптомов РПЖ рекомендуемые методы обследования в процессе динамического наблюдения являются определение уровня ПСА и данные ПРИ с учетом анамнеза заболевания. Данные обследования должны проводиться на 3, 6 и 12-м месяце после проведенного лечения, затем каждые 6 мес до 3 лет и в последующем ежегодно.

Таблица 1. *Использование методов лечения РПЖ в зависимости от стадии опухолевого процесса*

Стадия	Метод терапии	Комментарии
T1a	Отсроченная терапия (тщательное наблюдение)	Стандартная терапия при высоко- или умеренно дифференцированных опухолях у больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет. У больных с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет рекомендуются рестадирирование опухоли, выполнение ТРУЗИ и повторной биопсии
	Радикальная простатэктомия (РПЭ)	Является предпочтительным методом терапии у молодых больных с большой ожидаемой продолжительностью жизни, особенно с наличием низкодифференцированных опухолей
	Лучевая терапия (ЛТ)	Является предпочтительным методом терапии у молодых больных с большой ожидаемой продолжительностью жизни, особенно с наличием низкодифференцированных опухолей. Повышенный риск осложнений после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП), особенно в случае применения внутритканевой ЛТ (брахитерапии)
T1b—T2b	Отсроченная терапия (тщательное наблюдение)	Возможно у больных с отсутствием клинических симптомов заболевания, наличием высоко- или умеренно дифференцированных опухолей, ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет, а также у больных, отказавшихся от другого вида радикальной терапии
	РПЭ	Стандартная терапия у больных с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, согласных на проведение терапии с учетом риска возникновения возможных осложнений
	ЛТ	Стандартная терапия у больных с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, согласных на проведение терапии с учетом риска возникновения возможных осложнений, а также у больных с наличием противопоказаний к проведению хирургического лечения. Не показана больным с ожидаемой продолжительностью жизни 5—10 лет и низкодифференцированными опухолями (рекомендуется комбинированная терапия — см. ниже)
	Гормональная терапия (ГТ)	Показана больным с наличием симптомов заболевания, которым противопоказано проведение одного из видов радикальной терапии (РПЭ или ЛТ). Применение антиандрогенов ассоциировано с худшим прогнозом по сравнению с отсроченной терапией и не рекомендуется
	Комбинированная терапия	Неoadьювантная ГТ + РПЭ — не доказано преимуществ в увеличении выживаемости больных. Неoadьювантная ГТ + ЛТ — улучшение локального контроля над опухолью, не доказано преимуществ в увеличении выживаемости больных. ГТ (2-3 года) + ЛТ — показано существенное преимущество в увеличении выживаемости больных низкодифференцированными опухолями по сравнению с применением только ЛТ
T3—4	Отсроченная терапия (тщательное наблюдение)	Возможна у больных РПЖ клинической стадией T3 с отсутствием клинических симптомов заболевания, наличием высоко- или умеренно дифференцированных опухолей, ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет
	РПЭ	Возможна у больных РПЖ с клинической стадией T3a с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет
	ЛТ	Показана больным РПЖ с клинической стадией T3, ожидаемой продолжительностью жизни 5—10 лет. Лучший онкологический эффект достигают при увеличении суммарной очаговой дозы (СОД) более 70 Гр. Если увеличение СОД более 70 Гр невозможно, рекомендуется комбинация с ГТ
	ГТ	Больные РПЖ с клинической стадией T3—4 с наличием симптомов заболевания, высоким уровнем ПСА (более 25 нг/мл). ГТ превосходит по эффективности отсроченную терапию
	Комбинированная терапия	Комбинация ЛТ + ГТ превосходит по эффективности применение изолированной ЛТ. Неoadьювантная ГТ + РПЭ — не показано преимуществ по сравнению с выполнением только РПЭ
N+, M0	Отсроченная терапия (тщательное наблюдение)	Возможна у больных с отсутствием клинических симптомов заболевания. Может снизить выживаемость пациентов
	РПЭ	Не является стандартным видом терапии
	ЛТ	Не является стандартным видом терапии
	ГТ	Является стандартным методом терапии
	Комбинированная терапия	Не является стандартным видом терапии
M+	Отсроченная терапия (настороженное наблюдение)	Не является стандартным методом терапии. Может привести к существенному сокращению продолжительности жизни и большей вероятности возникновения осложнения заболевания по сравнению с немедленной ГТ
	РПЭ	Не показана данной группе больных
	ЛТ	Не является стандартной терапией (применяется с целью паллиативной терапии, купирования симптомов заболевания)
	ГТ	Является стандартным методом терапии. Больным с наличием симптомов заболевания не может быть отказано в проведении ГТ
	Комбинированная терапия	Не является стандартным видом терапии

- После РПЭ уровень ПСА > 0,2 нг/мл может быть ассоциирован с резидуальной опухолью или рецидивом заболевания.

- После ЛТ повышение уровня ПСА выше минимального, достигнутого в процессе терапии, может быть расценено как рецидив заболевания или как возможный признак нерадикально проведенной терапии.

- Пальпируемое узловое образование, а также повышенный уровень ПСА после проведенной терапии могут явиться признаками рецидива заболевания.

- Верификация местного рецидива посредством ТРУЗИ и биопсии рекомендуется только в случае планируемого проведения последующего локального лечения. В большинстве случаев данные исследования не являются обязательными для проведения терапии второй линии.

- Регионарные и отдаленные метастазы могут быть верифицированы посредством КТ/МРТ или сканирования костей. У больных с отсутствием клинических симптомов и уровнем ПСА < 30 нг/мл проведение данных исследований не является обязательным, однако единого мнения в отношении приведенных данных нет.

- Рутинные сканирование костей и другие методы визуализации не рекомендуются у больных с отсутствием клинических симптомов заболевания. Если у больного есть костные боли, сканирование костей должно быть обязательным вне зависимости от уровня ПСА.

Рекомендации по динамическому наблюдению после ГТ

- Больных необходимо обследовать через 3 и 6 мес после начала ГТ. Обследование должно включать, по крайней мере, определение уровня ПСА, ПРИ, а также тщательную оценку симптомов с целью определения эффективности терапии и побочных эффектов проводимого лечения.

- Динамическое наблюдение и контрольное обследование должны осуществляться индивидуально для каждого больного в соответствии с симптомами заболевания, факторами прогноза, а также проведенным лечением.

- У больных РПЖ с отсутствием отдаленных метастазов и хорошим ответом на проводимую терапию контрольное обследование необходимо проводить каждые 6 мес с обязательным определением уровня ПСА и ПРИ с учетом данных анамнеза заболевания.

- У больных с наличием отдаленных метастазов и хорошим ответом на проводимую терапию контрольное обследование необходимо выполнять каждые 3—6 мес. Обследование должно включать определение уровня ПСА, ПРИ, сбор анамнеза, а также в редких случаях определение уровня гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы.

- В случае прогрессирования заболевания или отсутствия ответа на проводимую терапию динамическое обследование проводится индивидуально для каждого больного.

- Рутинное выполнение визуальных методов обследования не рекомендовано при стабилизации заболевания у больных, отвечающих на проводимую терапию.

Рекомендации по терапии рецидива после проведенного лечения

В последнее время достигнуты значительные успехи в дифференциальной диагностике местного рецидива и прогрессирования заболевания. Данные морфологического исследования, а также длительность биохимического безрецидивного периода и скорость прироста ПСА являются важными факторами, оценка которых необходима при дифференциальной диагностике местного рецидива и прогрессирования заболевания. Низкодифференцированные опухоли, короткий биохимический безрецидивный период и высокая скорость прироста ПСА ассоциированы с большей вероятностью генерализации заболевания. Выбор дальнейшей тактики лечения определяется на основании предполагаемого типа прогрессирования заболевания (местный рецидив или генерализация), общего состояния, а также индивидуальных предпочтений больного. Методы визуализации имеют ограниченное значение у больных только с ранним биохимическим рецидивом.

Рекомендации по второй линии терапии у больных РПЖ, получивших радикальное лечение

Рекомендации представлены в табл. 2.

Лечение рецидива после ГТ

Основной целью терапии является устранение клинических симптомов заболевания и улучшение качества жизни. В большинстве случаев решение о дальнейшей тактике лечения должно приниматься с учетом мнения больного, которое может ограничивать приведенные рекомендации.

Рекомендации по второй линии ГТ

- Рекомендуется отменить антиандрогены, если они были назначены, с момента установления биохимического прогрессирования заболевания.

- Эффект отмены антиандрогенов может наблюдаться в течение 4—6 нед после прекращения терапии флутамидом или бикалутамидом.

- Не существует строгих рекомендаций при выборе препарата, оптимального для проведения ГТ второй линии, поскольку данные рандомизированных исследований отсутствуют.

Рекомендации по химиотерапии гормонрефрактерного РПЖ

- У больных с наличием только биохимического рецидива необходимо зарегистрировать 2 следую-

Таблица 2. Вторая линия терапии РПЖ после радикального лечения

Предполагаемый местный рецидив после РПЭ	Больным с предполагаемым местным рецидивом до подъема уровня ПСА > 1,5 нг/мл может быть проведена спасительная ЛТ в СОД не менее 64 Гр. Прочим больным показано проведение тщательного динамического наблюдения с последующим назначением ГТ
Предполагаемый местный рецидив после ЛТ	Некоторым хорошо отобранным больным может быть выполнена спасительная РПЭ (или другие методы терапии); тем не менее больные должны быть информированы о гораздо более высоком риске возможных осложнений. Прочим больным показано проведение тщательного динамического наблюдения с последующим назначением ГТ
Предполагаемая генерализация ± местный рецидив	Имеются данные, свидетельствующие о большей эффективности немедленной ГТ в виде снижения риска прогрессирования заболевания и возможного увеличения выживаемости больных по сравнению с применением отсроченной ГТ. Однако данные противоречивы. Применение местной терапии не рекомендовано, за исключением паллиативных целей

ших друг за другом повышения уровня ПСА выше минимального значения, достигнутого в процессе терапии.

- Для возможности оценки эффективности проводимого лечения уровень ПСА сыворотки до начала химиотерапии должен быть не менее 5 нг/мл.

- Потенциальные преимущества и возможные побочные эффекты химиотерапии должны быть индивидуально обсуждены с каждым больным.

- Доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед показал существенные преимущества в увеличении выживаемости по сравнению с другими схемами химиотерапии у больных метастатическим гормонрефрактерным РПЖ.

- У больных метастатическим гормонрефрактерным РПЖ с наличием симптомов поражения костной ткани как доцетаксел, так и митоксантрон с преднизолоном или гидрокортизоном являются эффективными схемами химиотерапии.

Рекомендации по паллиативной терапии гормонрефрактерного РПЖ

- Для профилактики костных осложнений у больных метастатическим РПЖ рекомендуется применение бисфосфонатов (в большинстве исследований оценивали эффективность золедроновой кислоты).

- В случае наличия костной боли, связанной с метастатическим поражением костей, рекомендуется применение радионуклидной терапии, дистанционной ЛТ и адекватное назначение анальгетиков.

Заключение

При РПЖ зачастую необходимо принимать во внимание множество всевозможных аспектов, а также учитывать пожелания больного при выборе наиболее рациональной тактики диагностики, лечения, динамического наблюдения и пр.

Публикация подготовлена
Б.Я. Алексеевым, К.М. Ньюско

**Индивидуальная оценка
уровня простатического специфического антигена
у больных раком предстательной железы после брахитерапии**

Н.Г. Минаева, П.В. Свиридов, О.Б. Карякин, Е.М. Паршков

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

**INDIVIDUAL ESTIMATION OF THE LEVEL OF PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN
IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AFTER BRACHYTHERAPY**

N.G. Minayeva, P.V. Sviridov, O.B. Karyakin, Ye.M. Parshov

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

The study covered 44 patients with localized and locally advanced prostate cancer (PC), who were followed up for at least 18 months after brachytherapy. A significant reduction in the level of prostatic specific antigen (PSA) in the blood of patients was observed 3 months after brachytherapy and tended to decrease further during a 12-month follow-up. It is the time after brachytherapy that may be considered as a criterion for a primary tumor response to the therapy. There were individual differences in the velocity and decrease rate of PSA levels during the therapy: in 30 (68.2%) patients, PSA values were in the range of 0.01–0.98 ng/ml (mean 0.39±0.31 ng/ml) while in 14 (31.8%) patients, those were 1.10–6.20 ng/ml (3.02±1.79 ng/ml). A certain correlation was found between the parameters of PSA (baseline PSA level, time course of changes, and kinetics of PSA levels) and the outcome of the disease. A more objective evaluation of the efficiency may be made after increasing the time of a follow-up and the number of patients after brachytherapy.

Введение

Одним из наиболее значимых критериев оценки эффективности противоопухолевой терапии рака предстательной железы (РПЖ), прогноза течения заболевания, доклинического выявления метастазов и рецидивов является определение уровня простатического специфического антигена (ПСА), а также скорости изменения ПСА (PSA-V) и времени удвоения ПСА (PSA-DT). Контроль уровня ПСА в мониторинге больных РПЖ позволяет на ранних стадиях оценить эффективность проводимой терапии и своевременно решать вопрос дальнейшей тактики лечения [1–4].

Особую актуальность и значимость определение ПСА в крови больных РПЖ приобретает в тех ситуациях, когда разрабатываются и внедряются в клиническую практику иные схемы лечения, новый класс противоопухолевых препаратов и нетрадиционные источники лучевой терапии, в частности радионуклиды ^{125}I . В настоящее время внутритканевая лучевая терапия с использованием радионуклидов ^{125}I (брахитерапия) входит в стандарты лечения локализованных форм РПЖ и является одним из высокотехнологичных, малоинвазивных и эффективных методов терапии [5, 6].

Цель настоящей работы — оценить индивидуальную чувствительность и прогностическую значимость изменения показателей ПСА у больных РПЖ после брахитерапии.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 44 больных локализованными и местно-распространенными формами РПЖ, срок наблюдения которых после брахитерапии составил не менее 18 мес. Средний возраст больных — $63 \pm 6,2$ года.

Брахитерапия, основанная на внедрении в ткань предстательной железы микрокапсул, содержащих ^{125}I , проводилась под контролем ультразвука (18 человек; 41%) и компьютерной томографии (26 человек; 59%). Использовались микрокапсулы со стандартно заданными характеристиками излучения фирм ВЕВИГ (Германия) и/или ИВТ (Бельгия). Количество имплантантов ^{125}I составляло от 60 до 180 микроисточников в зависимости от объема органа-мишени. Лечебная доза на предстательную железу колебалась от 140 до 160 Гр.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации терапевтических радиологов и онкологов, больные РПЖ, пролеченные методом брахитерапии, были разделены на 3 группы в зависимости от прогноза заболевания (ESTRO, 2002). В 1-ю группу вошли больные РПЖ с благоприятным прогнозом: стадия T1c–2b, уровень ПСА менее 10 нг/мл, оценка по шкале Глисона менее 7 баллов (24 человека; 54,5%). 2-ю группу составили больные с промежу-

точным прогнозом: стадия T1c–2b, уровень ПСА 10–20 нг/мл или оценка по шкале Глисона более 7 баллов (12 человек; 27,3%). В 3-ю группу включили больных с неблагоприятным прогнозом: стадия T2–2c или T3–3b, уровень ПСА > 20 нг/мл, оценка по шкале Глисона более 7 баллов (8 человек; 18,2%). Больные 3-й группы до проведения брахитерапии получали неoadъювантную гормонотерапию в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ): золадекс в дозе 3,6 мг/сут + касодекс в дозе 50 мг/сут в течение 3 мес.

У всех больных определяли концентрацию ПСА в крови до лечения, а также через 3, 6, 12, 18 и 24 мес после проведения брахитерапии. При дальнейшем наблюдении больных исследования ПСА будут проведены через 30 и 36 мес после лечения, далее — каждый год жизни. При клинических показаниях и в случае роста концентрации ПСА сроки обследования определялись индивидуально.

Исследование сыворотки крови на содержание ПСА осуществляли методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием тест-набора PSA Free/Total фирмы DELFIA (Финляндия). Данный набор предназначен для одновременного количественного определения содержания общего и свободного (несвязанного) ПСА. С целью повышения информативности теста определяли показатели кинетики ПСА — PSA-V и PSA-DT. PSA-V — это абсолютная скорость изменения ПСА во времени, PSA-DT — это время, которое требуется для удвоения значения ПСА. Данные показатели рассчитывали по стандартным математическим формулам [7]. Математическая обработка полученных результатов проведена на ЭВМ PC AT 486 в стандартной программе Mathcad 2000 Professional.

Результаты

У больных РПЖ с благоприятным прогнозом (1-я группа) уровень ПСА через 3 мес после брахитерапии достоверно снизился в целом по группе обследованных пациентов и его среднее значение составило $1,45 \pm 1,51$ нг/мл против $6,25 \pm 2,33$ нг/мл исходных значений ($p < 0,05$; см. таблицу). На последующих этапах обследования после брахитерапии наблюдалось некоторое снижение концентрации антигена в сыворотке крови больных РПЖ, но это снижение не имеет достоверных отличий в связи с высокими индивидуальными колебаниями и незначительной выборкой, особенно через 30 мес после брахитерапии.

Однако, как будет показано ниже, анализ показателей ПСА в целом по группе обследованных указывает, в основном, на направленность этих изменений, наличие ответной реакции предстательной железы на проведенное лечение и, в большей степени, нивелирует индивидуальные особенности течения

Уровень ПСА (нг/мл) у больных РПЖ разных групп на этапах обследования после брахитерапии

Группа	Исходно	Срок после брахитерапии, мес					
		3	6	12	18	24	30
1-я	6,25±2,33 (24)	1,45±1,51 (24)	1,08±1,04 (24)	0,87±0,77 (24)	1,005±1,29 (24)	0,75±0,83 (12)	1,03±1,62 (6)
2-я	14,65±3,6 (12)	1,43±2,03 (12)	1,47±1,8 (12)	0,58±0,53 (12)	0,46±0,36 (12)	0,31±0,29 (5)	0,09 (1)
3-я	60,75±57,78 (8)	0,15±0,19 (8)	0,19±0,15 (8)	0,34±0,48 (8)	0,87±0,88 (8)	1,88±2,47 (3)	8,24 (1)

Примечание. В скобках — число больных.

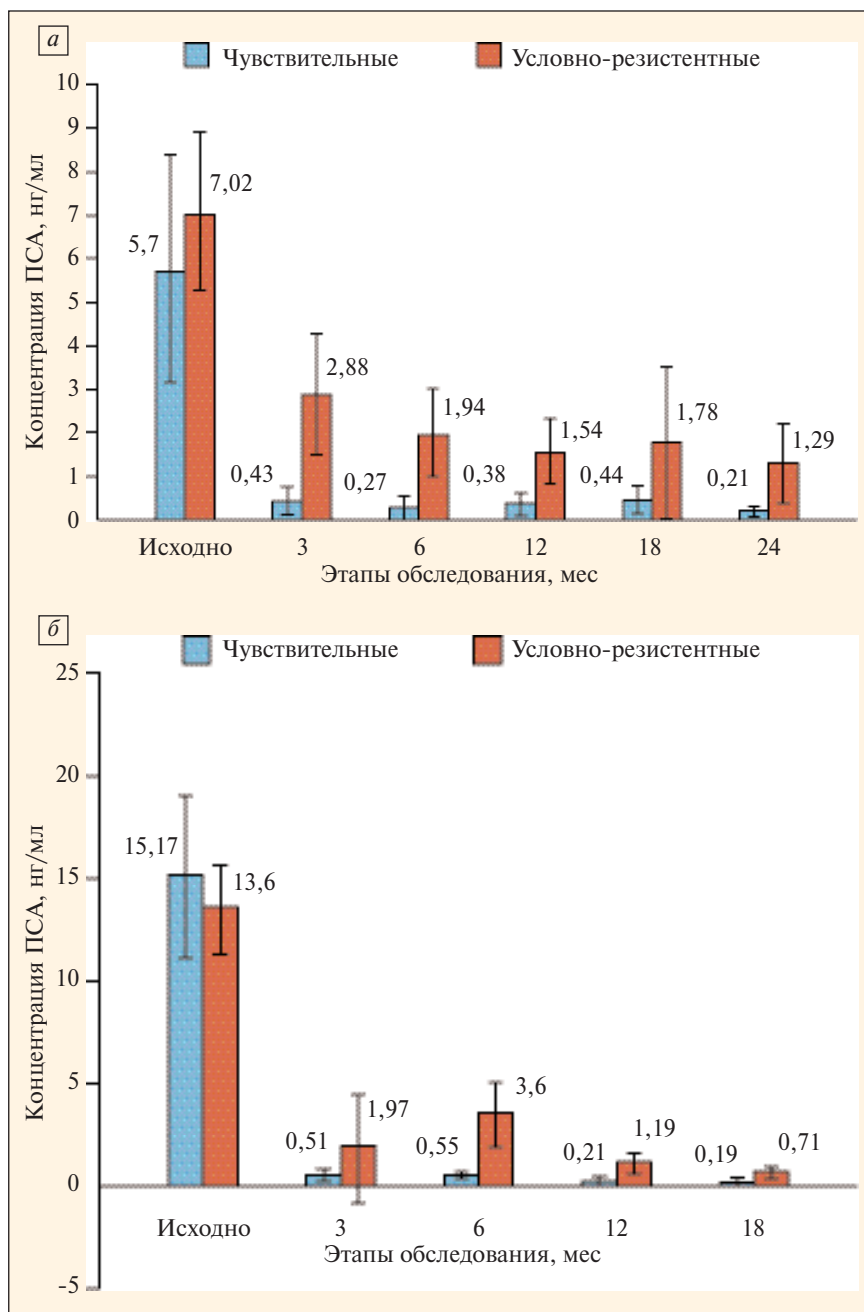


Рис.1. Показатели ПСА в крови больных РПЖ 1-й (а) и 2-й (б) групп с учетом индивидуальной чувствительности опухоли на действие радионуклидов ¹²⁵I (брахитерапия)

заболевания. Анализ, проведенный с учетом индивидуальных особенностей, показал, что у 58% больных РПЖ опухоль отреагировала более выраженным снижением уровня ПСА как через 3 мес, так и в последующие сроки наблюдения; он не превышал 1 нг/мл (0,21 — 0,44 нг/мл). В 42% случаев средний уровень ПСА на всех этапах после брахитерапии колебался в пределах 1,29—2,88 нг/мл (рис. 1, а).

С клинической точки зрения 3 пациента из группы больных с благоприятным прогнозом требуют активного наблюдения и дополнительного обследования (рис. 2). Характерными для них являются более медленное снижение ПСА через 3 и 6 мес по сравнению с остальными пациентами и рост показателей ПСА через 12 мес после брахитерапии.

PSA-V и PSA-DT оказались значимыми у двух больных. Так, у одного пациента PSA-V составила 5,1 нг/мл/год, что значительно превышало пороговый уровень (0,75 нг/мл/год). PSA-DT составило 5,5 мес (по данным литературы [8, 9], PSA-DT менее 12 мес является индикатором прогрессирования опухоли). У другого пациента PSA-V была равна 2,32 нг/мл/год, PSA-DT — 11,5 мес. Такая кинетика концентрации ПСА у обследованных больных РПЖ настораживает и требует дополнительного обследования и оценки клинической ситуации.

Последующие клиничко-инструментальные обследования этих больных, равно как и всех

больных этой группы, не выявили признаков рецидивирования опухоли и наличия отдаленных метастазов. По всей вероятности, для окончательного вывода необходимо более длительное наблюдение за больными РПЖ после брахитерапии. Согласно данным литературы, если уровень ПСА после лучевого лечения не уменьшился ниже 2,0—2,3 нг/мл и если уменьшился, но продолжает расти более чем на 1,0 нг/мл в год, то это указывает на пролиферативную активность РПЖ. Показано, что средняя величина нижнего уровня снижения ПСА для излеченных больных не должна превышать 1,0 нг/мл [10,11]. Прогрессивное увеличение уровня ПСА после окончания лучевого лечения в среднем на 6 мес опережает другие клинические признаки прогрессирования болезни, хотя некоторые авторы полагают, что этот срок может составлять и несколько лет [12].

Анализ показателей ПСА у больных с промежуточным прогнозом (2-я группа) был проведен по той же схеме, как и в предыдущей группе. В целом, данные по 2-й группе больных аналогичны первой, т.е. отмечаются максимальное статистически значимое снижение уровня ПСА у всех обследованных через 3 мес после проведенного лечения ($0,91 \pm 0,99$ нг/мл против $14,65 \pm 3,6$ нг/мл исходно; $p < 0,05$) и стабилизация на относительно низких показателях в последующие сроки наблюдения (см. таблицу; см. рис. 1, б). Также в этой группе больных можно выделить пациентов, у которых показатели ПСА превышали таковые в целом по данной группе обследованных. Однако PSA-V и PSA-DT оказались в пределах нормы, что можно рассматривать в настоящее время как благоприятный прогноз заболевания у данных больных.

В группу больных РПЖ с неблагоприятным прогнозом заболевания (3-я группа) включены 8 пациентов, у которых брахитерапия проводилась на фоне МАБ (см. таблицу). Прежде всего следует отметить, что у двух больных этой группы уровень ПСА до проведения брахитерапии составлял 122 и 189 нг/мл, что, в конечном итоге, отразилось на высоком среднем уровне исходных значений. Полное клиническое обследование, включая скинтиграфию и спиральную компьютерную томографию, не выявило регионарных и отдаленных метастазов.

Характерными для этой группы больных являются две особенности. Первая — это резкое и однонаправленное снижение уровня ПСА через 3 мес после брахитерапии у всех обследованных пациентов (см. таблицу).

Средняя концентрация антигена на этом этапе составила $0,15 \pm 0,19$ нг/мл ($0,01—0,43$ нг/мл). Вторая — это медленный, но достаточно устойчивый рост уровня ПСА уже через 12 мес после брахитерапии.

Клиническую настороженность вызывают 3 пациента 3-й группы, у которых уровень ПСА через 18 мес после брахитерапии составил 2,23; 2,1 и 1,45 нг/мл.

Такая неблагоприятная динамика изменений уровня ПСА в крови обследуемых может свидетельствовать либо о прогрессировании опухолевого процесса, либо о наличии скрытого метастаза и, в конечном итоге, о неблагоприятном прогнозе заболевания. Более того, именно у этих больных отмечено превышение нормальных показателей кинетики ПСА. Так, PSA-V составила 3,81; 1,43 и 1,19 нг/мл/год, а PSA-DT — 1,9; 4,2 и 6,7 мес.

Данные больные отнесены в группу повышенного риска развития метастатической болезни, тем более что у одного из них с более длительным сроком наблюдения (24 и 30 мес) зарегистрирован ПСА-рецидив (уровень ПСА вырос до 5,37 и 8,24 нг/мл соответственно), который, как правило, ведет в последующем к прогрессированию заболевания. В связи с такой динамикой ПСА больному назначена МАБ.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что наиболее предпочтительным для объективной оценки эффективности брахитерапии больных РПЖ и прогноза течения заболевания является индивидуальный динамический анализ уровня ПСА в крови в сочетании с показателями PSA-V и PSA-DT. 3 мес после брахитерапии — вполне достаточный срок, чтобы оценить индивидуальную чувствительность опухоли на действие ^{125}I и сделать предварительные выводы о дальнейшем течении заболевания. В тех случаях, когда содержание ПСА в крови снижается до значений, не превышающих

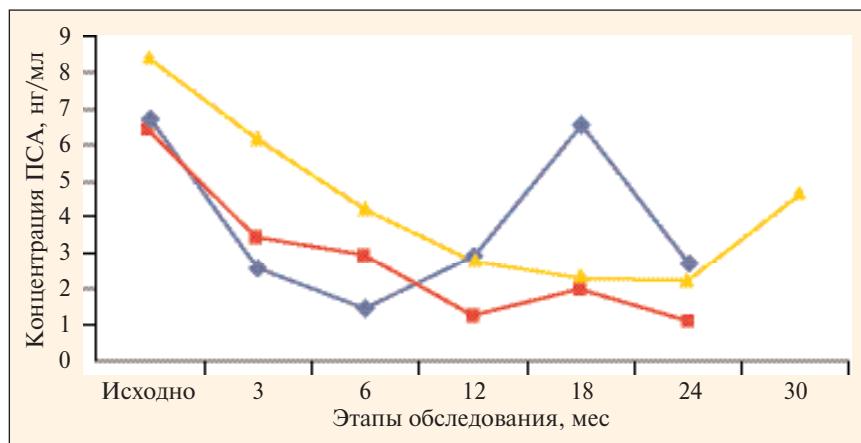


Рис. 2. Распределение концентрации ПСА в крови больных на этапах обследования после брахитерапии

1 нг/мл, как правило, можно ожидать более благоприятный лечебный эффект. Если скорость деградации ПСА остается на значениях, превышающих уровень ПСА более 1 нг/мл, то следует думать об определенной резистентности опухоли к лучевому лечению. Второй реперной точкой эффективности лечения является 12-месячный интервал после брахитерапии. К этому времени происходит в основном распад радионуклидов ¹²⁵I и завершается их прямое действие на ткань предстательной железы. Уровень ПСА к этому времени продолжает медленно снижаться до минимально низких значений, обусловленных индивидуальной толерантностью опухоли к лучевому воздействию.

Иными словами, можно предположить, что терапевтическое действие радионуклидов ¹²⁵I в плане элиминации опухоли продолжается примерно 12 мес. Именно этот срок после брахитерапии можно рассматривать в качестве критерия первичной реакции опухоли на проводимое лечение. Если после этого срока наблюдения отмечается рост ПСА и тем более таких показателей, как PSA-V и PSA-DT, то следует думать о признаках неблагоприятного прогноза. Среди 44 обследованных у 11,4% (5 человек: 2 из 1-й группы, 3 из 3-й) повышение этих показателей указывает на возможность развития у них ПСА-рецидива, в дальнейшем, как правило, ведущего за собой клиническое прогрессирование заболевания и, вероятнее всего, развитие метастатической болезни [8].

Особой интерпретации требуют данные 3-й группы больных (неблагоприятный прогноз). Резкое снижение уровня ПСА через 3 мес после брахитерапии исключительно у всех больных (в среднем по группе в 405 раз), по-видимому, связано с неoadъювантной гормонотерапией. Патогенетический ме-

ханизм этого явления не совсем понятен: либо гормонотерапия сама по себе тормозит пролиферацию и продукцию ПСА, либо «выводит» клетки предстательной железы на более чувствительный уровень к действию радионуклидов ¹²⁵I при брахитерапии. Этой весьма сложной и актуальной проблеме будет посвящена специальная статья.

Результаты проведенного исследования показали, что проблема индивидуального прогнозирования эффективности брахитерапии РПЖ остается весьма актуальной, достаточно сложной и еще не вполне решенной.

Можно полагать, что целенаправленный поиск критериев индивидуальной чувствительности опухоли на воздействие ¹²⁵I, особенностей динамики показателей ПСА, PSA-V и PSA-DT позволяет оценить эффективность лечения и своевременно принять меры коррекции лечебных мероприятий.

Выводы

1. При мониторинговании больных РПЖ после брахитерапии необходим индивидуальный анализ динамики уровня ПСА для оценки эффективности проведенного лечения и прогноза заболевания.

2. Уровень ПСА через 3 мес после брахитерапии дает возможность оценить чувствительность опухоли у больных РПЖ к действию радионуклидов ¹²⁵I.

3. Медленное снижение уровня ПСА и тем более его повышение на одном из этапов обследования после брахитерапии может рассматриваться как критерий условной резистентности опухоли к лучевому воздействию.

4. Уровень ПСА, PSA-V, PSA-DT через 18—24 мес после брахитерапии являются важными прогностическими критериями оценки исхода заболевания у больных РПЖ.

Литература

<p>1. Catalona W., Smith D., Ratliff T. et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum a screening test for prostate cancer. <i>N Engl J Med</i> 1991;324: 1156—61.</p> <p>2. Catalona W., Smith D., Ratliff T. et al. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. <i>JAMA</i> 1993;270:948—54.</p> <p>3. D'Amico A.V., Chen M.N., Roehl K.A., Catalona W.J. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. <i>N Engl J Med</i> 2004;351(2):125—35.</p> <p>4. D'Amico A.V., Hanks G.E. Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate</p>	<p>cancer. <i>Cancer</i> 1993;72(9):2638—43.</p> <p>5. Gebbaulet A., Potter R., Mazeron J.J. et al. The GEC ESTRO Handbook of brachytherapy. Belgium, ACCO; 2002.</p> <p>6. Koutrouvelis P. Prostate cancer: What a man should know. URO-Radiology prostate institute, 2005.</p> <p>7. Christensson A., Laurell B., Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. <i>Eur J Biochem</i> 1990;194:755—63.</p> <p>8. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. <i>JAMA</i> 1999;281(17):1591-7.</p> <p>9. D'Amico A.V., Moul J.W., Carroll P.R. et al. Surrogate end point for prostate can-</p>	<p>cer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2003;95(18):1376—83.</p> <p>10. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.D. et al. A method for determining a prostate-specific antigen cure after radiation therapy for clinically localized prostate cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 1995;32:473—77.</p> <p>11. Geist R.W. Reference range for prostate-specific antigen levels after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate. <i>J Urol</i> 1995;45:1016—21.</p> <p>12. Zagars G.K., von Eschenbach A.C. Prostate-specific antigen: an important marker for prostate cancer treated by external beam radiation therapy. <i>Cancer</i> 1993;72:538—48.</p>
--	--	--

Первичная зрелая тератома яичка: клинические, морфологические и иммуногистохимические факторы прогноза

К. Ольман, А. Хайденрайх

Подразделение онкоурологии, отделение урологии Университета Кельна, Германия

PRIMARY MATURE TERATOMA OF THE TESTIS: CLINICAL, MORPHOLOGICAL, AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PREDICTORS

K. Olman, A. Keinderreich

Subdivision of Urological Oncology, Department of Urology, University of Cologne, Germany

The clinical, pathomorphological, and immunohistochemical (p53, MIB-1, bcl-2, and cathepsin D) parameters were retrospectively analyzed to determine the molecular markers associated with the progression of a mature teratoma (MT) of the testis is presented.

Subjects and methods. Sixty-nine patients with pure primary MT of the testis were retrospectively selected. In all 69 cases, archival tumor blocks were accessible to histological re-evaluation. Fifty 55 (80%) patients with an early-stage tumorous process, including 44 patients with Stages I and II with IIA/B stage, had undergone radical orchiectomy, followed by retroperitoneal lymphadenectomy (RPLAE). Fourteen (20%) patients with a disseminated tumor received induction multidrug therapy (MDT), followed by residual tumor resection.

Results. The detection rates of metastases to the retroperitoneal lymph nodes were 14 and 73% in Stages I and IIA/B, retrospectively. The morphological diagnosis of pure MT was verified in all cases. However, 22 (79%) out of 28 patients with testicular metastases were found to have scars and calcification of the parenchyma; 6 patients had microscopic foci of a germ-cell tumor. In all, metastases were detected in 41% of patients. The mean follow-up was 92 (range 8–252) months. No recurrence developed in patients with Stage I; 5 patients with disseminated tumor had recurrences after RPLAE and 5 (7.3%) patients died from progressive cancer. The expression of p53, MIB-1, and cathepsin D in MT was low with an insignificant difference in different stages of the disease.

Conclusion. The molecular markers are of no clinical value in estimating the metastatic potential of MT. Additional serial paraffin sections should be made in all cases of pure MT. RPLAE should be performed when scar tissue or germ-cell tumor elements are found in the testis; a follow-up is indicated in other cases. If it is impossible to make additional serial paraffin sections, nerve-sparing RPLAE is the method of choice.

Введение

Первичная зрелая тератома (ЗТ) — редкая несеминомная герминоклеточная опухоль, составляющая приблизительно 4–6% от всех опухолей яичка [1]. Учитывая, что в I клинической стадии опухоль преимущественно состоит из элементов тератомы и риск наличия субклинических метастазов в забрюшинных лимфоузлах невелик [2–6], чистая ЗТ считалась идеальной опухолью для динамического наблюдения после орхиэктомии. Однако из-за редкой встречаемости чистой ЗТ яичка и небольшого клинического опыта [7–10] нет единого мнения по поводу оптимального лечения при I или IIА клинических стадиях.

Принимая во внимание, что к моменту установления диагноза у 27–46% больных чистой ЗТ выявляются метастазы, а при I клинической стадии в 20% случаев имеются микрометастазы в забрюшинных лимфоузлах, следует критически пересмотреть рекомендуемую стратегию наблюдения [7–10].

Для оценки метастатического потенциала несеминомных герминоклеточных опухолей яичка в I клинической стадии был проведен ряд исследований иммуногистохимической экспрессии различ-

ных молекулярных маркеров (p53, bcl-2, MIB-1, катепсин D, e-cadherin) [11, 12]. В настоящее время только MIB-1 является молекулярным маркером, позволяющим оценить риск при I клинической стадии несеминомного рака яичка [13]. Однако исследований, оценивающих молекулярные маркеры при различных клинических стадиях первичной ЗТ, не проводилось.

Целью нашего исследования явились ретроспективная оценка частоты обнаружения метастазов при ЗТ яичка и выявление факторов прогноза, связанных с метастазированием, что позволило бы выбрать индивидуальную терапевтическую тактику.

Материалы и методы

В базе данных клиники было выявлено 69 пациентов с чистой ЗТ яичка, что составило 4,5% от всех больных герминоклеточными опухолями яичка.

Для установления распространенности процесса выполняли рентгенографию грудной клетки, компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и брюшной полости, определяли уровень α -фетопротеина (АФП), β -хорионического гонадотропина (β -хГТ) и лактатдегидрогеназы в крови до и после высокой орхиэктомии.

В I клинической стадии с нормальным уровнем опухолевых маркеров после высокой орхиэктомии было 44 (63,7%) пациента; в ПА/В клинических стадиях и с распространенным заболеванием было 11 (15,9%) и 14 (20,4%) больных соответственно. Все больные с клиническими стадиями ПА/В были с нормальным уровнем опухолевых маркеров и имели благоприятный прогноз в соответствии с классификацией International Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG). Среди больных с распространенным раком яичка у 5 уровень маркеров был нормальным и у 9 — повышенным. Уровень АФП был повышен у 5 пациентов и колебался от 51 до 265 нг/мл, уровень β-хГТ был повышен у 4 больных и колебался от 25 до 453 МЕ/мл. В соответствии с классификацией IGCCCG все больные относились к группе с благоприятным прогнозом.

При I—IV стадиях рака выполняли забрюшинную лимфаденэктомию (ЗЛАЭ). При обнаружении в удаленных лимфоузлах метастазов иной гистологической структуры, чем ЗТ, проводили 2 курса химиотерапии по схеме РЕВ; в случае метастазов ЗТ тактика была выжидательной. Больные с забрюшинными метастазами большого объема или системным заболеванием получали 3—4 курса индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме РЕВ с последующей ЗЛАЭ в случае обнаружения остаточной опухоли. Для оценки эффективности лечения после двух курсов ПХТ выполняли КТ брюшной полости. При уменьшении опухоли проводили еще 1—2 курса ПХТ; при отсутствии эффекта или увеличении опухоли выполняли немедленную ЗЛАЭ.

Для оценки потенциальных факторов прогноза, способных предсказать наличие метастазов при чистой ЗТ яичка, были исследованы парафиновые блоки препаратов после орхиэктомии. Отмечалось наличие микроскопических фокусов других несеминомных элементов рака, рубцовой ткани, кальцинатов, характерных для «сожженной» опухоли или сосудистой инвазии. В дополнение к окраске гематоксилином и эозином во всех случаях выполняли им-

муногистохимическое окрашивание на β-хГТ, плацентарную щелочную фосфатазу и АФП.

В 61 случае парафиновые блоки были доступны для дальнейшего иммуногистохимического окрашивания. Был выполнен гистологический пересмотр микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. После пересмотра выбирали наиболее репрезентативный архивный блок для иммуногистохимического окрашивания на p53, bcl-2, Ki-67 и катепсин D.

Выбранный парафиновый блок материала от каждого пациента нарезали по 4 нм и фиксировали на предметных стеклах стандартным способом. Иммуногистохимическое окрашивание на p53, bcl-2, Ki-67 и катепсин D выполняли по ранее описанной методике [12].

Были выделены следующие градации иммуногистохимической экспрессии: 1+ — 1—25%, 2+ — 26—50%, 3+ — 51—75% и 4+ — 76—100% положительного окрашивания опухолевых клеток.

Статистический анализ выполняли с использованием однофакторных и многофакторных моделей регрессии.

Результаты

В общей сложности у 55 (80%) больных выявлена опухоль в ранней стадии (I стадия — у 44 пациентов, ПА/В стадии — у 11). Им были выполнены высокая орхиэктомия и первичная нервосберегающая ЗЛАЭ (НСЗЛАЭ). Частота выявления метастазов составила 14 и 73% при I и ПА/В стадиях, соответственно (табл. 1). У 14 (20%) больных был выявлен распространенный рак, им проводили индукционную ПХТ с последующей резекцией остаточной опухоли. Гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов при I клинической стадии выявило ЗТ, эмбриональный рак и тератокарциному (табл. 2). В удаленных лимфатических узлах при клинической стадии ПА/В были обнаружены ЗТ, эмбриональный рак и семинома (см. табл. 2). У 2/3 пациентов с патологической стадией ПА/В в удаленных лимфатических узлах была найдена только ЗТ.

У всех 14 пациентов с распространенным опухолевым процессом была выполнена резекция остаточной опухоли после индукционной ПХТ. Некроз/фиброз был выявлен только у 5 (36%) пациентов, тогда как у 7 (50%) и 2 (14%) больных обнаружены ЗТ и жизнеспособный рак соответственно. При КТ после двух или четырех курсов химиотерапии ни у одного из неответивших на лечение больных не наблюдалось синдрома растущей тератомы.

Таблица 1. Клиническая стадия при поступлении

Клиническая стадия	Число больных	
	абс.	%
I	44	64
ПА/В	11	16
ПС—III	14	20
Забрюшинные лимфоузлы	8	12,5
Печень/легкие	5	7,8
Головной мозг	1	1,6

Таблица 2. Результаты гистологического исследования пораженных лимфоузлов после первичной ЗЛАЭ при клинических стадиях I и IIA/B

Стадия	pN+		Гистология	Частота	
	абс.	%		абс.	%
I (n=44)	6	14	ЗТ	4	66
			Эмбриональный рак	1	17
			Тератокарцинома	1	17
IIA/B (n=11)	8	73	ЗТ	5	62,5
			Эмбриональный рак	2	25
			Семинома	1	12,5

Архивные парафиновые блоки опухоли всех больных были доступны и во всех случаях выполнены пересмотр препаратов и дополнительные срезы блоков. У всех больных был подтвержден гистологический диагноз ЗТ. Однако у 22 (79%) из 28 больных с метастатической опухолью выявлена рубцовая ткань или кальцинаты в прилежащей паренхиме яичка; у 6 больных выявлены микроочаги гермино-клеточного рака. Из 44 пациентов с заболеванием в I клинической стадии патологически I стадия подтвердилась у 6 (14%). У 4/6 (66%) больных выявлялась рубцовая ткань или микрокальцинаты в прилежащей паренхиме яичка. Из оставшихся 38 пациентов с I патологической стадией у 35 (92,1%) не отмечалось рубцов или микрокальцинатов, но у трех больных были эти находки без признаков метастазов в лимфоузлах или прогрессирования в отдаленные сроки наблюдения. В целом метастазы выявлены у 41% пациентов с чистой ЗТ яичка.

Иммуногистохимическая экспрессия маркеров при разных клинических стадиях существенно различалась (табл. 3). Экспрессия p53, bcl-2, катепсина D и Ki-67 в нетератомных элементах не отличалась от описанной в предыдущих исследованиях, проведенных нами и другими авторами [11, 12].

Среднее время наблюдения составило 92 мес (8—252 мес). Ни у одного из больных с I клинической стадией не выявлено рецидива, у 5 (7,3%) пациентов с распространенным опухолевым процессом после ЗЛАЭ развился рецидив заболевания в забрюшинных лимфоузлах выше ворот почки (2 пациента) или отдаленные метастазы в печени, легких, надключичных лимфатических узлах (3 пациента). 5 (7,3%) больных умерли из-за прогрессирования болезни.

Обсуждение

Нами были выявлены 69 пациентов с чистой ЗТ яичка, что составило 4,5% от всех больных опухолями яичка, лечившихся в нашем учреждении. По данным

литературы, частота этой патологии составляет от 1,6 до 5% [1, 7—10], что сопоставимо с нашими данными.

Микроскопически ЗТ характеризуется наличием доброкачественных элементов, происходящих из экто-, эндо- и мезодермы без признаков злокачественности. Из-за доброкачественного гистологического строения ЗТ у взрослых считается менее агрессивной опухолью, чем другие несеминомные гермино-клеточные опухоли. В ряде исследований, изучавших прогностическое значение различных гистологических подтипов гермино-клеточных опухолей в препарате яичка после орхиэктомии, показано, что при гермино-клеточных опухолях с преобладанием элементов тератомы отмечается меньшая частота метастазирования, особенно если доля тератомы превышает 50% [14—16].

Однако результаты нашего исследования, демонстрирующие, что к моменту установления диагноза у 41% больных выявляются метастазы до пересмотра и иммуногистохимического исследования препаратов первичной опухоли, доказывают наличие злокачественного потенциала ЗТ. У 79% больных с чистой ЗТ и метастазами в забрюшинных лимфоузлах в прилежащей паренхиме яичка выявлялись только рубцовая ткань и фиброз, но не микроскопические элементы гермино-клеточного рака. Рубцовая ткань и фиброз могут быть симптомом «сожженной» опухоли, тем не менее это может также происходить в результате нарушений в развитии

Таблица 3. Частота метастазов при чистой ЗТ яичка: данные литературы

Автор	Число больных	pN+, %	pN+ при I клинической стадии, %
I. Leibovitch и соавт. [6]	41	39	17
P. Simmonds и соавт. [7]	15	43	20
A. Heidenreich и соавт. [8]	44	45	19
F. Rabbani и соавт. [9]	29	79	29
Настоящее исследование	69	41	14
Всего	198	47	18

яичка, как это было показано в случае микрокальцинатов. У 36% пациентов в нашем исследовании макроскопически выявлялись забрюшинные или висцеральные метастазы. Эти данные согласуются с последними данными нашей группы и данными литературы, по которым частота метастазирования составила 45 и 39% соответственно [8, 9]. В исследовании F. Rabbani и соавт. [9] частота распространенной тератомы яичка составила 59%, что, вероятнее всего, связано с практикой направления больных в клинику авторов.

Точный механизм метастазирования чистой тератомы яичка остается неясным; однако, как показали A. Sella и соавт. [13], злокачественный потенциал связан с наличием анеуплоидной ДНК, которая имеет место и при других несеминомных герминоклеточных опухолях. Наличие у 79% больных в прилежащей паренхиме яичка рубцовой ткани, кальцинатов и микроочагов других несеминомных герминоклеточных элементов подтверждает теорию «сжатой» опухоли, объясняющую метастазирование тератомы. Недифференцированные стволовые клетки из первичной опухоли яичка метастазируют, повторно группируются и дифференцируются на новом месте в тератому или недифференцированную герминоклеточную опухоль. Как показали C. Fung и соавт. [15], первичная опухоль подвергается регрессии и/или дифференцируется в зрелую тератому.

Несмотря на то что общепринятым подходом при лечении распространенной тератомы является индукционная химиотерапия с последующей резекцией резидуальной опухоли, при клинической I стадии заболевания стандартная тактика не выработана. Ряд авторов предпочитают наблюдение [2–6], в то время как другие — первичную нервосберегающую ЗЛАЭ [8–10]. По нашим данным, при таком распространении опухоли частота выявления микрометастазов составила 14%, что соответствует результатам других исследований (табл. 4), в которых частота метастазов в забрюшинных лимфоузлах при I стадии тератомы колебалась от 16,9 до 29% [7–10]. Ввиду отсутствия рецидивов после ЗЛАЭ у всех па-

циентов с I стадией при среднем сроке наблюдения 45 мес хирургическая тактика имеет определенные преимущества. Кроме того, первичная нервосберегающая ЗЛАЭ позволяет предотвратить другие потенциальные осложнения нерезецированной тератомы, такие как поздние рецидивы, злокачественная трансформация и синдром растущей тератомы [19–21]. Наши данные подтверждаются результатами недавнего исследования из противоракового центра имени Sloan Kettering, где после первичной нервосберегающей ЗЛАЭ при начальных стадиях тератомы яичка также не наблюдалось рецидивов [10].

При тактике наблюдения частота выявления рецидивов тератомы в I стадии достигает 20%. На практике частота прогрессирования после орхихэктомии и наблюдения колеблется от 11 до 43% (табл. 5) [2, 3, 7, 22, 23]. В большинстве этих исследований при прогрессировании опухоли отмечалась высокая (71%) частота экстранодального распространения. В исследовании M. Stevens и соавт. [18] выживаемость этих пациентов оказалась ниже, чем при других несеминомных герминоклеточных опухолях. Хотя в исследовании L. Freedman и соавт. [3] и G. Read и соавт. [2] 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 100 и 95% соответственно, такой период наблюдения слишком мал для точной оценки частоты рецидивирования, учитывая медленные темпы роста ЗТ. Это также подчеркивают N. Borge и соавт. [19], демонстрируя развитие рецидива у 2/3 больных несеминомными герминоклеточными опухолями, содержащими тератому, в период от 36 до 196 мес. Такая высокая частота поздних рецидивов может объяснить низкую частоту рецидивов в забрюшинных лимфоузлах в течение двух лет при динамическом наблюдении через 2 года [2, 3, 7, 19].

При использовании тактики наблюдения для достижения оптимального результата необходимо обеспечить тщательный высококачественный контроль за больными в течение всего периода наблюдения. Как показали N. Nicolai и G. Pizzocaro [20], суммируя результаты 10-летнего наблюдения больных с I стадией несеминомных герминоклеточных опухолей, в 50% случаев метастазы выявляются при размерах более 5 см в диаметре.

Патоморфологические находки в нашем исследовании могут послужить основой для выработки тактики лечения, основанной на факторах риска. При выполнении нервосберегающей ЗЛАЭ во всех случаях I клинической стадии ЗТ, несмотря на низкую частоту осложнений [22, 23], только 20% больных по-

Таблица 4. Иммуногистохимическая экспрессия молекулярных маркеров в ЗТ и нетератомных элементах в зависимости от патологической стадии

Маркер	Патологическая стадия I	Патологическая стадия II	Распространенная стадия
P53	1,0±0,3	0,9±0,3	0,8±0,3
Bcl-2	1,3±0,6	1,0±0,4	1,1±0,3
Ki-67	1,4±0,5	1,5±0,5	1,5±0,6
Катепсин D	1,2±0,3	1,5±0,4	1,4±0,6

лучают пользу от такого лечения. Основываясь на наших данных, мы рекомендуем производить пересмотр микропрепаратов после орхиэктомии с выполнением дополнительных срезов парафиновых блоков. При наличии рубцовой ткани, кальцинатов и герминоклеточных элементов мы рекомендуем выполнять нервосберегающую ЗЛАЭ, в остальных случаях адекватной тактикой следует считать наблюдение. При отсутствии возможности квалифицированного пересмотра препаратов в качестве метода выбора мы рекомендуем выполнение нервосберегающей ЗЛАЭ.

Молекулярные маркеры не позволили улучшить оценку биологической агрессивности первичной ЗТ. Ни один из исследуемых маркеров не показал значимых различий иммуногистохимической экспрессии в зависимости от клинической стадии. По-видимому, это связано с низкой пролиферативной активностью клеток ЗТ, которая существенно не отличается от пролиферативной активности нормальных клеток.

Среди всех 69 больных чистой ЗТ яичка у 20% выявлены забрюшинные метастазы большого объема или висцеральные метастазы. Хотя частота выявления распространенного опухолевого процесса оказалась меньше, чем в исследовании F. Rabbani и соавт. [9] (59%) и I. Leibovitch и соавт. [6] (39%), наши данные подтверждают высокий метастатический потенциал чистой ЗТ.

Вопрос о выполнении ЗЛАЭ или хирургическом удалении единичных экстранодальных метастазов после индукционной химиотерапии следует рассмотреть отдельно. В ряде исследований было показано, что наличие ЗТ в первичной опухоли предопределяет развитие неполной регрессии после химиотерапии по сравнению с герминогенными опухолями без элементов тератомы [23—26]. Кроме того, наличие ЗТ в первичном очаге связано со значительно более высокой частотой обнаружения элементов тератомы в резидуальной опухоли. В исследовании F. Rabbani и соавт. [23] частота выявления тератомы в забрюшинных лимфоузлах при наличии тератомы в первичном очаге и без нее составила 67 и 29% соответственно. В исследовании S. Vesik и соавт. [24] показано, что после химиотерапии и ЗЛАЭ у 85,6 и 48% пациентов с элементами тератомы в препарате яичка и без них соответственно выявлена тератома в забрюшинных лимфоузлах. В исследовании нашей группы частота выявления тератомы среди жизнеспособной опухоли соста-

вляла 87% при наличии элементов тератомы в яичке и 43% при отсутствии тератомы в первичном очаге [25].

В исследовании E. Steyerberg и соавт. [27] у 54% больных выявлялась тератома и у 14% — жизнеспособная опухоль в забрюшинных массах после химиотерапии в тех случаях, когда первичная опухоль содержала тератому, по сравнению с 30 и 11% соответственно при отсутствии тератомы в яичке.

При распространенной чистой ЗТ частота выявления тератомы и жизнеспособного рака в забрюшинных лимфоузлах после индукционной химиотерапии еще выше. Так, по данным I. Leibovitch и соавт. [6], у 88% больных с объемным метастатическим процессом в удаленных лимфоузлах была обнаружена тератома, что сопоставимо с нашими предыдущими данными, когда у 5 из 6 пациентов выявлялись неблагоприятные гистологические находки [8]. В исследовании F. Rabbani и соавт. [9, 23] у 50 и 5,6% больных, перенесших химиотерапию и ЗЛАЭ, выявлены тератома или жизнеспособный рак соответственно.

Кроме того, показано, что у 20% пациентов с остаточной опухолью менее 2 см в диаметре имеется ЗТ или жизнеспособный рак [28—30]. Поскольку длительная выживаемость больных зависит от радикальности резекции, ЗЛАЭ необходимо выполнять у всех пациентов с чистой ЗТ и наличием резидуальной опухоли после индукционной химиотерапии. Однако, как показано нами и другими авторами [8—10], часть этих пациентов не удается излечить даже при использовании агрессивного хирургического подхода. В нашем исследовании 5 (7,2%) пациентов умерли от рака и у 3 (4,3%) больных выявлено прогрессирование несмотря на полное удаление опухолевых масс. У всех этих больных к моменту установления диагноза имелась распространенная опухоль. В работе F. Rabbani и соавт. [9] частота прогрессирования среди больных с запущенными формами болезни составила 11%, в исследовании I. Leibovitch и соавт. [6] — 13%, что говорит о злокачественном биологическом потенциале первичной ЗТ яичка.

Таблица 5. Сравнение частоты рецидивов в забрюшинном пространстве при I стадии ЗТ яичка

Тактика	Число больных	Рецидивы, %
Нервосберегающая ЗЛАЭ		
A. Heidenreich и соавт. [8]	44	Нет
F. Rabbani и соавт. [9]	79	Нет
Настоящее исследование	69	Нет
Наблюдение		
P. Simmonds и соавт. [7]	15	20
J. Sturgeon и соавт. [17]	18	11
M. Stevens и соавт. [18]	13	43

Заключение

Наши данные демонстрируют злокачественный потенциал чистой ЗТ яичка. У больных с I клинической стадией риск выявления субклинических метастазов в забрюшинных лимфоузлах составляет 14%. Кроме того, у 36% больных метастазы выявлялись к моменту установления диагноза. При пересмотре микропрепаратов после орхихэктомии в 79% случаев отмечались признаки некроза опухоли или микроочаги герминогенного рака.

Исходя из этого, тактика лечения больных первичной чистой тератомой не должна отличаться от тактики при других несеминомных герминоклеточных опухолях. При I клинической стадии в случае наличия признаков некроза опухоли методом выбора является первичная нервосберегающая ЗЛАЭ. В остальных случаях мы рекомендуем проводить наблюдение. Если гистологический пересмотр микропрепаратов невозможен, то всем пациентам следует выполнять нервосберегающую ЗЛАЭ.

Литература

1. Mostofi F.K., Sesterhenn I.A. Pathology of germ cell tumors of testes. *Prog Clin Biol Res* 1985;203:1—34.
2. Read G., Stenning S.P., Cullen M.H. et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992;10:1762—8.
3. Freedman L.S., Parkinson M.C., Jones W.G. et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular treated by orchietomy and alone. *Lancet* 1987;2:294—8.
4. Fung C.Y., Kalish L.A., Brodsky G.L. et al. Stage I nonseminomatous germ cell tumor: prediction of metastatic potential by primary histopathology. *J Clin Oncol* 1988;6:1467—73.
5. Klepp O., Olsson A.M., Henrickson H. et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 1990;8:509—18.
6. Leibovitch I., Foster R.S., Ulbright T.M., Donohue J.P. Adult primary pure teratoma of the testis. *Cancer* 1995;75:2244—50.
7. Simmonds P.D., Lee A.H.S., Theaker J.M. et al. Primary pure teratoma of the testis. *J Urol* 1996;155:939—42.
8. Heidenreich A., Moul J.W., McLeod D.G. et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in mature teratoma of the testis. *J Urol* 1997;157:160—3.
9. Rabbani F., Farivar-Mohseni H., Leon A. et al. Clinical outcome after retroperitoneal lymphadenectomy of patients with pure testicular teratoma. *Urology* 2003;62:1092—6.
10. Sesterhenn I.A., Weiss R.B., Mostofi F.K. et al. Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and stage II testicular carcinoma: a report from the testicular cancer intergroup study. *J Clin Oncol* 1992;10:69—78.
11. Moul J.W., McCarthy W.F., Fernandez E.B., Sesterhenn I.A. Percentage of embryonal carcinoma and of vascular invasion predicts pathological stage in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Cancer Res* 1994;54(2):362—4.
12. Heidenreich A., Sesterhenn I.A., Mostofi K.F., Moul J.W. Prognostic risk factors to predict patients at low risk and at high risk for metastasis in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 1998;82:1002—11.
13. Sella A., El Naggar A., Ro J.Y. et al. Evidence of malignant features in histologically mature teratoma. *J Urol* 1991;146(4):1025—8.
14. Baniel J., Foster R.S., Gonin R. et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1170—6.
15. Fung C.Y., Kalish L.A., Brodsky G.L. et al. Stage I nonseminomatous germ cell tumor: prediction of metastatic potential by primary histopathology. *J Clin Oncol* 1988;6:1467—73.
16. Andre F., Fizazi K., Culine S. et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* 2000;36:1389—94.
17. Sturgeon J.F., Jewett M.A., Alison R.E. et al. Surveillance after orchietomy for patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1992;10:564—8.
18. Stevens M.J., Norman A.R., Fisher C. et al. Prognosis of testicular teratoma differentiated. *Brit J Urol* 1994;73:701—8.
19. Borge N., Fossa S.D., Ous S. et al. Late recurrence of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1248—54.
20. Nicolai N., Pizzocaro G. Ten year follow-up of a surveillance study in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1995;153(Suppl):245A:abstr #65.
21. Baniel J., Foster R.S., Rowland R.G. et al. Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994;152:424—6.
22. Heidenreich A., Albers P., Hartmann M. et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2003;169:1710—4.
23. Rabbani F., Gleave M.E., Coppin C.M. et al. Teratoma in primary testis tumor reduces complete response rates in the retroperitoneum after primary chemotherapy: case for primary retroperitoneal node dissection in stage IIB germ cell tumors with teratomatous elements. *Cancer* 1996;78:480—6.
24. Beck S.D.W., Foster R.S., Bihrlle R. et al. Teratoma in the orchietomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in post-chemotherapy nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 2002;168:1402—4.
25. Heidenreich A., Seger M., Schrader A.J. et al. Surgical considerations in residual tumor resection following chemotherapy for advanced testicular cancer. *Eur Urol* 2004;(Suppl 3):161; abstr #632.
26. Albers P., Weissbach L., Krege S. et al. for the German Testicular Cancer Study Group. Prediction of Necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of prospective multicenter trial of German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2004;171(5):1835—8.
27. Steyerberg E.W., Keizer H.J., Fossa S.D. et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13:1177—87.
28. Oldenburg J., Alsen G.C., Lien H.H. et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery for nonseminomatous germ cell tumours: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 2003;21:3310—5.
29. Patel M.I., Beck S., Bosl G. et al. Histology of good risk non-seminomatous germ cell tumor (NSGCT) patients following retroperitoneal lymph node dissection (PC-RPLND) after four cycles of etoposide and cisplatin (Epx4). *J Urol* 2003;169(Suppl):176; abstr #681.
30. Fossa S.D., Qvist H., Stenwig A.E. et al. Is postchemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses? *J Clin Oncol* 1992;10:569—74.

Госпитальная инфекция в онкоурологии

В.И. Широкопад, С.Д. Митрохин, А.А. Соколов, В.П. Сергеев

Московская городская онкологическая больница № 62

HOSPITAL-ACQUIRED INFECTION IN UROLOGICAL ONCOLOGY

V.I. Shirokorad, S.D. Mitrokhin, A.A. Sokolov, V.P. Sergeev

62 Moscow City Cancer Hospital

Hospital-acquired (nosocomial, intrahospital) infections are a principal cause of severe complications and death in cancer diseases in the postoperative period. A current infection-controlling system that notifies all cases of nosocomial infections in the patients of the hospital, including those with urinary tract cancer, has been in existence in Moscow City Cancer Hospital Sixty-Two since 2001. The paper presents the data of the authors' own follow-ups (in 2005—2006), which reflect the incidence of postoperative nosocomial urinary tract infections (PNUTI) in urological cancer patients depending on the site of a tumor, the scope of surgical intervention, the etiological agents of PNUTI, and their susceptibility to antibiotics. By using the results of the study, the authors have developed and proposed algorithms of efficient antibiotic therapy for PNUTI in patients with cancer of the kidney, urinary bladder, and prostate.

Организация рациональной антибактериальной терапии (АБТ) госпитальной гнойно-септической инфекции (ГГСИ) является актуальной проблемой для всех областей хирургии, в том числе оперативной онкологии. Это обусловлено, с одной стороны, широким распространением лекарственно-устойчивых возбудителей нагноений, снижением иммунного статуса у онкологических больных и, с другой стороны, особенностями взаимодействия экосистемы «паразит — хозяин» в современных крупных специализированных стационарах [1—4].

ГГСИ входят в группу внутрибольничных инфекций. Частота их развития зависит от типа оперативного вмешательства: при «чистых» ранах — 1,5—6,9%, условно-чистых — 7,8—11,7%, контаминированных — 12,9—17%, грязных — 10—40% [1]. В публикациях, посвященных проблеме нозокомиальных инфекций в хирургии, было убедительно доказано, что ГГСИ ухудшают результат хирургического лечения, увеличивают летальность, длительность госпитализации, стоимость лечения в стационаре.

К факторам риска развития послеоперационных инфекционных осложнений относят следующие [1—5]. **Факторы, связанные с больным:** возраст старше 70 лет; состояние питания (гипотрофия, синдром мальабсорбции, ожирение); сопутствующие инфекционные заболевания; нарушение систем противоинфекционной защиты, в том числе иммунного статуса (онкологический процесс, лучевая терапия, лечение кортикостероидами и иммуносупрессантами, парентеральное питание); алкоголизм и наркомания; сопутствующие хронические заболевания (диабет, хронические воспалительные процессы, хроническая

почечная или печеночная недостаточность, недостаточность кровообращения).

Периоперационные факторы: длительность предоперационного периода, неправильная подготовка операционного поля, травматичное удаление волос в области операции, обработка кожи спиртом и хлорсодержащими антисептиками, антибиотикотерапия за несколько дней до операции.

Интраоперационные факторы: длительность вмешательства, степень повреждения анатомических тканей, избыточное применение электрокоагуляции, недостаточный гемостаз, имплантация инородных материалов (лигатуры, протезы), нарушение стерильности оборудования и инструментария, гемотрансфузии (цельной крови), тип повязки, дренирование раны, нарушение гемодинамики и газообмена во время операции, низкий уровень квалификации хирурга.

Факторы, связанные с возбудителями: характер бактериальной контаминации (экзогенная, эндогенная), вирулентность бактерий, синергизм бактерий (аэробы + анаэробы).

Следует отметить такую особенность течения инфекционного процесса в гнойной хирургии, как возможное перекрестное инфицирование. Причем у больных со стафилококковой инфекцией, находящихся вместе с больными синегнойной инфекцией, присоединяется синегнойная; у больных с эшерихиозной инфекцией, находящихся вместе с больными протейной инфекцией, присоединяется протейная (обратного процесса заражения не наблюдали). В абдоминальной хирургии более чем в 50% наблюдений инфицирование брюшной полости носит полимикробный характер, что также говорит о распростра-

Таблица 1. Уровень заболеваемости ПНИМП в 2005–2006 гг.

Показатель	Рак почки		Рак мочевого пузыря		Простатэктомия	
	2005 г.	2006 г.	2005 г.	2006 г.	2005 г.	2006 г.
Число оперированных больных	140	164	135	126	32	45
Число больных с ПНИМП	14	18	32	25	15	15
Уровень заболеваемости ПНИМП, %	10	11	24	20	47	33
Общий уровень заболеваемости ПНИМП, %	11 (32 из 204)		22 (57 из 261)		39 (30 из 77)	

ненности явления перекрестного инфицирования и суперинфицирования.

Этиологическая структура госпитальных инфекций в хирургии имеет определенные различия в зависимости от профиля стационара и типа оперативного вмешательства. Ведущим возбудителем раневых инфекций в отделениях общего профиля остается золотистый стафилококк, коагулазонегативные стафилококки наиболее часто вызывают посттрансплантационные инфекции; кишечная палочка и другие представители семейства *Enterobacteriaceae* являются доминирующими возбудителями в абдоминальной хирургии и инфекциях в акушерстве и гинекологии [1–4, 6, 7].

Таким образом, опасность инфицирования послеоперационной раны зависит от вероятности контаминации этой раны микроорганизмами.

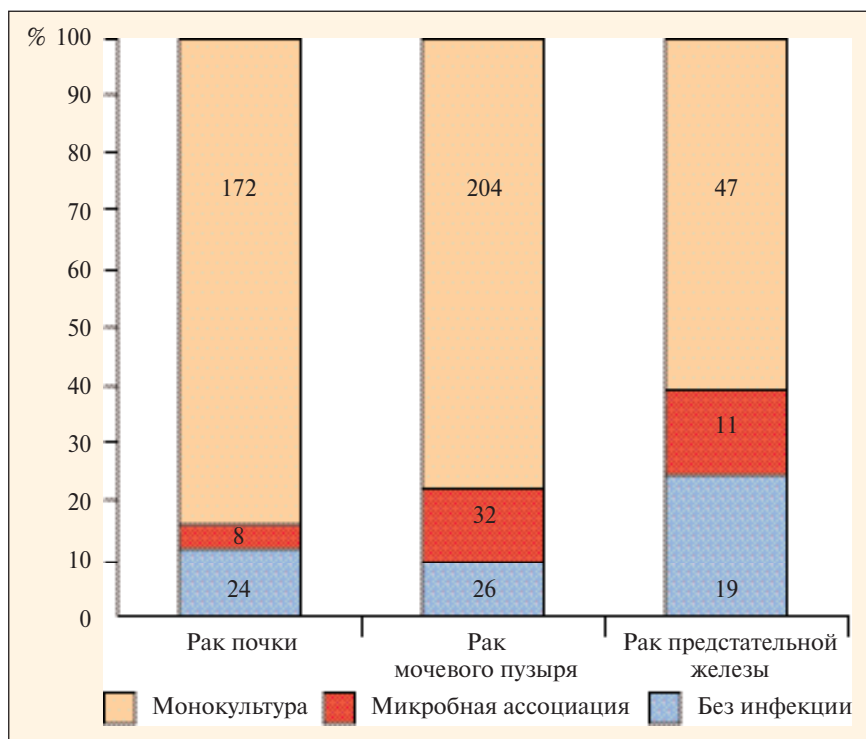
Степень риска контаминации, в свою очередь, зависит от типа операционного вмешательства. Особое значение это имеет в онкологической практике, что обусловлено большими объемами хирургических вмешательств.

Целью настоящей работы являлся анализ лечения больных, у которых были зарегистрированы случаи возникновения ГГСИ, в отделении онкоурологии Московской городской онкологической больницы № 62 за 2005–2006 гг.

Материалы и методы

Нами проанализированы результаты лечения больных за 2005–2006 гг., у которых возникла послеоперационная нозокомиальная инфекция мочевыводящих путей (ПНИМП). За данный период в отделении пролечено 1387 человек (в 2005 г. — 630, в 2006 г. — 757). Хирургическое вмешательство выполнено у 1051 пациента (в 2005 г. — 478, в 2006 г. — 573). Для анализа были выделены 3 группы пациентов с самыми частыми нозологическими формами опухолей онкоурологических локализаций: опухоль почки, опухоль мочевого пузыря, опухоль предстательной железы. При этом не учитывались малые объемы хирургических вмешательств. Всем пациентам с ПНИМП обязательно проводилось микробиологическое исследование полученного от них образца мочи. В исследование включались штаммы клинически значимых патогенов. От каждого пациента было получено не более одного штамма того или иного микроорганизма.

Посев клинического материала проводился по общепринятой международной схеме [8]. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуще-



Количественная характеристика этиологических агентов ПНИМП

Таблица 2. Качественная характеристика грамотрицательных этиологических агентов ПНИМП

Нозология	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Serratia spp.</i>
Рак почки	26 (69)	2 (5)	2 (5)	—	—	—	—
Рак мочевого пузыря	37 (33)	24 (21)	6 (5)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
Рак предстательной железы	19 (33)	11 (19)	6 (12)	1 (1,8)	—	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4 данные представлены как число штаммов (в скобках — процент от общего пула).

ствляли с использованием полуавтоматического анализатора ATB Expression и автоматического анализатора VITEK 2 (BioMerieux, Франция). Исследование чувствительности проводили диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями NCCLS [9] на агаре Мюллера — Хинтона и методом серийных разведений на анализаторе VITEK 2. Продукцию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у выделенных штаммов грамотрицательных бактерий определяли с помощью тест-системы ATB BLSE и тест-системы AST — N020 к анализатору VITEK 2 (BioMerieux, Франция). Данные о чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам, полученные диско-диффузионным методом, интерпретировали в соответствии с требованиями NCCLS [9]. Интерпретация аналогичных данных, но полученных методом серийных разведений, проводилась автоматически экспертной программой анализатора VITEK 2. Для осуществления внутреннего контроля качества лабораторного анализа использовали следующие тест-штаммы: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Результаты исследования

В 1-ю группу вошли все больные с опухолями почек, по поводу которых выполнены операции, 2-я группа была представлена пациентами с опухолями мочевого пузыря, которым выполнены резекции мочевого пузыря (трансуретральная резекция, открытая резекция мочевого пузыря). В эту группу не включены больные после радикальной цистэктомии, поскольку эта категория требует не стандартных схем АБТ, а использования комплексных схем, включающих не только антибиотики, но и другие фармацевтические препараты. 3-ю группу составили больные после радикальных простатэктомий (табл. 1).

Минимальная заболеваемость госпитальной инфекцией

в послеоперационном периоде отмечена у больных, которым выполнены операции на почках. Это обусловлено анатомическими и физиологическими особенностями. Больные после радикальной простатэктомии имели максимальное число инфекционных осложнений, что связано с объемом хирургического вмешательства и длительным дренированием мочевого пузыря в послеоперационном периоде. Пациенты, которым выполнены щадящие операции на мочевом пузыре, составили промежуточную группу.

При бактериологическом исследовании образца мочи от 119 пациентов с ПНИМП было выделено 207 грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. 103 штамма были выделены в виде монокультуры, остальные 104 штамма — в виде 2- или 3-членных микробных ассоциаций. Среди больных раком почки таких оказалось 8, раком мочевого пузыря — 25, раком предстательной железы — 11 человек (см. рисунок).

При раке почки бактерии выделялись преимущественно в виде монокультуры (79%); при раке предстательной железы соотношение монокультур и микробных ассоциаций было примерно одинаковым (56 и 44% соответственно), а при раке мочевого пузыря преобладали микробные ассоциации (63%).

Во всех группах больных выделялись штаммы как грамотрицательной, так и грамположительной микрофлоры. Качественная характеристика возбудителей ПНИМП представлена в табл. 2 и 3.

Таблица 3. Качественная характеристика грамположительных этиологических агентов ПНИМП

Нозология	<i>E. fecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida spp.</i>
Рак почки	7 (18)	1 (3)	—
Рак мочевого пузыря	28 (25)	3 (3)	7 (6)
Рак предстательной железы	12 (21)	6 (11)	2 (4)

Таблица 4. Качественная характеристика этиологических агентов ПНИМП с учетом полирезистентных штаммов

Нозология	Грамотрицательная микрофлора			Грамположительная микрофлора	
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. fecalis</i>	<i>S. aureus</i>
Рак почки	9 (35)	2 (100)	—	3 (43)	—
Рак мочевого пузыря	5 (14)	10 (42)	2 (33)	12 (43)	—
Рак предстательной железы	2 (11)	2 (18)	—	4 (33)	2 (33)

У больных раком почки выделено 38 штаммов как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры, раком мочевого пузыря — 112, раком предстательной железы — 57. Подавляющее большинство (69%) штаммов при раке почки оказались штаммами синегнойной палочки, на 2-м месте — штаммы энтерококков (18%). При раке мочевого пузыря и предстательной железы ведущего этиологического агента ПНИМП выявлено не было. Наиболее часто от этой категории больных выделялись синегнойная палочка (33% в обеих группах), энтерококки (25% при раке мочевого пузыря и 21% при раке предстательной железы), клебсиелла (21% при раке мочевого пузыря и 19% при раке предстательной железы).

Среди выявленных госпитальных штаммов нами были обнаружены множественно устойчивые к антибиотикам штаммы бактерий — этиологических агентов ПНИМП (табл. 4).

В табл. 5 представлены наборы антибактериальных препаратов, к которым *in vitro* были устойчивы или, наоборот, чувствительны выделенные штаммы бактерий.

Как видно из представленных данных, множественно устойчивые штаммы синегнойной палочки и клебсиеллы сохраняли чувствительность только к карбапенемам и защищенным цефалоспорином III поколения, аналогичные штаммы энтерококка были чувствительны только к гликопептидам.

На основе проведенных исследований нами были разработаны алгоритмы рациональной АБТ

больных с возникшими в послеоперационном периоде осложнениями в виде ПНИМП в зависимости от заболевания и выполненного хирургического вмешательства (табл. 6).

Выводы

1. Проведенное нами исследование показало, что удельный вес послеоперационных нозокомиальных (госпитальных) инфекций у больных самыми распространенными в онкоурологии заболеваниями оказался высоким: после радикальной простатэктомии составил 39%, у больных раком мочевого пузыря — 22% и у больных раком почки — 11%.

2. Для рака почки оказалось характерным преобладание монокультур (79%), в то время как при раке предстательной железы преобладали микробные ассоциации (63%). Рак мочевого пузыря занял промежуточное положение (монокультуры в 56% случаев).

3. Ведущим этиологическим агентом ПНИМП при раке почки оказались штаммы синегнойной палочки (69%). При раке мочевого пузыря и предстательной железы ведущего этиологического агента ПНИМП выявлено не было. Наиболее часто от этой категории больных выделялась синегнойная палочка (33% в обеих группах), энтерококки (25% при раке мочевого пузыря и 21% при раке предстательной железы), клебсиелла (21 и 19% соответственно).

4. У больных раком почки и предстательной железы удельный вес полирезистентных штаммов в пуле выделенных микроорганизмов не пре-

Таблица 5. Антибиотикограмма множественно резистентных бактерий — этиологических агентов ПНИМП

Наименование микроорганизма	Устойчив	Чувствителен
<i>P. aeruginosa</i>	Тикарциллин, пиперациллин, ципрофлоксацин, гентамицин, амикацин, цефепим	Меропенем, имипенем, цефтазидим
<i>E. fecalis</i>	Бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин, гентамицин (высокая резистентность), стрептомицин (высокая резистентность), доксициклин, левофлоксацин	Ванкомицин
<i>K. pneumoniae</i>	Амоксициллин, цефазолин, цефуросим, цефтриаксон, цефепим, гентамицин, амикацин, ципрофлоксацин	Имипенем/целастин, цефоперазон/сульбактам

Таблица 6. Алгоритмы рациональной АБТ ПНИМП у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы

Нозология	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечание
Рак почки	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i>	Цефтазидим в/в 2 г 3 раза в сутки. Амоксициллин в/в 1,2 г 3 раза в сутки или перорально 625 мг 3 раза в сутки + гентамицин в/м, в/в 3—5 мг/кг 1 раз в сутки	Имипенем/целастин в/в 1 г 3 раза в сутки. Меропенем в/в 1 г 3 раза в сутки. Ванкомицин в/в 1 г 2 раза в сутки	При аллергии на бета-лактамы — левофлоксацин
Рак мочевого пузыря	Полимикробная этиология, <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S. aureus</i>	Цефоперазон 4 г 2 раза в сутки + ванкомицин 1 г 2 раза в сутки	Имипенем в/в 1 г 3 раза в сутки. Меропенем в/в 1 г 3 раза в сутки. Ванкомицин в/в 1 г 2 раза в сутки	При аллергии на бета-лактамы — левофлоксацин. Более 40% штаммов энтеробактерий — гиперпродуценты бета-лактамаз расширенного спектра. Более 40% штаммов энтерококков устойчивы к аминопеницилинам
Рак предстательной железы	Полимикробная этиология, <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i>	Цефепим в/в 2 г 2 раза в сутки. Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 раза в сутки или перорально 625 мг 3 раза в сутки ± гентамицин в/м, в/в 3—5 мг/кг 1 раз в сутки	Имипенем/целастин в/в 1 г 3 раза в сутки. Меропенем в/в 1 г 3 раза в сутки. Ванкомицин в/в 1 г 2 раза в сутки	При аллергии на бета-лактамы — левофлоксацин

вышал 25%, в то время как при раке мочевого пузыря этот показатель приблизился к 50%.

5. Анализ полученных данных позволил разработать алгоритмы рациональной АБТ ПНИМП. В качестве стартовой терапии у больных раком почки мы рекомендуем использовать цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью — цефтазидим в монотерапии либо в виде комбинированной терапии с гликопепти-

дами (ванкомицин); у больных раком мочевого пузыря — комбинацию двух препаратов: защищенного цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью — цефоперазона/сульбактама с гликопептидом — ванкомицином; у больных после радикальной простатэктомии — цефалоспорины IV поколения цефепим в режиме монотерапии либо в виде комбинированной терапии с гликопептидами (ванкомицин).

Литература

<p>1. Антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в хирургии (Методические рекомендации). Под ред. В.К. Гостищева. М.; 1998.</p> <p>2. Дмитриева Н.В., Шевела Д. Антибиотикопрофилактика в медицинской практике. М.; 2000.</p> <p>3. Митрохин С.Д. Инфекционные осложнения в хирургии: антибактериальная профилактика и терапия. Инфект и антимикроб химиотер 2002;4(2):50—8.</p> <p>4. Профилактика гнойно-септических осложнений в стационарах хирургического профиля (Методическое пособие).</p>	<p>Под ред. А.С. Ермолова, Н.Н. Филатова. М.; 1995.</p> <p>5. Митрохин С.Д., Сергеев С.А., Махсон А.Н. Обоснованность применения мупироцима в формулярах антибактериальной терапии и профилактики нозокомиальных инфекций в онкологической клинике. Инфект и антимикроб химиотер 2000;2(6):181—4.</p> <p>6. Митрохин С.Д. Инфекции в онкологической клинике: актуальность, диагностика, профилактика и лечение. Фарматека 2003;(13):26—33.</p> <p>7. Сергеев С.А., Митрохин С.Д., Соколов А.А. Влияние</p>	<p>антибактериальной профилактики на непосредственные результаты хирургического этапа лечения распространенного рака гортани и гортаноглотки (предварительные результаты рандомизированного исследования). Сиб онкол журн 2006;(Прил 1):117—8.</p> <p>8. Reisner B.S., Woods G.L., Thomson R.B. et al. Specimen processing. In: Manual of clinical microbiology. P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller et al. (eds). 7th ed. Washington; 1999.</p> <p>9. National Committee for Clinical Laboratory Standards 2003. M100-S13 (M2) Disk Diffusion Eleventh informational Suppl. NCCLS.</p>
--	--	---

Уважаемые коллеги!

Подписку на журнал «ОНКОУРОЛОГИЯ» на 2007 г. можно оформить в любом отделении связи. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12312.

Редкие наблюдения рака мочевого пузыря у подростков и 18-летней беременной женщины

М.И. Давидов, А.И. Петруняев, А.П. Соколов

Клиника урологии Пермской государственной медицинской академии

RARE CASES OF URINARY BLADDER CANCER IN ADOLESCENTS AND IN AN 18-YEAR-OLD PREGNANT WOMAN

M.I. Davidov, A.I. Petrunyayev, A.P. Sokolov

Clinic of Urology, Perm State Medical Academy

The authors have followed up five 16–18-year-old patients with transitional-cell urinary bladder carcinoma (UBC). They analyze rare cases of two 16-year-old youths diagnosed as having UBC of stages T₃ and T_{2b}N₀M₀. After complex treatment (urinary bladder resection, radio- and chemotherapy), one of them is a more than 10-year survivor with the tumor not being recurrent and metastasizing; the other is a 9-month survivor. An 18-year-old woman at gestational weeks 27 who had concomitant congenital heart disease and transitional-cell UBC (T₁N₀M₀) complicated by profuse intravesicular hemorrhage, urinary bladder tamponade, and anemia was emergently hospitalized. She underwent transurethral bladder tumor resection. At gestational week 40, a healthy girl weighing 3.2 kg was vaginally delivered.

Опухоли мочевого пузыря у детей и подростков встречаются очень редко [1–3], в 60 раз реже, чем у взрослых [4]. В отличие от взрослых в детском и юношеском возрасте чаще наблюдается саркома [3, 5, 6], а эпителиальные опухоли — лишь в исключительных случаях [7, 8]. М.И. Гойхбергу [9] к 1973 г. удалось отыскать в зарубежной литературе описание только двух случаев рака мочевого пузыря (РМП) у детей. Л.А. Дурнов и соавт. [10], имевшие огромный опыт лечения онкоурологических заболеваний у детей, лишь однажды диагностировали злокачественную эпителиальную опухоль мочевого пузыря. К 2006 г. в отечественной и зарубежной литературе мы отыскали 598 наблюдений злокачественных опухолей мочевого пузыря у лиц в возрасте до 18 лет. Преимущественно это были саркомы и лишь у 36 человек — рак.

В урологической клинике Пермской медицинской академии на базе больницы им. докт. Граля за последние 30 лет находились на лечении 3487 больных РМП. В возрасте не старше 18 лет было только 5 (0,1%) больных (16 и 17 лет — по 2 пациента, 18 лет — 1). Юношей было 3, лиц женского пола — 2. Открытая резекция мочевого пузыря с опухолью в сочетании с лучевой и химиотерапией осуществлена у двух больных, трансуретральная резекция — у трех. У всех пяти пациентов при гистологическом исследовании удаленной опухоли установлен переходноклеточный РМП.

Один из наблюдаемых больных — 16-летний юноша с переходноклеточным инвазивным РМП в стадии T₃N₀M₀ — был описан нами ранее [11] в ближайшие сроки после операции, когда дальнейшая судьба пациента оставалась неясной. Была выполнена открытая резекция мочевого пузыря с опухолью с последующей лучевой и химиотерапией. После публикации мы продолжили динамическое наблюдение за больным с контрольными обследованиями, дважды демонстрировали его на заседаниях

Пермского краевого урологического общества. Через 10 лет после операции рецидива рака и метастазов не обнаружено.

Приводим наблюдение другого подростка с инвазивной эпителиальной опухолью мочевого пузыря, которая сдавила тазовый отдел мочеточника и блокировала правую почку.

Больной К., 16 лет, поступил в урологическую клинику на базе больницы им. докт. Граля 17.08.2006 с жалобами на тупые боли в правой поясничной области и периодическую макрогематурию. Последняя наблюдалась около года, но терапевты ставили диагноз «гломерулонефрит». Направлен на госпитализацию медицинской комиссией при райвоенкомате, где предъявил указанные жалобы. Состояние удовлетворительное. Периферические лимфоузлы не пальпируются. АД 120/80 мм рт. ст. Пульс 78 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка и почки не пальпируются. Наружные половые органы сформированы правильно. *Per rectum*: предстательная железа не увеличена, эластической консистенции. Бимануально опухоли в малом тазу не прощупываются. Анализ мочи: эритроциты сплошь в поле зрения. Цитологическое исследование осадка мочи по Папаниколу: обнаружены атипичные клетки. Анализ крови общий и биохимический без патологии. Ультразвуковое исследование (УЗИ): в деформированном мочевом пузыре лоцируется эхопозитивное образование размерами 6 × 4 см, на широком основании, пузырная стенка в зоне образования утолщена, определяется расширение правого мочеточника и чашечно-лоханочной системы правой почки. Цистоскопия: на правой боковой стенке с переходом на дно мочевого пузыря видно опухолевидное образование 6 см в диаметре, на широком основании. Опухоль имеет грубые утолщенные ворсины, участки некроза и кровоизлияний. Устье правого мочеточника расположено в зоне опухоли. Экскреторная урография: функция левой почки удовлетворительная, правая почка блокирована и контрастируется лишь на отсроченных снимках (через 1 и 2 ч), на которых

видна значительная дилатация правого мочеточника на всем протяжении и чашечно-лоханочной системы правой почки. На нисходящей цистограмме определяется больших размеров дефект наполнения, занимающий правую половину мочевого пузыря. При полицистографии выявлена ригидность правой боковой стенки пузыря в зоне опухоли. Диагноз опухоли мочевого пузыря подтвержден компьютерной томографией, при которой метастазы в подвздошных и тазовых лимфоузлах не обнаружены. По данным рентгенографии грудной клетки и УЗИ метастазы в легкие, печень и забрюшинные лимфоузлы отсутствуют. Диагноз: РМП в стадии T2bN0M0 со сдавлением тазового отдела правого мочеточника, уретерогидронефроз справа. Под эндотрахеальным наркозом 25.08.2006 выполнена гемирезекция мочевого пузыря с уретероцистоанастомозом справа. Нижняя срединная лапаротомия. Метастазы в печень, органы брюшной полости и регионарные лимфоузлы не выявлены. После экстраперитонизации мочевого пузыря и цистотомии обнаружено грубоворсинчатое опухолевидное образование размерами 6 × 5 × 4 см, на широком основании, расположенное на правой боковой стенке с переходом на дно мочевого пузыря и устье правого мочеточника. Выполнена гемирезекция мочевого пузыря с уретероцистоанастомозом по Лидбеттеру — Политано. Мочевой пузырь ушит полисорбом, дренирован надлобковым и уретральным дренажами. Гистологическое исследование удаленной опухоли (проф. Т.Б. Пономарева): переходноклеточный РМП G₂ с инвазией глубокого мышечного слоя. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. После удаления дренажей восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Выписан в удовлетворительном состоянии через 16 сут после операции. В онкодиспансере проведены лучевая и полихимиотерапия комбинацией CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин). Обследован через 9 мес: жалоб нет, мочеиспускание не нарушено, порциями по 200—250 мл, при цистоскопии рецидива опухоли не обнаружено. Экскреторная урография: функция почек удовлетворительная, дилатации правого мочеточника и лоханки нет, уретероцистоанастомоз хорошо проходим. По данным рентгенологического и ультразвукового исследований метастазы в отдаленные органы отсутствуют.

Данные наблюдения служат напоминанием врачам, что РМП может встречаться не только в пожилом и зрелом возрасте, но и у юношей.

У молодых беременных женщин (не старше 18 лет) РМП является казуистикой. Нам не удалось найти ни одного подобного наблюдения при изучении отечественной литературы за 90 лет и зарубежной литературы за последние 20 лет.

РМП и беременность по гормональному статусу пациентов являются противоположными состояниями. М.Б. Пряничникова [12], проанализировав собственные исследования и публикации иностранных авторов, установила, что у женщин с РМП значительно снижено содержание эстрадиола и прогестерона,

а в анамнезе часто отмечаются выкидыши и отсутствие беременностей. У беременных же, как известно, наблюдается увеличение секреции эстрогенов и прогестерона, а эти гормоны препятствуют образованию канцерогенных метаболитов триптофана [12].

Приводим собственное наблюдение РМП у юной беременной.

Больная Б., 18 лет, доставлена бригадой «скорой помощи» во 2-е урологическое отделение больницы им. докт. Граля в 4 ч утра 02.10.2006 с жалобами на головокружение, частые позывы на мочеиспускание с отхождением мочи интенсивного красного цвета с большим количеством темных бесформенных сгустков крови, резкую слабость, одышку при физической нагрузке. Заболела 4 ч назад, когда внезапно возникла профузная гематурия. Имеет беременность сроком 27 нед, по поводу которой состоит на учете у акушера-гинеколога. Беременность первая. Страдает врожденным компенсированным пороком сердца — недостаточностью трехстворчатого клапана. Диагноз доказан при обследовании в кардиологическом отделении (фонокардиография, УЗИ сердца и другие методики), состоит на учете у кардиолога. Состояние средней тяжести. Кожные покровы и слизистые бледные. Голени отечные. Периферические лимфоузлы не пальпируются. АД 100/60 мм рт. ст. Пульс 99 уд/мин, ритмичный, слабого наполнения. Тоны сердца ослаблены, выслушивается мягкий, «дующий» систолический шум, наиболее выраженный в третьем и четвертом межреберьях справа от грудины. Живот деформирован, увеличен в объеме беременной маткой, при пальпации мягкий, болезненный над лоном. Перитонеальных симптомов нет. Печень, селезенка и почки не пальпируются. Мочевой пузырь не прощупывается, однако перкуторно над ним определяется большая зона притупления за счет скопления в нем сгустков крови. Наружные половые органы сформированы правильно. Выделений из влагалища нет. Матка увеличена соответственно 27 нед беременности, сердцебиение плода выслушивается. Анализ крови: гемоглобин 93 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 30%, лейкоциты $9,8 \times 10^9$ /л, СОЭ 58 мм/ч. Мочевина, креатинин, билирубин и глюкоза сыворотки в норме, коагулограмма без патологии. ЭКГ: неполная блокада правой ножки пучка Гиса, гипертрофия правого предсердия. По данным УЗИ сердца, мочевых путей, матки и брюшной полости: недостаточность трехстворчатого клапана, значительная пиелоктазия справа, в полости мочевого пузыря визуализируется гиперэхогенное неомогенное образование без акустической тени размерами 8 × 6 × 6 см, в матке плод женского пола, метастазов в печени, брюшной полости, малом тазе и по ходу подвздошных сосудов не выявлено. После катетеризации пузыря катетером №25 Fg удалось отмыть около 200 г сгустков крови, ликвидировав частичную тампонаду мочевого пузыря. Произведена гемотрансфузия 400 мл одноклассной крови, назначена гемостатическая терапия (этамзилат, глюконат кальция, викасол, плазма). Состояние значительно улучшилось, примесь крови в моче уменьшилась. В последующие дни гемостатиче-

ская терапия продолжена, после чего моча стала светлой, дизурия исчезла. При повторном УЗИ от 06.10.2006: мочевого пузыря правильной формы, в нем обнаружено эхопозитивное образование размерами $3 \times 2,5 \times 2$ см, связанное с пузырной стенкой широкой ножкой, стенка мочевого пузыря в области образования не утолщена; полость пузыря свободна от сгустков крови. При цистоскопии выявлена ворсинчатая опухоль размерами $3 \times 2,5 \times 2$ см, расположенная на левой боковой стенке мочевого пузыря в 4 см от устья левого мочеточника. Слизистая оболочка вокруг образования не изменена. Диагноз: РМП в стадии T1N0M0, осложненный профузным кровотечением с частичной тампонадой пузыря, вторичная анемия, беременность 27 нед, пиелоктазия справа, врожденный порок сердца — недостаточность трехстворчатого клапана. После 3-дневного «светлого» промежутка возобновилась интенсивная пузырная макрогематурия и, в связи с угрозой для жизни матери, встал вопрос об экстренной операции. От открытого хирургического вмешательства больная сразу категорически отказалась. Кроме того, на мини-инвазивной операции настаивали кардиологи. Поэтому 09.10.2006 под эпидуральной анестезией выполнена трансуретральная резекция (ТУР) опухоли мочевого пузыря. Использовалась монополярная техника радиочастотной электрохирургии с применением радиотома частоты 425 кГц (электрическая цепь: активный электрод — петля резектоскопа, пассивный — на бедре). Резекция проведена до глубокого мышечного слоя, внутривезикулярное кровотечение полностью остановлено. Операция длилась 18 мин и прошла без осложнений. Нарушений гемодинамики у плода во время операции и в послеоперационном периоде не отмечено. Гистологическое исследование резецированной ткани: переходноклеточный РМП высокой степени дифференцировки (G₁), достигающий подслизистого слоя.

Послеоперационный период протекал без осложнений. После полной клинической реабилитации (отсутствие макрогематурии, нормализация анализов крови и мочи, компенсация сердечной деятельности) в удовлетворительном состоянии 03.11.2006 выписана на амбулаторное лечение. Проведение химиотерапии сочли нецелесообразным ввиду возможного токсического влияния на плод.

Активное диспансерное наблюдение осуществлялось онкоурологом, акушером-гинекологом и кардиологом. Роды проходили через естественные родовые пути, при сроке беременности 40 нед, без осложнений. Родилась здоровая доношенная девочка массой 3,2 кг. При ее обследовании педиатрами аномалий и другой патологии не выявлено. Контрольный осмотр больной в клинике выполнен в мае 2007 г.: жалоб нет, порок сердца компенсирован, анализ мочи нормальный, при УЗИ и цистоскопии рецидива рака нет. Наблюдение за больной продолжается.

Таким образом, у юной беременной раковая опухоль мочевого пузыря развилась на фоне отягощенной патологии (врожденного порока сердца) и осложнилась профузным внутривезикулярным кровотечением. Несмотря на это, удалось благополучно выполнить мини-инвазивное хирургическое вмешательство без неблагоприятных последствий для беременной и плода.

В то же время вопросы лечебной тактики у больных РМП, имеющих беременность на большом сроке, остаются спорными. Выжидание с операцией и перенос комплексного лечения на послеродовой период сопряжены с прогрессированием ракового процесса и ухудшением прогноза, создают неблагоприятные условия для развития плода, опасны кровотечением из опухоли при родовых схватках. Открытая операция чревата затруднением родовой деятельности вследствие хирургической травмы передней брюшной стенки. При ТУР цепь электрического тока проходит в непосредственной близости к матке с находящимся в ней плодом. Это может провоцировать нарушение сердцебиений и остановку кровообращения у плода. Поскольку радиочастотная электрохирургия способна вызвать непроизвольные сокращения гладкомышечных клеток, ТУР может стимулировать преждевременные роды. При небольшом сроке беременности, по нашему мнению, показано ее прерывание с последующим комплексным лечением РМП. Дискуссионные вопросы могут быть разрешены только по мере накопления мирового опыта.

Литература

1. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., Вердана; 2001.
2. Танаго Э., Маканинча Дж. (ред.). Урология по Дональду Смиру: Пер. с англ. М., Практика; 2005.
3. Чекунова Е.В., Нефедова В.О., Соболевский А.Б. Случай рабдомиосаркомы мочевого пузыря у ребенка 5 месяцев. Вестн рентгенол 2001;(3):51—3.
4. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология: Руководство. М., Медицина; 1986.
5. Laurenti C., De Dominicis C., Dal Forno S. Leiomyosarcoma of the Bladder in a Girl. Eur Urol 1982;8(3):185—7.
6. McDougal W.S., Persky L. Rhabdomyosarcoma of the bladder and prostate in children. J Urol 1980;124(6):882—5.
7. Chaouachi B., Brueziere J., Balguet P. et al. Tumeurs epitheliales de vessie chez l'enfant. Ann Urol 1981;15(1):27—34.
8. Van der Vaeren D., Hennebert P., Van Cangh P.J. Les tumeurs epitheliales de la vessie chez l'enfant. Acta Urol belg 1980;48(4):459—63.
9. Гойхберг М.И. Опухоли мочевых и мужских половых органов. В кн.: Основы детской урологии и нефрологии. Киев, Здоровья; 1973. с. 325—45.
10. Дурнов Л.А., Воинов Е.А., Корнев Ю.Е. Детская онкоурология. Киев, Здоровья; 1981. с.103—10.
11. Давидов М.И., Лядов А.А. Переходноклеточный инвазивный рак мочевого пузыря у юноши. Урол и нефрол 1997;(5):45—6.
12. Пряничникова М.Б. Эндогенные факторы риска новообразований мочевого пузыря у женщин. Вopr онкол 1991;37(9):925—9.

Брахитерапия с использованием постоянных источников при раке предстательной железы

А.В. Петровский, М.И. Нечушкин, Б.В. Бухаркин

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований среди мужчин. Ежегодно в мире выявляют около 400 тыс. случаев РПЖ. В 2004 г. в России было выявлено 15 238 новых больных РПЖ, что в структуре онкологической заболеваемости мужчин составляет 6,9%, уступая только злокачественным опухолям легкого, желудка и кожи [1]. В США, по данным специальных программ Национального института рака, в 2004 г. было выявлено 189 000 новых случаев РПЖ.

Для лечения РПЖ применяются разнообразные методы, включая радикальную простатэктомию, дистанционную радиотерапию, брахитерапию, криотерапию, гормональную терапию, а также динамическое наблюдение. Выбор метода лечения — сложная задача, так как необходимо учитывать сопутствующие заболевания, личные предпочтения и прочие факторы, обусловленные заболеванием. Рекомендации специализированных руководств зачастую противоречат друг другу. И все же существенные технические преимущества и удобство проведения процедуры сделали брахитерапию РПЖ с использованием постоянных источников популярным методом лечения [2]. Тем не менее процесс принятия решения остается для многих мужчин сложной задачей, что обусловлено недостатком информации.

Брахитерапия РПЖ с переменным успехом применялась с начала 1900-х гг. В 1970—1980-е гг. был разработан ретролобковый способ брахитерапии РПЖ, однако результаты не оправдали ожиданий, и вскоре брахитерапия РПЖ утратила популярность [3].

Современные чреспромежностные методики брахитерапии с применением ультразвуковой визуализации с ^{125}I или ^{103}Pd при правильном отборе больных являются хорошим альтернативным методом лечения локализованного РПЖ. Такой подход обеспечивает более высокую локальную дозу радиации в сравнении с внешним облучением и является эффективной заменой хирургических вмешательств у пациентов, которые либо не могут быть прооперированы из-за наличия медицинских противопоказаний, либо предпочитают малоинвазивное лечение. Этот метод, с одной стороны, обеспечивает минимальную частоту осложнений при правильном отборе больных, а с другой, подходит пациентам, так как является нехирургическим амбулаторным способом лечения. Брахитерапия характеризуется хорошим соотношением цена/качество и обычно в минимальной степени изменяет образ жизни больного. В то же время брахитерапия требует высокой мотивации

больного, который должен понимать и принимать возможность побочных эффектов [4].

Обоснование

Чреспромежностный метод брахитерапии РПЖ с использованием трансректального УЗИ (ТРУЗИ) предстательной железы был разработан Н. Holm [5]. Этот метод позволяет под контролем УЗИ расположить иглу в предстательной железе пациента, находящегося в литотомном положении. После этого изотоп вводят непосредственно в ткань железы. Такой подход позволяет вводить иглы параллельно друг другу и равномерно распределять источники в предстательной железе. Аналогичный подход с заменой ультразвукового контроля на компьютерно-томографический был предложен К. Wallner и соавт. [6] из Memorial Sloan Kettering Cancer Center. В течение последних 10 лет наблюдался экспоненциальный рост числа больных РПЖ, пролеченных с помощью УЗИ-контролируемой брахитерапии с постоянными источниками; в 2001 г. в США было произведено 40 000 имплантаций [7]. В настоящее время считается, что брахитерапия РПЖ с использованием усовершенствованного ТРУЗИ в двух проекциях, систем чреспромежностной имплантации, компьютерного планирования лечения, послеимплантационной КТ и биохимического контроля является столь же эффективным методом, как и радикальная простатэктомию или внешнее облучение. При этом проведенный Американским обществом брахитерапии (АОБ) опрос врачей, использующих брахитерапию для лечения РПЖ, показал существование значительных расхождений в показаниях, методиках, режимах и дозах лечения. В то время как все больше центров использует контактную лучевую терапию, следует помнить опыт ретролобковой брахитерапии, чтобы не повторять старых ошибок.

Отбор пациентов и показания

Наиболее подходящие для брахитерапии пациенты:

- с ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет;
- с формой рака, для лечения которой подходит имплантация.

Примечание. Пациентам с высоким риском (см. текст) наличия опухоли за рамками зоны имплантации наряду с брахитерапией может потребоваться дополнительное внешнее облучение или гормональная терапия.

Пациенты с неидеально подходящим для брахитерапии состоянием, которым, однако, можно с успехом провести лечение:

- пациенты, у которых возникновение технических трудностей может привести к недостаточной дозе облуче-

ния (объем предстательной железы более 60 см³, выступающие средние доли и трансуретральная резекция предстательной железы — ТУРП — в анамнезе);

— пациенты с повышенным риском развития осложнений, включая пациентов с множественными операциями в области таза, облучением тазовой области, тяжелым диабетом.

Не рекомендуется применять брахитерапию:

— у пациентов, не подходящих для амбулаторной хирургии;

— у пациентов с крупными дефектами после ТУРП;

— при наличии подтвержденных отдаленных метастазов.

Прежде чем рекомендовать тот или иной метод лечения, следует подробно рассказать пациенту обо всех существующих вариантах: радикальной простатэктомии, внешнем облучении, брахитерапии, антиандрогенной терапии, ожидании под пристальным наблюдением. При рассмотрении возможности проведения брахитерапии необходимо, чтобы у пациента была морфологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы с подробным заключением, включающим индекс по шкале Глисона. Определение клинической стадии должно включать пальцевое исследование, и все пациенты перед брахитерапией должны иметь клинически подтвержденное образование в предстательной железе (T1, T2, стадия по системе AJCM). Пациентам с подтвержденными метастазами нельзя проводить брахитерапию. При диагностике можно дополнительно использовать сканирование костей, КТ таза, МРТ, однако эти методы считаются необязательными из-за их низкой чувствительности и специфичности в отношении локального РПЖ. В настоящее время не существует индивидуальных тестов, которые могут однозначно определить стадию заболевания.

У пациентов с доброкачественной гипертрофией предстательной железы, перенесших ТУРП, при проведении брахитерапии могут возникнуть проблемы. Свежий дефект после ТУРП может привести к излишней болезненности и неправильной имплантации зерен. Пациентам после ТУРП следует проводить УЗИ для оценки расположения дефекта относительно планируемых точек имплантации. Такие пациенты после имплантации могут страдать длительной дизурией и находиться в группе риска некроза уретры. Брахитерапия по существующим протоколам с установкой игл по периферии железы может изредка приводить к возникновению некроза уретры, как это было отмечено первоначально при других подходах [8].

После обследования пациента и принципиального решения использовать брахитерапию для формирования предварительного плана необходимо оценить объем предстательной железы, чтобы определить необходимую активность изотопа. Поскольку крупные железы объемом более 60 см³ представляют сложность для имплантации, при использовании предварительно заряженной иглы следует обследовать тазовую арку на предмет возможного ограниче-

ния проведения иглы. Эта проблема не встает так остро при интраоперационной технике выполнения, когда врач может придать необходимое положение бедрам пациента и сдвинуть тазовое дно, освобождая переднюю поверхность предстательной железы. N. Stone и соавт. [9] использовали этот подход для лечения пациентов с простатой более 60 см³ с отличными по данным дозиметрии результатами. Отмечено, что использование в течение 3–4 мес агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) ведет к уменьшению объема предстательной железы на 35% и более. Однако у этих пациентов отмечена более высокая частота постимплантационных осложнений со стороны мочевой системы. J. Crook и соавт. [10] обнаружили, что у пациентов, прошедших курс гормонотерапии для уменьшения размеров железы, чаще наблюдается задержка мочи. Несмотря на то что большой объем предстательной железы не является абсолютным противопоказанием к брахитерапии, необходимо учитывать возможные трудности, связанные с тазовой аркой и постимплантационными осложнениями при составлении плана имплантации.

Другим относительным противопоказанием к брахитерапии РПЖ является высокий индекс ААУ (Американской ассоциации урологов), формализующий симптомы доброкачественной гипертрофии предстательной железы. В этом случае можно снизить риск постимплантационной задержки мочи и других дизурических явлений, назначив перед проведением брахитерапии α -адреноблокаторы. В любом случае пациенты с сочетанием высокого индекса ААУ и увеличенной предстательной железы должны быть предупреждены о повышенном риске послеоперационных осложнений со стороны мочевой системы.

Выбор радионуклидов

Радиобиологические данные, получаемые с 1980-х гг., свидетельствуют о важной роли дозы изотопов в лечении РПЖ. Это связано с тем, что различные стадии заболевания с разными скоростями деления клеток могут быть более чувствительны к разным изотопам — ¹²⁵I и ¹⁰³Pd. Клинические исследования указывают на эффективность обоих изотопов независимо от стадии заболевания. В парных исследованиях, проведенных С. Cha и соавт. [11], не было выявлено различий в уровне ПСА в течение 5 лет в зависимости от использованных изотопов (табл. 1). Более того, не удалось выделить группы пациентов по индексу Глисона или уровню ПСА до начала лечения, для которых бы изотопы обладали разной эффективностью. Поскольку в настоящее время АОБ не рекомендует использовать один изотоп после другого, необходимо остановить свой выбор на одном из них, исходя из врачебного опыта, предпочтений, доступности одного или другого изотопа.

Методика имплантации

Предимплантационное планирование. За последние 10 лет было разработано два подхода к брахитерапии предстательной железы с постоянными источниками. Одна методика основана на предварительном планировании, а другая — на интраоперационном.

Для предимплантационного подхода требуется получить качественное изображение предстательной железы с помощью ТРУЗИ, дающего планиметрические секторальные изображения через каждые 5 мм. Важно, чтобы при этом пациент занял положение, максимально приближенное к тому, которое займет позже на операционном столе, что, однако, затруднено без проведения анестезии. После определения размеров предстательной железы программа автоматически высчитывает ее объем. Врачу необходимо оценить тазовую арку как при помощи ТРУЗИ, так и путем пальпации через промежность. Если при этом возникает вопрос о расположении костей, то необходимо провести КТ для определения пространства между ними. Изображения, полученные в ходе ТРУЗИ, загружаются в программу для планирования имплантации, и врач отмечает контуры предстательной железы и планируемую зону, которая может точно повторять их или быть на 2–3 мм больше. После этого компьютер сам рассчитывает размещение зерен при последующей имплантации.

При интраоперационном планировании можно добиться более индивидуального подхода. В большинстве случаев полезно провести предварительное ТРУЗИ для уточнения размера предстательной железы и расчета необходимой дозы препарата. Пациент в данном случае находится под анестезией, поэтому можно придать его ногам и тазу необходимое положение, отведя таз вверх и в сторону от предстательной железы. При этом подходе кости таза создают препятствие крайне редко.

Роль дополнительного внешнего облучения при брахитерапии РПЖ

Необходимость комбинирования двух лечебных тактик обусловлена статистически достоверным риском распространения заболевания за пределы железы при определенном сочетании индекса Глисона, ПСА и стадии заболевания. Имплант обеспечивает облучение в пределах 3–5 мм от края предстательной железы и может захватывать лишь основание семенных пузырьков. Широкий пучок внешнего излучения захватывает не только пузырьки, но и большую зону вокруг железы, которую не облучают импланты и где есть риск развития экстракапсулярного рака. Дозы 45–50,4 Гр, составляя 75% от предписанной дозы импланта, считаются стандартными для комбинированной терапии.

Для монотерапии АОБ рекомендует стадии, определяемые следующими критериями: стадия рака T1c–2a, индекс Глисона 2–6 и ПСА ниже 10 нг/мл. Пациентам со стадией T2b или индексом Глисона 8–10 или ПСА более 20 нг/мл рекомендована комбинированная терапия [5].

Существующая литература, к сожалению, не в состоянии дать ответ, есть ли различия на биохимическом уровне у больных, получивших разные варианты терапии, так как

многочисленные медицинские центры не делят пациентов строго по указанным критериям. Важно отметить необходимость дополнительного внешнего облучения в случае недостаточного облучения ткани предстательной железы после имплантации.

Брахитерапия и антиандрогенная терапия

До сих пор нет единого мнения об эффективности комбинации брахитерапии и неoadьювантной антиандрогенной терапии. Исторически такое сочетание применялось для повышения эффективности брахитерапии путем уменьшения объема предстательной железы в тех случаях, когда он превышает 60 см³ [9]. Уменьшение объема железы снижает требуемое количество источников, уменьшает интерференцию с костями таза и улучшает дозиметрию импланта. В то же время многим пациентам с локализованным РПЖ назначают антиандрогенное лечение, основанное на положительных результатах, полученных в исследованиях больных с более тяжелыми стадиями заболевания. В результате распространения такой практики АОБ разработало рекомендации по использованию антиандрогенного лечения у пациентов с показаниями к брахитерапии.

В настоящий момент нет убедительных доказательств увеличения безрецидивной выживаемости после брахитерапии при использовании антиандрогенной терапии в неoadьювантом или адьювантом режиме у пациентов с локализованным РПЖ. Несколько ретроспективных исследований дают разные результаты, и АОБ на сегодняшний день не выработало никаких однозначных рекомендаций по использованию антиандрогенной терапии в подобных ситуациях. В парных исследованиях роли сочетания антиандрогенной терапии и брахитерапии не удалось обнаружить различий в уровне ПСА-RFS в разных группах больных [9]. Это противоречит данным других авторов [12] о различии уровней ПСА-RFS в группах больных с повышенным риском, получавших и не получавших антиандрогенную терапию. Эти исследования указывают на существование некоторого порога дозы, при превышении которого антиандрогенная терапия не дает дополнительных преимуществ при лечении локализованного РПЖ. При брахитерапии доза облучения всегда выше, чем при использовании внешнего облучения, поэтому данный порог всегда преодолевается.

Таблица 1. Парное исследование по результатам биохимической оценки 5-летней безрецидивной выживаемости (в %) в разных группах больных

Критерий	¹⁰³ Pd	¹²⁵ I	p
ПСА до лечения			
<10	88,6	87,3	0,408
>10	80,5	78,6	0,817
Индекс Глисона			
2–4	100	88	0,832
5–6	86,4	85,5	0,991
7–9	75	81,3	0,184

Дозиметрия после имплантации

Дозиметрия с помощью КТ позволяет визуализировать такие изотопы, как ^{125}I и ^{103}Pd , в тканях предстательной железы и других мягких тканях таза. Для визуализации зерен применяют специальные программные алгоритмы, находящие положение источников излучения с помощью метода ближайших соседей. Для нахождения зерен разрабатываются новые алгоритмы, однако из-за миграции зерен необходимо знать точное количество зерен в железе. Основной трудностью в оценке с помощью КТ является слабое контрастирование мягких тканей, в результате чего крайне тяжело определить границы предстательной железы, особенно в основании и на вершухе [13].

В настоящее время КТ является предпочтительным методом оценки имплантов, поскольку этот метод позволяет локализовать зерна, цель и границу здоровой ткани и зарегистрировать зерна в цели. Целью считается предстательная железа (без контуров) на отдельных КТ-снимках. Необходимо отличать предстательную железу от окружающих мягких тканей. Картины, получаемые при помощи ТРУЗИ, МРТ и КТ, имеют некоторые расхождения, что отражает трудности дифференцировки предстательной железы с помощью КТ от окружающей мускулатуры и венозного сплетения. Из нормальных структур с помощью КТ можно определить уретру и прямую кишку.

Величина, динамика уменьшения отека предстательной железы определяют время проведения измерения соотношения доза/объем, что влияет на результаты дозиметрии, приводя к разбросам в показаниях более 10%. Самым удачным считается проведение дозиметрии между 2-й и 4-й неделями после имплантации. С другой стороны, важно, чтобы каждый медицинский центр установил свои правила проведения анализа и неукоснительно им следовал. В некоторых случаях по соображениям логистики проще провести КТ вскоре после имплантации, чем после 3–4-недельного ожидания. Раннее обследование помогает скорректировать при необходимости дозу и усовершенствовать технику проведения операции. За исключением клинических исследований, в которых дозиметрию проводят независимым способом, медицинские центры должны самостоятельно устанавливать корреляции получаемых в ходе их работы дозиметрических данных с опубликованными результатами, поскольку существует слишком много переменных, которые не позволяют провести стандартизацию.

Осложнения

Побочные эффекты лечения подразделяются на острые, подострые и хронические и связаны в большинстве случаев с повреждением мочеполовой системы и нижних отделов пищеварительного тракта. На развитие осложнений влияет большое количество факторов, которые необходимо учитывать врачу при отборе больных для брахитерапии [14]. Кроме того, осложнения трудно оценивать из-за отсутствия стандартных методов их выявления и возможности предвзятых суждений.

Осложнения, затрагивающие мочевую систему, и их лечение. В ближайший послеоперационный период у пациентов возможны дизурические явления, учащенное мочеиспускание и гематурия. Воспаление предстательной железы и прилежащих тканей может приводить к слабому мочеиспусканию или задержке мочи. Феназопиридин часто эффективен при дизурии, а α -аденоблокаторы могут быть назначены при симптомах раздражения мочеиспускательного канала — частом или слабом мочеиспускании. Часто гематурия самопроизвольно исчезает, но может вызывать задержку мочи и требовать катетеризации мочевого пузыря, порой на неопределенный срок. Травма предстательной железы и семенных пузырьков может приводить к гематоспермии и болезненным оргазмам во время первых после операции эякуляций, что может продолжаться несколько недель.

Подострые осложнения со стороны мочеполовой системы развиваются спустя 1–2 нед и сохраняются 1,5–3 мес. Обычно пик симптоматики приходится на 4–6-ю неделю после имплантации как для препаратов ^{125}I , так и для ^{103}Pd . Несмотря на то что эти симптомы со временем проходят, многим пациентам будет полезно назначить α -аденоблокаторы. Среди 62 обследованных, проходивших брахитерапию в сочетании или без внешнего облучения, у 34% в 1-ю неделю после лечения отмечалась задержка мочи [15]. Среди предрасполагающих факторов такого осложнения выделили размер железы более 36 см^3 и индекс ААУ более 10. Средняя продолжительность задержки составила 70 дней (от 0 до 469 дней). Другие исследователи отмечали меньший процент задержки, но такие же факторы ее развития. Если медикаментозные способы лечения задержки мочи исчерпаны, следует рассматривать хирургические способы коррекции осложнения. Спустя 2–3 периода полураспада изотопов можно провести трансуретральное рассечение или резекцию простатической части уретры для уменьшения симптомов задержки, что, однако, в 26% случаев сопровождается недержанием мочи.

Хронические осложнения возникают спустя 6 мес после имплантации и могут включать частое мочеиспускание, недержание, стриктуры и некроз уретры. Усовершенствование методики, в частности расположение зерен на периферии предстательной железы, привело к уменьшению тяжести отдаленных осложнений лечения.

Широкое распространение индекса ААУ позволяет стандартизовать некоторые осложнения и выявить критерии тяжести и причины этих симптомов. При изучении мочевой токсичности у 117 пациентов было отмечено удвоение индекса ААУ [16]. Пик приходился на 1-й месяц после имплантации, а возврат индекса к первоначальному уровню наблюдался к 24-му месяцу. М. Terk и соавт. [16] провели мультивариантный анализ и показали что Международный индекс простатических симптомов (IPSS) является независимым предиктором задержки мочи.

Во многих работах отмечено уменьшение острых осложнений при расположении источников на определенном расстоянии от уретры. Однако мочева токсичность

выше у пациентов с более крупной железой, в которой расположение зерен оказывает наибольшее влияние на снижение дозы в середине железы. Другой парадокс, связанный с послеимплантационной мочевого токсичностью, заключается в использовании гормональной терапии для уменьшения размера предстательной железы перед брахитерапией. J. Crook и соавт. [17] изучили частоту и предикторы острой задержки мочи у 150 пациентов с имплантатами. Многофакторный анализ показал, что большой размер предстательной железы и предварительная гормональная терапия являются независимыми предикторами задержки мочи. Это может объясняться тем, что уменьшение объема предстательной железы приводит к ее уплотнению, которое не позволяет железе адаптироваться в условиях острого имплантационного простатита.

Осложнения, затрагивающие нижнюю часть пищеварительного тракта, и их лечение. На протяжении нескольких недель после имплантации могут отмечаться такие нарушения деятельности ЖКТ, как диарея, запоры, тенезмы и давление в прямой кишке. Эти симптомы обычно хорошо поддаются консервативному лечению. Поздние повреждения включают проктит, язвы прямой кишки, формирование фистул и недержание стула. Самое частое из них — проктит, который часто проявляется в виде безболезненного самостоятельно останавливающегося кровотечения. Кровотечение при проктите появляется поздно — через 1—2 года после имплантации и может быть осложнено запорами. Рекомендовано консервативное лечение: прием слабительных препаратов и местное применение жирных кремов и пен. Такие агрессивные воздействия, как биопсия или лечение лазером, могут вызвать язву и образование фистулы, и их лучше избегать [18].

Частота проктита колеблется от 1 до 12%. Частое (12%) возникновение проктита было отмечено на первых этапах развития технологии, когда для визуализации применялась КТ, однако благодаря усовершенствованию технологии его частота к настоящему времени снизилась до 2—6% [18]. При обследовании 825 пациентов D. Gelblum и соавт. [19] в 9,4% случаев обнаружили проктит и в 6,6% — ограниченное ректальное кровотечение в среднем на 8-м месяце после имплантации. У четырех пациентов (двум из которых была проведена биопсия прямой кишки) развилась язва прямой кишки. K. Snyder и соавт. [20] отметили развитие проктита II стадии при использовании ^{125}I и сделали выводы о зависимости частоты проктита от объема для каждой изученной дозы. 5-летний актуальный риск развития проктита II стадии составил 5%, если 1,3 см³ и меньше прямой кишки получало дозу в 160 Гр; если облучению подвергался объем более 1,3 см³, риск возрастал до 17% ($p=0,001$). Другим исследователям не удалось получить таких четких корреляций. Несмотря на то что в настоящее время не существует особых рекомендаций по дозе, системы интраоперационного планирования позволяют оператору измерять и корректировать дозу, получаемую прямой кишкой. Дополнительное назначение дистанци-

онного облучения после брахитерапии является фактором риска повышения токсичности для прямой кишки.

Осложнения, затрагивающие половую систему, и их лечение. Острые осложнения включают боли при эякуляции и гематоспермию. Обычно эти симптомы исчезают со временем и коррелируют с острым простатитом. Причина эректильной дисфункции при брахитерапии носит многофакторный характер: свой вклад вносят неврологические, сосудистые и психологические нарушения. M. Zelefsky и соавт. [21] обнаружили возможный сосудистый механизм развития импотенции после облучения. G. Merrick и соавт. [22] попытались связать радиационную дозу, полученную луковицей пениса, с механизмом импотенции. Не исключается вклад других факторов — диабета, гипертензии и курения.

В настоящий момент не существует проспективных данных о сексуальной функции после брахитерапии. По данным ретроспективных исследований частота импотенции колеблется от 15—25% среди мужчин в возрасте до 60 лет, прошедших курс брахитерапии, до 71% после комбинированного применения дистанционного облучения, гормональной и брахитерапии. При использовании силденафила у 62% пациентов, не получавших гормональной терапии, наблюдалось улучшение.

В исследовании, включавшем 416 больных, прошедших только брахитерапию, сохранение потенции было отмечено у 79% в течение 3 лет и 59% в течение 6 лет [23]. Уровень потенции до лечения являлся единственным предиктором последующей эректильной дисфункции. Во время лечения в число предикторов попадали использование гормональной терапии и доза облучения. Многофакторный анализ продемонстрировал значительную роль в развитии импотенции уровня потенции до лечения и полученной дозы.

Результаты лечения

В 1997 г. Американское общество терапевтических радиологов и онкологов (АОТРО) разработало биохимические критерии успешности проведения терапии, которые в настоящее время являются стандартом. Эти стандарты были разработаны специально для оценки курсов внешней лучевой терапии, однако они используются и в работах по изучению эффективности брахитерапии. Использование одних и тех же критериев делает возможным сравнение двух методов лечения. Биохимическим критерием неэффективной терапии является трехкратное последовательное повышение уровня ПСА, полученное с интервалами в 6 мес в течение минимум 24 мес наблюдения. Время прогрессирования определяется по средней точке между минимальным значением ПСА и моментом его первого повышения. До введения этого определения использовали различные биохимические критерии оценки эффективности брахитерапии, что делало невозможным сравнение результатов различных исследований [24].

По данным разных авторов, безрецидивная выживаемость за 5 лет после проведения брахитерапии составляет 75—100%, а за 8—13 лет — 66—88%. В самом крупном многоцентровом исследовании, включавшем 3500 паци-

ентов, было показано отсутствие рецидивов в течение 5 лет в 79,8% случаев при использовании брахитерапии в монорежиме и в комбинации с дистанционным облучением [25]. В это исследование не входили пациенты, прошедшие курс гормональной терапии. Многофакторный анализ выявил, что уровень ПСА и индекс Глисона до лечения являются хорошими факторами оценки успешности терапии ($p=0,0001$ и $p=0,0003$ соответственно), в то

время как значимость дополнительной дистанционной лучевой терапии была ниже ($p=0,0487$).

Дозиметрия имплантов

R. Stock и соавт. впервые опубликовали результаты применения современной брахитерапии [26]. Они проанализировали данные КТ-опосредованной послеимплантационной дозиметрии (в соответствии с руководством TG-43), проведенной 134 пациентам с РПЖ T1–2 и ле-

Таблица 2. Эффективность брахитерапии в виде монотерапии и в комбинации с внешним облучением

Автор	Число больных	Время наблюдения, мес	Биохимическая норма, % больных	Метод оценки	Комментарий
Grado комбинированная монотерапия	70 392	46	81 85	ПСА < 1 нг/мл	Нет данных по критериям формирования групп, нет статистического анализа сравнения групп
Ragde комбинированная монотерапия	75 144	93	79 66	ASTRO	Пациенты из группы высокого риска проходили курс комбинированной терапии. Сравнение групп не приводится
Critz комбинированная	689	48	88	Надир <0,2	
Dattoli комбинированная	73	36	79	ПСА < 1 нг/мл	Все пациенты из группы высокого риска
Zelevsky монотерапия: низкий риск средний риск высокий риск	248 112 92 22	48	71 88 77 38	ASTRO	КТ имплантов с ¹²⁵ I. Включает пациентов с T3
Lederman комбинированная: низкий риск монотерапия: средний риск высокий риск	348 165 124 59	48	77 88 75 59	ПСА > 1 нг/мл	Определение высокого риска по уровню ПСА > 20 нг/мл
Blasko комбинированная монотерапия низкий риск: комбинированная монотерапия средний риск: комбинированная монотерапия высокий риск: комбинированная монотерапия	403 231 75 279 104 111 52 11	58	88 79 94 79 85 84 62 64	ASTRO	
Potters комбинированная монотерапия низкий риск: комбинированная монотерапия средний риск: комбинированная монотерапия высокий риск: комбинированная монотерапия	314 1162 38 40 174 191 102 84	35	81,5 82,1 87,7 93,4 84,8 79,7 68,6 60,5	ASTRO (Kattan)	

ченных ^{125}I . Последовательный ряд доз D_{90} — менее 100, 100—119,9, 120—139,9, 140—159,9 и более 160 Гр — соответствовал росту безрецидивной выживаемости, определяемой по уровню ПСА и составившей 53, 82, 80, 95, 89% соответственно ($p=0,02$) за 4 года. Критичной оказалась доза 140 Гр: у пациентов, получивших менее 140 Гр, безрецидивная выживаемость составила 68%, а у получивших более 140 Гр — 92% ($p=0,02$). Аналогичным образом обрабатывали данные дозиметрии 719 пациентов L. Potters и соавт. [27]. Сравнение реальной D_{90} дозы с расчетной ($D_{90\%}$) выявило критичное значение дозы в области 90% от предписанной. Это значение было достоверно как для ^{125}I ($p=0,01$), так и для ^{103}Pd ($p=0,04$), для монобрахитерапии ($p=0,001$) и для сочетания с гормональной терапией ($p=0,001$). При комбинации брахитерапии с внешним облучением такой зависимости выявлено не было.

Второй задачей дозиметрии является оценка токсичности. K. Wallner и соавт. [28] проанализировали полученные с помощью КТ-дозиметрии, проведенной через 2—4 ч после имплантации, результаты лечения 45 пациентов брахитерапией с ^{125}I . Они сопоставили данные дозиметрии с процентом осложнений, затрагивающих мочевую систему и прямую кишку. У пациентов со стадией 0—1 по РТОГ в среднем 10 мм уретры получило нагрузку более 400 Гр (пре-TG43), а у пациентов со стадией 2—3 — 20 мм ($p=0,07$). На основании полученных результатов авторы заключили, что осложнения зависят как от полученной дозы, так и от длины облученной части уретры. Сходные результаты были получены в отношении поражения прямой кишки — I—II стадия наблюдалась при облучении 17 мм² стенки прямой кишки дозами более 100 Гр, а у пациентов с площадью облучения 11 мм² осложнений не наблюдалось.

Дистанционное облучение и брахитерапия

Комбинирование брахитерапии с дистанционным облучением широко используется для лечения пациентов с высоким риском рецидива. Некоторые исследователи даже настаивали на том, что все пациенты, получающие брахитерапию, должны проходить курс дистанционной лучевой терапии. Тем не менее имеющиеся данные литературы не позволяют прийти к однозначному выводу (табл. 2). J. Blasko и соавт. [29] сравнивали группы пациентов, прошедших брахитерапию и брахитерапию в сочетании с дистанционным облучением, и зафиксировали 8-летнюю безрецидивную выживаемость, составившую 88% при монотерапии, и 79% при комбинированной. Более того, когда исследователи разделили пациентов на три основные группы риска, ни в одной из групп не было выявлено различий по числу исходов в зависимости от применяемого метода лечения. H. Ragde и соавт. [2] провели исследование для обоснования назначения комбинированной терапии всем пациентам и получили 12-лет-

нюю биохимическую безрецидивную выживаемость в 79% после комбинированного лечения и в 66% после монобрахитерапии. Хотя в данном исследовании не проводился многофакторный анализ, его результаты свидетельствуют, что в группе комбинированной терапии пациенты имели больший риск рецидивирования, чем в группе, прошедшей брахитерапию. Этот неожиданный результат может объясняться тем, что в группе монотерапии не был достигнут желаемый уровень облучения. L. Potters и соавт. [27] опубликовали результаты сравнения монотерапии и комбинированной терапии и показали, что при включении в мультивариантный анализ D_{90} дозы комбинация с внешним облучением не давала значимого преимущества (табл. 3). Возможно, качество импланта гораздо важнее для результата терапии, чем назначение комбинированной терапии, даже у пациентов из группы риска.

Гормональная терапия и брахитерапия

Существуют противоречивые мнения по поводу необходимости сочетания брахитерапии с гормональной терапией. Обычно такая терапия проводится с целью уменьшения объема предстательной железы — примерно на 34% за 3—4 мес. В нескольких исследованиях приводятся данные по использованию агониста ЛГРГ перед проведением имплантации. R. Whittington и соавт. [30] показали, что при проведении антиандрогенной терапии предстательная железа уменьшается в среднем на 33% за 3—6 мес. Другие исследователи указывают на 35% уменьшение объема [13]. У пациентов с объемом железы более 40 см³ уменьшение значимо больше, чем у пациентов с меньшим объемом (41 против 29%). Объем уменьшается более значительно при использовании комплексной гормональной терапии, чем при назначении только ЛГРГ. Уменьшение объема железы необходимо по нескольким причинам. Чем меньше предстательная железа, тем меньше вероятность интерференции с костями таза.

Избежать трудностей с интерференцией помогают и другие технические приемы. N. Stone и соавт. [31] отмечают, что 98,5% пациентов с объемом предстательной железы более 50 см³ получили запланированную дозу облучения при использовании техники интраоперационного планирования. Тем не менее, как уже было сказано выше, у пациентов с объемом железы более 35 см³ чаще наблюдаются осложнения II стадии со стороны мочевой системы, и в настоящее время неизвестно, приводит ли предвари-

Таблица 3. Сравнение частот (в %) биохимически подтвержденного безрецидивного течения при делении пациентов на группы в зависимости от типа терапии и данных послеимплантационной дозиметрии

Лечение	Ragde, 10 лет	Blasko, 5 лет	Potters, 5 лет	
			D90 < 90%	D90 > 90%
Монотерапия	60	88	72,1	96,4
Комбинированная терапия	76	79	85,6	83,9

тельное уменьшение размеров предстательной железы к снижению числа осложнений.

Потенциальное преимущество использования антиандрогенного лечения вытекает из рандомизированных исследований РТОГ, в соответствии с которыми сочетание такой терапии с внешним облучением повышало выживаемость пациентов с местно-распространенным раком или с метастазами. Контролируемые клинические исследования РТОГ и Европейской организации по изучению и лечению рака (ЕОИЛР) показали более высокую выживаемость пациентов, леченных комбинацией лучевой и гормональной терапии, при наличии у них крупных местно-распространенных опухолей. По всей видимости, только пациенты с индексом Глисона 8–10 положительно реагируют на добавление гормональной терапии. Однако в случае локального заболевания при использовании 3D радиотерапии или радиотерапии с изменяемой интенсивностью с дозами, превышающими 72 Гр, преимуществ от введения гормональной терапии выявить не удалось [31].

Возможные преимущества гормональной терапии необходимо сопоставлять с ее токсичностью. Многие пациенты страдают от импотенции, слабости, приливов, набухания и чувствительности груди и снижения либидо. Реже встречаются анемия, мышечная слабость и остеопороз. Эти проявления могут беспокоить длительное время даже после окончания гормональной терапии, так как уровень тестостерона возвращается к норме через 8–14 мес после трехмесячного лечения или даже позднее, если лечение занимает более длительный срок [31]. Некоторых из побочных эффектов, возможно, удастся избежать при использовании новых методов гормональной терапии, включая изолированное применение антиандрогенов в высоких дозах или в комбинации с финастеридом.

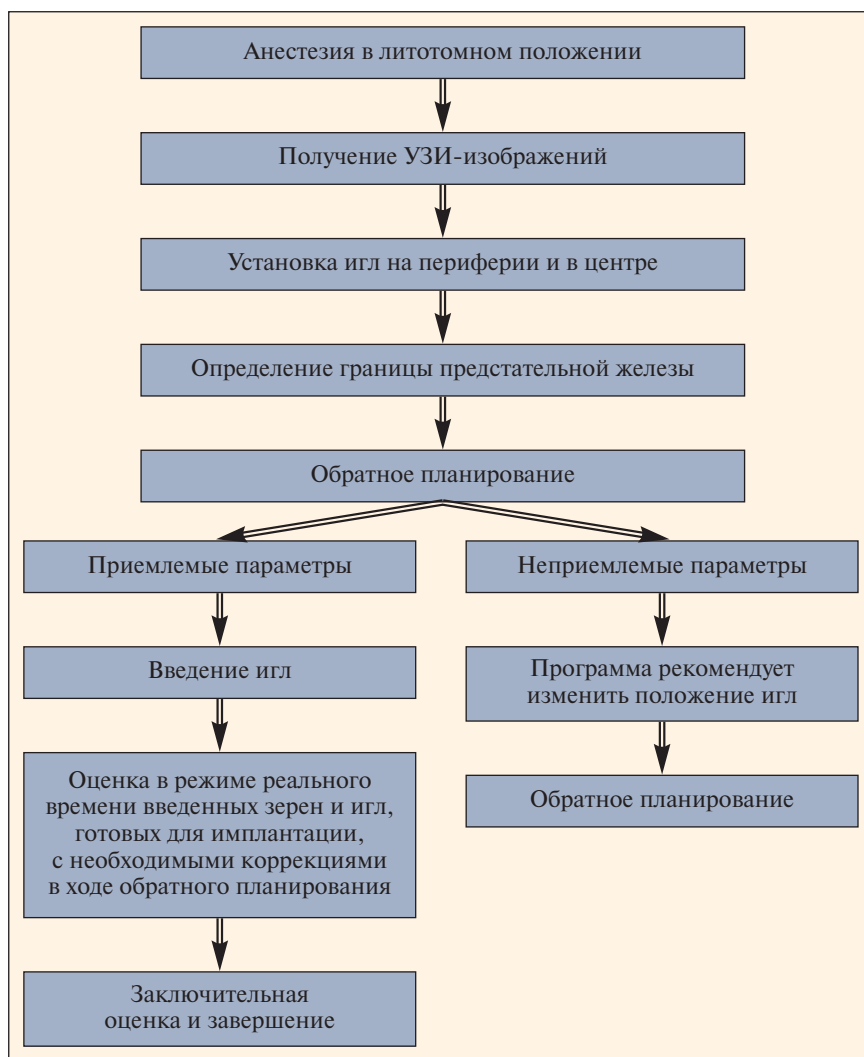
Перспективы

Брахитерапия РПЖ с использованием постоянных источников является эффективным методом лечения при локальном раке. Данные об эффективности дополнительного назначения внешнего облучения и гормональной те-

рапии пока противоречивы, и для однозначного решения этого вопроса потребуются проведение проспективных исследований. В настоящее время актуальными являются рекомендации АОБ по применению брахитерапии для лечения РПЖ [32].

Основной целью всех программ брахитерапии РПЖ является установка всем пациентам эффективного импланта. Тем не менее информирование врачей остается недостаточным, и некоторые центры до сих пор не используют признанные методы оценки эффективности имплантов. С появлением систем обратного планирования, используемых при радиотерапии с изменяемой интенсивностью, актуальной становится разработка специализированных программ, помогающих врачу интраоперационно уточнить необходимую дозу и расположение импланта для обеспечения достаточного облучения предстательной железы и окружающих тканей.

Процесс интраоперационного планирования, интерактивный расчет и оценка дозы облучения до сих пор остаются несовершенными и требуют разработки специальных технологий. В итоге интерактивность систем должна обеспечивать корректировку и уточнение дозы непосредственно в ходе имплантации. В 2006 г. из доступных на рынке систем максимально полно удовлетворяли этим



Алгоритм динамического планирования имплантации с использованием методик обратного планирования

требованиям следующие: Interplant System, PIPER, SPOT, Strata и VarySeed. Среди систем, разработанных институтами, следует отметить программы таких центров, как MSKCM, Boston Brigham & Women's Hospital.

Успех брахитерапии полностью зависит от правильности облучения, поэтому все усилия направлены на разработку такого метода, который позволит разместить имплант наиболее эффективным способом. Система, разработанная в MSKCM, продемонстрировала равномерное облучение предстательной железы с использованием некоторых методик интерактивной дозиметрии. Проведенное в MSKCM сравнение трех систем показало, что наименьшего облучения уретры удавалось достигнуть при помощи интраоперационного компьютерного планирования по сравнению с предварительным КТ-планированием или интраоперационным ручным УЗИ-планированием. В конечном счете есть основания полагать, что новые разработки дозиметрии в реальном времени позволят не проводить дозиметрию по окончании манипуляций.

В настоящее время расчет дозы в реальном времени при проведении брахитерапии РПЖ невозможен из-за сложности визуализации отдельных зерен при ТРУЗИ. Однако такой подход удалось реализовать при брахитерапии РПЖ высокими дозами и, возможно, полученные разработки удастся использовать в случае брахитерапии с постоянными источниками (см. схему).

АОБ выделило следующие шаги к усовершенствованию брахитерапии: использование автоматических систем с большим количеством зерен, автоматическим их подсчетом и улучшенным форматом их извлечения; улучшение доставки таких имплантов, как RapidStrand; применение моторизованного устройства для автоматического вве-

дения иглы на предварительно определенную глубину для упрощения процедуры с использованием оптических датчиков, позволяющих уточнять положение иглы; придание поверхности зерен шероховатой структуры для возможного улучшения ее экзогенности.

Заключение

УЗИ-контролируемое чреспромежностное внутритканевое облучение предстательной железы с использованием постоянных источников является признанным методом лечения локализованного РПЖ. Этот метод лечения сопоставим по уровню ПСА и выживаемости с дистанционной радиотерапией и радикальной простатэктомией. Положительные результаты длительного наблюдения и приемлемые показатели токсичности делают этот метод удачным вариантом терапии больных локализованным РПЖ.

В настоящее время лучшими рекомендациями по проведению брахитерапии считаются стандарты, сформулированные АОБ. До появления результатов проспективных исследований рекомендации АОБ касательно использования брахитерапии в отдельности или в комбинации с дистанционной лучевой терапией или с гормональной терапией могут считаться оптимальными. В настоящее время развиваются компьютерные системы расчета параметров имплантации в режиме реального времени, непосредственно в операционной с использованием трехмерной ультразвуковой, объединения данных КТ/МРТ/УЗИ, что безусловно усовершенствует существующие методики размещения имплантов. Медицинские центры, проводящие КТ-дозиметрию после имплантации, в состоянии обеспечить правильное дозирование облучения и получать удовлетворительные результаты лечения.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3 прил 1).
2. Ragde H., Korb L.J., Elgamal A.A. et al. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. Cancer 2000;89:135—41.
3. Fuks Z., Leibel S.A., Wallner K.E. et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125I implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:537—47.
4. Brandeis J.M., Litwin M.S., Burnison C.M. et al. Quality of life outcomes after brachytherapy for early stage prostate cancer. J Urol 2000;163:851—7.
5. Holm H.H. The history of interstitial brachytherapy of prostatic cancer. Semin Surg Oncol 1997;13:431—7.
6. Wallner K., Chiu-Tsao S.T., Roy J. et al. tomography-planned transperineal 125Iodine prostate implants. J Urol 1991;146:90—5.
7. Nag S., Bice W., DeWyngaert K. et al. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:221—30.
8. Blasko J.C., Ragde H., Grimm P.D. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. Scand J Urol Nephrol 1991;137(Suppl):113—8.
9. Stone N.N., Stock R.G. Prostate brachytherapy in patients with prostate volumes ≤ 50 cm³: dosimetric analysis of implant quality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:1199—204.
10. Crook J., McLean M., Catton C. et al. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:453—60.
11. Cha C.M., Potters L., Ashley R. et al. prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:391—5.
12. Lee L.N., Stock R.G., Stone N.N. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:444—52.
13. Dubois D.F., Prestidge B.R., Hotchkiss L.A. et al. Intraobserver and interobserver variability of MR imaging- and CT-derived prostate volumes after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. Radiology 1998;207:785—9.
14. Han B.H., Demel K.C., Wallner K. et al. Patient reported complications after prostate brachytherapy. J Urol 2001;166:953—7.
15. Desai J., Stock R.G., Stone N.N. et al. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. Radiat Oncol Investig 1998;6:135—41.
16. Terk M.D., Stock R.G., Stone N.N. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following

radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998; 160:1379–82.

17. Crook J., McLean M., Catton C. et al. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:453–60.

18. Merrick G.S., Butler W.M., Dorsey A.T. et al. Rectal function following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:667–74.

19. Gelblum D.Y., Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:119–24.

20. Snyder K.M., Stock R.G., Hong S.M. et al. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:335–41.

21. Zelefsky M.J., Cowen D., Fuks Z. et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999;85:2460–8.

22. Merrick G.S., Wallner K., Butler W.M.

et al. A comparison of radiation dose to the bulb of the penis in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:597–604.

23. Stock R.G., Kao J., Stone N.N. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *J Urol* 2001;165:436–9.

24. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035–41.

25. Kattan M.W., Potters L., Blasko J.C. et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58:393–9.

26. Stock R.G., Stone N.N., Tabert A. et al. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:101–8.

27. Potters L., Cao Y., Calugaru E. et al. A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent

prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:605–14.

28. Wallner K., Roy J., Harrison L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:465–71.

29. Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvestre J.E. et al. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;57:273–8.

30. Whittington R., Broderick G.A., Arger P. et al. The effect of androgen deprivation on the early changes in prostate volume following transperineal ultrasound guided interstitial therapy for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1107–10.

31. Stone N.N., Stock R.G. Neoadjuvant hormonal therapy improves the outcomes of patients undergoing radioactive seed implantation for localized prostate cancer. *Mol Urol* 1999;3:239–44.

32. Nag S. Brachytherapy for prostate cancer: summary of American Brachytherapy Society recommendations. *Semin Urol Oncol* 2000;18:133–6.

Билатеральная нефробластома у детей

М.В. Швецова, Т.А. Шароев

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

Общие сведения

Нефробластома (НБ), или опухоль Вилмса (ОВ), представляет собой частую солидную опухоль детского возраста. Удельный вес НБ составляет 6–7% по отношению ко всем злокачественным опухолям детского возраста [1]. Значительно реже у детей наблюдается двустороннее поражение почек НБ. По данным разных авторов, билатеральная нефробластома (БНБ) регистрируется в 4–10% случаев всех злокачественных опухолей почек у детей [2–5]. Синхронное поражение почек наблюдается в 5–7% случаев, метакронное — в 2–3% [5, 6].

Ввиду того что БНБ является редким заболеванием, о чем свидетельствуют данные мировой литературы, каждое новое сообщение о больных БНБ представляет важный научный и практический интерес.

С. Kullendorff и соавт. [7] провели ретроспективный анализ наблюдений за 153 детьми, больными НБ, лечившимися в Швеции в 1982–1990 гг. БНБ была зарегистрирована у 11 пациентов. D. Misra и соавт. [8] за 11-летний период наблюдали 101 больного НБ, среди которых у 7 пациентов было обнаружено билатеральное поражение почек. С. Соорег и соавт. [9] за 15-летний период (с 1982 по 1997 г.) наблюдали 23 больных БН, находившихся на обследовании и лечении в детском госпитале Филадельфии (США). К. Gow и J. Murphy [10] приводят сведения о 67 больных НБ. У 6 детей были диагностированы билатеральные опу-

холи. R. Kubiak и соавт. [11] сообщают о 23 больных БНБ, находившихся на лечении в период с 1973 по 2002 г.

Мнения о половой принадлежности больных БНБ противоречивы. Так, К.У. Ашкрафт и Т.М. Холдер [12] сообщают, что среди больных БНБ преобладают девочки (2:1). А. Nawaz с соавт. [6] лечили 7 пациентов с БНБ; из них мальчиков было 5.

Небольшое число наблюдений, которыми располагают авторы, не позволяет сделать вывод о преобладании того или иного пола у больных БНБ.

В литературе имеются сведения о том, что билатеральное поражение почек диагностируется чаще у детей более раннего возраста. Так, G. Tomlinson и соавт. [13] сообщают, что БНБ поражает пациентов младшего возраста, в отличие от молатеральной НБ. Средний возраст восьми больных БНБ, которых наблюдали авторы, составил 1,1 года, тогда как средний возраст 38 больных молатеральной НБ — 3,5 года. E. Perlman и соавт. [14] сообщают, что средний возраст больных БНБ составляет 16 мес. Л.А. Дурнов [15] приводит данные о том, что среди 31 пациента с диагностированной БНБ 6 (10,7%) детей были в возрасте до 1 года.

Если вопрос о синхронных БНБ не является в принципе предметом обсуждения, то метакронные опухоли почек — предмет дискуссии специалистов-онкологов. Какие НБ можно отнести к метакронным, а когда следует гово-

речь о метастазах монолатеральной НБ в контралатеральный орган? Некоторые авторы в своих публикациях, говоря о БНБ, имеют в виду только синхронные опухоли, не касаясь проблемы метакронных НБ.

Так, А. Nawaz и соавт. [6], сообщая собственные данные о БНБ у детей, подчеркивают, что 5% обнаруженных БНБ являлись синхронными опухолями.

М. Mambie Melendez и соавт. [5] приводят сведения о том, что метакронные НБ составляют 2—3% от всех опухолей этого вида. Большинство (96,2%) метакронных НБ появляются в течение первых 5 лет с момента развития первичной опухоли. Метакронная опухоль, по мнению авторов, является лечебным признаком. Приводится наблюдение 11-летней девочки с левосторонней гемигипертрофией. Заболевание повторилось спустя 7 лет от первичного диагноза. Пациентка получила курсы предоперационной химиотерапии, затем опухоль была удалена. Из-за развития послеоперационных осложнений была выполнена нефрэктомия единственной почки, после чего развилась хроническая почечная недостаточность, потребовавшая гемодиализа. Авторы подчеркивают, что выявление метакронной ОВ в течение 5 лет после первичной опухоли — редкое явление.

Морфология и генетика

НБ происходит из развивающихся тканей почек, метанефрогенетического ростка [16]. ОВ развивается из метанефрогенной мезодермы, в ней всегда обнаруживаются клетки двух типов — эпителиальные и соединительнотканые [15, 17].

Н.Н. Васильева [18] считает, что для установления диагноза НБ необходимо наличие двух компонентов. Эпителиальный компонент представлен мезонефральной бластемой с формированием канальцевых, клубочковых и кистозных структур различной степени дифференцировки. Мезенхимальный компонент состоит из соединительной ткани (клетки, волокнистая субстанция) с участками миксоматоза, гладких, поперечнополосатых мышечных клеток, хряща, кости, ангиоматозных структур, нейрогенной ткани.

Ю.Н. Соловьев [19] характеризует классическую ОВ как трехфазную в тканевом отношении, представленную бластемными, эпителиальными и стромальными структурами как недифференцированными, так и дифференцированными. Иногда ОВ имеет бифазную или даже монофазную структуру. Считается, что у пациентов с монофазным строением ОВ прогноз болезни лучше. ОВ чаще возникает из периферических отделов кортикального слоя почки, растет как внутрь органа, так и наружу. Ткань опухоли резко отграничена от нормальной ткани органа, сдавливает нормальную паренхиму почки. В 10—15% случаев опухоль возникает в междольковой ткани почки и выступает в просвет лоханки, приобретая иногда ботриоидный вид. Этот вариант наблюдается у более маленьких детей и может сочетаться с аниридией. Примерно 25% этих опухолей состоят из многих узлов и расположены только в одной почке, а около 5% являются билатеральными опухолями.

Одной из особенностей опухолей детского возраста является то, что они нередко сочетаются с пороками развития и могут возникать на фоне этих пороков [1]. Это в полной мере относится к БНБ.

Некоторые неопухольевые процессы могут напоминать 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 неопухольевым (их еще называют опухолеподобными) процессам относят персистирующую почечную бластему, массивную почечную бластему, почечный дисгенез, сосудистые пороки развития, кисты, гиперплазии канальцев, ксантогранулематозный пиелонефрит, малакоплакию и др. [20].

Часто в клинической практике среди опухолеподобных процессов, симулирующих НБ, педиатры-онкологи встречаются с «массивной почечной бластемой», известной также под названием «нефробластоматоз» («гиперпластическая почечная бластема»). При этом может развиваться патологическая дифференцировка метанефрогенной бластемы в различных вариациях: процесс может затрагивать только небольшую группу клеток, и тогда в нормальной почке доношенного новорожденного или ребенка первых лет жизни видны участки недифференцированной метанефрогенной бластемы с дифференцировкой нефронов [17]; если в процесс вовлекается большая часть почки, то наблюдается состояние, которое Nowa и Holman назвали нефробластоматозом [15].

Нефробластоматоз раньше причисляли к ОВ. Под этим названием описывается двустороннее увеличение почек. Макроскопически почки характеризуются более нежной дольчатостью, чем у зародыша; на поверхности разреза видны участки, которые микроскопически имели структуру нефрогенной бластемы. При гистологическом исследовании в почках обнаруживают многочисленные участки недоразвитой почечной ткани, которая имеет тенденцию к дифференциации. Среди недоразвитых клубочков и канальцев наблюдается пролиферация веретенообразных и круглых клеток умеренной величины. В других случаях при нефробластоматозе участки пиелонефритических изменений чередуются с очагами метанефральной гамартомы и нефробластоматоза.

С. Garcia Penalver и соавт. [21] определяют нефробластоматоз как сложное патологическое состояние, при котором обнаруживаются персистирующие нефрогенные элементы после выхода из нефрогенеза (36-я неделя гестации), что сохраняет объем (функциональную активность) для развития нефробластомы. Эта злокачественная трансформация необязательна и исключительна (< 1%), поэтому заболевание имеет хороший прогноз. Нефрогенные остатки (нефробластоматоз) часто ассоциируются с синдромом Беквита — Видемана, гемигипертрофией и аниридией, в этих случаях велик риск развития ОВ. Следовательно, эти дети долж-

ны наблюдаться на протяжении всего детства очень тщательно. Алгоритма диагностики и терапии нет. Немногие опубликованные рекомендации носят спорный характер. Авторы располагают двумя собственными наблюдениями пациентов (одного — с монолатеральным, другого — с билатеральным нефробластоматозом), которые нуждались в хирургическом лечении после того, как не ответили на химиотерапию.

Е. Perlman и соавт. [14] сообщают о 52 больных гиперпластическим перилобулярным нефробластоматозом. Исследование представляет собой изучение развития болезни, сложностей выявления и длительного лечения пациентов с данным заболеванием. У 49 пациентов выявлено двустороннее поражение почек. Из 33 пациентов, которые первоначально прошли диагностическую биопсию и вспомогательную химиотерапию, у 18 (55%) развилась опухоль Вилмса в течение 35 мес после выявления заболевания. 2/3 опухолей были анапластическими. Авторы делают заключение, что гиперпластический перилобулярный нефробластоматоз является самоограничивающимся предопухолевым пролиферативным процессом, характеризующимся высоким уровнем риска развития нефробластомы.

Этого же мнения придерживаются и Р. Gunther и соавт. [22], считающие, что нефробластоматоз — это заболевание детского возраста, которое может подвергнуться злокачественной трансформации в НБ.

К. Gow и соавт. [10] рассмотрели цитогенетические аномалии, встречающиеся при опухоли Вилмса. Была проанализирована связь с гистопатологией опухоли, стадией и результатами лечения. С 1984 по 1997 г. наблюдали 67 больных ОВ. Тканевые культуры были получены в 63 случаях (94%). Дети обследовались согласно NWTs. У 61 ребенка диагностирована унилатеральная НБ (у 54 — уницентрическая, у 7 — мультицентрическая). У 6 детей выявлена билатеральная НБ (у двух — мультицентрическая). В 5 случаях была выявлена опухолевая анаплазия, остальные 62 — опухоли различной благоприятной гистологии. У 20 пациентов диагностирована I стадия, у 17 больных — II стадия, у 20 детей — III стадия и у 4 — IV стадия заболевания. Билатеральное поражение почек было диагностировано у 6 детей — V стадия, 48 (72%) больных НБ были с аномальным кариотипом. Хромосомные добавки встречались чаще, чем выпадения, так как преобладала гиперплоидия (30 случаев) в сравнении с гипоплоидией (4 наблюдения). Анаплоидия является следствием добавок в хромосомах 6, 7, 8, 12, 13 и 18. Не было связи между определенными хромосомными аномалиями, стадией опухоли, гистологическим вариантом. Исключением были только анапластические опухоли, которые ассоциировались с плохим прогнозом и различными вариациями хромосомных изменений, включая гиперплоидию, гипоплоидию, структурные перегруппировки. В трех опухолях обнаружили тетраплоидию, гипоплоидию, диплоидию с t(1p11q) кариотипом. Эти случаи закончились летальным исходом. Нормальный кариотип наблюдался у более молодых пациентов. Авторы подчеркивают, что ОВ часто сочетается с различными хромосомными ано-

малиями, особенно они характерны для анапластического варианта ОВ, реже всего встречаются у детей младшего возраста. Частично наблюдаются анапластические опухоли, с большей вероятностью — в более молодом возрасте. Хромосомные добавки встречаются всегда чаще, чем хромосомные выпадения и трисомии хромосом 12, 8 и 6.

Е. Peres и соавт. [23] провели цитогенетический анализ 16 случаев ОВ с аномальным кариотипом: 15 случаев монолатеральной и 1 случай БНБ. В трех случаях опухоли имели неблагоприятную гистологическую структуру (анапластические изменения), в четырех отмечался благоприятный гистологический вариант. Из 17 опухолей с патологическими аберрациями 9 (53%) были гиперплоидными, 7 (41%) — с псевдоплоидным кариотипом, 1 (6%) — гипоплоидная. Наиболее общие количественные аберрации обнаруживались в хромосомах 12, 8, 6 и части хромосом 16. Структурные же изменения встречались в хромосомах 1, 7, 14 и 17. Самая частая структурная аберрация — выпадение 1p22. Транслокация 7p встретилась в двух опухолях, две другие имели частичную делецию 14q.

D. Perotti и соавт. [24] считают, что ген *WT1* отвечает за два различных состояния, характеризующихся мочеполювыми аномалиями и склонностью к появлению ОВ: синдром WAGR и синдром Дениса — Драша. Хотя и редко, но мутации гена *WT1* наблюдались и у больных ОВ без врожденных заболеваний. Вследствие высокой вероятности положительного исхода, которой характеризуется данное заболевание, этих больных необходимо выявлять и консультировать, поскольку они могут передавать генетическую предрасположенность к раку потомкам. В последнее время двусторонний характер и раннее проявление заболевания относили к факторам риска в отношении наличия генетических мутаций *WT1*. Авторы обследовали на предмет мутации гена *WT1* 20 больных ОВ, у которых не наблюдалось генетических аномалий и заболевания которых были выявлены до возраста 2 лет и/или носили двусторонний характер. Анализ ДНК блоком-методом выявил гомозиготный ген либо внутригенную делецию на уровне опухоли в трех случаях. Однако ни одно изменение не было обнаружено на уровне гамет. Кроме того, выявлены мутации в кодирующих экзонах и фланкирующих последовательностях в оставшихся 17 случаях. Эти результаты предполагают, что ранний возраст обнаружения и двусторонний характер сами по себе не являются надежными показателями, свидетельствующими об изменениях гена *WT1* на уровне гамет у больных ОВ без сопутствующих аномалий.

Наряду с типичными для БНБ генетическими синдромами (гемигипертрофия, Беквита — Видемана, Дениса — Драша и WAGR), у больных могут регистрироваться редкие синдромы, сопровождающие двустороннюю ОВ.

J. Hu и соавт. [25] приводят наблюдение девочки, у которой вскоре после рождения выявлен синдром Shprintzen — Goldbery, с макросомией, длинными пальцами кистей и стоп, краниостенозом и БНБ, обнаруженной в возрасте 4 лет. Цитогенетический анализ периферической крови выявил новый ген-маркер хромосомы. Этот

стабильный ген-маркер хромосомы присутствовал в 19 из 20 лимфоцитах, так же как и в клетках 40 изученных опухолей. Классические молекулярные и цитогенетические изучения выявили, что ген-маркер происходит из инвертированной удвоенной хромосомы 15q23.5 и содержит нецентромеры. Присутствие этого гена-маркера хромосомы у нашего пациента — результат тетрасомии 15 q23.5. Обсуждается связь между ее генотипом и фенотипом в генах *IGFIR* и *FES*, картированных в анеусомических сегментах.

R. Druet и соавт. [26] сообщают о ребенке с гипоплазией верхней челюсти, экзофтальмом, кератодермией подошвы и ладоней, дистрофией ногтей, пигментными поражениями кожи рук и ног и БНБ. Девочка рождена с двусторонним анкилоблефароном. Мать и бабушка (со стороны матери) имели первичные эктодермальные дефекты. При исследовании биоптатов кожи пациентки и ее матери иммуногистохимическим методом выявлены клетки, экспрессирующие p63. Кариотип пациентки и ее матери и изучение методом FISH лимфоцитов и опухолевых клеток ребенка демонстрировали мозаицизм и 11p15,5 делецию. Эти изменения отражают связь между семейным анкилоблефароном, эктодермальными дефектами и заячьей губой, а также семейной ретикулярной пигментацией кожи. В последующем у таких пациентов развивается ОВ.

Стадирование

Для выработки стратегии и тактики противоопухолевой терапии необходимо правильно оценить степень распространенности опухолевого процесса, определить взаимоотношения между первичной опухолью и окружающими органами и тканями, наличие регионарных и отдаленных метастазов. Речь идет об адекватном стадировании заболевания. При моностеральной НБ в настоящее время предложены и используются различные клинические и патогистологические классификации. Практически во всех существующих классификациях БНБ относят к IV или V стадиям заболевания.

В международной классификации по системе TNM/pTNM (1987; 4-е издание, пересмотр 1992 г., с TNM добавлениями 1993 г.) и рекомендациях Международного союза онкопедиатров (SIOP), одобренных Международным противораковым союзом и национальным Комитетом TNM, включая Американский противораковый союз (AJCC), БНБ определяются категорией T как T4, а в группировке по стадиям отнесены к клинической стадии IVb.

В классификации Национального комитета по изучению нефробластомы (NWTs) БНБ отнесены к V стадии болезни [27].

Следует сказать, что для выбора тактики лечения, в особенности хирургического, чрезвычайно важна детализация объема поражения почек.

В 1979 г. сотрудниками отделения детской онкологии ВОИЦ АМН СССР была предложена рабочая классификация различных вариантов БНБ, отнесенной к V стадии, учитывающая различную степень поражения каждой почки:

Va — поражение одного из полюсов обеих почек;

Vб — поражение одной почки с вовлечением (тотальным или субтотальным) в опухолевый процесс ворот и одного из полюсов второй почки;

Vв — поражение обеих почек с вовлечением (тотальным или субтотальным) в процесс ворот [28].

Предложенная рабочая схема не потеряла своей актуальности и сегодня.

К сожалению, в настоящее время нет единого представления о стадировании не только БНБ, но и большинства опухолей детского возраста. Между тем адекватное определение распространенности опухолевого процесса позволяет решить вопросы выбора стратегии и тактики противоопухолевого лечения. Кроме того, единое представление о стадиях болезни дает возможность врачам, работающим в разных клиниках и странах, объективно сравнивать результаты терапии больных. В этой связи представляет интерес публикация С. Kullendorff и соавт. [7], посвященная национальной переоценке стадирования ОВ.

Ретроспективный анализ наблюдений 153 больных с ОВ, лечившихся в Швеции в период 1982—1990 гг., показал, что из 122 больных у 58 опухоль была отнесена к I стадии, у 17 — к II, у 21 — к III, у 15 — к IV и у 11 — к V стадии. После переоценки гистологических данных в I стадии были 55 опухолей, II — 19, III — 22, IV — 15 и в V — 11. Стадия опухоли оказалась завышенной или заниженной у 12 больных. Чаще всего неправильно оценивалась I стадия. У 16 больных гистология опухоли была прогностически неблагоприятной, но это не повлияло на стадию. Основной причиной неправильной оценки стадии послужила предоперационная биопсия толстой иглой. При этом капсула почки после пункции уже не была интактной [7].

Диагностика

Диагностика БНБ должна быть комплексной и включать помимо рутинных исследований все современные методы визуализирующей диагностики.

A. Naubek и E. Lundorf [29] при обследовании больных с подозрением на злокачественное поражение почек проводили внутривенную урографию, эхографию, аспирационную биопсию. Компьютерная томография (КТ) применялась только в тех случаях, когда возникали трудности в постановке диагноза после проведенных исследований.

С.А. Шарудилов и соавт. [30] проанализировали результаты обследования 77 больных НБ, находившихся на лечении в НИИ онкологии. Во всех случаях диагноз был верифицирован гистологически. Характерным для ОВ оказалось наличие солидного образования в почке, имеющего в основном гипеохогенную структуру (96,1%). У 32 (41,6%) больных в опухоли имелись анэхогенные, а у 3 (3,9%) — гиперэхогенные участки. Форма новообразования была правильной в 89,6% случаев, с четкими контурами (72,7%). При размерах первичного очага от 2 до 15 см эхография (ЭГ) во всех случаях позволила диагностировать поражение почки. В четырех случаях при размерах образования более 15 см определить место возникновения опухоли не представлялось возможным и потребовалось прове-

дение компьютерной томографии (КТ). Внутривенная урография выполнена 59 (76,7%) больным. Сравнительный анализ показал, что диагностические возможности ЭГ достоверно выше ($p < 0,001$). 22 детям произведена прицельная тонкоигольная пункционная биопсия под контролем ЭГ. Данное исследование особенно показано при опухолях менее 5 см и превышающих 15 см в диаметре, имеющих большое количество участков распада. По результатам ЭГ в 56 (72,7%) наблюдениях отмечался хороший и удовлетворительный эффект от проводимой терапии. В 21 (27,3%) случае при эхографическом заключении о неудовлетворительном эффекте лечения проводилась коррекция терапии. ЭГ рекомендована в качестве первого и основного метода диагностики и наблюдения при НБ у детей.

Анализ методов диагностики позволяет некоторым авторам считать ЭГ оптимальным методом скрининга, КТ — средством уточняющей диагностики. Назначение ангиографии (АГ) показано для оценки операбельности опухоли. Однако в случаях выполнения органосохраняющего лечения АГ отводится особая роль, которую трудно переоценить. Планирование органосохраняющей операции без проведения АГ (общей абдоминальной аортографии, селективной АГ почек) невозможно.

Диагностическая АГ сохраняет свои позиции в уточнении особенностей васкуляризации и анатомии кровоснабжающих сосудов, что имеет большое значение при планировании операции [31].

Все большее значение сегодня приобретает метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), который отличают высокая информативность и отсутствие лучевой нагрузки для пациента.

Современные возможности МРТ позволяют визуализировать объемные образования диаметром до 1 см. Применение контрастных средств и дополнительных методов, в частности подавления сигнала от жировой ткани, позволяет выявлять новообразования диаметром менее 1 см и способствует более отчетливой дифференциации почечных и околопочечных структур. МРТ более точна по сравнению с рентгеновской КТ в распознавании злокачественных и доброкачественных опухолей [32].

МРТ играет уникальную роль в диагностике новообразований брюшной полости у детей, считает F. Hoffer [33]. Данное исследование может конкурировать с позитронно-эмиссионной томографией. МРТ дает возможность определить резектабельность опухолей печени с использованием MRI и MRA; оценить распространенность нейробластомы в костном мозге, лимфатических узлах, печени, позвоночном канале; чувствительность двусторонней ОБ и нефробластоматоза (ответ на лечение); выявить тазовые опухоли с сагиттальными срезами и опухоли брюшной полости при контрастировании.

По мнению M. Molino и V. Novara [34], в диагностике и определении стадии ОБ основную роль играют сегодня визуализирующие методы исследования. В предварительной фазе диагностики следует начинать с ЭГ живота; при подо-

зрении на ОБ следующим шагом должны быть рентгенография грудной клетки и КТ живота и грудной клетки, что в 90% случаев дает точный диагноз. При сомнении в происхождении опухоли или ее распространенности и отношении к соседним органам может помочь МРТ или венокавография. В послеоперационном наблюдении за больными для своевременного выявления рецидива или метастазов рекомендуются контрольная КТ ложа опухоли, противоположной почки, печени и рентгенография органов грудной клетки через 6 нед, 3 мес и далее каждые 6 мес первые 2 года.

D. Scott и соавт. [35] обследовали 23 ребенка с абдоминальными опухолями: у 9 диагностирована ОБ, у 12 — нейробластома, у 1 — мезобластическая нефрома и у 1 — ксантогранулематозный пиелонефрит. Всем пациентам выполнили обзорную рентгенографию и ультразвуковое исследование живота, а больным ОБ также и КТ, а двум из них — МРТ. Выделительную урографию не применяли. В большинстве случаев диагноз был уже ясен на основании данных ЭГ и рентгенографии грудной клетки. По мнению авторов, КТ лучше демонстрирует смещение соседних органов и крупных сосудов и их вовлечение в опухолевый процесс. Следует помнить, что у детей до 1 года картину, идентичную НБ, может дать и мезобластическая нефрома.

Методами, позволяющими с высокой точностью определить функциональное состояние мочевыделительной системы в различные сроки и на разных этапах лечебного процесса, являются радионуклидные исследования. Они чувствительны при выявлении специфических признаков воспалительных явлений и сосудистых аномалий мочевыделительной системы, в том числе и спаечного процесса после лучевой терапии и/или оперативных вмешательств, особенно в малом тазу. Функциональные радионуклидные методики позволяют оценить характер и силу влияния этих факторов на интра- и постренальную уродинамику, осуществлять количественный контроль за последующими более долговременными переменами в почечной паренхиме [36].

В настоящее время нет единого мнения о необходимости выполнения дооперационного морфологического анализа. В НИИ ДОГ провели исследование у больных БНБ для подтверждения морфологического диагноза. До начала специального лечения детям выполнялась аспирационная пункция тонкой иглой с последующим исследованием полученного материала. Исследование проводили под контролем ультразвукового и компьютерного томографа. На основании полученных результатов противопоставлениями к аспирационной пункции являются: опухоли небольших размеров, расположенные на переднемедиальной поверхности почки, когда высока опасность повреждения стенки сосудов почки; возможность повреждения расположенных соседних полых и паренхиматозных органов; преимущественно кистозный тип строения опухоли. Цитологический анализ материала является высокоинформативным методом диагностики и позволяет в большинстве случаев сформулировать правильный морфологический диагноз НБ до начала специального лечения [2].

С.А. Шарудилов и соавт. [37] обследовали 130 больных в возрасте 6 мес — 11 лет в течение 1985—1994 гг. с помощью диагностической пункции тонкой иглой. Результаты исследования показали, что в распознавании опухолей забрюшинного пространства существенная роль может принадлежать контролю пункции с помощью ЭГ. Это обусловлено затруднениями при цитологическом исследовании аспирата, полученного обычным способом, в связи с наличием участков некроза опухолей, в частности опухолей почек.

Лечение

В настоящее время в педиатрической онкологии не существует единого представления о лечении БНБ. Одна из основных причин — небольшое число наблюдений у авторов в связи с редкостью данного заболевания. Существуют различные подходы к хирургическому лечению БНБ, в частности этапности выполнения операций. Дискутируются вопросы нео- и адьювантной химиотерапии, не определена роль лучевой терапии в лечении билатеральной ОВ.

В.И. Ковалев и соавт. [38] при БНБ у детей рекомендуют: разделить оперативное вмешательство на два этапа; проводить послеоперационную полихимиотерапию. На первом этапе люмбалным доступом производится резекция почки с опухолью, на втором выполняется трансперитонеальная уретеронефрэктомия.

При проведении хирургического вмешательства у больных НБ и, в особенности, БНБ, Т.А. Шароев и Л.А. Дурнов [2] рекомендуют исключительно трансперитонеальный доступ, отдавая предпочтение срединной лапаротомии. Преимуществом трансперитонеального доступа является возможность тщательной операционной ревизии органов брюшной полости и забрюшинного пространства. При срединной лапаротомии хирург имеет возможность оценить состояние обеих почек.

М. Gruner и соавт. [39] сообщают о собственном опыте органосохраняющего хирургического лечения при НБ у детей. Из 83 больных ОВ десяти консервативное хирургическое вмешательство проводилось из-за опасности развития хронической почечной недостаточности. Из этого числа больных шести изначально был поставлен диагноз БНБ, у одного ребенка диагностировали нефробластоматоз, 1 пациент был прооперирован с неправильным диагнозом. При установлении диагноза БНБ авторы рекомендуют 2-этапное хирургическое лечение со срочным гистологическим (операционным) контролем. Хирургическое вмешательство сначала выполняется на менее пораженной почке. Возможность и объем второй операции будут зависеть от результатов проведенного обследования. В органосохраняющей хирургии локализация новообразования является более важным условием успешного выполнения операции, чем размер опухоли. Сохранение даже небольшого количества почечной ткани не является противопоказанием для выполнения консервативной операции. Противопоказаниями для органосохраняющего хирургического лечения являются: тромбоз почечной вены; центральная (относительно структурных элементов почки) локализация опухоли; хрупкость

капсулы опухоли (опасность разрыва слишком тонкой капсулы во время манипуляции с последующим опухолевым обсеменением операционного поля). Из 13 выполненных органосохраняющих операций при НБ в одном наблюдении неудача была связана с имеющимся тромбозом почечной вены. 10 детей живы после операции в сроки от 9 мес до 8 лет. Прогрессирования опухоли не наблюдали. Авторы приходят к заключению, что при химиотерапевтической поддержке резекция опухоли в пределах здоровой ткани почки с сохранением органа возможна при строго определенных условиях.

В процессе выполнения операции по поводу НБ некоторые авторы рекомендуют независимо от результатов выполненного дооперационного обследования, которые могут свидетельствовать об отсутствии поражения в контралатеральной почке, осматривать второй орган на предмет наличия невыявленных небольших опухолей.

М. Ritchey и соавт. [40] считают, что во время нефрэктомии по поводу ОВ следует проводить тщательное обследование второй почки с целью обнаружения скрытых очагов НБ, пропущенных в ходе предоперационного обследования. Авторы опубликовали обзор Национальной группы исследования ОВ (NWTS), посвященный двусторонней ОВ. Оценивали частоту наступления и развития невыявленных поражений почек. В NWTS-4 были включены 3335 пациентов с августа 1986 г. по сентябрь 1994 г., в том числе 188 (5,6%) больных двусторонней ОВ. Анализировали записи, сделанные в ходе операций, доклады о выявлении патологии и исследованиях. В 11 случаях одновременная двусторонняя ОВ была обнаружена в ходе хирургического вмешательства, что составило 5,9% случаев двустороннего поражения почек, но только 0,3% всех случаев, рассмотренных в ходе NWTS-4. КТ использовалась у всех пациентов. Для лечения пропущенных поражений применялось вылушивание в двух случаях, биопсия — в шести и безоперационное лечение — в одном случае. Ни один пациент не подвергался облучению. Послеоперационный курс химиотерапии включал доксорубин, дактиномицин, винкристин у шести детей, дактиномицин и винкристин — у трех. Повторное обследование проводилось в среднем через 9 лет. Ни в одном случае в почке, где были выявлены пропущенные нарушения, рецидивов заболевания не было. Все 9 пациентов были живы и не больны при последнем обследовании. Авторы приходят к выводу, что регулярное обследование второй почки позволяет выявить скрытые опухоли, не выявленные в ходе предоперационного обследования. Отсутствие обязательного обследования с большой вероятностью не повлияет на течение и лечение обнаруженных при новом обследовании опухолевых очагов при условии использования КТ или МРТ. Результаты лечения БНБ у этих пациентов были хорошими.

Мнение об интенсивности программ химиотерапии при БНБ различны.

Так, D. Misra и соавт. [8] приводят собственные результаты лечения 7 детей, больных БНБ. Первые двое пациентов поступили в терминальной стадии заболевания и умерли. Из оставшихся пяти трое выжили после лечения. Один па-

циент затем умер от метастатического поражения печени, тогда как первоначально у него была III стадия заболевания, но он нерегулярно получал химиотерапию по протоколу. Знаменательно, что один из выживших был пролечен строго после развития метастазов в позвоночник, рецидивирующих перитонеальных и двусторонних легочных метастазов. Часть успеха была обусловлена режимами химиотерапии, включающими цисплатин, ифосфамид, вепезид. Цитометрический анализ ДНК обнаружил плоидность только у трех пациентов из пяти (две опухоли были анеуплоидными и одна — диплоидной). Успешное лечение БНБ возможно путем применения почечной щадящей хирургии и эффективной химиотерапии. Использование «спасающих» режимов химиотерапии и излечение плоидности ДНК высокоэффективно.

Важнейшим компонентом лечения БНБ является органосохраняющая (консервативная, нефронсберегающая) хирургия.

К. Hanash [41] убежден, что с появлением более консервативной тактики агрессивное хирургическое лечение уходит в прошлое. Двух- или трехкомпонентная схема химиотерапии в сочетании с консервативной хирургической тактикой, сохраняющей почечную паренхиму, принята на вооружение при ОВ, имеющих благоприятную гистологическую форму. Более агрессивное органосохраняющее лечение остается резервом при неблагоприятном гистологическом варианте опухоли. Аспирационная тонкоигольная биопсия с приготовлением как мазков, так и блоков гистологических препаратов в комбинации с возможностями световой и электронной микроскопии — все это в комплексе представляет собой прекрасный диагностический инструмент. В определении благоприятной и неблагоприятной гистологической формы с последующей выработкой тактики лечения есть определенный предел объективности. При планировании лечения необходим комплексный подход, учитывающий клиническое течение заболевания и морфологические факторы. Объединение усилий многих специалистов, без сомнения, является краеугольным камнем успешного лечения данного типа опухоли.

К. Рауа и соавт. [42], располагая семью собственными наблюдениями, определяют хирургический аспект при БНБ следующим образом: выполняется экономная резекция нескольких опухолей как частичная нефрэктомия или энуклеация опухоли, в то время как поддержание (сохранение) достаточной почечной функции — главная хирургическая проблема. Эффективная предоперационная химиотерапия имеет большое значение.

С 1980 г. лучшие центры из Британской королевской группы исследователей детской онкологии практикуют консервативную хирургическую тактику с первичной биопсией и последующим применением химиотерапии и частичной резекции почки. R. Kumar и соавт. [43] ретроспективно проанализировали 71 случай БНБ у детей, лечившихся в период с 1980 по 1995 г. в 17 центрах вышеописанной ассоциации. В 57 случаях выполнено консервативное хирургическое лечение с применением первичной биопсии и последующей

химиотерапии с иссечением опухоли, а в 13 случаях химиотерапией сопровождалась только первичная операция. Средний срок наблюдения составил 6 лет (от 1 до 15 лет). Оценивали процентное соотношение почечной ткани, вовлеченной в злокачественный процесс, и интактной, а также ренальную функцию на момент последнего наблюдения. Ретроспективно можно утверждать, что тенденция к лучшим результатам лечения отмечена в группе консервативного лечения. БНБ с неблагоприятной гистологией ассоциирована с худшим прогнозом. Авторы делают вывод, что консервативное хирургическое лечение больных с благоприятной гистологией может увеличить количество сохраненной почечной паренхимы, а следовательно, улучшить функцию сохраненного органа без ущерба для прогноза выживаемости.

В процессе лечения, в особенности после нефрэктомии и/или резекции больших объемов паренхимы обеих почек, проведение химиотерапии сопряжено с высоким риском осложнений, в том числе развития почечной недостаточности.

Для снижения нефротоксичности во время химиотерапии E. Drozynska и соавт. [44] применяли этиол у пациентов с ослабленной почечной функцией. Нефротоксичность наблюдали у трех детей, режимы химиотерапии у которых включали аналоги цисплатина. Первичное лечение явилось причиной нефрологических осложнений, таких как синдром Фанкони и снижение гломерулярной фильтрации (66 мл/мин). В этих трех случаях этиол был использован каждый раз до назначения препаратов платины. Переносимость и эффективность этого протектора были очень хорошими.

Для лечения БНБ некоторые авторы применяют метод эмболизации опухолевых сосудов почки.

В. Zurancic и соавт. [45] лечили 33 больных (17 мальчиков) в возрасте от 2 до 16 лет (в среднем 3,7 года). У 3 больных опухоли были двусторонними. Для уменьшения васкуляризации опухоли всем больным за 2 дня до операции проводили эмболизацию почечной артерии геласпеном, марбагеланом или фиброспуном. Операцию выполняли широким поперечным доступом в верхней части живота для облегчения ревизии забрюшинного пространства и обеих почек. Вместе с почкой удаляли визуально измененные лимфатические узлы. Благодаря предварительной эмболизации операция протекала почти бескровно и опухоли легко выделялись. Живы 24 (72,7%) больных, 9 умерли от метастазов, из них двое с двусторонними опухолями.

Данные о трансплантации почек при БНБ у детей малочисленны и разноречивы и потому не представлены в данном обзоре.

Таким образом, БНБ — редкое заболевание детского возраста, регистрирующееся в 4–8% всех случаев ОВ у детей. Последние тенденции в лечении БНБ заключаются в увеличении роли консервативной хирургии, нео- и адьювантной химиотерапии. Между тем проблема еще далека от разрешения. Существует необходимость в проведении целенаправленных исследований с анализом большого клинического материала.

Литература

1. Дурнов Л.А., Шароев Т.А. Общие сведения об опухолях у детей. В кн.: Рабдомиосаркома у детей. Оренбург, Южный Урал; 1997. с. 15.
2. Шароев Т.А., Дурнов Л.А. Нефробластома. В кн.: Руководство по детской онкологии. Под ред. акад. Л.А. Дурнова. М., Миклош; 2003. с. 338—60.
3. Arozanski W., Sawicz-Birkowska K., Pietras W. et al. Extrarenal Wilms tumour. *Eur J Pediatr Surg* 2005;15(1):53—5.
4. Lopez Alvarez-Buhilla P., Torres Piedra C., Idigoras Ayasuy G. et al. [Simultaneous bilateral Wilms tumor]. *An Esp Pediatr* 1989;30(4):293—5.
5. Mambie Melendez M., Guibelalde Del Castillo M., Nieto Del Rincon N. et al. [Metachronous bilateral Wilms' tumor]. *An Esp Pediatr* 2002;56(3):247—50.
6. Nawaz A., Mpopfu C., Shawis R. et al. Synchronous bilateral Wilms' tumor. *Pediatr Surg Int* 1999;159(1):42—5.
7. Kullendorff C.M., Wiebe T., Hayder S. National reevaluation of staging in Wilms tumor. *Eur J Pediatr Surg* 1996;6(1):23—4.
8. Misra D., Gupta D.K., Bajpai M. et al. Bilateral Wilms tumor: an eleven year experience. *Indian J Cancer* 1998;35(1):42—6.
9. Cooper C.S., Jaffe W.I., Huff D.S. et al. The role of renal salvage procedures for bilateral Wilms tumor: a 15-year review. *J Urol* 2000;163(1):265—8.
10. Gow K.W., Murphy J.J. Cytogenetic and histologic findings in Wilms' tumor. *J Pediatr Surg* 2002; 37(6):823—7.
11. Kubiak R., Gundeti M., Duffi P.G. et al. Renal function and outcome following salvage surgery for bilateral Wilms' tumor. *J Pediatr Surg* 2004;39(11):1667—72.
12. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. С.-Пб., ООО «РАРИТЕТ-М»; 1999. с. 127.
13. Tomlinson G.S., Cole C.H., Smith N.M. Bilateral Wilms' tumor: a clinicopathologic review. *Pathology* 1999;31:12—6.
14. Perlman E.J., Faria P., Soares A. et al. Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: Long-term survival of 52 patient. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(2):203—21.
15. Дурнов Л.А. Нефробластома. В кн.: Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. М., Медицина; 1984. с. 141.
16. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.Л. Детская онкология. М., Медицина; 2002. с. 312.
17. Поттер Э. Патологическая анатомия плодов, новорожденных и детей раннего возраста. М., Медицина; 1971.
18. Васильева Н.Н. Опухоли почек и мочевыводящих путей. В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Под ред. акад. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. М., Медицина. 1982. с. 198.
19. Соловьев Ю.Н. Патологическая анатомия опухолей детского возраста. В кн.: Руководство по детской онкологии. Под ред. акад. Л.А. Дурнова. М., Миклош; 2003. с. 54.
20. Гистологическая классификация опухолей почек. Международная гистологическая классификация опухолей. №25. Женева, ВОЗ; 1984. с. 24—5.
21. Garcia Penalver C., Lopez Vazquez F., Gomez Fraile A., Aransay Bramtot A. Nephroblastomatosis: which therapeutic approach should be used? Report of 2 cases. *Actas Urol Esp* 2003; 27(10): 809—13.
22. Gunther P., Troger J., Graf N. et al. MR volumetric analysis of the course of nephroblastomatosis under chemotherapy in childhood. *Pediatr Radiol* 2004; 34(8):660—4. Epub. Apr. 22, 2004.
23. Peres E.M., Savasan S., Cushing B. et al. Chromosome analyses of 16 cases of Wilms tumor: different pattern in unfavorable histology. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;148(1):66—70.
24. Perotti D., Mondini P., Terenzi M. et al. WT1 gene analysis in sporadic early-onset and bilateral wilms tumor patients without associated abnormalities. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(4):197—201.
25. Hu J., McPherson E., Surti U. et al. Tetrasomy 15q25.3 --> qter resulting from an anaphoid supernumerary marker chromosome in a patient with multiple anomalies and bilateral Wilms tumors. *Am J Med Genet* 2002;113(1):82—8.
26. Drut R., Pollono D., Drut R.M. Bilateral nephroblastoma in familial Hay-Wells syndrome associated with familial reticulate pigmentation of the skin. *Am J Med Genet* 2002; 110(2):164—9.
27. Мавричев А.С., Красный С.А., Поляков С.Л. и др. Опухоли почки у детей. В кн.: Онкоурология. Минск, Бел.ЦНМИ; 2001. с. 89—90.
28. Шанидзе Г.С. Двусторонние нефробластомы у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1979. с. 10.
29. Haubek A., Lundorf E., Lauridsen K.N. Diagnostic strategy in renal mass lesions. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991;137: 35—9.
30. Шарудилов С.А., Семенов И.И., Пунанов Ю.А. Эхография в диагностике и оценке эффективности лечения опухоли Вильмса. Ультразвук диагн 1996;(3):69.
31. Roy C., Tuclimann C., Morel M. et al. Is there still a place for angiography in the management of renal mass lesion? *Eur Radiol* 1999;9(2):329—35.
32. Шария М.А. Магнитно-резонансная томография при объемных образованиях почек. Мед визуализация 1998;(3):12—8.
33. Hoffer FA. Magnetic resonance imaging of abdominal masses in the pediatric patient. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26(4):212—23.
34. Molino M., Novara V. Integrated imaging Wilms' tumor of childhood. *Acta Pediatr Mediterr* 1998;14(5):21—5.
35. Scott D.J., Wallace W.H.B., Hendry G.M.A. With advances in medical imaging can the radiologist reliably diagnose Wilms' tumours? *Clin Radiol* 1999;54(5):321—7.
36. Аверинова С.Г., Кашкадаева А.В., Дмитриева Г.Д. и др. Нефроурологический мониторинг в системе «ДиаС» при нефробластоме на основе совершенствования методологии радионуклидных исследований. *Детск онкол* 1996;(1—2):24—8.
37. Шарудилов С.А., Гафтон Г.И., Семенов И.И. и др. Использование тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем эхографии у детей с опухолями забрюшинного пространства. Впервые в медицине 1995;(1):72—3.
38. Ковалев В.И., Стрыков В.А., Старостин А.Ю. и др. Лечение двусторонней нефробластомы у детей. Мат. научно-практической конференции, посвященной 10-летию Республиканской детской клинической больницы. М.; 1995. с. 124—5.
39. Gruner M., Chaouachi B., Bitker M., Boccon Gibbod L. The place of conservative surgery in the treatment of nephroblastomas. *J Urol (Paris)* 1982;88(4):223—9.
40. Ritchey M.L., Shamberger R.C., Hamilton T. et al. Fate of bilateral renal lesions missed on preoperative imaging: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Urol* 2005;174(4 Pt 2):1519—21; discussion 1521.
41. Hanash K.A. Recent advances in the surgical treatment of bilateral Wilms' tumor. *Prog Clin Biol Res* 1998;303: 635—52.
42. Paya K., Horcher E., Lawrenz K. et al. Bilateral Wilms' tumor — surgical aspects. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11(2):99—104.
43. Kumar R., Fitzgerald R., Breatnach F. Conservative surgical management of bilateral Wilms tumor: result of the United Kingdom Children's Cancer Study Grup. *J Urol* 1998;160:1450—3.
44. Drozynska E., Stefanowicz J., Polczynska K. et al. [Application of Ethiol during chemotherapy in patients with impaired kidney function. Description of three cases] *Med Wieku Rozwoj* 2001; 5(3 Suppl 1):7—13.
45. Zupancic B., Bradie I., Batinica S. Our 10-year experience with embolized Wilms' tumor. *Eur J Pediatr Surg* 1995;5(2):88—91.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем вас принять участие в мероприятиях Российского общества онкоурологов (РООУ).

Зарегистрироваться для участия в мероприятиях Российского общества онкоурологов вы можете на сайтах www.netoncology.ru, www.roou.ru или отправив регистрационную анкету, вложенную в журнал, по факсу: (495) 645—21—98 или по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, отделение урологии, каб. 1503. В анкете, вложенной в журнал, необходимо отметить, на какие мероприятия вы регистрируетесь. За более подробной информацией о мероприятиях РООУ следите на сайтах www.netoncology.ru, www.roou.ru, по вопросам участия обращайтесь по телефону 8(495) 645-21-98, e-mail roou@roou.ru.
Призываем региональные отделения Российского общества онкоурологов принимать активное участие в работе организации! Правление РООУ ждет предложений о проведении научных и обучающих мероприятий в регионах. На региональных конференциях мы готовы рассмотреть наиболее актуальные для вас проблемы и ответить на все вопросы специалистов. Если вас заинтересовало наше предложение, обращайтесь по телефону 8(495) 645—21-98.

15 ноября 2007 г.

II Заседание Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов.

Место проведения: г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.
Тема: «Лечение местно-распространенного и метастатического рака почки».

5—6 июня 2008 г.

Конференция Российского общества онкоурологов в Центральном Федеральном округе.

Место проведения: г. Обнинск, Медицинский радиологический научный центр РАМН.
Тема: «Диагностическая и терапевтическая радиология в онкоурологии».

Март 2008 г.

Конференция Российского общества онкоурологов в Уральском Федеральном округе.

Место проведения: г. Екатеринбург.

Сентябрь 2008 г.

Конференция Российского общества онкоурологов в Южном Федеральном округе.

Место проведения: г. Ростов-на Дону.

25—26 мая 2008 г.

Конференция Российского общества онкоурологов в Северо-Западном Федеральном округе.

Место проведения: г. Санкт-Петербург.

2—3 октября 2008 г.

III Конгресс Российского общества онкоурологов

Место проведения: г. Москва.

Уважаемые члены Российского общества онкоурологов!

Напоминаем, что на основании решения, принятого на заседании Правления РООУ 30 марта 2007 г., необходимо в срок **до 30 октября 2007 г. оплатить членские взносы за 2007 г.** в размере 400,00 (четыреста) рублей.

Реквизиты для безналичной оплаты:

Общероссийская общественная организация
«Российское общество онкоурологов»:
ИНН 7724295792 КПП 772401001
р/счет № 40702810700002422001
в ООО КБ «Нэклис-Банк»
к/счет № 30101810700000000679
БИК 044583679
Назначение платежа: «Оплата членского взноса за 2007 г. НДС не облагается».
При оплате членских взносов по безналичному расчету в назначении платежа обязательно указывать фамилию, имя, отчество плательщика!

Для оплаты наличными:

Оплатить членские взносы наличными денежными средствами вы можете на любом мероприятии Российского общества онкоурологов или непосредственно в кассу организации по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, отделение урологии, каб. 1503, Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов».
Тел. (495) 645-21-98.
Если вы не являетесь членом Российского общества онкоурологов, на сайте www.roou.ru вы можете ознакомиться с подробной информацией о вступлении в организацию.