

№ 2 ОНКОУРОЛОГИЯ

2010

Вакциноterapia
у больных раком почки

Инвертирующая ортотопическая илеопластика
мочевого пузыря после цистэктомии

Факторы прогноза у больных с рецидивами
несеминозных герминогенных опухолей яичка

Клиническое стадирование рака
предстательной железы при первичной биопсии

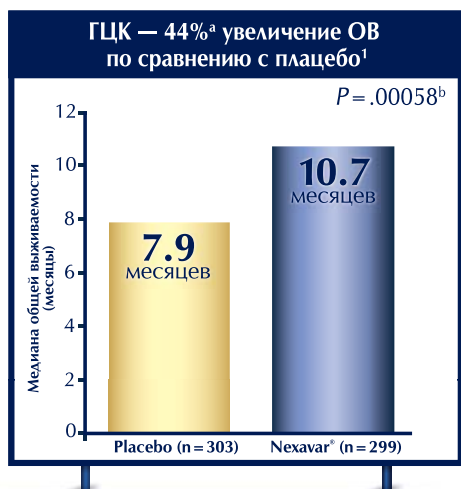
V КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
состоится в Москве 6–8 октября 2010 г.
в Концертном зале «Измайлово»

Доказанная эффективность в терапии двух трудно поддающихся лечению опухолей: ГЦК и мПМКР*

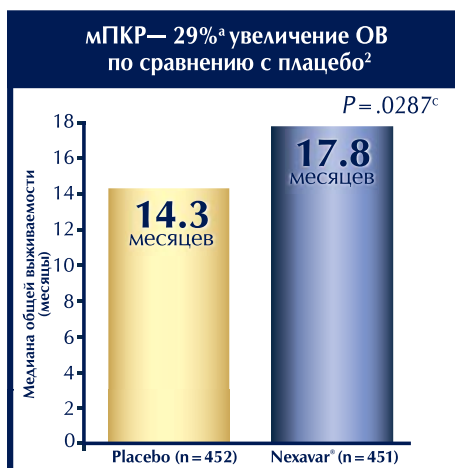


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



^a Формула: $(1.0/ОП - 1) \times 100\%$

^b Статистически значимо, т.к. значение P ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .0077



^c Статистически значимо, т.к. значение α ниже преопределенной границы О'Брайн-Флеминга .037. До запланированного плацебо-цензурированного анализа.

Продлевая жизнь

➤ - Хорошая общая переносимость

У пациентов, получающих Нексавар®, в большинстве случаев побочными эффектами были диарея, сыпь, алоpecia и ЛПКР



***Нексавар® показан для лечения:**

- Пациентов, страдающих печеночно-клеточным раком или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)
- Пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком (мПМКР)

Нексавар (Nexavar)

Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib)

Лекарственная форма:

таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания)

Показания:

метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью:

при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом.

Способ применения и дозы:

рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия.

Побочное действие:

очень часто (> 1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, алоpecia, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях).

Регистрационный номер:

№ АСР-000093. Актуальная версия инструкции от 14.08.2009.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Ссылки: 1. Lovet J, et al. for the SHARP Investigators Study Group. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr LBA1) www.asco.org. Accessed April 15, 2008. 2. Bukowski RM, et al. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr 5023) www.asco.org. Accessed April 15, 2008.

ЗАО «БАЙЕР»

Москва,


ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел. (495) 231 12 00

www.bayerscheringpharma.ru

Нексавар®
(сорафениб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ



СУТЕНТ®: доказанная эффективность в 1-й и 2-й линиях терапии метастатического почечноклеточного рака

- ▶ медиана общей выживаемости превышает 2 года ($p < 0,051$)
- ▶ более чем в 2 раза увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с интерфероном α : 11 месяцев vs 5 месяцев ($p < 0,001$)
- ▶ до 4 раз увеличивает объективный ответ на терапию по сравнению с интерфероном α : 47% vs 12%

Motzer R. Et al. JCO.2008.20.1293; Cella D. et al. JCO.2008.22.3763-3769

SUT-09-14



Представительство компании в России:
Пфайзер ЭйчСиПи Корпорэйшн
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, д. 21
Тел.: (495) 258 55 35. Факс: (495) 258 55 38



Открывая возможности

БЫСТРО И ПРОСТО

Люкрин депо® 3,75 мг (лейпрорелин)

Эффективное лечение
распространенного
гормонозависимого рака
предстательной железы²

ЛЮКРИН ДЕПО® (лейпрорелин). Регистрационный номер: П № 015554/01 от 10.03.2009.

Лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций. Флакон содержит лейпрорелина ацетата 3,75 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Прогрессирующий рак предстательной железы (паллиативное лечение). Эндометриоз (на период до 6 месяцев). Фибриомиома матки (на период до 6 месяцев). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к лейпрорелину, аналогичным препаратам белкового происхождения или любому другому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственной формы. Хирургическая каstration. Беременность и период кормления грудью. Вагинальные кровотечения не установленной этиологии. Гормонозависимый рак предстательной железы. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Вводят внутримышечно или подкожно один раз в месяц. Женщинам репродуктивного возраста первую инъекцию производят на 3 день менструации. Продолжительность лечения при эндометриозе и фибриомиомах не более 6 мес. Растворы для инъекций готовят непосредственно перед введением с использованием прилагаемого растворителя в концентрации 3,75 мг/1 мл. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Отеки, стенокардия, брадикардия, тахикардия, аритмия, хроническая сердечная недостаточность, изменения ЭКГ, повышение артериального давления, инфаркт миокарда, флебит, эмболия ветвей легочной артерии, инсульт, тромбозы, транзиторные ишемические атаки, изменения аппетита, вкуса, сухость во рту, гиперсаливация, жажда, дисфагия, тошнота, рвота, диарея или запор, метеоризм, изменение массы тела, боли в молочных железах, гинекомастия, увеличение щитовидной железы, андрогеноподобные эффекты – вирилизация, акне, себорея, изменение голоса, гипертрихоз. Дерматит, сухость кожи, кожный зуд, сыпь, экхимозы, алоpecia, гиперпигментация, изменения ногтей. Боли в костях, артралгия, миалгия, повышение тонуса мышц; обратимое изменение плотности костной ткани у женщин. Головная боль, головокружение, обморок, нарушение сна (бессонница), повышенная раздражительность, депрессия, повышенная утомляемость, парестезии, нарушение памяти, галлюцинации, гиперестезия, оглушенность, фиброзные образования и инфильтраты в легких, расстройства дыхания, конъюнктивит, нарушение зрения и слуха, шум в ушах. Дизурия, дисменорея, вагинальные кровотечения, сухость слизистой оболочки влагалища, вагинит, бели, боль в предстательной железе, атрофия яичников, боль в яичниках, снижение либидо. Уплотнение тканей, гиперемия и боль в месте введения, аллергические реакции (в т.ч. анафилактический шок), периферические отеки, изменение запаха тела, гриппоподобный синдром, «приливы» крови к коже лица и верхней части грудной клетки, повышенная потливость, увеличение лимфатических узлов, острая задержка мочи, сдавление спинного мозга. Анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, увеличение протромбинового и частичного тромбластинового времени, азота мочевины крови, гиперкальциемия и гиперкреатининемия, дислипидемия, гиперфосфатемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гиперурикемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы. Способность к оплодотворению или фертильность, подавленная в результате терапии, восстанавливается в период до 24 недель после окончания лечения. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о препарате обращайтесь, пожалуйста, в московское представительство Abbott.

Длительный опыт клинического применения^{1,2,3}
Удобство использования^{2,3,4}

- 2 способа введения : в/м и п/к
- самая тонкая игла - легкое введение
- хранение при комнатной температуре

1. Kienle E et al. Urol Int 1996; 56(Suppl 1):23-30.
2. Wechsel HW et al. Eur Urol 1998; 30(Suppl 1):7-14.
3. Turn UW et al. Urol Int 1998; 60(Suppl 1):9-17.
4. E.Kienle, G.Lubben. Efficacy and Safety of Leuprorelin Acetate for Prostate Cancer. Urologia Internationalis, vol.56, 1996, p.29.
5. По данным аптечного аудита РМБС за 4 кв.2006 и 1 кв.2007 года, цена на Люкрин депо на 20-26% ниже цены на импортные аналоги.
6. IMS Health Mides, June 2006, Pub. Med. Search on 19.10.2006

6-8
октября
2010 г.

V Конгресс Российского общества онкоурологов

Место проведения

г. Москва, Измайловское шоссе, 71, корп. Е, КЗ «Измайлово»

Организатор

Российское общество онкоурологов



Технический организатор: ООО «АБВ-экспо»

Информационная поддержка: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Открытие Конгресса: 06 октября в 15:00

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 07 сентября 2010 г. включительно. Начиная с 08 сентября 2010 г. регистрационный взнос для членов РООУ составит 1500 рублей, для специалистов, не являющихся членами РООУ, – 3000 рублей.

Прием тезисов по e-mail: tezis@roou.ru до 25 августа 2010 г.

Требования к оформлению тезисов: не более 2 печатных страниц, шрифт Times 12, интервал 1,5. Тезисы для публикации принимаются по всем онкоурологическим нозологиям.

Авторы лучших тезисов будут награждены.

Организационные вопросы:

тел./факс +7 (495) 988-89-92, +7 (962) 954-01-19

e-mail: info@abvexpo.ru

www.roou.ru, www.netoncology.ru

«Клинические рекомендации: онкоурологические заболевания», 2009 г.

Благодаря сотрудничеству Российского общества онкоурологов (РООУ) с Европейской ассоциацией урологов (EAU) впервые в 2009 году в России были переведены на русский язык и опубликованы полные версии Европейских клинических рекомендаций по лечению онкоурологических заболеваний.

В России ежегодно выявляется около 70 тысяч новых случаев злокачественных заболеваний органов мочеполовой сферы, среди которых чаще всего встречаются опухоли предстательной железы, почек и мочевого пузыря. Стандартов оказания медицинской помощи в области онкоурологии в России не существует, поэтому врачам приходится руководствоваться собственными знаниями и имеющимся опытом. На протяжении последних двух десятилетий клинические рекомендации прочно вошли в клиническую практику врачей большинства развитых стран. Они помогают принимать решения относительно выбора оптимальных методов диагностики и лечения, регламентируют правила проведения оперативных вмешательств и т. д. В рекомендациях описаны методики и подходы с доказанной эффективностью, поэтому их применение позволяет повысить качество врачебных решений, приводит к улучшению клинических исходов.

РООУ выбрало европейские рекомендации, так как они адресованы медикам всех государств Европы, а потому наиболее универсальны в применении. Это современное, ежегодно обновляемое руководство.

Членам Российского общества онкоурологов печатная версия рекомендаций доступна **бесплатно**. По вопросам заказа Клинических рекомендаций обращайтесь по телефонам: **+7 (495) 645-21-98, +7 (499) 929-96-19** или e-mail: baza@roou.ru.



Жизнь прекрасна, спасибо!

Дорогой Доктор,
жизнь стала так
прекрасна, когда всё у меня
наладилось. Огромное
спасибо, что дали мне
возможность справиться
с раком груди.



RU.DOC. 09.03.02.

Каждое
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ
бесценно...

ТАКСОТЕР[®]
ДОЦЕТАКСЕЛ

Время **жить**

sanofi aventis
Главное — здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.
www.sanofi-aventis.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

адьювантная терапия рака молочной железы

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

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., докт. мед. наук,
засл. деят. науки РФ **Б.П. Матвеев**

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

член-корр. РАМН, проф. **Ю.Г. Аляев**
проф., докт. мед. наук **О.Б. Карякин**
член-корр. РАМН, проф. **О.Б. Лоран**
проф., докт. мед. наук **И.Г. Русаков**

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:

проф., докт. мед. наук **Б.Я. Алексеев**

РЕДАКТОРЫ ОТ СТРАН СНГ:

проф., докт. мед. наук
А.С. Переверзев (Украина)
проф., докт. мед. наук
О.Г. Суконко (Беларусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

докт. мед. наук **Б.В. Бухаркин (Москва)**
проф., докт. мед. наук **Е.И. Велиев (Москва)**
проф., докт. мед. наук **А.З. Винаров (Москва)**
проф., докт. мед. наук **Р.Х. Галеев (Казань)**
проф., докт. мед. наук **С.П. Даренков (Москва)**
проф., докт. мед. наук **А.В. Зырянов (Екатеринбург)**
В.П. Изгейм (Тюмень)
проф., докт. мед. наук **А.Д. Каприн (Москва)**
канд. мед. наук **П.А. Карлов (С.-Петербург)**
проф., докт. мед. наук **М.И. Коган (Ростов)**
канд. мед. наук **В.О. Магер (Екатеринбург)**
проф., докт. мед. наук **В.Б. Матвеев (Москва)**
проф., докт. мед. наук **В.М. Моисеенко (С.-Петербург)**
проф., докт. мед. наук **С.Б. Петров (С.-Петербург)**
канд. мед. наук **А.Н. Понукалин (Саратов)**
проф., докт. мед. наук **С.А. Тюляндин (Москва)**
проф., докт. мед. наук **К.М. Фигурин (Москва)**
канд. мед. наук **Ю.Н. Хризман (Уфа)**
проф., докт. мед. наук **Л.В. Шалпыгин (Москва)**

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. **B.P. Matveyev**, Honored Scientist of the Russian
Federation

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF:

Corr. Member of RAMS, Prof. **Yu.G. Alyaev**
Prof. **O.B. Karyakin**
Corr. Member of RAMS, Prof. **O.B. Loran**
Prof. **I.G. Rusakov**

EXECUTIVE EDITOR:

Prof. **V.Ya. Alekseyev**

EDITORS FROM CIS COUNTRIES:

Prof. **A.S. Pereverzev**
(Ukraine)
Prof. **O.G. Sukonko**
(Belarus)

EDITORIAL BOARD:

B.V. Bukharin (Moscow)
Prof. **E.I. Veliyev (Moscow)**
Prof. **A.Z. Vinarov (Moscow)**
Prof. **R.Kh. Galeev (Kazan)**
Prof. **S.P. Darenkov (Moscow)**
Prof. **A.V. Zyryanov (Yekaterinburg)**
V.P. Izgeim (Tyumen)
Prof. **A.D. Kaprin, MD (Moscow)**
P.A. Karkov, Cand. Med. Sci. (Saint Petersburg)
Prof. **M.I. Kogan (Rostov)**
V.O. Mager, Cand. Med. Sci. (Saratov)
Prof. **V.B. Matveyev (Moscow)**
Prof. **V.M. Moiseyenko (Saint Petersburg)**
Prof. **S.B. Petrov (Saint Petersburg)**
A.N. Ponukalin, Cand. Med. Sci. (Moscow)
Prof. **S.A. Tyulandin (Moscow)**
Prof. **K.M. Figurin (Moscow)**
Yu.N. Khrisman, Cand. Med. Sci. (Ufa)
Prof. **L.V. Shaplygin (Moscow)**

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г.

Адрес редакции:

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

Статьи направлять по адресу:

Москва, Каширское шоссе, д. 24,
проф. Б.П. Матвееву
www.netoncology.ru
e-mail: roou@roou.ru

Заведующая редакцией **А.Г. Шегай**
Редактор-координатор **Б.Ш. Камолов**

Корректор **А.Ф. Матвейчук**

Дизайн и верстка **Е.В. Степанова**
Служба подписки и распространения
Н.А. Гаркавцева, +7 (495) 645-21-98,
baza@roou.ru
Служба рекламы
В.А. Клоковкин, +7 (499) 929-96-19,
gm@abvpress.ru

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

2 '10

ISSN 1726-9776
Онкоурология. 2010.
№2. 1—100

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2010
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42169

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 2000 экз.

ЛЕКЦИЯ

С.Л. Гуторов, Е.И. Борисова

Практические рекомендации по предотвращению и коррекции побочных эффектов сунитиниба 8

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

Ю.Г. Аляев, З.Г. Григорян, А.А. Левко

Двусторонний асинхронный рак почек 14

*Д.А. Носов, А.А. Борунова, Г.З. Чкадуа, В.Б. Матвеев,
Е.С. Яковлева, М.Ю. Федянин, З.Г. Кадагидзе, Т.Н. Заботина, С.А. Тюляндин*

Вакциноterapia на основе дендритных клеток у больных почечно-клеточным раком 22

*Д.С. Михайленко, М.В. Григорьева, В.В. Землякова, В.В. Шкарупо, Е.С. Яковлева, Д.А. Носов,
Л.Н. Любченко, С.А. Тюляндин, Р.В. Курьинин, А.М. Попов, Д.В. Залетаев, И.Г. Русаков*

Молекулярно-генетические нарушения в гене *VHL* и метилирование некоторых генов-супрессоров в спорадических светлоклеточных карциномах почки 32

Рак мочевого пузыря

В.А. Перепечай

Инвертирующая ортопическая илеоцистопластика при короткой брыжейке подвздошной кишки 37

Рак предстательной железы

С.Б. Петров, С.А. Ракул, А.В. Живов, Р.А. Елоев, А.Ю. Плеханов, П.В. Харченко

Клиническое стадирование рака предстательной железы при ее первичной биопсии 45

Рак яичка

*М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, Т.И. Захарова,
И.А. Фанштейн, К.М. Фигурин, Ю.С. Сергеев, А.М. Гарин, С.А. Тюляндин*

Факторы прогноза общей выживаемости больных с рецидивами несеминомных герминогенных опухолей у мужчин, получавших современную химиотерапию 2-й линии 49

Первично-множественный рак

О.В. Леонов, В.Т. Долгих, Е.И. Копыльцов, Б. Я. Алексеев

Первично-множественные злокачественные новообразования с поражением мочеполовых органов 56

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*М.И. Давыдов, Б.П. Матвеев, Р.Б. Ахмедшин, С.И. Митюшин,
В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, А.И. Карселадзе, В.А. Черняев*

Случай полного излечения диссеминированной опухоли почечного аллотрансплантата 61

О.Б. Карякин, С.В. Башкатов, О.В. Терехов, Д.В. Неледов, Н.А. Горбань, Ю.В. Гуменецкая, Е.А. Доничкина

Возможности мультимодального лечения метастатической формы рабдомиосаркомы предстательной железы. 63

В.А. Бирюков, Н.А. Горбань, Д.В. Неледов, Г.Н. Гришин

Гнездный вариант уротелиального рака мочевого пузыря 69

ОБЗОРЫ

О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, А.А. Митрохин, А.М. Плесовский

Гипербарическая оксигенация в лечении поздних постлучевых циститов 73

Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев

Внутреннее дренирование верхних мочевыводящих путей при опухолевых обструкциях мочеточников 78

С.В. Афонин, М.И. Волкова, В.Б. Матвеев

Современные методы лечения уротелиального рака верхних мочевых путей 84

СЪЕЗДЫ И КОНФЕРЕНЦИИ

Отчет о 7-й Конференции Европейского общества онкоурологов 91

МЕРОПРИЯТИЯ РООУ 98

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 100

C O N T E N T S

LECTURE

S.L. Gutorov, E.I. Borisova

Practical recommendations for the prevention and correction of adverse reactions of sunitinib 8

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

Yu.G. Alyaev, Z.G. Grigoryan, A.A. Levko

Bilateral asynchronous renal cell carcinoma 14

*D.A. Nosov, A.A. Borunova, G.Z. Chkadua, V.B. Matveyev,
E.S. Yakovleva, M.Yu. Fedyanin, Z.G. Kadagidze, T.N. Zabolina, S.A. Tyulyandin*

Dendritic cell-based vaccine therapy in patients with renal cell carcinoma 22

*D.S. Mikhailenko, M.V. Grigoryeva, V.V. Zemlyakova, V.V. Shkarupo, E.S. Yakovleva, D.A. Nosov,
L.N. Lyubchenko, S.A. Tyulyandin, R.V. Kurynin, A.M. Popov, D.V. Zaletayev, I.G. Rusakov*

Molecular genetic disorders in the *VHL* gene and methylation of some suppressor genes in sporadic clear-cell renal carcinomas 32

Urinary bladder cancer

V.A. Perepechay

Inverting orthotopic ileocystoplasty for short mesentery 37

Prostate cancer

S.B. Petrov, S.A. Rakul, A.V. Zhivov, R.A. Eloyev, A.Yu. Plekhanov, P.V. Kharchenko

Clinical staging of cancer of the prostate during its primary biopsy 45

Testicular cancer

*M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, T.I. Zakharova,
I.A. Fanshtein, K.M. Figurin, Yu.S. Sergeev, A.M. Garin, S.A. Tyulyandin*

Predictors of overall survival in patients with recurrent non-seminomatous germinal testicular tumors on current second-line chemotherapy 49

Polyneoplasia

O.V. Leonov, V.T. Dolgikh, E.I. Kopyltsov, B.Ya. Alekseyev

Polyneoplasias involving the urinary tract 56

CLINICAL NOTES

*M.I. Davydov, B.P. Matveyev, R.B. Akhmedshin, S.I. Mityushin,
V.B. Matveyev, M.I. Volkova, A.I. Karseladze, V.A. Chernyaev*

A case of complete recovery of disseminated renal allograft tumor 61

O.B. Karyakin, S.B. Bashkatov, O.V. Terekhov, D.V. Neledov, N.A. Gorban, Yu.V. Gumenetskaya, E.A. Donichkina

Possibilities of multimodal treatment for metastatic prostate rhabdomyosarcoma 63

V.A. Biryukov, N.A. Gorban, D.V. Neledov, G.N. Grishin

Nested variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder 69

REVIEWS

O.B. Loran, L.A. Sinyakova, A.A. Mitrokhin, A.M. Plesovsky

Hyperbaric oxygenation in the treatment of late postradiation cystitis 73

B.K. Komyakov, B.G. Guliyev

Internal drainage of the upper urinary tract in ureteral tumor obstructions: a review of literature 78

S.V. Afonin, M.I. Volkova, V.B. Matveev

Current treatments for urothelial cancer of the upper urinary tract 84

CONGRESSES. CONFERENCES

Report on the 7th conference of the european society of oncological urology 91

MEASURES OF THE RUSSIAN SOCIETY OF ONCOUROLOGIST 98

INFORMATION FOR THE AUTHOR 100

Практические рекомендации по предотвращению и коррекции побочных эффектов сунитиниба

С.Л. Гудоров, Е.И. Борисова
ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Сергей Львович Гудоров slgudorov@gmail.com

В настоящее время сунитиниб является опцией эффективного лечения метастатического рака почки. В ряде случаев осложнения на фоне приема препарата приводят к необоснованной его отмене, что потенциально отражается на результатах терапии. В статье предложены практические рекомендации по предотвращению, своевременному выявлению и выбору методов коррекции побочных эффектов сунитиниба, позволяющие проводить лечение безопасно и в адекватных дозах.

Ключевые слова: сунитиниб, метастатический рак почки, осложнения, методы коррекции

Practical recommendations for the prevention and correction of adverse reactions of sunitinib

S.L. Gutorov, E.I. Borisova

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

At present Sunitinib is the drug of choice in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. In some cases complications due to the use of the drug make it to be unreasonably discontinued, which potentially affects the results of therapy. The paper proposes practical recommendations for the prevention, timely detection, and correction of the adverse reactions of Sunitinib, which enables the treatment to be performed safely and in adequate doses.

Key words: sunitinib, metastatic renal cell carcinoma, complications, correction methods

В настоящее время наиболее эффективным вариантом первой линии лечения метастатического светлоклеточного рака почки (РП) признаны самостоятельное применение сунитиниба [1, 2] и использование комбинации интерферона- α с бевацизумабом [3].

Прямого сравнения эффективности этих режимов в доступной литературе нами не найдено, однако результаты лечения сопоставимы. Назначение сунитиниба внутрь более удобно по сравнению с внутривенным либо подкожным введением препарата.

В исследованиях *in vitro* было показано, что противоопухолевые эффекты сунитиниба реализуются при концентрации его в плазме ≥ 50 нг/мл. Данный уровень достигается при приеме препарата в дозе 37,5 и 50 мг/сут. На этом основании для клинической практики рекомендован прием сунитиниба в дозе 50 мг/сут ежедневно в течение 4 нед с последующим 2-недельным перерывом. При непрерывном назначении сунитиниба в этом дозовом режиме (в I фазе исследований) после 4 нед его приема резко возрастала частота развития и степень побочных эффектов. Снижение токсичности после отмены препарата обусловило необходимость соблюдения 2-недельного интервала между курсами лечения. Последнее противоречит теории максимально эффективного применения антиангиогенных лекарств, где

на примере бевацизумаба было показано резкое усиление неоангиогенеза, связанное с отменой терапии. Другими словами, постоянный прием сунитиниба теоретически должен быть более эффективным. Это привело к разработке нового непрерывного режима приема сунитиниба в суточной дозе 37,5 мг [4]. К настоящему времени этот вариант изучается, результаты сравнения эффективности и переносимости прерывистого и постоянного режимов лечения сунитинибом пока не опубликованы.

Развитие серьезных побочных эффектов негативно влияет на результат лечения. Редукция дозы сунитиниба теоретически может привести к снижению его активности вследствие снижения терапевтической концентрации препарата. Ситуация усугубляется при вынужденной (временной или постоянной) отмене терапии. Неконтролируемое развитие побочных эффектов может существенно ухудшить качество жизни больного.

Чрезвычайно актуальными являются предупреждение и коррекция побочных эффектов при проведении терапии сунитинибом. Профилактика и своевременное вмешательство позволяют снизить частоту и выраженность серьезных нежелательных явлений, что обеспечивает адекватность и эффективность лечения.

Побочные эффекты сунитиниба подробно описаны в литературе [5], однако в настоящее время пока еще недостаточно изучены механизмы их возникновения и не разработаны четкие меры профилактики и лечения.

Цель работы — попытка представить оптимальные рекомендации по коррекции побочных эффектов сунитиниба.

К наиболее значимым осложнениям, возникшим при лечении метастатического светлоклеточного РП сунитинибом, относят гастроинтестинальные нарушения, стоматит, слабость, повышение артериального давления (АД), сердечную недостаточность, кожную и гематологическую токсичность (см. таблицу).

Побочные эффекты сунитиниба при светлоклеточном РП [«Pfizer Inc.» SUTENT® (sunitinib) Summary of Product Characteristics, February 2009]

Осложнение	Число больных (%)		
	III степень	IV степень	все степени
Слабость/астения	95 (17,5)	1 (0,2)	397 (73)
Диарея	38 (7)	0 (0)	326 (59,9)
Тошнота	19 (3,5)	0 (0)	290 (53,3)
Нарушение вкуса	1 (0,2)	0 (0)	250 (46)
Снижение аппетита	9 (1,7)	0 (0)	205 (37,7)
Диспепсия	8 (1,5)	0 (0)	189 (34,7)
Стоматит	13 (2,4)	0 (0)	185 (34)
Рвота	17 (3,1)	0 (0)	178 (32,7)
Депигментация кожи	1 (0,2)	0 (0)	144 (26,5)
ЛПС	46 (8,5)	0 (0)	144 (26,5)
Гипертония	55 (10,1)	0 (0)	143 (26,3)
Мукозит	8 (1,5)	0 (0)	127 (23,3)
Кожная сыпь	2 (0,4)	1 (0,2)	121 (22,2)
Сухость кожи	1 (0,2)	0 (0)	108 (19,9)
Боль в животе	10 (1,8)	0 (0)	106 (19,5)
Изменение цвета волос	0 (0)	0 (0)	103 (18,9)
Отеки	5 (0,9)	0 (0)	99 (18,2)
Боль в конечностях	6 (1,1)	0 (0)	96 (17,6)
Нейтропения	46 (8,5)	5 (0,9)	89 (16,4)
Тромбоцитопения	37 (6,8)	5 (0,9)	86 (15,8)
Носовое кровотечение	3 (0,6)	0 (0)	86 (15,8)
Снижение ФВЛЖ	16 (2,9)	0 (0)	84 (15,4)
Запор	1 (0,2)	0 (0)	83 (15,3)
Головная боль	3 (0,6)	0 (0)	82 (15,1)

Примечание. ЛПС — ладонно-подошвенный синдром, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

С учетом данных о частоте и характере побочных эффектов до начала лечения следует определить факторы риска развития осложнений.

При необходимости проводят коррекцию сопутствующей патологии, оценивают потенциальное вли-

яние планируемого сопроводительного лечения на риск усиления побочных эффектов сунитиниба (лекарственное взаимодействие). Важным моментом является информирование больного о методе лечения и возможных нежелательных явлениях, что обеспечивает своевременное обращение пациента к врачу при возникновении первых проявлений токсичности. В период лечения осуществление мониторинга состояния больного способствует раннему назначению ему адекватной сопроводительной терапии.

При необходимости проведения модификации режима важно оценить влияние снижения дозы на потенциальную эффективность лечения и в целом целесообразность его продолжения.

Ниже приведены общие рекомендации по модификации дозы сунитиниба в случае развития негематологической токсичности.

При появлении осложнений I и II степени выраженности лечение продолжают в прежнем режиме.

В случае возникновения осложнений III степени терапию прерывают до снижения проявлений до \leq I степени, а затем возобновляют прием сунитиниба в прежней дозе. Временное прекращение приема препарата в связи с развитием токсичности целесообразно делать минимум на 1 нед, максимум — на 4. Если в течение 4 нед не наблюдается регрессии побочных эффектов в достаточной степени, лечение следует прекратить.

При повторном появлении токсичности III степени доза препарата может быть снижена на 1 дозовый уровень (шаг 12,5 мг [4]: с 50 до 37,5 или с 37,5 до 25 мг), при необходимости дальнейшей редукции дозы лечение прекращают.

Как правило, в случае если требуется снижение дозы сунитиниба более чем на 25 мг, лечение рекомендуется прекратить совсем. Вопрос о возможности возобновления терапии в таких случаях должен рассматриваться после купирования побочных эффектов [6]. Важным моментом при этом является тот факт, что восстановление до приемлемого уровня токсичности должно произойти на протяжении 4 нед до начала проведения последующего курса терапии сунитинибом [7].

При развитии осложнений IV степени лечение прекращают. При уменьшении токсичности до $<$ I степени прием сунитиниба возобновляют в сниженной дозе, если перерыв в терапии не превышает 4 нед.

Исключением является возникновение тошноты/рвоты, гипофосфатемии, а также гиперAMILАЗемии и гиперЛИПАЗемии без клинических проявлений.

Повышение уровней амилазы и липазы в крови в большинстве случаев клинически незначимо, развитие панкреатита отмечено только у 1% больных РП, получавших сунитиниб. При повышении содержания указанных ферментов до III степени ток-

сичности без клинических проявлений отмены препарата и модификации дозы не требуется. В случае увеличения уровня ферментов до IV степени прием может быть временно прекращен до снижения степени токсичности до \leq III. При появлении признаков острого панкреатита лечение следует прекратить.

При высоком риске развития токсичности у больного целесообразно применение альтернативных методов лечения.

После снижения дозы препарата при отсутствии выраженной токсичности в течение 2 курсов (или 9 нед лечения при постоянном приеме) может быть рассмотрена возможность реэскалации дозы сунитиниба.

Ниже подробно описаны наиболее значимые, на наш взгляд, побочные эффекты, возникающие при проведении лечения сунитинибом в дозе 50 мг/сут (4 нед приема, затем интервал 2 нед).

Слабость (утомляемость). В развитии осложнения необходимо учитывать роль опухолевого процесса. В целом на слабость той или иной степени выраженности предъявляют жалобы 70–90% онкологических больных [8]. При лечении сунитинибом слабость всех степеней отмечали 73% пациентов, из них III–IV степени выраженности – 18% [9].

До начала лечения необходимо оценить факторы риска возникновения осложнения. К ним относят депрессию, анемию, эмоциональную лабильность, нарушение сна, болевой синдром, гипотиреоз, сопутствующие инфекционные осложнения. При их выявлении проводят соответствующую коррекцию согласно принятым стандартам.

При возникновении или увеличении степени выраженности слабости в период лечения по мере необходимости проводится симптоматическая терапия. В период первых 3 курсов самоконтроль и мониторинг врача позволяют оценить слабость и ее влияние на качество жизни. Каждые 2–3 курса оценивают роль провоцирующих факторов и при необходимости проводят соответствующую коррекцию. Особое влияние уделяют оценке изменений дневной активности.

В случаях развития выраженной слабости и/или при неэффективности профилактических мероприятий лечение приостанавливают или снижают дозу сунитиниба на I уровень (12,5 мг).

Гипотиреоз всех степеней выраженности осложняет лечение примерно у 12% больных, при этом симптоматические проявления III–IV степени наблюдались только в 1% случаев [9]. С учетом относительно редкой встречаемости осложнения у больных группы риска (анамнестические данные, операции на щитовидной железе, аутоиммунный тиреоидит и др.) до начала лечения рекомендуется исследование функции щитовидной железы. При выявлении признаков гипотиреоза необходимо назначение соответствующей

щей заместительной терапии. Контрольное исследование функции щитовидной железы рекомендуется проводить после каждых 2 курсов терапии сунитинибом. Как правило, данные нарушения хорошо поддаются коррекции при назначении соответствующего лечения [10].

Повышение АД, свойственное антиангиогенным препаратам, осложнило лечение сунитинибом у 26% больных, из них III–IV степени выраженности возникли в 10% случаев [9]. До начала терапии необходимо исключить наличие гипертонической болезни. В случае ее установления важно оценить степень риска и возможную пользу лечения сунитинибом. При повышении АД на фоне приема препарата обязательным является назначение антигипертензивной терапии. С последним может быть связан ряд сложностей, так как точный механизм и оптимальный выбор препаратов неизвестны. Необходим индивидуальный подбор терапевтических средств. Рассматриваются препараты из группы дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, рецепторов ангиотензина II, диуретики. При назначении гипотензивных препаратов следует учитывать, что многие из них потенциально могут взаимодействовать с цитохромом P450, а верапамил и дилтиазем, являющиеся ингибиторами CYP3F4, могут значительно повышать концентрацию сунитиниба в плазме. В случае необходимости назначения ингибитора CYP3F4 должен быть рассмотрен вопрос о снижении дозы сунитиниба либо выбран альтернативный метод лечения. К препаратам выбора, достоверно не влияющим на концентрацию сунитиниба, относят ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента – лизиноприл, квинаприл, ингибиторы рецепторов ангиотензина II – телмисартан, валсартан, селективный β -блокатор – ателолол [7].

В период лечения необходимы регулярное осуществление мониторинга АД и своевременная коррекция его изменений. При редукации дозы или отмене сунитиниба важен тщательный контроль АД, позволяющий оценить влияние сунитиниба на степень его повышения. Чаще всего после отмены сунитиниба гипотензивная терапия может быть прекращена. При развитии неконтролируемой или тяжелой гипертонии (систолическое АД $>$ 200 мм рт. ст. или диастолическое $>$ 110 мм рт. ст.) прием сунитиниба должен быть прекращен до нормализации АД. В случае если адекватного медикаментозного контроля достигнуть не удастся, лечение сунитинибом прекращают [6].

Кардиотоксичность – встречается достаточно редко и проявляется, как правило, снижением ФВЛЖ у 15% больных (все степени), из них клинически значимой она является в 3% случаев [9].

Для предотвращения развития осложнений до начала лечения следует оценить функцию сердца, для этого выполняют электро- (ЭКГ) и эхо- (эхоКГ) кардиографию. Кроме того, необходимо тщательно взвесить возможность безопасного лечения сунитинибом при наличии сопутствующей кардиальной патологии, принимая во внимание отсутствие данных о влиянии предшествующей патологии сердца на развитие кардиотоксичности при использовании препарата.

В период лечения необходимо периодическое осуществление мониторинга ФВЛЖ, особенно при наличии хронических болезней сердца в анамнезе (контроль состояния проводится через каждые 2 курса). При развитии хронической сердечной недостаточности необходимо рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения.

Рекомендации по модификации дозы в зависимости от степени кардиотоксичности следующие:

- I степень – продолжение лечения в прежней дозе;
- II степень – продолжение терапии в прежней дозе, за исключением бессимптомного снижения ФВЛЖ на 20% по сравнению с исходным уровнем или ниже верхней границы нормы и развития желудочковой аритмии. В этих случаях рекомендуется приостановить лечение. При регрессии проявлений до \leq I степени лечение следует возобновить в дозе, сниженной на 12,5 мг;
- III степень – приостановка лечения. При регрессии токсичности до \leq I степени возможно возобновление терапии в дозе, сниженной на 12,5 мг;
- IV степень – прекращение лечения.

ЛПС и кожная токсичность осложняют лечение сунитинибом у 27% больных (все степени), из них III–IV степени – у 9%.

В профилактике ЛПС важную роль играет информирование больного о возможном развитии осложнения. Повышение настороженности пациента способствует своевременному распознаванию первых признаков ЛПС и осуществлению их коррекции. На рис. 1–2 представлены собственные наблюдения больных с ЛПС II–III степени и кожной токсичностью III степени.

До начала лечения необходимо провести осмотр всего тела и установить зоны гиперкератоза.

Меры предупреждения включают профилактическое выполнение маникюра/педикюра, получение консультации ортопеда до начала лечения, ношение удобной обуви, исключение механического, температурного и химического воздействия на кожу стоп и ладоней.

Действия, предпринимаемые при развитии ЛПС:

- I степень – изменения кожи без боли и наруше-

ния активности – проведение лечения продолжают в прежней дозе с применением указанных выше профилактических мер. При ухудшении ситуации в течение 2 нед возможно временное снижение дозы сунитиниба на 50%;

- II степень – приостановка использования сунитиниба и возобновление его только при достижении 0–I степени ЛПС. Прием сунитиниба возобновляется в прежней дозе, при повторном появлении ЛПС рекомендуется снижение дозы на I уровень;
- III степень – приостановка терапии до достижения $<$ I степени, при возобновлении лечения – снижение дозы сунитиниба на 12,5 мг.

Возможные симптоматические меры включают назначение смягчающих кремов, кремов с 12,5% мочевиной, использование гидроколлоидных пластырей, обезболивающих препаратов местно или внутрь (лидокаин, кодеин, прегабалин). Роль других методов (пиридоксин в высоких дозах внутрь, кортикостероиды местно и внутрь, токоферол) пока не выяснена.

При свободе выбора приостановка лечения предпочтительнее, чем редукция дозы [11].

Диарея осложняет лечение сунитинибом у 60% больных (все степени), из них III–IV степени – у 7% [9]. Неконтролируемое ее развитие может привести к возникновению тяжелых осложнений, таких как электролитные нарушения, гиповолемия. Своевременная коррекция при выявлении первых признаков диареи позволяет в подавляющем большинстве случаев продолжить лечение сунитинибом без серьезных последствий.

До начала лечения необходимо подробно информировать больного о вероятности развития осложнения, возможных мерах профилактики (диета) и коррекции.

В период лечения при диарее I степени рекомендовано применение каллоформирующих средств, изменение диеты, назначение ферментов, при \geq II степени – использование лоперамида в стандартном режиме.

В случае если прием лоперамида не дал должного эффекта, необходимо исключить наличие инфекционных осложнений, при их отсутствии может быть назначен октреотид (100 мкг 3 раза в день подкожно).

Лечение сунитинибом необходимо приостановить при развитии диареи III–IV степени и возобновить при снижении ее до \leq I степени или начального уровня. Прием сунитиниба возобновляют в дозе, сниженной на 12,5 мг [7].

При **тошноте** и **рвоте** прекращение приема или снижение дозы сунитиниба рассматривают только в том случае, если не удастся достигнуть контроля при назначении стандартных противорвотных препаратов.

При необходимости назначения 5НТЗ-



Рис. 1. ЛПС III степени



Рис. 2. Кожная токсичность III степени. Сливная папулезная сыпь

антагонистов следует учитывать возможное их взаимодействие с сунитинибом, приводящее к повышению риска развития кардиальных осложнений. При использовании таких комбинаций необходимо регулярное осуществление ЭКГ-контроля.

Стоматит на фоне приема сунитиниба развивается у 34% больных (все степени), из них III–IV степени – у 2% (рис. 3). Неконтролируемое развитие осложнения существенно ухудшает качество жизни пациентов, приводит к снижению у них массы тела. В тяжелых случаях требуется назначение парентерального питания и проведение коррекции электролитных нарушений.

Профилактические меры включают информирование больного о возможности развития осложнения, коррекцию диеты, исключение острой и раз-

дражающей пищи, алкоголя и содержащих спирт ополаскивателей полости рта. Необходимо минимизировать факторы механического повреждения слизистой оболочки ротовой полости посредством использования детской зубной пасты, мягких зубных щеток.

При возникновении симптомов стоматита применяют содовые полоскания, травяные настои (ромашка, шалфей, арника), цинк, гидрохлорид бензидамина (тантум верде), витамины А и Е, с целью обезболивания – гели и полоскания с местными анестетиками, при отсутствии эффекта нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – наркотические анальгетики. Явления стоматита обычно обратимы и не требуют отмены препарата. Модификация дозы сунитиниба проводится по стандартной схеме. При повторном развитии стоматита \geq III степени выраженности лечение отменяют.

Гематологическая токсичность наблюдается редко. Развитие нейтропении отмечено у 16% больных (все степени), из них III–IV степени – у 9%; тромбоцитопении – также у 16% пациентов (все степени), из них III–IV степени – в 8% случаев. К мерам предупреждения относят разъяснение важности соблюдения личной гигиены и адекватного питания, обучение больного минимизации риска возникновения инфекции, оценку влияния сопутствующей терапии (аспирин, НПВС) и содержания форменных элементов крови до начала лечения.



Рис. 3. Гиперемия, отек и изъязвление слизистой оболочки полости рта (афтозный стоматит), осложнившиеся грибковым поражением слизистых оболочек III степени выраженности

Модификация дозы сунитиниба:

- I–II степень – продолжение терапии в прежней дозе;
- III степень – приостановка лечения, при регрессии токсичности до < II степени – возобновление его в прежней дозе;
- IV степень – приостановка терапии, при регрессии токсичности до < II степени – возобновление лечения в сниженной на 1 уровень дозе.

Лимфопения III–IV степени не приводит к развитию инфекционных осложнений и не является основанием для отмены сунитиниба или снижения его дозы.

При развитии фебрильной нейтропении может быть рассмотрено применение колониестимулирующих факторов в стандартных режимах.

При наличии выраженной анемии отмена лечения и снижение дозы препарата также нецелесообразны, для коррекции нарушений проводят гемотрансфузии или назначают эритропоэтины в соответствии с клинической практикой учреждения.

Таким образом, осложнения, связанные с приемом сунитиниба, можно условно разделить на 2 группы:

- обычно не требующие постоянной редукции дозы или прекращения лечения (повышение АД, диарея, слабость и гипотиреоз) [1, 2, 4, 5, 8];
- при которых необходима редукция дозы (временная или постоянная) или отмена лечения (стоматит, тромбоцитопения, ЛПС и сердечная недостаточность) [1, 2, 4, 7, 10, 12, 13].

В заключение следует отметить, что спектр наблюдающихся побочных эффектов позволяет применять сунитиниб безопасно у большинства больных, а серьезные осложнения при этом возникают достаточно редко. В свою очередь осуществление тщательного мониторинга и своевременная коррекция побочных эффектов дают возможность проводить лечение в адекватных дозах. Крайне важным является информированность пациентов о потенциальных нежелательных явлениях и способах их коррекции. Такой подход позволяет реализовать максимальный эффект проводимой терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
2. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26:5024.
3. NCCN Clinical practice guidelines in oncology™: kidney cancer, 2010. V. 2.
4. Barrios C.H., Hernandez-Barajas D., Brown M.P. et al. Phase II trial of continuous once-daily dosing of sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary results. *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7(2):429; abstr 7122.
5. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Таргетная терапия распространенного рака почки Сутентом: побочные эффекты и их коррекция. *Онкоурология* 2008;(3):1–8.
6. Thomas E., Hutson T.E., Figlin R.A. et al. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: An overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008;13:1084–96.
7. Kollmannsberger C., Soulieres D., Wong R. et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Assoc J* 2007;1(2 Suppl):41–54.
8. NCCN guidelines: cancer-related fatigue, 2008. V. 1.
9. Pfizer Inc. SUTENT® (sunitinib) summary of product characteristics, February 2009.
10. Wolter P., Stefan C., Decallonne B. et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 2008;99(3):448–54.
11. Ravaud A., Sire M. Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and second-line treatment of metastatic renal cell cancer. *Ann Oncol* 2009;20(5):966–7; author reply 967.
12. Lacouture M.E., Wu S., Robert C. et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008;13(9):1001–11.
13. Porta C., Szczylik C., Bracarda S. et al. Short- and long-term safety with sunitinib in an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma. *ASCO* 2008; abstr 5114.

Двусторонний асинхронный рак почек

Ю.Г. Аляев, З.Г. Григорян, А.А. Левко

Урологическая клиника ММА им. И.М. Сеченова

Контакты: Зарэ Гарриевич Григорян zaredoc@rambler.ru

Из 1430 больных опухолью почки, наблюдавшихся в Урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова в период с 1973 по 2007 г., двусторонние новообразования обнаружены у 117 (8,2%) пациентов, при этом у 81 (5,7%) диагностирован двусторонний рак почек (РП), из них синхронный рак – в 51 (3,6%) случае, асинхронный – в 30 (2,1%). У 19 (63,3%) пациентов асинхронная опухоль выявлена в сроки до 5 лет, а у 8 (26,7%) – спустя > 10 лет (в том числе у 1 – через 22 года) после удаления первоначального образования. Среди 30 больных асинхронным раком ранее 27 проведена нефрэктомия, 3 – резекция почки с опухолью. При выявлении асинхронного РП лечебная тактика заключается в выполнении органосохраняющей операции.

При анализе морфологической структуры у пациентов с двусторонним асинхронным РП одинаковый тип опухоли выявлен в 85,2% случаев, а идентичная степень дифференцировки клеток опухоли – в 48,1%, при этом среди больных с различной степенью дифференцировки в 92,9% наблюдений установлена более высокая степень злокачественности клеток асинхронной опухоли. При проведении молекулярно-генетических исследований у всех пациентов обнаружено наличие мутаций в генах VHL и FHIT, локализованных в 3-й паре хромосом. По нашим данным, двусторонний РП – генетически детерминированный первично билатеральный опухолевый процесс, который может манифестировать либо одновременно (синхронно), либо через определенный (нередко значительный) промежуток времени (асинхронно). Общая 5-летняя выживаемость при асинхронном раке составила 53,3%, скорректированная – 60%. Возможность возникновения асинхронной опухоли в противоположной почке спустя значительный срок после выполнения первой операции диктует необходимость регулярного целенаправленного динамического наблюдения больных, оперированных по поводу одностороннего РП. В минимум контрольного обследования необходимо включить рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование оставшейся почки и ложа удаленной, а также магистральных сосудов, которое следует проводить 1 раз в 6 мес в течение первых 5 лет, а затем 1 раз в год. При возникновении сомнений в отношении развития рецидива заболевания показано выполнение мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Ключевые слова: двусторонний рак почек, асинхронный рак почек, резекция почки, органосохраняющая операция, нефрэктомия, энуклеация, ген VHL

Bilateral asynchronous renal cell carcinoma

Yu.G. Alyaev, Z.G. Grigoryan, A.A. Levko

Urology Clinics, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Among 1430 patients with renal tumors, followed up at the Urology Clinic, I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, in 1973 to 2007, 117 (8.2%) patients were found to have bilateral neoplasms, 81 (5.7%) patients being diagnosed as having bilateral renal cell carcinoma (RCC), out of them 51 (3.6%) and 30 (2.1%) patients had synchronous and asynchronous RCC, respectively. Asynchronous tumor was identified in 19 (63.3%) and 8 (26.7%) patients in the period of under 5 and >10 years (including 22 years in 1 case), respectively, after initial tumor removal. Among 30 patients with asynchronous RCC, 27 had previously undergone nephrectomy and 3 had resection of a kidney with tumor. When asynchronous RCC was detected, its treatment policy consisted of organ-preserving surgery.

Analysis of the morphological pattern of a tumor in patients with bilateral asynchronous RCC revealed its similar type in 85.2% of cases and the identical degree of tumor cell differentiation in 48.1%; the patients with a varying degree of differentiation were ascertained to have high-grade asynchronous malignancy in 92.9% of cases. Molecular genetic studies showed that all the patients had mutations of VHL and FHIT genes located on the third pair of chromosomes. Our findings indicate that bilateral RCC is a genetically determined primarily bilateral tumor process that can manifest itself at once (synchronously) or after a (frequently considerable) time (asynchronously). In asynchronous carcinoma, overall and adjusted 5-year survival rates were 53.3 and 60%, respectively. The fact that an asynchronous tumor may occur in the contralateral kidney a considerable time after the first surgery necessitates to make a regular purposeful follow-up of patients operated on for unilateral RCC. The minimum control examination should include chest X-ray study, ultrasonography of the remaining kidney, removed tumor bed, and great vessels, which should be performed every 6 months within the first 5 years, then once every year. If a disease relapse is suspected, multispiral computed tomography of the abdomen and retroperitoneal space is to be made.

Key words: bilateral renal cell carcinoma, asynchronous renal cell carcinoma, renal resection, organ-preserving operation, nephrectomy, enucleation, VHL gene

В последние годы в связи с кардинальным улучшением диагностических возможностей наблюдается значительный рост выявляемости двустороннего рака почек (РП) [1–6]. Различают *наследственный* (светлоклеточный почечно-клеточный рак – ПКР; РП при болезни Гиппеля – Линдау; наследственная папиллярная карцинома почки) и *ненаследственный (спорадический)* двусторонний РП. В подавляющем большинстве случаев ПКР возникает спорадически, вне связи с наследственными заболеваниями [7].

Из 1430 больных опухолью почки, наблюдавшихся в урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова в период с 1973 по 2007 г., двусторонние новообразования обнаружены у 117 (8,2%), при этом у 81 (5,7%) пациента диагностирован двусторонний РП. Различают синхронный (выявляемый одновременно) и асинхронный (обнаруженный в противоположной почке через 6 мес и более) двусторонний РП.

Среди 81 больного двусторонним РП асинхронный процесс имел место у 30 (37,04%) – 21 мужчины и 9 женщин. При анализе клинических проявлений асинхронной опухоли прослеживалась тенденция более выраженной манифестации некоторых симптомов заболевания и, соответственно, уменьшения доли больных с бессимптомным течением, что, по-видимому, объясняется возникновением второй опухоли в единственной почке, на которую легла вся нагрузка по поддержанию гомеостаза. Стадирование первичной и асинхронной опухоли представлено в табл. 1.

При анализе литературы, посвященной асинхронному РП, встречаются многочисленные наблю-

Таблица 1. Стадирование опухоли при двустороннем асинхронном РП

Стадия	Число больных	
	абс.	%
T1aN0M0 с обеих сторон	2	6,7
T1aN0M0 + T3aN0M0	2	6,7
T1bN0M0 + T3aN0M0	2	6,7
T2N0M0 + T1aN0M0	1	3,3
T3aN0M0 + T1aN0M0	7	23,3
T3aN0M0 + T1bN0M0	2	6,7
T3aN0M0 с обеих сторон	11	36,7
T3bN0M0 + T3aN1M1	1	3,3
T3aN0M0 + T3aN1M0	1	3,3
T4N0M0 + T3aN1M0	1	3,3
Всего ...	30	100

дения, в которых новообразование в контралатеральной почке устанавливается спустя очень большой срок после первой операции. При этом упоминаются временные промежутки от 3 до 25 лет [8–10]. По данным С. Henriksson и соавт. [11], к 21-му году после выполнения односторонней радикальной нефрэктомии частота развития асинхронного двустороннего РП достигла 12,9%. В связи с этим представляется немаловажным определение интервала возникновения новообразования в противоположной почке.

Сроки возникновения асинхронной опухоли у обследованных больных представлены в табл. 2.

Таблица 2. Сроки возникновения асинхронной опухоли

Период выявления асинхронной опухоли, годы	Число больных	
	абс.	%
1–2	4	13,3
2–3	5	16,7
3–4	6	20
4–5	4	13,3
5–6	1	3,3
7–8	1	3,3
10	1	3,3
10–11	2	6,7
11–12	1	3,3
12–13	1	3,3
13–14	2	6,7
14–15	1	3,3
22	1	3,3
Всего ...	30	100

Как показано в табл. 2, у 19 (63,3%) пациентов асинхронная опухоль выявлена в сроки до 5 лет после удаления первоначального образования. Однако крайне интересным аспектом ПКР является возникновение опухолей спустя и значительно большие промежутки времени. Так, у 8 (26,7%) пациентов асинхронная опухоль выявлена спустя > 10 лет (в том числе у 1 – через 22 года) после удаления первоначальной. В связи с этим у больных, оперированных по поводу одностороннего РП, необходимо осуществление фактически пожизненного мониторинга как оперированной стороны (при выполнении органосохраняющего вмешательства на предмет выявления рецидива), так и противоположной (в связи с угрозой возникновения асинхронной опухоли).

Среди 30 больных асинхронным раком ранее в сроки от 1 года до 22 лет 27 проведена нефрэктом-

мия, 3 – резекция почки с опухолью. При выявлении асинхронного РП лечебная тактика заключается в выполнении органосохраняющей операции (ОСО). Как показывает опыт, асинхронный рак в подавляющем числе наблюдений – это злокачественная опухоль единственной почки с абсолютными показаниями к выполнению ОСО, которая представляется единственным шансом продления жизни, а иногда и излечения этих больных. Очевидно, что в этой ситуации оправдано и необходимо применение любых видов органосохраняющих вмешательств (как резекция почки с опухолью, так и энуклеация образования) с максимальным сохранением жизнеспособной, не пораженной опухолью, почечной паренхимы [1–5, 12–26]. При осуществлении ОСО определяющим фактором служит не только стадия опухоли, но и местные топографо-анатомические характеристики, при этом возможность выполнения ОСО определяется не только и не столько размерами опухоли, а в большей степени ее локализацией и направлением роста [2–4]. У больных асинхронным РП особенно ценным на сегодняшний день считают выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с трехмерной реконструкцией сосудов почки и чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), которая позволяет получить необходимую информацию для успешного удаления опухоли: размеры, локализация, направление роста опухоли, расстояние от новообразования до почечного синуса и магистральных сосудов, прорастание его в ЧЛС, изображение сосудов почки с выявлением возможных аномалий их числа и расположения, визуализация ЧЛС с оценкой пассажа мочи по верхним мочевым путям [3, 4].

Наиболее тяжелая ситуация возникает в случае интратрениального характера роста опухоли единственной почки, представленного нами в следующем наблюдении.

У больной Г., 54 лет, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлено объемное образование правой почки. Пациентка госпитализирована в клинику, где, по



Рис. 1. Больная Г. КТ. Образование правой почки (указано стрелкой)

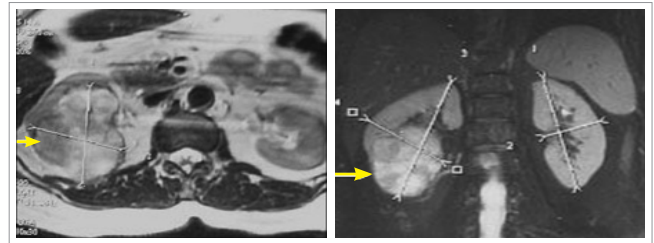


Рис. 2. МРТ. Опухоль занимает нижний и средний сегменты правой почки (указана стрелкой)

данным УЗИ, компьютерной – КТ (рис. 1) и магнитно-резонансной томографии – МРТ (рис. 2), у нее была установлена опухоль правой почки стадии T3aN0M0.

Таким образом, опухоль правой почки диаметром до 6,5 см, на 2/3 располагалась интратрениально, что не позволяло выполнить ОСО, в связи с чем больной проведена нефрэктомия справа, а также парааортокавальная лимфаденэктомия. При морфологическом исследовании удаленной опухоли выявлен папиллярный умеренно дифференцированный ПКР.

Через 2 года после выполнения нефрэктомии справа во время контрольного УЗИ обнаружено объемное образование левой почки, наличие которого подтверждено данными МСКТ (рис. 3).

Таким образом, у больной выявлена двусторонняя асинхронная опухоль единственной левой почки с абсо-

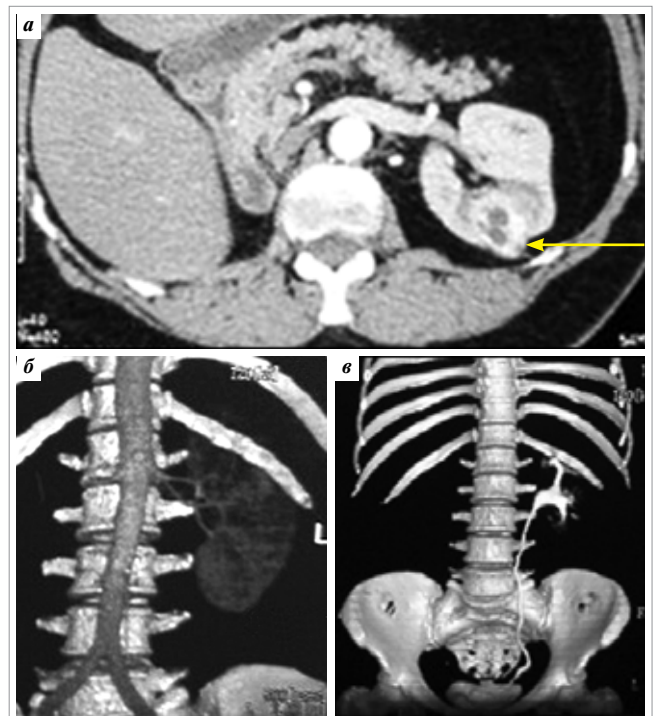


Рис. 3. МСКТ (через 2 года после выполнения нефрэктомии справа). На границе верхнего и среднего сегментов левой почки по заднемедиальной поверхности визуализировано объемное образование (указано стрелкой): а – аксиальный скан; б – режим мультипланарной реконструкции (МПР), сосудистая фаза; в – МПР, экскреторная фаза

лутными показаниями к проведению ОСО. Технические трудности обусловлены интратрениальной локализацией новообразования, при которой интраоперационно опухоль может быть не обнаружена. В связи с этим при МСКТ определено расстояние от опухоли до структур, обнаруженных во время операции. Расстояние от опухоли до верхнего сегмента 4 см, до нижнего – 7, до передней поверхности – 3,7, к задней поверхности опухоль прилежит, от вены опухоль отстоит на 1,5, от артерии – на 0,9 см. С учетом полученных данных после выделения почки можно соориентироваться в локализации опухоли. Новообразование располагалось по задней поверхности средней части почки (рис. 4). Данная локализация является одной из наиболее неблагоприятных для осуществления ОСО, так как после выполнения резекции почки с отступом не только от видимого края, но, что более важно, и от интратрениального на 1 см, рана почки представляет собой «кратер», на дне которого располагаются вскрытые мочевые пути и сосуды. Для уточнения глубины инвазии новообразования в почечную паренхиму, соотношения опухоли с ЧЛС и почечными сосудами выполнено интраоперационное УЗИ (см. рис. 4), по данным которого установлено, что опухоль не проникает в почечный синус.

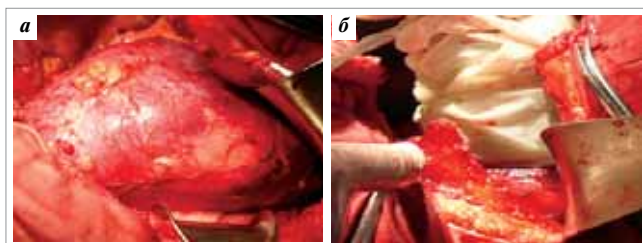


Рис. 4. То же наблюдение: а – почка с опухолью выделена из паранефральной клетчатки; опухоль расположена интратрениально, «угадывается» по задней поверхности средней части органа; б – интраоперационное УЗИ

С учетом данных УЗИ после нефротомии большой выполнена резекция почки. В зоне резекции обшиты шейка отсеченной средней чашечки и крупные кровеносные сосуды, после чего рана почки ушита (рис. 5).

У пациентки удалена опухоль до 3,2 см в диаметре на разрезе желто-бурого цвета с кистовидными участ-

ками. К новообразованию прилежит участок нормальной почечной паренхимы шириной 1 см (рис. 6).



Рис. 6. Макропрепарат. Удаленная опухоль левой почки в разрезе

Послеоперационный период протекал без осложнений. При гистологическом исследовании выявлен высокодифференцированный светлоклеточный ПКР. В лимфатических узлах метастазов нет.

В данном наблюдении детальное дооперационное обследование, включающее получение необходимых топографо-анатомических параметров соотношения интратрениальной опухоли с окружающими структурами при МСКТ, а также интраоперационное УЗИ позволили осуществить жизненно необходимую резекцию почки при внутриорганной опухоли неблагоприятной локализации.

При возникновении асинхронного новообразования оперированы 27 из 30 пациентов: резекция почки с опухолью выполнена у 23 больных (из них у 1 проведена повторная резекция в связи с развитием рецидива опухоли), энуклеация опухолевого узла – у 3, нефрэктомия – у 1. В связи с наличием множественных метастазов у 1 пациента, мультифокальных опухолевых узлов и отсутствием их роста в динамике – у 2 операции на противоположной почке 3 больным не проводили.

Широкое распространение ОСО, выполняемых по избирательным показаниям, привело к появлению

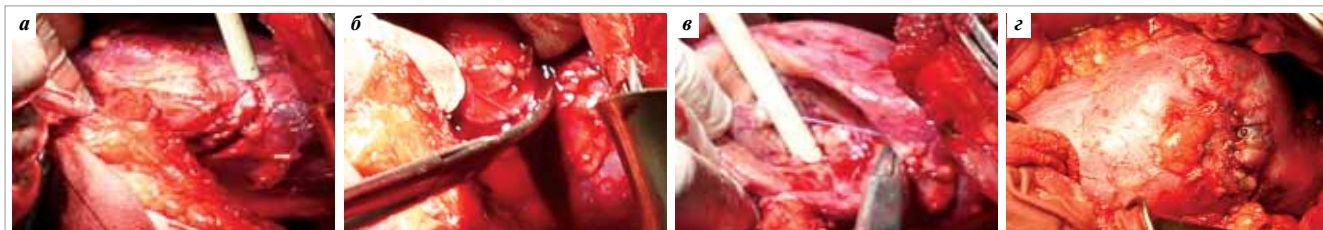


Рис. 5. Этапы атипичной резекции левой почки с интратрениальной опухолью: а – рассечение фиброзной капсулы вокруг опухоли; б – атипичная резекция почки с интратрениальной опухолью; в – восстановление целостности ЧЛС и обшивание крупных кровотокающих сосудов; г – зона резекции ушита непрерывным крестообразным возвратным швом

больных с асинхронной опухолью противоположной почки, выявляемой спустя различные (нередко значительные) промежутки времени. Это лишний раз подтверждает обоснованность применения ОСО при здоровой контралатеральной почке при условии выполнения радикального пособия в пределах здоровых тканей [1–4].

Среди обследованных нами 30 больных у 3 при возникновении первоначальной опухоли проведена не нефрэктомия, а резекция почки по избирательным показаниям. Приводим клиническое наблюдение.

Больная И., 52 лет, поступила в Урологическую клинику ММА им. И.М. Сеченова со случайно выявленной опухолью верхнего сегмента правой почки диаметром до 5,5 см, которая, по данным КТ, на 2/3 располагалась экстраренально, что позволило выполнить плоскостную резекцию верхнего сегмента по избирательным показаниям. При гистологическом исследовании выявлен светлоклеточный умеренно-дифференцированный ПКР. Больная находилась под динамическим наблюдением, что позволило через 2 года выявить у нее асинхронную опухоль левой почки до 3 см в диаметре и кисту (рис. 7).



Рис. 7. Больная И. Двусторонняя асинхронная опухоль левой почки. МСКТ; МПР: а – сагиттальная проекция, опухоль средней части (указана стрелкой) и киста верхнего сегмента левой почки; б – фронтальная проекция, состояние после плоскостной резекции правой почки

По данным проведенного обследования, правая почка без патологических изменений, опухоль левой почки на 1/2 располагается экстраренально.

С учетом благоприятных характеристик опухоли (небольшие размеры, частично экстраренальный рост, локализация по наружному контуру среднего сегмента), а также двустороннего асинхронного характера поражения решено выполнить ОСО слева (рис. 8) и парааортальную лимфаденэктомию.

Проведена клиновидная резекция почки с опухолью. После иссечения купола кисты верхнего сегмента интратренальная часть без патологических изменений (см. рис. 8).

Удаленная опухоль левой почки (рис. 9) представляет собой светлоклеточный высокодифференцированный ПКР.

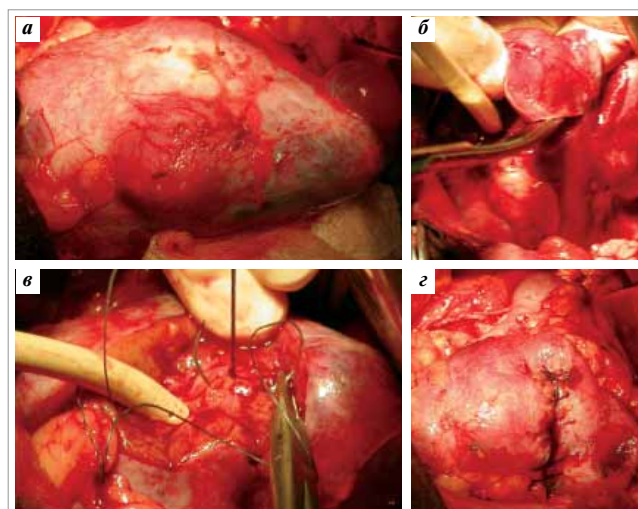


Рис. 8. Этапы клиновидной резекции левой почки: а – левая почка выделена из паранефральной клетчатки. Опухоль среднего сегмента, киста верхнего сегмента; б – клиновидная резекция средней части почки; в – рана в зоне резекции средней части почки ушита. Купол кисты верхнего сегмента иссечен; г – окончательный вид ушитой раны после резекции почки

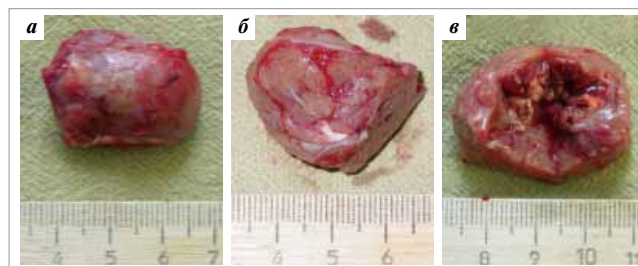


Рис. 9. Удаленное новообразование с прилегающей нормальной почечной паренхимой: а – экстраренальная; б – интратренальная поверхность опухоли; в – опухоль на разрезе

Бесспорно, в представленном наблюдении асинхронной опухоли нам было гораздо легче и спокойнее планировать проведение предстоящей ОСО на фоне удовлетворительного функционирования резецированной, но относительно «здоровой» противоположной почки. Возможность асинхронного поражения противоположной почки – один из аргументов в пользу проведения ОСО при РП, в том числе по относительным и избирательным показаниям.

Особенно драматичная ситуация складывается при выявлении мультифокального асинхронного поражения единственной почки. Среди 30 больных мультифокальный рост асинхронной опухоли выявлен у 5 (16,7%) пациентов, причем у 2 из них он имел место также в противоположной удаленной почке. Кроме этих 2 больных, мультифокальный рост первоначальной опухоли имел место еще у 2 пациентов, в связи с чем им выполнена нефрэктомия, а при возникновении асинхронного новообразования выявлен одиночный опухолевый узел. У больных с относительными, а тем более с избирательными показа-

ниями к проведению ОСО при обнаружении мультифокального опухолевого роста следует выполнить нефрэктомия. Однако совсем другая ситуация складывается при наличии абсолютных показаний к осуществлению ОСО при двустороннем РП. У этих пациентов обосновано выполнение нескольких вмешательств на почке, которые являются единственным шансом продлить их жизнь [3, 4, 17]. Всем 4 больным с наличием множественных новообразований первоначально выявленной опухоли с учетом благополучного на тот момент состояния противоположной почки выполнена нефрэктомия. Из 5 пациентов с мультифокальным ростом асинхронной опухоли единственной почки оперированы 3: у 2 проведены резекции почки с 2 опухолевыми узлами, расположенными в верхнем и нижнем ее сегментах, у 1 – 2 энуклеации опухолевых узлов.

Так, у больного М., 58 лет, через 14 лет после осуществления нефрэктомии слева по поводу рака выявлена мультифокальная асинхронная опухоль единственной правой почки (рис. 10).



Рис. 10. Больной М. МСКТ с трехмерной реконструкцией. Два объемных образования, расположенных по задней поверхности верхнего и нижнего сегментов единственной правой почки

Выполнены атипичная резекция почки с верхним опухолевым узлом с участком почечной паренхимы протяженностью 4 мм и клиновидная резекция нижнего сегмента правой почки с отступом от края опухоли на 1 см. Проведены паракавальная и аортокавальная лимфаденэктомия.

Несмотря на то что прогноз у больного был довольно неопределенным в связи с наличием у него двустороннего асинхронного мультифокального РП, пациент жив более 10 лет после выполнения второй операции и находится под наблюдением клиники (рис. 11).

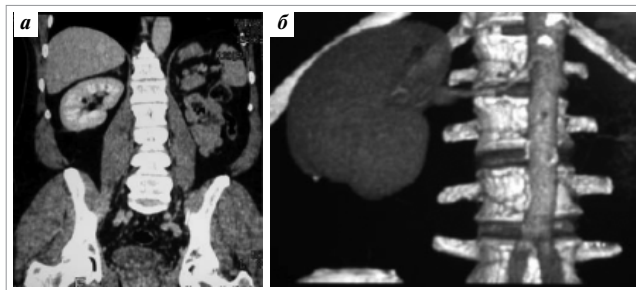


Рис. 11. Контрольная МСКТ, выполненная через 10 лет после двух ОСО на правой почке; МПР: а – фронтальная проекция; б – 3D-реконструкция

В случае невозможности технического выполнения ОСО у больных с опухолью единственной почки, особенно сопровождающейся выраженной клинической симптоматикой (боль, тотальная макрогематурия), показано проведение эмболизации ветвей почечной артерии, питающих опухоль. Подобная тактика применена нами в 2 наблюдениях.

Особое внимание мы уделяли изучению морфологической структуры двустороннего РП с учетом односторонности опухолей с каждой стороны. При двустороннем асинхронном раке однотипная морфологическая структура имела место в 85,2% случаев (с преобладанием светлоклеточного варианта ПКР), а степень дифференцировки – в 48,1%. У 51,9% больных асинхронным раком с различной степенью дифференцировки в 92,9% наблюдений установлена более высокая степень злокачественности клеток асинхронной опухоли. Необходимо отметить, что до настоящего времени, несмотря на усилия морфологов и клиницистов, остается неразрешенным вопрос о том, что представляют собой двусторонние опухоли почек: возникают ли они самостоятельно вследствие мультифокальности рака из-за системного повреждения генома или являются результатом метастазирования опухоли одной почки в другую. По нашему мнению, при определении патогенеза двустороннего РП следует ориентироваться на данные молекулярно-генетического и морфологического исследований. Нами проведен молекулярно-генетический анализ у 12 пациентов с двусторонним РП. Анализ мутаций гена *VHL* в опухолевой и гистологически не измененной ткани позволяет дифференцировать спорадическую и наследственную форму РП. На основании анализа мутаций гена *VHL* в опухолевой, гистологически не измененной ткани, а также на фрагментах опухолевой ДНК в плазме крови наследственные формы РП нами не выявлены, что подтверждено и данными клинических исследований. Спорадический двусторонний синхронный рак имел место у 8, асинхронный – у 4 больных. При этом тип мутации генов *VHL* и *FHIT* в 8 случаях был одинаковым в опухолевой ткани как справа, так и слева. У 5 пациентов диагностирован

синхронный рак, у 3 — асинхронный. Во всех этих наблюдениях установлена идентичная морфологическая структура; в 6 — одинаковая, в 2 — различная степень дифференцировки клеток опухоли. В 4 случаях выявлен различный тип мутации исследуемых генов, но наблюдалась идентичная морфологическая структура. У 2 из этих пациентов отмечены различная и идентичная степени дифференцировки клеток опухоли. Безусловно, небольшое число генетических исследований не позволяет нам сделать заключение обо всем сложнейшем механизме развития билатерального опухолевого процесса, но прямым предметом нашего исследования это не являлось. Тем не менее полученные результаты свидетельствуют о наличии мутаций (хотя и не всегда одинаковых) в строго определенных генах, локализованных в 3-й паре хромосом, различные anomalies которой ответственны за возникновение подавляющего большинства случаев ПКР. При анализе морфологической структуры двустороннего синхронного и асинхронного РП у большинства больных выявлен идентичный гистологический тип опухоли, развивающийся при определенных видах мутаций. В то же время следует отметить, что при двустороннем процессе могут присутствовать клетки различной степени дифференцировки, которая, по-видимому, не полностью детерминируется генетическими факторами. При этом, если исходить из обратного и допустить наличие метастатической природы опухоли в одной из почек, было бы логичным предполагать развитие отдаленных метастазов и другой локализации, которое мы наблюдали у этих больных достаточно редко, в основном при общей генерализации процесса.

На основании полученных результатов мы считаем, что двусторонний РП является генетически детерминированным первично билатеральным опухолевым процессом, который может манифестировать либо одномоментно (синхронно), либо через определенный (нередко значительный) промежуток времени (асинхронно). По нашему мнению, в подавляющем большинстве наблюдений (за исключением редких случаев общей генерализации процесса) опухоли в обеих почках являются самостоятельными (не метастатическими) образованиями, в отношении которых непременно должно применяться раздельное стадирование опухолевого процесса по классификации TNM. При этом, разумеется, при наличии отдаленных метастазов символ M1 должен фигурировать при стадировании обеих опухолей. Очевидно, окончательный ответ на вопрос обо всех сложнейших патогенетических механизмах зарождения, развития и прогрессирования двустороннего РП дадут дальнейшие молекулярно-генетические и иммунологические исследования, которые позволят разработать четкие критерии дифференциальной диагностики различных форм новообразований, определить

адекватную лечебную тактику и прогнозировать течение заболевания у этих больных.

При анализе отдаленных результатов лечения нами зарегистрированы наблюдаемые (без учета конкретных причин смерти) и скорректированные данные выживаемости и летальности от прогрессирования рака. При двустороннем асинхронном РП показатель общей 5-летней выживаемости составил 53,3%, скорректированной — 60%.

Таким образом, как показывает наш опыт, при двустороннем асинхронном РП только применение активной хирургической тактики с широким использованием ОСО позволяет добиться продления жизни больных, а в ряде случаев — излечения. По нашим наблюдениям, двусторонний асинхронный РП агрессивнее синхронного (у большинства больных отмечены умеренная и низкая степени дифференцировки раковых клеток). Клиническое течение асинхронного рака сопровождалось более выраженной интоксикацией, а оперативное его лечение было сопряжено со значительными техническими трудностями, возникшими вследствие выраженных инфильтративных изменений окружающих тканей. Перечисленные неблагоприятные факторы, несомненно, оказали влияние на результаты оперативного лечения больных двусторонним асинхронным РП. Несмотря на это, выявление рака в единственной оставшейся почке не должно быть причиной отказа от оперативного лечения, так как только благодаря применению активной хирургической тактики можно добиться благоприятных результатов лечения у этой категории больных. Анализ литературы, а также наши данные, полученные в отношении двустороннего асинхронного РП, показали, что течение заболевания у этих пациентов часто непредсказуемо [3, 4, 8–10, 27]. Нередко рак в противоположной почке выявляют спустя значительный срок после выполнения первой операции, что диктует необходимость регулярного целенаправленного динамического наблюдения больных, оперированных по поводу РП. В минимум контрольного обследования необходимо включить рентгенографию грудной клетки, УЗИ оставшейся почки и ложа удаленной, а также магистральных сосудов, которое следует проводить 1 раз в 6 мес в течение первых 5 лет, а затем 1 раз в год. При возникновении сомнений в отношении развития рецидива заболевания показано выполнение МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. В связи с возможностью развития асинхронного рака единственной почки, по нашему мнению, следует пересмотреть положение об обязательном осуществлении нефрэктомии во всех случаях первично выявленного рака и расширить показания к выполнению ОСО при технической возможности их проведения в пределах здоровых тканей с соблюдением принципов абластичности и радикальности.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке. М.: Медицина, 2001.
2. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Выбор диагностической и лечебной тактики при опухоли почки. Москва – Тверь: Триада, 2005.
3. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Григорян З.Г., Газимиев М.А. Органосохраняющие операции при опухоли почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Григорян З.Г. Опухоль почки при заболеваниях или отсутствии противопоказаний. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.
5. Матвеев В.Б. Хирургическое лечение двустороннего рака почек. В кн.: Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2003; с. 158–62.
6. Трапезникова М.Ф., Базаев В.В. Оперативное лечение двустороннего рака почек. В сб.: Материалы конференции «Перспективные направления диагностики и лечения рака почки» (Москва, 3–4 декабря 2003 г.). М., 2003; с. 129–30.
7. Grimaldi G., Reuter V., Russo P. Bilateral non-familial renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5(6):548–52.
8. Хаимчаев Я.С., Набиев Ю.Н. Резекция почки при раке. *Урол нефрол* 1980;(1):47–51.
9. Parker R.M., Timothy R.P., Harrison J.H. Neoplasia of the solitary kidney. *Trans Am Ass Genitourin Surg* 1968;60:108–21.
10. Topley M., Novick A.C., Montie J.E. Long-term results following partial nephrectomy for localized renal adenocarcinoma. *J Urol* 1984;131(6):1050–2.
11. Henriksson C., Geterud K., Aldenborg F. et al. Bilateral asynchronous renal cell carcinoma. *Computed tomography of the contralateral kidney 10–43 years after nephrectomy. Eur Urol* 1992;22(3):209–12.
12. Аляев Ю.Г. Расширенные, комбинированные и органосохраняющие операции при раке почки. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1989; с. 212–408.
13. Аляев Ю.Г. Рак почки. Пленум правления Всероссийского общества урологов. Кемерово, 1995.
14. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение местнораспространенного и метастатического рака почки. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002.
15. Лопаткин Н.А., Мазо Е.Б., Ярмолинский И.С. Хирургия рака единственной и обеих почек. *Урол нефрол* 1983;(5):7–16.
16. Лопаткин Н.А., Козлов В.П., Гришин М.А. Рак почки: нефрэктомия или резекция? *Урол нефрол* 1992;(4–6):3–5.
17. Матвеев В.Б., Матвеев Б.П., Волкова М.И. и др. Роль органосохраняющего хирургического лечения рака почки на современном этапе. *Онкоурология* 2007;(2):5–11.
18. Переверзев А.С., Щукин Д.В., Илюхин Ю.А., Мегера В.В. Оперативное лечение двустороннего почечно-клеточного рака. *Урология* 2003;(2):7–12.
19. Степанов В.Н., Колпаков И.С. Консервативная хирургия при опухолях паренхимы почек. *Урол нефрол* 1995;(6):16–8.
20. Kessler O.J., Livne P.M., Servadio C. Bilateral asynchronous renal cell carcinoma: treatment approach. *Isr J Med Sci* 1993;29(11):721–5.
21. Klein E.A., Novick A.C. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Baltimore, 1996; p. 207–17.*
22. Kozlowski J.M. Management of distant solitary recurrence in the patient with renal cancer. *Contralateral kidney and other sites. Urol Clin North Am* 1994;21:601–24.
23. Muraro G.B., Dami A., Farina U., Petacchi D. Bilateral asynchronous renal cell carcinoma: treatment approach. *Isr J Med Sci* 1993;29(11):721–5.
24. Novick A.C. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 1995;46(2):149–52.
25. Novick A.C. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1998;153:1409–14.
26. Pahernick S., Roos F., Wiesner C., Thuroff J.W. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma in a solitary kidney. *World J Urol* 2007;25(5):513–7.
27. Zincke H., Swanson S.K. Bilateral renal cell carcinoma: influence of synchronous and asynchronous occurrence on patient survival. *J Urol* 1982;128(5):913–5.

Вакциноterapia на основе дендритных клеток у больных почечно-клеточным раком

Д.А. Носов, А.А. Борунова, Г.З. Чкадуа, В.Б. Матвеев, Е.С. Яковлева,
М.Ю. Федянин, З.Г. Кадагидзе, Т.Н. Заботина, С.А. Тюляндин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Дмитрий Александрович Носов nosov@mail.ru

Цель исследования – определить эффективность и переносимость аутологичной вакцинотерапии на основе дендритных клеток (ДК) у больных почечно-клеточным раком (ПКР). Изучить динамику иммунологических показателей и их связь с эффективностью лечения.

Материалы и методы. В период с 2002 по 2008 г. 29 больных ПКР получили аутологичную вакциноterapia на основе ДК. У 16 пациентов с наличием отдаленных метастазов терапия проведена в индукционном режиме до прогрессирования болезни и у 13 – в адъювантном режиме (8 вакцинаций) после выполнения радикальной нефрэктомии (III степени) или радикальной метастазэктомии. Для приготовления вакцины использовали культивированные из моноцитов периферической крови ДК, обработанные аутологичным опухолевым лизатом.

Результаты. В группе из 16 больных с наличием отдаленных метастазов у 2 (12,5%) зафиксированы частичные регрессии, еще у 2 (12,5%) пациентов наблюдались длительные стабилизации опухолевого процесса (>6 мес). Медиана времени до прогрессирования составила 3 (1,5–12+) мес. У 13 больных, получавших адъювантное лечение, медиана времени до прогрессирования не достигнута: 4 пациента после метастазэктомии наблюдаются без признаков прогрессирования болезни от ≥ 12 до ≥ 25 мес. У больных с клиническим эффектом (регрессия или длительная стабилизация болезни) наблюдалось достоверное увеличение популяции $CD3^+CD8^+$ и $CD3^+CD16^+$ (натуральные киллеры – НК) Т-лимфоцитов после 3 вакцинаций с 23,3 до 27,2% ($p=0,018$) и с 15,17 до 20,3% ($p=0,03$) соответственно. У больных с прогрессирующим течением заболевания число $CD3^+CD16^+$ -НКТ-лимфоцитов до начала вакцинотерапии в 3 раза превышало значение этого показателя в донорской группе – 11,2 и 3,5% соответственно. Исходное содержание $CD4^+CD25^+$ -популяции Т-лимфоцитов у пациентов с прогрессированием болезни также было достоверно выше, чем у больных с клиническим эффектом – 12,01 и 5,6% соответственно.

Выводы. Вакциноterapia, проведенная на основе ДК, способна индуцировать специфический противоопухолевый иммунный ответ у больных ПКР, который в отдельных случаях трансформируется в клинический эффект. Исходное содержание супрессорных популяций Т-лимфоцитов (НКТ и Т-reg) может являться фактором, прогнозирующим эффективность проведения вакцинотерапии на основе аутологичных ДК у больных ПКР. Целесообразно дальнейшее изучение данного иммунотерапевтического подхода с определением показаний к его использованию у больных ПКР.

Ключевые слова: вакциноterapia, дендритные клетки, иммуноterapia, рак почки, почечно-клеточный рак

Dendritic cell-based vaccine therapy in patients with renal cell carcinoma

D.A. Nosov, A.A. Borunova, G.Z. Chkadua, V.B. Matveyev, E.S. Yakovleva,
M.Yu. Fedyanin, Z.G. Kadagidze, T.N. Zabolina, S.A. Tyulyandin

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

Objective: to study the efficiency and tolerance of autologous vaccine therapy based on dendritic cells (DC) in patients with renal cell carcinoma (RCC) and to examine changes in immunological parameters and their association with the efficiency of the therapy.

Subjects and methods. Twenty-nine patients with RCC received autologous vaccine therapy based on DC in 2002 to 2008. Therapy was performed in the induction mode in 16 patients before disease progression and in the adjuvant mode (8 vaccinations) in 13 patients after radical nephrectomy (grade III) or radical metastasectomy. Peripheral blood monocyte-derived DCs treated with autologous tumor lysate were used to prepare the vaccine.

Results. In a group of 16 patients with distant metastases, partial regressions were recorded in 2 (12.5%) patients and long (> 6-month) stabilizations of a tumor process were observed in other 2 (12.5%) patients. The median time prior to progression was 3 (range 1.5-12) months. Thirteen patients on adjuvant treatment did not achieve the median time to progression: 4 patients showed no signs of disease progression ≥ 12 to ≥ 25 months after metastasectomy. Patients with a clinical effect (disease regression or long stabilization) showed a significant increase in the populations of $CD3^+CD8^+$ and $CD3^+CD16^+$ T lymphocytes (natural killers (NK) cells) after 3 vaccinations from 23.3 to 27.2% ($p = 0.018$) and from 15.17 to 20.3%, respectively ($p = 0.03$). Prior to vaccine therapy, the count of $CD3^+CD16^+$ -NK cells was thrice greater in patients with the progressive disease than that in the donor group – 11.2 and 3.5%, respectively. The baseline count of $CD4^+CD25^+$ T lymphocytes in patients with progressive disease was also significantly higher than that in patients with the clinical effect – 12.01 and 5.6%, respectively.

Conclusion. *In patients with RCC, DC-based vaccine therapy is able to induce a specific anti-tumor immune response that is transformed into the clinical effect in some cases. The baseline count of suppressor T lymphocyte (NKT and T-reg) populations may be a factor that predicts the efficiency of autologous DC-based vaccine therapy in patients with RCC. This immunotherapeutic approach merits further study, by defining the indications for its application in patients with RCC.*

Key words: *vaccine therapy, dendritic cells, immunotherapy, renal cancer, renal cell carcinoma*

Введение

Известно, что биологическое течение метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) характеризуется целым рядом особенностей, основными из которых являются спонтанная регрессия и продолжительная стабилизация болезни. Несмотря на то что данные явления регистрируются редко, не более чем в 1–3 и 20% случаев соответственно, сама вероятность их возникновения указывает как на важную роль иммунной системы в развитии данного заболевания, так и на возможность формирования спонтанного или индуцированного лекарственными методами противоопухолевого иммунного ответа у отдельных больных [1]. На протяжении последних 20 лет неспецифическая иммунотерапия (ИТ) с включением интерферона- α (ИФН- α) и/или интерлейкина-2 (ИЛ-2) считалась стандартным подходом в лечении метастатического рака почки (РП) с эффективностью, как правило, не превышающей 15–20% и временем до прогрессирования 5–7 мес для всей популяции больных [2]. Более высокая эффективность цитокинотерапии наблюдалась в группе больных мПКР с благоприятными прогностическими характеристиками, определяемыми в соответствии с критериями Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), где полные или частичные регрессии регистрировались в 30–35% случаев [3, 4]. У отдельных пациентов с мПКР (3–5%) с помощью данного метода удавалось достигнуть длительной полной ремиссии заболевания, что свидетельствовало об излечении. Однако в целом эффективность неспецифической ИТ с использованием различных цитокинов или их комбинаций так и осталась невысокой, особенно при лечении больных мПКР с плохим прогнозом. В клинических исследованиях проведение цитокинотерапии в адъювантных целях после выполнения радикальной нефрэктомии также не способствовало увеличению безрецидивной выживаемости [5–7].

Одновременно с цитокинотерапией в клинических исследованиях изучалась эффективность более специфического ИТ-подхода — вакцинотерапии. Вакцинотерапия — это метод формирования специфического иммунного ответа с помощью различных иммуногенных антигенов. Использование одного из наиболее простых методов вакцинации — клеточной вакцины, созданной на основе аутологичных опухо-

левых клеток, — в адъювантном режиме у пациентов, подвергшихся радикальной нефрэктомии, продемонстрировало снижение частоты развития рецидивов на 10% (с 33 до 23%) в течение 5 лет [8]. В то же время у больных с диссеминацией опухолевого процесса данный подход оказался малоэффективным в более ранних клинических исследованиях [9–11]. Возможно, более высокая эффективность применения этого метода в адъювантном режиме связана с тем, что иммунный ответ у пациентов на ранних стадиях болезни и при минимальной опухолевой массе скомпрометирован в меньшей степени. К сожалению, авторами не представлен анализ мониторинга иммунологических показателей и их связи с клиническими результатами.

Неэффективность противоопухолевого иммунного ответа организма может быть обусловлена многими причинами, одна из которых — нарушение механизма представления опухолевых антигенов Т-лимфоцитам. Зрелые дендритные клетки (ДК) являются «профессиональными» антигенпрезентирующими клетками, которые играют важную роль в формировании противоопухолевого иммунного ответа. Посредством миграции в лимфатический узел (ЛУ) из опухолевой ткани они способны представлять опухолевые антигены, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости I и II класса, специфическим Т-лимфоцитам. Костимуляторные молекулы, находящиеся на поверхности ДК (CD40, CD80, CD86), взаимодействуют с соответствующими рецепторами (CD40L, CD28) лимфоцитов, после чего происходит их активация с дальнейшей пролиферацией и дифференцировкой в цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). В результате активированные ЦТЛ приобретают способность распознать опухолевый антиген и уничтожить опухолевую клетку [12, 13]. Несмотря на то что у больных ПКР в опухолевой ткани может обнаруживаться большое число ДК, их функциональная активность значительно подавлена за счет супрессорных факторов, которые секретирует опухоль (ИЛ-10, трансформирующий фактор роста- β — ТФР- β и др.). Это выражается в сниженной миграции ДК в ЛУ, а также в отсутствии адекватной презентации антигенов специфическим Т-лимфоцитам [14–17]. Другой причиной, препятствующей правильной модуляции иммунного ответа,

может служить высокая активность различных субпопуляций супрессорных Т-лимфоцитов: регуляторных Т-лимфоцитов, НКТ-клеток (НК – натуральные киллеры) и др. [18–22].

Предполагается, что вакцинация зрелыми ДК, нагруженными опухолевым лизатом (ОЛ) или опухолевыми пептидами, позволяет преодолеть иммунологическую толерантность организма к опухоли. В ряде небольших клинических исследований продемонстрирована безопасность и противоопухолевая активность данного подхода у больных мПКР. Объективные эффекты, частота которых в рамках клинических исследований I–II фазы колебалась от 7 до 41%, как правило, сопровождалась получением иммунологического ответа [23–28]. Такая большая разница в показателях эффективности может объясняться как особенностями отбора больных для вакцинотерапии, так и модификациями самой вакцины, ее дозовыми режимами и способами введения.

Нами представлен собственный опыт клинического использования аутологичной вакцины, созданной на основе ДК, у больных ПКР, а также приведен анализ иммунологических параметров, выполненный в процессе терапии.

Материалы и методы

Критерии включения больных

В данное исследование включены больные диссеминированным ПКР с наличием отдаленных метастазов после выполнения паллиативной нефрэктомии, пациенты, подвергшиеся радикальному хирургическому удалению метастазов, а также больные ПКР с высоким риском развития рецидива после радикальной нефрэктомии (Т3b–Т4N0–2M0 или Т(любая)N1–2M0). У всех пациентов забор опухолевого материала осуществлялся в процессе выполнения паллиативной/радикальной нефрэктомии или метастазэктомии. Основными критериями включения также являлись подписание пациентом информированного согласия, возможность получения опухолевого материала после хирургического лечения (в объеме 1–2 см³), общее состояние по шкале ECOG 0–2 балла, отсутствие выраженных (III–IV степень) нарушений костномозгового кровотока и изменений биохимического анализа крови, отсутствие в анамнезе других злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний, ВИЧ-инфекции (ВИЧ – вирус иммунодефицита человека).

Приготовление вакцины

Получение ОЛ

Фрагмент опухоли механически измельчали, тщательно отмывали от дебриса, затем определяли число опухолевых клеток. Суспензию клеток переносили в ампулы и замораживали в жидком азоте. Для получения ОЛ клеточную суспензию замораживали и размораживали 3 раза, разрушенные клетки осаждали

центрифугированием (2 мин при 12 000 об/мин), супернатант собирали, стерилизовали фильтрованием через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм и разливали по аликвотам. Аликвоты хранили при температуре –20°C.

Генерирование аутологичных LR

LR культивировали из моноцитов, которые выделяли из цельной крови путем центрифугирования в градиенте Ficoll–Paque ($p=1,077$) с последующей адгезией моноцитов на чашки Петри. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 («MP Biomedicals», США), содержащей 2% сыворотки человека IV группы крови и цитокины: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМ-КСФ («Shering-Plough», США) – конечная концентрация 80 нг/мл, и ИЛ-4 («R&D Systems», США) – конечная концентрация 10 нг/мл. На 2-е сутки культивирования добавляли 1 мл свежей среды, содержащей 800 нг ГМ-КСФ и 100 нг ИЛ-4. На 4-е сутки культивирования проводили нагрузку ДК ОЛ. Для этого осуществляли полную замену среды, после чего в культуру вносили ОЛ (соотношение 1 ДК на 1,5–2 лизированные опухолевые клетки) и инкубировали в течение 2 ч. Для созревания ДК в культуральную среду включали фактор некроза опухоли- α – ФНО- α («MP Biomedicals», США) – конечная концентрация 20 нг/мл и простагландин E² («MP Biomedicals», США) – конечная концентрация 500 нг/мл. Через 48 ч зрелые и нагруженные ДК собирали, отмывали от культуральной среды, определяли общее их число и проводили криоконсервацию. Для этого клетки ресуспендировали в замораживающей среде (95% полиглюкин и 5% диметилсульфоксид) и переносили в криопробирки. Криопробирки в контейнере помещали в пары жидкого азота, спустя 1–1,5 ч ампулы с клетками переносили в жидкий азот для длительного хранения.

Характеристика вакцины, созданной на основе ДК

Основным способом оценки качества вакцины, созданной на основе ДК, являлся метод проточной цитофлуориметрии. Главными характеристиками, по которым оценивали ДК, были иммунофенотип и процентное содержание живых клеток. Ключевыми маркерами, указывающими на то, что ДК зрелые, были следующие антигены: CD83, костимуляторные молекулы CD80 и CD86, хемокиновый рецептор CCR7. Об экспрессии исследуемых антигенов судили по числу антигенположительных клеток в сравнении с изотипическим контролем. Жизнеспособность оценивали по окрашиванию ДК Annexin V. Вводимые больным клетки были жизнеспособными, а также обладали иммунофенотипом зрелых ДК, что выражалось в экспрессии основных маркеров.

Схема вакцинации, мониторинг иммунного ответа

Всем больным вакцинация проводилась с интервалом 2 нед в течение первых 6 нед (4 вакцинации)

и далее каждые 4 нед. Пациенты с наличием отдаленных метастазов (лечебная группа) получали терапию до прогрессирования болезни. В группе больных, которым вакцинация проводилась в адъювантном режиме, вакцинация начиналась в течение 2–8 нед после выполнения радикальной нефрэктомии или метастазэктомии и продолжалась в течение 22 нед (4 вакцинации с интервалом 2 нед и 4 – с интервалом 4 нед) или до регистрации прогрессирования, если оно наступало раньше (рис. 1). Введение осуществлялось внутривожно в 4–5 точек в межлопаточную область, область плеча или живота. Суммарная доза, вводимая в процессе одной вакцинации, составляла $1-11 \times 10^6$ ДК и была равномерно распределена между точками введения.

Забор крови у онкологических больных для оценки иммунологических параметров осуществлялся в течение 1 нед до первой вакцинации, далее после 3-й (6-я неделя) и 5-й (14-я неделя) вакцинации в периоды контрольного обследования пациентов. В качестве контроля исследовали фенотип лимфоцитов периферической крови 20 здоровых доноров.

Для определения иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови онкологических больных и здоровых доноров применяли коммерческие моноклональные антитела («Becton Dickinson», США) к CD3, CD8, CD4, CD16, CD25, CD28 и CD45-антигенам, конъюгированные FITC, PE и PE-Cy5. В работе использовано трехцветное окрашивание поверхностных антигенов лимфоцитов.

Проточно-цитофлуориметрический анализ проводили с помощью проточного цитофлуориметра FACScan («Becton Dickinson», США). Выделение «гейтов» клеток для анализа осуществляли по параметрам прямого и углового светорассеяния (FSC против SSC) в смешанных линейно-логарифмических режимах (SSC против FL1, FL2, FL3) или только с применением параметров флуоресценции с логарифмическим усилением сигнала (log/log). В каждом образце проводили сбор не менее 10 000 событий. Использовали гистограммный и DotPlot-анализ, учитывали относительное число позитивных клеток (%) и интенсивность среднего канала флуоресценции (mean fluorescence intensity – MFI).

Реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в месте введения измеряли в течение 48 ч после введения и считали положительной, в случае если размеры индурации и/или покраснения кожи превышали 5 мм.

Оценка клинической эффективности

Анализ клинической эффективности лечения проводился в соответствии с критериями RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Динамический контроль (компьютерно-томографическое – КТ- и ультразвуковое исследование) осуществлял-

ся перед выполнением 4-й и 6-й вакцинаций и далее каждые 2 или 3 мес при проведении терапии в индукционном или адъювантном режиме соответственно, а также при появлении клинических признаков, указывающих на прогрессирование болезни.

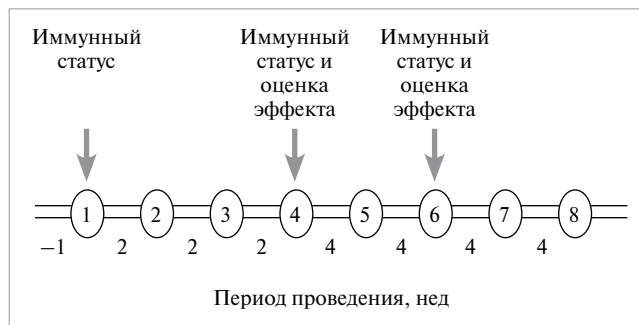


Рис. 1. Схема проведения вакцинации и забора крови для определения иммунологических показателей

Статистический анализ: обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica. При сравнении иммунологических показателей использовали непараметрический критерий Вилкоксона и ANOVA-тест. Сравнение клинических показателей проводилось с помощью точного теста Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Время до прогрессирования и общую выживаемость определяли с помощью метода Каплана – Майера.

Результаты

За период с 2002 по 2008 г. в данное исследование были включены 29 пациентов с ПКР. Общая характеристика больных представлена в табл. 1. Средний возраст пациентов составил 56 (26–67) лет. Всем им в различные сроки до начала вакцинотерапии была выполнена радикальная или паллиативная нефрэктомия. У 27 больных наблюдался светлоклеточный гистологический вариант ПКР и у 2 – смешанный вариант (хромофобный, папиллярный) с преобладанием светлоклеточного подтипа. Системную ИТ с включением ИФН- α и/или ИЛ-2 ранее получали 12 пациентов. У 16 больных на момент вакцинации определялись отдаленные метастазы различной локализации и, соответственно, терапия в данной подгруппе проводилась в индукционном режиме. Еще 13 пациентов получали вакцинотерапию в адъювантном режиме, поскольку к началу лечения у них отсутствовали какие-либо видимые проявления болезни после выполнения радикальной нефрэктомии или радикального хирургического удаления отдаленных метастазов. Признаков токсичности II–IV степени не зарегистрировано. У 5 пациентов отмечены артралгия и лихорадка I степени. Реакция ГЗТ развилась в общей сложности у 15 больных.

Таблица 1. Общая характеристика больных ПКР

Показатель	Число больных
Пол:	
мужчины	23
женщины	6
Гистологический вариант	
светлоклеточный	27
светлоклеточный + хромофобный	1
светлоклеточный + папиллярный	1
Соматический статус по шкале ECOG, баллы	
0	19
1	6
2	4
Предшествующая ИТ	12
Адьювантная вакциноterapia:	
после радикальной нефрэктомии	6
после радикальной метастазэктомии	7
Наличие отдаленных метастазов на момент начала вакцинации (индукционная вакциноterapia)	
	16

Клиническая эффективность и токсичность вакцинотерапии в индукционном режиме

В данной группе предшествующую терапию ИФН-α, проводившуюся по поводу метастатического ПКР, ранее получали 8 из 16 пациентов. К моменту начала вакцинотерапии у 12 (75%) больных отмечалось метастатическое поражение легких, у 5 (31%) – ЛУ различной локализации, у 3 (19%) – костей, у 2 (13%) – печени. У 8 (50%) больных метастатическое поражение было локализовано в 2 органах и более. Медиана времени от момента диагностирования отдаленных метастазов до начала вакцинотерапии составила 4,5 (2,5–25) мес. У 13 пациентов опухолевый материал был получен в результате проведения паллиативной нефрэктомии. У 3 больных, ранее подвергшихся радикальной нефрэктомии, для получения опухолевого материала была выполнена резекция доступных для паллиативного удаления метастазов. Подробная характеристика больных и результаты лечения представлены в табл. 2.

На фоне проведения вакцинотерапии у 2 (12,5%) больных зафиксированы частичные регрессии продолжительностью 10 и ≥12 мес соответственно. Еще у 2 (12,5%) пациентов отмечены длительные периоды (6 мес) стабилизации болезни. Таким образом,

Таблица 2. Характеристика больных и результаты вакцинотерапии в индукционном режиме

№ пациента	локализация метастазов	статус по шкале ECOG, баллы	наличие предшествующей терапии	Характеристика			эффект	время до прогрессирования, мес
				число вакцинаций	средняя доза ДК	наличие ГЗТ		
1	Легкие	1	Да	3	2,4–10	Да	Прогрессирование	–
2	Печень	0	Нет	7	3,5–9	Да	Стабилизация	6
3	Кости, легкие	2	Да	5	3,5–11	Нет	Стабилизация	3,5
4	Легкие, ЛУ	0	Да	7	2–6	Да	Стабилизация	6
5	Легкие, ЛУ, кости	1	Да	4	4,5–9	Нет	Прогрессирование	–
6	Легкие, ЛУ, семенной канатик	0	Нет	6	2,5–4	Нет	Стабилизация	4,5
7	Легкие	2	Да	3	2,4–2,5	Нет	Прогрессирование	–
8	Легкие, кости	1	Нет	3	3,4–9,6	Да	Прогрессирование	–
9	Легкие	0	Да	3	2–3,4	Да	Прогрессирование	–
10	Легкие	0	Нет	11	0,8–2,7	Да	Частичная регрессия	10
11	Печень	1	Нет	2	2,5–2,6	Нет	Прогрессирование	–
12	Легкие, ЛУ	0	Да	3	2,3–9,2	Нет	Прогрессирование	–
13	Легкие, ЛУ, надпочечник	1	Нет	14	2–8	Да	Частичная регрессия	12+
14	Легкие	1	Нет	2	2,5–3,5	Нет	Прогрессирование	–
15	ЛУ	0	Нет	6	1,5–8	Да	Стабилизация	4,5
16	ЛУ, легкие	0	Да	3	2–6,5	Нет	Прогрессирование	–

общая клиническая эффективность вакцинотерапии с учетом объективных эффектов и длительных периодов стабилизации в данной группе ($n=16$) составила 25%, медиана времени до прогрессирования – 3 мес. При этом у 3 больных с клиническим эффектом непосредственно перед началом терапии зафиксировано прогрессирование процесса на фоне предшествующей терапии ИФН- α или после выполнения паллиативной нефрэктомии. Реакция ГЗТ развилась у 8 пациентов – в основном после осуществления 2-й вакцинации (рис. 2). Не отмечено достоверной корреляции между развитием ГЗТ и клиническим эффектом ($p=0,076$), хотя такая тенденция в данной подгруппе больных прослеживалась.



Рис. 2. Развитие реакции ГЗТ после проведения 3-й вакцинации у пациента №10

Клиническая эффективность и токсичность вакцинотерапии в адъювантном режиме

В группе больных, получавших лечение в адъювантном режиме, у 6 пациентов вакцинотерапия проводилась после выполнения радикальной нефрэктомии (ТЗб–сN0–2M0) и у 7 – после осуществления метастазэктомии (IV стадия). С учетом стадии заболевания на момент выполнения радикальной операции все больные были отнесены к группе высокого риска развития рецидива и, соответственно, основной целью терапии в данной подгруппе являлось снижение частоты возникновения рецидивов болезни. Медиана времени от операции до начала вакцинотерапии составила 4 (2,5–8) нед. В полном объеме (8 вакцинаций) терапия была проведена 8 больным. Еще у 5 пациентов проведение терапии было прервано в различные сроки от его начала (2–4,5 мес) в связи с ранним прогрессированием болезни. Медиана времени до прогрессирования для всей группы не достигнута. После осуществления метастазэктомии 4 пациента продолжают наблюдаться на протяжении от 12 до 25 мес и более без признаков прогрессирования болезни. Характеристика больных и результаты терапии представлены в табл. 3. Развитие реакции ГЗТ после осуществления 2-й вакцинации зарегистрировано у 7 пациентов.

Таблица 3. Характеристика больных и результаты проведения адъювантной вакцинотерапии

№ пациента	стадия/локализация метастазов	Характеристика				
		наличие предшествующей терапии	число вакцинаций	средняя доза ДК	наличие ГЗТ	время до прогрессирования, мес
1	ТЗбN0M0	–	8	4	Да	≥24
2	ТЗсN2M0	–	8	1,2–2,2	Нет	16
3	ТЗбN0M0	–	5	2,5–3,9	Нет	3
4	ТЗбN1M0	–	4	1–8	Да	2
5	ТЗбN0M0	–	8	1,9–3,5	Да	≥24
6	T2N1M0	–	8	2,1–3,4	Да	≥24
7	Легкие	Да	5	3–3,4	Нет	2,5
8	Легкие	Да	8	2,5–2,8	Нет	≥25
9	Местный рецидив	Нет	8	1,6–2,6	Да	≥18
10	Местный рецидив	Нет	8	2,2–2,4	Да	≥24
11	Местный рецидив	Да	3	2	Нет	2
12	Ключица	Нет	8	2–6	Да	≥12
13	Легкие	Да	7	2,1–2,4	Нет	4,5

Анализ иммунологических показателей

На I этапе мы оценили влияние вакцинотерапии на различные популяции Т-лимфоцитов во всей группе больных. После проведения 3 вакцинаций на момент первичной оценки эффективности лечения иммунологические показатели были изучены у 24 из 29 больных. После осуществления 3-й вакцинации отмечено достоверное увеличение популяции CD3⁺CD8⁺-клеток с 28 до 30,6% (рис. 3). Перед проведением 6-й вакцинации число лимфоцитов с данным фенотипом существенно не изменялось, но этот показатель мы смогли оценить только у 17 больных, поскольку у 7 пациентов терапия была прекращена после осуществления 3 вакцинаций в связи с ранним прогрессированием болезни.

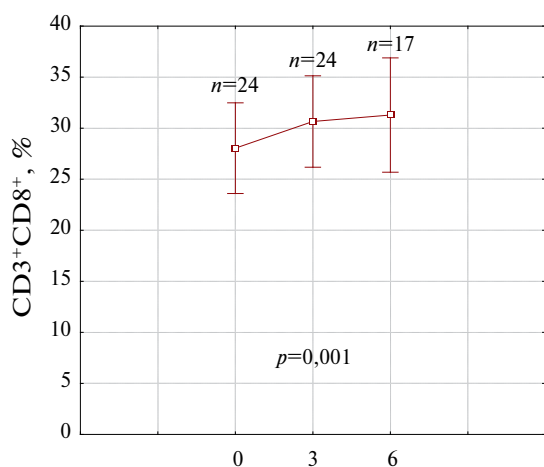


Рис. 3. Содержание CD3⁺CD8⁺-Т-лимфоцитов до начала лечения (0), после проведения 3-й (3) и 6-й (6) вакцинации у всех больных

В дальнейшем мы разделили всех больных на 2 группы в зависимости от эффективности терапии. В группу пациентов с прогрессированием болезни, развившихся на фоне вакцинотерапии, были включены больные (n=15), у которых зафиксировано прогрессирование в ранние сроки (<6 мес) от начала лечения. В другой группе (n=9) отмечали либо объективный эффект, либо длительную стабилизацию болезни: >6 мес при индукционном или >12 мес – при адьювантном режиме.

На следующем этапе было проведено сравнение исходных популяций лимфоцитов между группами, а также с донорскими показателями и оценена динамика показателей внутри каждой группы в зависимости от эффективности лечения.

При исследовании популяции CD3⁺CD8⁺-Т-лимфоцитов выявлено, что у пациентов с ранним прогрессированием заболевания число лимфоцитов с данным фенотипом до начала лечения было достоверно выше донорских показателей, а в процессе проведения вакцинотерапии – оставалось без существенных изменений (рис. 4). В группе больных с на-

личием клинического эффекта после 3-й вакцинации наблюдалось достоверное увеличение данной популяции лимфоцитов с 23,3 до 27,2% (p=0,018).

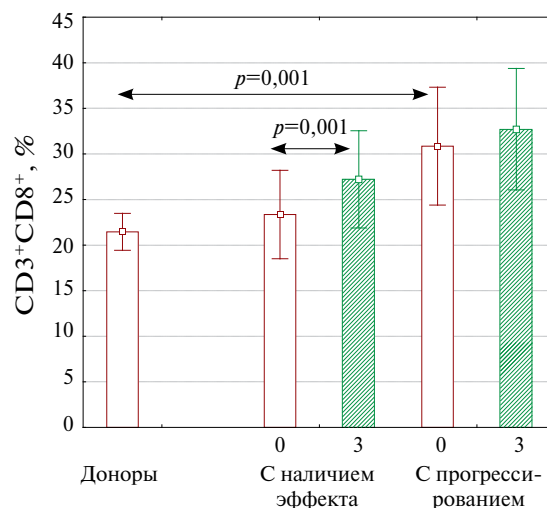


Рис. 4. Содержание CD3⁺CD8⁺-Т-лимфоцитов у доноров, больных с наличием клинического эффекта и пациентов с прогрессированием заболевания до начала лечения (0) и после 3 (3) вакцинаций

При анализе популяции CD3⁺CD16⁺-НК-лимфоцитов до начала проведения вакцинотерапии не выявлено значительных различий между исходными показателями в обеих группах (независимо от наличия или отсутствия клинического эффекта) и у здоровых доноров. На фоне проводимой терапии у больных с прогрессирующим течением заболевания эта субпопуляция клеток оставалась без динамики, в то время как у пациентов с наличием клинического эффекта число CD3⁺CD16⁺-НК-клеток достоверно увеличивалось с 15,17 до 20,3% (p=0,03) после осуществления 3 вакцинаций, что может косвенно свидетельствовать о развитии неспецифического клеточного иммунного ответа в этой подгруппе больных (рис. 5).

При изучении популяции лимфоцитов с одновременной экспрессией Т-клеточного антигена CD3 и НК-клеточного – CD16 (НКТ-лимфоциты) отмечена следующая особенность. У пациентов с прогрессирующим течением заболевания еще до начала проведения вакцинотерапии число CD3⁺CD16⁺-клеток в 3 раза превышало значение донорской группы – 11,2 и 3,5% соответственно. На фоне проводимой терапии субпопуляция НКТ-лимфоцитов у больных этой группы оставалась без динамики (рис. 6). Следует отметить, что в группе пациентов с наличием клинического эффекта популяция CD3⁺CD16⁺-клеток как до начала лечения, так и после осуществления 3-й вакцинации существенно не изменялась (3,1 и 4,5% соответственно) и оставалась в пределах донорских показателей.

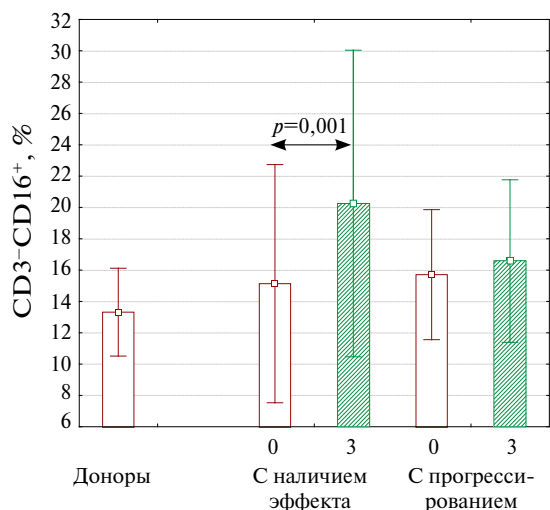


Рис. 5. Содержание CD3⁺CD16⁺-клеток в периферической крови доноров, больных с наличием клинического эффекта и пациентов с прогрессированием заболевания до начала лечения (0) и после проведения 3 (3) вакцинаций

Изучение популяции CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов показало, что в группе больных с наличием клинического эффекта до начала вакцинотерапии число этих клеток было достоверно ниже (5,6%), чем в группе доноров (11,7%). При этом у пациентов с прогрессирующим течением заболевания содержание данной субпопуляции Т-лимфоцитов до начала лечения соответствовало данным донорской группы (12,01%). В процессе проведения терапии не было зафиксировано существенной динамики CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов в обеих группах (рис. 7).

Число CD20⁺-В-лимфоцитов периферической крови в группе больных с наличием клинического эффекта до начала вакцинотерапии было достовер-

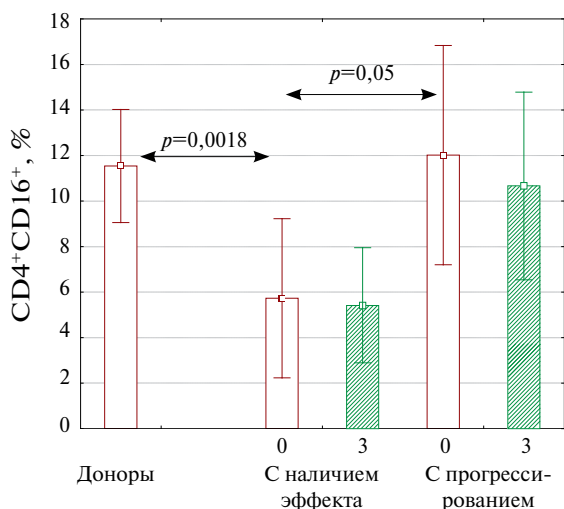


Рис. 7. Содержание CD4⁺CD25⁺-клеток в периферической крови доноров, больных с наличием клинического эффекта и пациентов с прогрессированием заболевания до начала лечения (0) и после проведения 3 (3) вакцинаций

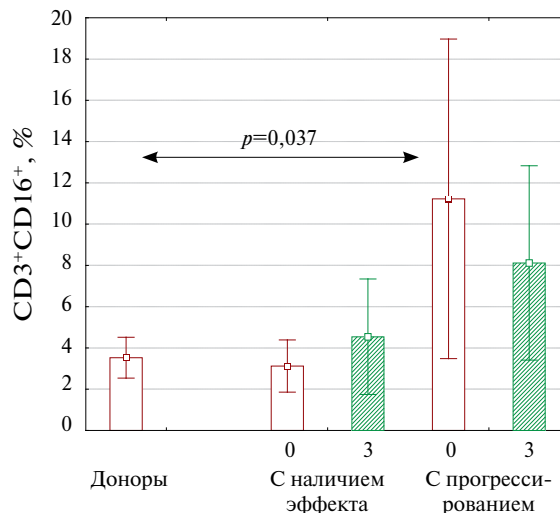


Рис. 6. Содержание CD3⁺CD25⁺-клеток в периферической крови доноров, больных с наличием клинического эффекта и пациентов с прогрессированием заболевания до начала лечения (0) и после проведения 3 (3) вакцинаций

но выше (9,2%) по сравнению с таковым у пациентов с прогрессированием заболевания (4,8%). При этом также не отмечено существенной динамики этого показателя в обеих группах на фоне лечения.

Обсуждение

Несмотря на то что в последние годы таргетные подходы с включением новых биологических субстанций, преимущественно антиангиогенного механизма действия, приобретают все большую популярность при лечении больных мПМКР и постепенно вытесняют ИТ с использованием цитокинов, пока остается неясным значение более специфических методов ИТ-воздействия при данном заболевании [29–31]. Кроме того, в настоящее время у нас нет надежных молекулярно-генетических или иммунологических параметров, позволяющих выделить те группы больных ПКР, которые могли бы получить максимальный выигрыш от использования таргетной терапии или ИТ, т.е. отсутствуют четкие критерии прогнозирования эффективности того или иного подхода. Не совсем понятно, могут ли полные ремиссии, достигнутые при использовании таргетных препаратов, трансформироваться в полное излечение пациентов. Не изучена целесообразность применения адъювантной терапии с включением данных препаратов у больных после радикального удаления первичной опухоли и пациентов с высоким риском развития рецидива болезни. Также не вполне определены оптимальная последовательность использования таргетных препаратов и место ИТ-подходов при комбинированном или последовательном их применении с таргетными агентами. В связи с этим представляется вполне оправданным дальнейшее развитие более специфичных и менее токсичных

ИТ-методов с одновременным изучением иммунологических факторов, прогнозирующих эффективность лечения в той или иной популяции больных ПКР.

В нашем исследовании анализ динамики иммунологических параметров демонстрирует, что данный ИТ-подход способен индуцировать специфический противоопухолевый иммунный ответ у больных ПКР, который в отдельных случаях трансформируется в клинический эффект. Частичные регрессии зафиксированы у 2 (12,5%) больных, и еще у 2 (12,5%) пациентов с наличием отдаленных метастазов наблюдались длительные периоды стабилизации опухолевого процесса на фоне осуществления вакцинации. При этом непосредственно до начала терапии у 3 из 4 пациентов с наличием клинического эффекта зарегистрировано прогрессирование болезни. У 4 из 7 больных после выполнения радикальной резекции отдаленных метастазов или местных рецидивов сохраняются ремиссии заболевания в течение ≥ 12 (12–25) мес. Трое из 6 больных с местно-распространенными опухолями и высоким риском развития рецидива заболевания после проведения у них радикальной нефрэктомии наблюдаются на протяжении ≥ 24 мес без признаков прогрессирования. Мы не отметили достижения клинического эффекта ни у одного больного с соматическим статусом 2 по шкале ECOG, что может свидетельствовать о неэффективности вакцинотерапии у больных с плохим прогнозом и наличием большого объема опухоли, вызывающего появление выраженных симптомов паранеоплазии. Эффективность вакцинотерапии на основе ДК в нашем исследовании оказалась сопоставимой с данными литературы [23–28].

На фоне осуществления вакцинотерапии наблюдалось увеличение популяции $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов во всей группе, преимущественно за счет больных, у которых было отмечено наличие клинического эффекта. Прирост данной популяции, вероятнее всего, обусловлен увеличением содержания субпопуляции ЦТЛ. Более того, у пациентов с наличием клинического эффекта в процессе проведения вакцинотерапии имело место увеличение НК-клеток ($CD3^-CD16^+$), что также может косвенно свидетельствовать об эффективной презентации опухолевых антигенов зрелыми ДК и активации клеточного звена иммунитета. Увеличение числа тех или иных субпопуляций клеток не всегда коррелирует с их функциональной активностью, поэтому в дальнейшем необходимо проведение анализа цитотоксической состоятельности эффекторных лимфоцитов и их влияния на эффективность вакцинотерапии [32, 33].

Неэффективность иммунного ответа в подгруппе с ранним прогрессированием может быть обусловлена несколькими факторами, одним из которых является преобладание $CD3^+CD16^+$ -НКТ-лимфоцитов, обладающих супрессорным действием. Эта минорная субпопуляция клеток в данной подгруппе еще до начала лечения в 3 раза превышала донорские показатели. Другим возможным объяснением отсутствия клинического эффекта может служить популяция $CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов, которая представлена различными субпопуляциями, в том числе Т-регуляторными клетками, обладающими иммуносупрессивными свойствами. Несмотря на то что $CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов у пациентов с прогрессирующим течением заболевания до начала лечения было практически в пределах донорских показателей, у больных с наличием клинического эффекта до начала проведения вакцинотерапии эта субпопуляция клеток была в 2 раза меньше. Возможно, для осуществления эффективной вакцинотерапии содержание этих клеток должно быть низким. В многочисленных работах зарубежных авторов показано, что элиминация или инактивация $CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов приводит к усилению иммунного ответа на аллоантигены и опухолевые клетки [34–36]. Мы планируем проведение дальнейшего более подробного анализа различных субпопуляций $CD4^+CD25^+$ -Т-лимфоцитов и их влияния на эффективность вакцинотерапии. Возможно, определение исходного уровня НКТ-лимфоцитов и Т-reg может иметь прогностическое значение и, помимо уже известных клинических факторов [3, 4, 37], являться ориентиром для проведения вакцинотерапии с индукционной или адьювантной целью в определенной популяции больных ПКР.

В целом вакцинотерапия на основе ДК при ПКР представляется перспективным и удобным подходом, так как ДК можно культивировать из моноцитов крови в присутствии ГМ-КСФ/ИЛ-4 в достаточном количестве [38]. В качестве источника антигенов возможно использование не только лизата из аутологических опухолевых клеток, получение которых ограничено хирургическими возможностями, но и синтезированных *in vitro* иммуногенных пептидов опухолеассоциированных антигенов (MUC1, с-MET, G250 и др.). Возможно, данный метод лечения при грамотном определении показаний к его использованию и правильном отборе больных на основе клинических и иммунологических параметров не будет уступать по своей эффективности современным таргетным подходам.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Oliver R.T.D. Unexplained spontaneous regression and its relevance to the clinical behavior of renal cell carcinoma and its response to interferon, abstract 383. Proc Am Soc Clin Oncol 1987;6:98.
2. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2. Cancer 1997;80:1198–220.
3. Motzer R.J., Masumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2530–40.
4. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20(1):289–96.
5. Messing E.M., Manola J., Wilding G. et al. Phase III study of interferon α -NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup Trial. J Clin Oncol 2003;21(7):1214–22.
6. Atzpodien J., Schmitt E., Gertenbach U. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon- α 2a-based chemioimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: Results of a prospectively randomised Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemioimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer 2005;92(5):843–6.
7. Clark J., Atkins M., Urba W. et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk RCC: A Cytokine Working group randomized trial. J Clin Oncol 2003;21(16):3133–40.
8. Jocham D., Richter A., Hoffmann L. et al. Adjuvant autologous renal tumor cell vaccine and risk of tumor progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. Lancet 2004;363:594–9.
9. Schärfe T., Müller S., Riedmiller H. et al. Immunotherapy of metastasizing renal cell carcinoma. Results of a multicentered trial. Urol Int 1989;44:1–4.
10. Galligioni E., Quaiia M., Merlo A. et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guèrin: 5-year results of a prospective randomized study. Cancer 1996;77:2560–6.
11. Schwaab T., Heaney J.A., Schned A.R. et al. A randomized phase II trial comparing two different sequence combinations of autologous vaccine and human recombinant interferon gamma and human recombinant interferon alpha2B therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: clinical outcome and analysis of immunological parameters. J Urol 2000;163:1322–7.
12. Steinman R.M. The dendritic cells system and its role in immunogenicity. Ann Rev Immunol 1991;9:271–96.
13. Mulders P., Tso C.L., Gitlitz B. et al. Presentation of renal tumor antigens by human dendritic cells activates tumor-infiltrating lymphocytes against autologous tumor: implications for live kidney cancer vaccines. Clin Cancer Res 1999;5:445–54.
14. Thurnher M., Radmayr C., Ramoner R. et al. Human renal-cell carcinoma tissue contains dendritic cells. Int J Cancer 1996;68:1–7.
15. Troy A.J., Summers K.L., Davidson P.J.T. et al. Minimal recruitment and activation of dendritic cells within renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 1998;4:585–93.
16. Knoefel B., Nuske K., Steiner T. et al. Renal cell carcinomas produce IL-6, IL-10, IL-11, and TGF- β 1 in primary cultures and modulate T lymphocyte blast transformation. J Interferon Cytok Res 1997;17:95–102.
17. Chau P., Favre N., Martin M. et al. Tumor-infiltrating dendritic cells are defective in their antigen-presenting function and inducible B7 expression in rats. Int J Cancer 1997;72:619–24.
18. Jiang H., Chess L. An integrated view of suppressor T cells subsets in immunoregulation. J Clin Invest 2004;114(9):1198–208.
19. Thronton A.M., Picirillo C.A., Shevach E.M. Activation requirements for the induction of CD4⁺CD25⁺ T cell suppressor function. Eur J Immunol 2004;24:366–73.
20. Mars L.T., Novak J., Liblau R.S., Lehuen A. Therapeutic manipulation of iNKT cells in autoimmunity: modes of action and risks. Trends Immunol 2004;25:471–82.
21. Terabe M., Matsui S., Park J.M. et al. Transforming growth factor- β production and myeloid cells are an effector mechanism through which CD1d-restricted T cells block cytotoxic T lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: abrogation prevents tumor recurrence. J Exp Med 2003;198:1741–50.
22. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. Иммунорегуляторные CD25⁺CD4⁺-клетки. Биотер журн 2005;(2):13–21.
23. Kugler A., Stuhler G., Wälden P. et al. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell dendritic cell hybrids. Nat Med 2000;6:332–6.
24. Nestle F.O., Aljagie S., Gilliet M. et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. Nat Med 1998;4:328–32.
25. Holt L., Zelle-Rieser C., Gander H. et al. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with tumor lysate-pulsed autologous dendritic cells. Clin Cancer Res 2002;8:3369–76.
26. Wierecky J., Muller M.R., Wirths S. et al. Immunologic and clinical responses after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells in metastatic renal cancer patients. Cancer Res 2006;66:11.
27. Marten A., Flieger D., Renoth S. et al. Therapeutic vaccination against metastatic renal cell carcinoma by autologous dendritic cells: preclinical results and outcome of a first clinical phase I/II trial. Cancer Immunol Immunother 2002;51:637–44.
28. Gitlitz B., Belldegrun A., Zisman A. et al. A pilot trial of tumor lysate-loaded dendritic cells for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. J Immunother 2003;26(5):412–9.
29. Motzer R., Thomas M., Hutson E. et al. Sunitinib versus interferon α in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115–24.
30. Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125–34.
31. Escudier B., Koralewski P., Pluzanska A. et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon-2-a vs placebo/interferon-2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2007;25:2(suppl; abstr 3).
32. Борунова А.А., Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н. Перфорин-опосредованная цитотоксичность CD16⁺-лимфоцитов. Иммунология 2006;(1):4–6.
33. Борунова А.А., Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Кадагидзе З.Г. Перфорин-опосредованный потенциал эффекторных клеток у онкологических больных при вакцинотерапии. Вестн ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2005;(3–4):7–9.
34. Sakaguchi S. Naturally arising FoxP3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. Nat Immunol 2005;6:345–52.
35. Yu P., Lee Y., Liu W. et al. Intratumor depletion of CD4⁺ cells unmasks tumor immunogenicity leading to the rejection of late-stage tumors. J Exp Med 2005;201:779–91.
36. Ярилин А.А., Донецкова Д.Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP. Иммунология 2006;(3):176–88.
37. Zisman A., Pantuck A., Dorey F. et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol 2001;19:1649–57.
38. Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Буркова А.А. и др. Адаптирование методики культивирования дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения. Рос биотер журн 2002;(3):56–62.

Молекулярно-генетические нарушения в гене *VHL* и метилирование некоторых генов-супрессоров в спорадических светлоклеточных карциномах почки

Д.С. Михайленко¹, М.В. Григорьева², В.В. Землякова¹, В.В. Шкарупо¹, Е.С. Яковлева³, Д.А. Носов³, Л.Н. Любченко³, С.А. Тюляндин³, Р.В. Курьин⁴, А.М. Попов⁵, Д.В. Залетаев¹, И.Г. Русаков²

¹Медико-генетический научный центр РАМН; ²ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава;

³ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ⁴урологическая клиника ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава;

⁵Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Контакты: Людмила Николаевна Любченко clingen@mail.ru

Рак почки (РП) входит в десять наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у взрослых и представляет собой актуальную проблему современной онкологии. **Цель исследования** – молекулярно-генетический анализ ряда генов-супрессоров при РП, направленный на поиск и характеристику потенциальных маркеров заболевания. Исследовали 209 образцов РП, из которых 192 – светлоклеточные карциномы. Мутации в гене *VHL* выявляли с помощью анализа одноцепочечного конформационного полиморфизма и секвенирования, метилирование генов-супрессоров – посредством метода метилчувствительной полимеразной цепной реакции. Соматические мутации *VHL* были определены в 35,4% случаев светлоклеточного РП (СРП). Нарушения в гене *VHL* обнаружены у 53,7% пациентов с I стадией заболевания, что свидетельствует в пользу инактивации *VHL* на ранних стадиях СРП. Метилирование *VHL* определено в 12, *RASSF1* – в 56, *FHIT* – в 58,4 и *CDH1* – в 46,4% первичных опухолей, метилирование как минимум одного гена – в 84,1% образцов. Гиперметилирование *RASSF1* ассоциировано с поздними стадиями ($p=0,015$) и наличием метастазов ($p=0,036$), *CDH1* – с прогрессией, инвазией и метастазированием первичной опухоли ($p=0,009$, $0,039$ и $0,002$ соответственно). Полученные результаты указывают на возможность использования анализа нарушений *VHL*, метилирования *RASSF1* и *CDH1* при разработке системы молекулярно-генетических маркеров РП.

Ключевые слова: светлоклеточный рак почки, мутация, молекулярно-генетический анализ, гены-супрессоры, метилирование, секвенирование

Molecular genetic disorders in the *VHL* gene and methylation of some suppressor genes in sporadic clear-cell renal carcinomas

D.S. Mikhailenko¹, M.V. Grigoryeva², V.V. Zemlyakova¹, V.V. Shkarupo¹, E.S. Yakovleva³, D.A. Nosov³, L.N. Lyubchenko³, S.A. Tyulyandin³, R.V. Kuryin⁴, A.M. Popov⁵, D.V. Zaletayev², I.G. Rusakov²

¹Medical Genetic Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; ²P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute, Russian Agency for Health Care; ³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

⁴Urology Clinic, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Russian Academy of Medical Sciences;

⁵Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Renal carcinoma (RC) is one of ten most common malignancies in adults and an urgent problem of modern oncology. The purpose of the study was to make a molecular genetic analysis of a number of suppressor genes in RC, which was aimed at searching for and characterizing the potential markers of the disease. Two hundred and nine RC samples were examined, of them there were 192 clear-cell carcinomas. *VHL* gene mutations were detected by single-strand conformation polymorphism and sequence analyses while the methylation of suppressor genes was by the methylation-sensitive polymerase chain reaction. Somatic *VHL* mutations were determined in 35.4% of cases of clear-cell RC (CCRC). *VHL* gene disorders were found in 53.7% of patients with Stage I, which counts in favor of *VHL* inactivation in early-stage CCRC. The methylation of the *VHL*, *RASSF1*, *FHIT*, and *CDH1* genes was identified in 12, 56, 58.4, and 46.4% of primary tumors, respectively; that of at least one gene was in 84.1% of the samples. The hypermethylation of the *RASSF1* gene was associated with late stages ($p = 0.015$) and the presence of metastases ($p = 0.036$); that of the *CDH1* gene was related to the progression, invasion, and dissemination of primary tumors ($p = 0.009$, 0.039 , and 0.002 , respectively).

The findings show it possible to use an analysis of abnormalities in the *VHL* gene and the methylation of the *RASSF1* and *CDH1* genes to develop a system of molecular genetic markers of RC.

Key words: clear-cell renal carcinoma, mutation, molecular genetic analysis, suppressor genes, methylation, sequencing

Введение

В России ежегодно диагностируют около 16 тыс. случаев заболеваемости раком почки (РП), а в мире каждый год РП заболевают > 200 тыс. человек, что позволяет считать РП актуальной проблемой современной онкологии [1]. РП – гетерогенная группа злокачественных опухолей, 75–80% из которых приходится на светлоклеточный РП (СРП), 10–5% составляют папиллярные карциномы, 5% – хромофобная карцинома и оставшиеся 5% представлены редкими формами – карциномой собирательных протоков, онкоцитомой и др. [2]. В течение последних 10 лет благодаря исследованиям в области молекулярной биологии канцерогенеза накоплено большое число данных о механизмах развития РП (в первую очередь СРП), характерных цитогенетических и молекулярных нарушениях. В качестве потенциальных молекулярно-генетических маркеров СРП могут выступать инактивирующие события в гене *VHL* и метилирование генов-супрессоров [3]. Ген *VHL* подвергается инактивации при СРП в 30–60% опухолей вследствие соматических мутаций, потери гетерозиготности и/или метилирования. Белковый продукт этого гена функционирует как компонент мультипротеинового комплекса, в котором осуществляется убиквитинзависимая деградация индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α (hypoxia-inducible transcription factor- α). При отсутствии белка *VHL* в клетке накапливается HIF-1 α , индуцирующий экспрессию факторов роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor), тромбоцитарного (PDGF – platelet-derived growth factor), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и других стимуляторов клеточной пролиферации. Такой каскад событий рассматривают как основную модель влияния мутаций *VHL* на формирование клона опухолевых клеток [4]. Метилирование является одним из механизмов инактивации генов-супрессоров, это обратимая модификация ДНК, когда цитозинный остаток в CpG-динуклеотиде метилируется в позиции N₅ пиримидинового кольца. Методы выявления метилирования и набор генов-кандидатов для РП на сегодняшний день остаются спорными вопросами [5]. **Цель настоящего исследования** – анализ мутаций и метилирования ряда генов-супрессоров при РП, направленный на поиск и характеристику потенциальных маркеров заболевания.

Материалы и методы

Клинический материал. В работе исследовано 209 случаев РП (170 образцов замороженных тканей и 39 парафиновых блоков). Из них 192 (91,9%) случая относились к СРП, 7 (3,3%) – к папиллярным, 4 (1,9%) – к хромофобным карциномам, в единичных наблюдениях представлены онкоцитомы, лейомиосаркома, ангиомиолипома, нефробластома, кистозная нефрома и СРП с транслокацией, вовлекающей хромосому 11. Сопутствующие клинические данные были

доступны для 166 образцов, из них 89 соответствовали I стадии заболевания, 19 – II, 35 – III и 23 – IV. На момент постановки диагноза 16,9% (28 из 166) пациентов имели метастазы в регионарные лимфатические узлы и/или отдаленные метастазы. По степени дифференцировки первичной опухоли образцы распределились следующим образом: 40 – G₁, 79 – G₂, 46 – G₃ и 1 – G₄.

Геномную ДНК из замороженных тканей выделяли методом обработки образцов протеиназой К с последующей фенол-хлороформной экстракцией. Архивные образцы предварительно депарафинизировали с помощью ксилола и этанола [6].

Анализ мутаций в кодирующей части гена *VHL* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), SSCP-анализа (single-strand conformation polymorphism analysis – анализ одноцепочечного конформационного полиморфизма) ПЦР-продуктов и секвенирования; последовательности праймеров и условия ПЦР описаны в работе Т. Kuwai и соавт. [7]. ПЦР-продукты секвенировали с помощью набора ABI PRISM® BigDye™ Terminator v. 3.1 и генетического анализатора ABI PRISM 3100 («Applied Biosystems»).

Метилирование генов-супрессоров определяли методом метилчувствительной ПЦР (МЧ-ПЦР), последовательности праймеров для которой опубликованы нами ранее [8]. Предварительно 1 мкг геномной ДНК обрабатывали 20 е.а. метилчувствительной рестриктазы BstHNI («СибЭнзим», Новосибирск) при температуре 50°C в течение 10–12 ч (при анализе метилирования *CDH1* использовали рестриктазу HpaII и температуру 37°C). Для бисульфитного секвенирования геномную ДНК обрабатывали в соответствии со стандартным протоколом бисульфитной конверсии [9]. Дизайн праймеров для метилспецифической ПЦР выполнен с помощью программы MethPrimer, доступной на сайте <http://www.urogene.org/methprimer/>.

Статистический анализ данных. Сравнительный анализ абсолютных частот метилирования проводили с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Комплексный анализ встречаемости соматических мутаций и метилирования в нескольких группах осуществляли при использовании критерия χ^2 . При обработке данных применяли программы GraphPadInStat v.3.05 и Statistica v. 6.0.

Результаты и обсуждение

Мутации *VHL* определены в 35,4% (68/192) случаев СРП (табл. 1). Все выявленные мутации были соматическими, т.е. присутствовали только в опухолевой ткани и не обнаруживались в соответствующих им участках нормальной почечной паренхимы, что наряду с клиническими данными по архивным образцам позволило исключить синдром Гиппеля – Линдау и рассматривать имеющиеся образцы как выборку спорадического СРП. Среди обнаруженных мутаций ($n=68$) 46 (67,6%) составляли делеции, 9 (13,2%) – инсерции

Таблица 1. Соматические мутации *VHL*, выявленные в образцах СРП

1 (интрон 1)	Экзон	
	2 (интрон 2)	3
c. 151G→T	c. 346_347del	c. 472C→G
c. 155_196del	c. 359_368del	c. 474_477del
c. 162_166del	c. 377_381del (2 случая)	c. 478_481del
c. 165_169del	c. 379delG (2 случая)	c. 506T→C
c. 167_172del	c. 390delT	c. 509T→C
c. 175_181del	c. 392_408del	c. 512_517del
c. 175_177delinsTC	c. 395delA	c. 514_527del
c. 192_200del	c. 395dupA	c. 535_540del
c. 195delG	c. 401delA	c. 572delA
c. 208_209insCG	c. 401dupA	c. 590delA
c. 234T→G (2 случая)	c. 406dupT	c. 597_604del
c. 242_248del	c. 416dupC	c. 626dupA
c. 245_246del	c. 421delA	c. 633_634del
c. 249_257del	c. 430_431del	
c. 256delC	c. 432delA	
c. 262T→G (2 случая)	c. 434delA	
c. 263delG	c. 440_442del	
c.263G→T	c. 440_443del	
c. 275_276insGG	c. 440_441dup	
c. 277delG	c. 441delinsAA	
c. 293A→T	c. 444_445del (2 случая)	
c. 307delC	c. 450_451insTAT	
c. 311_320del	c. 464-1_469del	
c. 321delC	c. 464-3C→G	
c. 336_340del		
c. 340+2_340+4del		

и дупликации, 11 (16,2%) – однонуклеотидные замены, оставшиеся 2 (3%) приходятся на комплексные мутации. В 40 (58,8%) случаях мутации приводили к сдвигу рамки считывания и формированию новых стоп-кодонов. Четыре делеции в экзоне 1, 1 – в экзоне 2 и 2 – в экзоне 3 не меняли рамку считывания, но сопровождалась потерей сайтов связывания HIF1-α или элонгина C, что критично для выполнения белком своей функции. Делеция c. 340+2_340+4del повреждала донорный сайт сплайсинга в первом интроне, а делеция c. 464-1_469del и миссенс-мутация c. 464-3C→G – акцепторный сайт сплайсинга во втором интроне. Анализ влияния мутаций на структуру транскрипта проводился с помощью интерактивной программы поиска сайтов сплайсинга (http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html). Делеции c.196delG и c. 336_340del формировали стоп-кодоны вместо аминокислотных остатков. Соматические мутации в виде однонуклеотидных замен представляли собой миссенс мутации p.Asn78Lys (2 случая), p.Trp88Gly (2 случая), p.Trp88Leu, p.Tyr98Phe, p.Leu158Val, p.Leu169Pro, p.Val170Ala и нонсенс-мутацию p.Glu51X. Первые 6 миссенс-мутаций изменяли структуру участка связывания HIF1-α в β-домене, последние 3 затрагивали участок связывания элонгина C в α-домене *VHL*.

Выявленные в настоящем исследовании соматические мутации представлены в основном делециями со сдвигом рамки считывания. За исключением участка, кодирующего N-концевую последовательность *VHL*, мутации распределены равномерно по всей кодирующей части гена с незначительным максимумом в районе локализации последовательности 5'-GCCTATTTTGCC-3' во втором экзоне. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей о том, что для СРП характерны мутации типа loss of function, отсутствие горячих точек мутагенеза и преобладание делеций/инсерций над другими типами мутаций в отличие от СРП при синдроме Гиппеля – Линдау, при котором преобладают миссенс-мутации в определенных частях *VHL* [10]. Аберрантное метилирование промотора *VHL* определено в 12,5% (24 из 192) образцов СРП.

В исследованных папиллярных, хромофобных и более редких типах опухолей почки (n=17) инактивирующих событий *VHL* не выявлено, тогда как среди 192 образцов СРП мутации и/или метилирование этого гена определено в 87 (45,3%) образцах. Наблюдаемые различия в частоте инактивирующих событий достоверны (p=0,001), что указывает на специфичность молекулярно-генетических повреждений *VHL* при СРП и находится в соответствии с патогенетической моделью развития *VHL*-ассоциированных опухолей, предложенной рядом авторов [11]. Проведен сравнительный анализ встречаемости соматических мутаций и метилирования в различных клинических группах

пациентов (необходимая сопутствующая информация была доступна для 153 из 192 образцов СРП), сформированных в зависимости от стадии заболевания, степени дифференцировки первичной опухоли и наличия метастазов на момент постановки диагноза. Нами не обнаружено ассоциаций молекулярно-генетических нарушений *VHL* с названными выше параметрами. Следует отметить, что хотя бы одно из нарушений (мутация и/или метилирование) было определено у 53,7% (44 из 82) пациентов с I стадией СРП, что свидетельствует в пользу инактивации этого гена на ранних этапах развития первичной опухоли. Некоторые авторы придерживаются мнения о том, что инактивация *VHL* имеет важное значение в начале формирования опухолевого клона, но не определяет особенностей прогрессии первичной опухоли [12].

Тем не менее молекулярно-генетические нарушения *VHL* могут учитываться при оптимизации таргетной терапии. Основным методом лечения СРП остается хирургическое удаление опухоли, при метастатическом СРП назначают иммунотерапию, которая эффективна лишь у 20–25% пациентов, опухоли почки рефрактерны к химио- и лучевой терапии [13]. В последние годы при лечении метастатического СРП все шире используются таргетные препараты (Торисел, Сутент, Нексавар и др.), которые избирательно действуют на ключевые сигнальные молекулы и рецепторы, вовлеченные в канцерогенез СРП [14, 15]. Ключевые мишени этих препаратов (VEGF и его рецепторы – VEGFR 1-го и 2-го типов, рецепторы PDGF – PDGFR) гиперэкспрессируются в ответ на инактивацию гена *VHL*. Следовательно, светлоклеточные карциномы, несущие молекулярно-генетические нарушения *VHL*, могут представлять собой наиболее оптимальные случаи для таргетной терапии.

Кроме *VHL*, было исследовано метилирование генов *RASSF1*, *FHIT* и *CDH1* в 166 первичных опухолях с доступными необходимыми клиническими данными, из которых 153 – СРП, 7 – папиллярные и 4 – хромофобные карциномы, 1 – лейомиосаркома, а также один случай СРП с транслокацией, вовлекающей хромосому 11. Среди исследованных образцов 128 были представлены как опухолевой тканью, так и нормальной почечной паренхимой. В образцах гистологически не измененной почечной паренхимы aberrантного метилирования генов-супрессоров не выявлено. В опухолях ($n=166$) метилирование *VHL* определено в 20 (12,0%), *RASSF1* – 93 (56%), *FHIT* – 97 (58,4%) и *CDH1* – 77 (46,4%) случаях. Частота aberrантного метилирования генов-супрессоров (кроме *VHL*) варьировала в интервале 46–59%, aberrантное метилирование хотя бы одного из всех исследованных генов наблюдали в 84,1% (138 из 164) образцов. В настоящее время анализ метилирования становится особенно актуальным в связи с поиском маркеров РП, выявляемых

в биологических жидкостях пациента. Известно, что фрагменты ДНК опухолевых клеток попадают в кровоток и aberrантное метилирование, специфичное для опухоли, может быть выявлено с помощью ПЦР в плазме (сыворотке) крови. Также описаны успешные примеры обнаружения aberrантного метилирования генов-супрессоров в моче пациентов. Однако применяемые методологические подходы нуждаются в повышении аналитической чувствительности, а панели тестируемых генов – в пополнении новыми генами-кандидатами [16]. Гены *RASSF1*, *FHIT* и *CDH1*, aberrантное метилирование которых определено в большинстве спорадических почечно-клеточных карцином, могут быть компонентами подобной панели маркеров.

Проведен сравнительный анализ частот метилирования в клинических группах, сформированных так же, как и при оценке нарушений *VHL* (табл. 2). Вследствие малого (<10) числа образцов в некоторых группах выборка разделена на парные группы: ранние (I и II) и поздние (III и IV) стадии РП, высокие (G_1 и G_2) и низкие (G_3 и G_4) степени дифференцировки. Определена ассоциация гиперметилирования *RASSF1* с поздними стадиями РП ($p=0,015$, относительный риск – ОР 2,31 при 95% доверительном интервале – ДИ 1,18–4,52) и метастазированием ($p=0,036$, ОР 2,75 при 95% ДИ 1,1–6,9). Ген *RASSF1* – один из ключевых генов-супрессоров, который задействован в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза, его гиперметилирование наблюдают во многих типах злокачественных новообразований [17]. Опубликованы данные об ассоциации снижения экспрессии *RASSF1* с прогрессией опухоли и меньшей выживаемостью пациентов при РП [18]. Не исключено, что в большинстве случаев инактивация этого гена осуществляется с помощью гиперметилирования. Также выявлена ассоциация aberrантного метилирования *CDH1* с поздними стадиями заболевания ($p=0,009$, ОР 2,39; 95% ДИ 1,24–4,6), низкими степенями дифференцировки первичной опухоли ($p=0,039$, ОР 2,11; 95% ДИ 1,06–4,19) и наличием метастазов на момент постановки диагноза ($p=0,002$, ОР 4,39; 95% ДИ 1,75–11,03). Продукт гена *CDH1*, Е-кадгерин, участвует в обеспечении контактного торможения пролиферации в эпителиальных тканях, в том числе в эпителии почечных канальцев. Инактивацию гена *CDH1* вследствие метилирования можно рассматривать как событие, способствующее инвазивному росту и метастазированию первичной опухоли, и наличие aberrантного метилирования – в качестве критерия неблагоприятного прогноза РП, на что указывают результаты настоящей работы и некоторых других исследователей [19].

Заключение

Изучены мутации и метилирование гена *VHL* при спорадическом СРП, определены ассоциации aberr-

Таблица 2. Сравнительный анализ метилирования исследованных генов-супрессоров в различных клинических группах

Показатель	Ген-супрессор			
	<i>VHL</i>	<i>RASSF1</i>	<i>FHIT</i>	<i>CDH1</i>
Стадия заболевания:				
I (n=89)	14 (15,7)	47 (52,8)	52 (58,4)	36 (40,4)
II (n=19)	1 (5,3)	6 (31,6)	13 (68,4)	6 (31,6)
III (n=35)	3 (8,6)	23 (65,7)	16 (45,7)	17 (48,6)
IV (n=23)	2 (8,7)	17 (73,9)	16 (70)	18 (78,3)
Степень дифференцировки первичной опухоли:				
G ₁ (n=40)	3 (7,5)	17 (42,5)	22 (55)	15 (37,5)
G ₂ (n=79)	12 (15,2)	46 (58,2)	46 (58,2)	34 (43)
G ₃ (n=46)	5 (10,9)	29 (63)	29 (63)	27 (58,7)
G ₄ (n=1)	0	1	0	1
Метастазы в регионарные лимфатический узлы и/или отдаленные метастазы:				
нет (n=138)	17 (12,3)	72 (52,2)	79 (57,2)	56 (40,6)
есть (n=28)	3 (10,7)	21 (75)	18 (64,3)	21 (75)

рантного метилирования генов-супрессоров *RASSF1* и *CDH1* с прогрессией и метастазированием первичной опухоли при РП. Полученные результаты вместе с изучением иммуногистохимических и биохими-

ческих особенностей почечно-клеточных карцином в перспективе позволят сформировать систему диагностических и прогностических маркеров РП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(2 прил 1):6–9.
2. Cheng L., Zhang S., MacLennan G.T. et al. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. Hum Pathol 2009;40:10–29.
3. Михайленко Д.С., Немцова М.В. Молекулярно-генетические маркеры рака почки. Рос онкол журн 2007;(4):48–51.
4. Михайленко Д.С., Курынин Р.В., Попов А.М. и др. Инактивация гена *VHL* при спорадическом светлоклеточном раке почки. Мол Биол 2008;42(1):71–7.
5. Dalgin G.S., Drever M., Williams T. et al. Identification of novel epigenetic markers for clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2008;180:1126–30.
6. Херрингтон С., Макги Д. Молекулярная клиническая диагностика. Пер. с английского. М.: Мир, 1999.
7. Kuwai T., Kitadai Y., Tanaka S. et al. Mutation of the von Hippel – Lindau (*VHL*) gene in human colorectal carcinoma: association with cytoplasmic accumulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha. Cancer Sci 2004;95:149–53.
8. Михайленко Д.С., Попов А.М., Курынин Р.В. и др. Поиск и характеристика молекулярно-генетических маркеров спорадического рака почки. Вестн НИИ молекулярной медицины 2008;(8):52–73.
9. Esteller M. DNA methylation: approaches, methods and applications. Atlanta: CRC Press LLC, 2005.
10. Smits K.M., Schouten L.J., Dijk B.A. et al. Genetic and epigenetic alterations in the von Hippel – Lindau gene: the influence on renal cancer prognosis. Clin Cancer Res 2008;14:782–7.
11. Sudarshan S., Linehan W.M. Genetic basis of cancer of the kidney. Semin Oncol 2006;33:544–51.
12. Nickerson M.L., Jaeger E., Shi Y. et al. Improved identification of von Hippel–Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. Clin Cancer Res 2008;14:4726–34.
13. Wood C.G. Multimodal approaches in the management of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma: Combining surgery and systemic therapies to improve patient outcome. Clin Cancer Res 2007;13(2):697–702.
14. Алексеев Б.Я., Шерай П.В. Таргетная терапия распространенного рака почки. Онкоурология 2007;(4):6–11.
15. Choueiri T.K., Vaziri S.A., Jaeger E. et al. Von Hippel–Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2008;180:860–6.
16. Hoque M.O., Begum S., Topaloglu O. et al. Quantitative detection of promoter hypermethylation of multiple genes in the tumor, urine, and serum DNA of patients with renal cancer. Cancer Res 2004;64:5511–7.
17. Hesson L.B., Cooper W.N., Latif F. The role of *RASSF1A* methylation in cancer. Dis Mark 2007;23:73–87.
18. Tezval H., Merseburger A.S., Matuschek I. et al. *RASSF1A* protein expression and correlation with clinicopathological parameters in renal cell carcinoma. BMC Urol 2008;8:12.
19. Costa V.L., Henrique R., Ribeiro F.R. et al. Quantitative promoter methylation analysis of multiple cancer-related genes in renal cell tumors. BMC Cancer 2007;7:133.

Инвертирующая ортотопическая илеоцистопластика при короткой брыжейке подвздошной кишки

В.А. Перепечай

ФГУ Южный окружной медицинский центр ФМБА России, Ростов-на-Дону

Контакты: Вадим Анатольевич Перепечай perepechay_va@mail.ru

При выполнении ортотопической илеоцистопластики короткая брыжейка тонкой кишки обуславливает увеличение риска развития несостоятельности анастомоза резервуара с уретрой. Осуществление инвертирующей ортотопической илеоцистопластики обеспечивает беспрепятственное низведение резервуара в малый таз и ликвидирует натяжение тканей в анастомозе. Предложенный способ отличается от операции по Studer тем, что резервуар ушивается в продольном направлении, после чего его инвертируют между листками брыжейки. Задняя стенка резервуара смещается кпереди и свободно низводится в малый таз. Это сокращает расстояние до культы уретры на 3–4 см.

По данной методике оперированы 19 пациентов. Случаев возникновения несостоятельности резервуара или резервуаро-уретрального анастомоза не отмечено. Средняя емкость неоциста после удаления уретрального катетера – 110, через 3 мес – 350, через 12 мес – 490 мл. Максимальное давление в резервуаре не превышает 40 (в среднем 30) см вод. ст. Дневное удержание мочи – 94,7%, ночное удержание при одной принудительной ночной микции – 79%. Полученные функциональные результаты не уступают таковым при аналогичных методиках.

Ключевые слова: короткая брыжейка тонкой кишки, инвертирующая ортотопическая илеоцистопластика, U-образный ортотопический резервуар

Inverting orthotopic ileocystoplasty for short mesentery

V.A. Perepechay

Southern District Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Rostov-on-Don

During orthotopic ileocystoplasty, the short mesentery causes an increase in the risk of incompetence of anastomosis of the reservoir with the urethra. Inverting orthotopic ileocystoplasty ensures a free reservoir pull-through into the small pelvis and eliminates tissue tension in the anastomosis. The proposed procedure differs from the Studer operation in that the reservoir is sutured lengthwise, after which it is inverted between the mesenteric leaves. The posterior reservoir wall is anteverted and freely brought out into the small pelvis. This reduces the distance to the urethral stump by 3–4 cm.

This procedure was used in 19 patients to be operated on. There were no cases of reservoir or reservoir-urethral anastomotic incompetence. The mean neocystic capacity was 110, 350, and 490 ml 0, 3, and 12 months, respectively, after urethral catheter removal. The maximum reservoir pressure does not exceed 40 (mean 30) cm H₂O. Daytime urinary retention was 94.7%; nocturnal urinary retention during forced nocturnal miction was 79%. The obtained functional results compare well with those achieved during the similar procedures.

Key words: short mesentery, inverting orthotopic ileocystoplasty, U-shaped orthotopic reservoir

Введение

Ранее радикальная цистэктомия (РЦЭ) рассматривалась как инвалидизирующая операция, сопряженная с высокой летальностью, риском развития тяжелых послеоперационных осложнений и последующим непродолжительным прогнозом в отношении жизни больных. Это было обусловлено несовершенством как техники выполнения РЦЭ, так и методов послеоперационной деривации мочи. Современные методики проведения цистэктомии и интестиноцистопластики принципиально изменили отношение к РЦЭ и способствовали ее популяризации. Ортотопическое замещение мочевого пузыря (МП) сегодня стало стандартной формой его замены после осуществления цистэк-

томии при отсутствии противопоказаний. Обоснованием к выбору ортотопической цистопластики являются отработанная хирургическая техника, относительная ее простота, низкий риск развития осложнений и хорошие отдаленные функциональные результаты. Цель создания ортотопических резервуаров – максимальная медицинская и социальная реабилитация больных, подвергнутых цистэктомии. Это достигается созданием ортотопического резервуара с достаточной емкостью, низким внутрипросветным давлением и адекватной защитой верхних мочевых путей (ВМП). Современным условием полноценной социальной и психологической реабилитации пациентов следует считать восстановление самостоятельного мочеиспу-

скания. В соответствии с этим всякий раз, когда возможно выполнение ортотопического замещения МП, его следует предпочесть другим способам реконструкции. На сегодняшний день это в наибольшей степени соответствует задачам медицинской и социальной реабилитации больных после выполнения им цистэктомии.

Для ортотопической реконструкции МП используют сегменты подвздошной кишки, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной частей толстой кишки, сочетание этих сегментов, реже – стенку желудка, кожно-мышечные лоскуты. В середине 90-х годов в большинстве медицинских центров мира ортотопическое замещение МП стало стандартным методом реконструкции, а у 90% больных с этой целью применяют ортотопический МП, созданный из подвздошной кишки (J.F. Moutie, 1997 г.; R.E. Studer и соавт., 1998 г.; R.E. Hautmann и соавт., 1999–2001 гг.). Наиболее распространенными методиками осуществления ортотопической илеоцистопластики на протяжении последних десятилетий являются техники Camey, Hemi Kock, Hautmann и Studer.

М. Camey в 1958 г. сформулировал концепцию использования сохраненного наружного сфинктера мочеиспускательного канала для регуляции удержания мочи после выполнения РЦЭ, а оригинальное описание ортотопической илеоцистопластики М. Camey и А. Le Duc – операция Camey I (1979) дало стимул к экстенсивному развитию ортотопической тонкокишечной замены МП [1,2]. Относительно простая операция Camey I в настоящее время представляет главным образом исторический интерес, поскольку современные конфигурации неоциста полностью вытеснили ее применение. Важной последующей модификацией в операции Camey II (1990) была детубуляризация и реконфигурация кишечного сегмента. Это при-

вело к снижению перистальтической сократимости стенок резервуара и уменьшению давления в его просвете, что, несомненно, улучшило функциональные результаты (табл. 1) [3].

При осуществлении ортотопической илеоцистопластики по Hautmann, предложенной урологами университета Ulm (Германия, 1988), создается более сферический, чем при операции Camey II, резервуар путем W-образной техники его формирования с использованием 3 внутренних линий шва. Это позволило добиться получения большей емкости резервуара [11].

Многие ранее известные способы проведения континентной гетеротопической интестиноцистопластики (Kock pouch, Mainz pouch I, Le Bag и др.) были позже адаптированы к необходимости осуществления ортотопической реконструкции. Так, гетеротопическая операция, предложенная N.G. Kock, была адаптирована автором и позднее усовершенствована М.А. Ghoneim как ортотопическая методика, получившая название «илеоцистопластика Hemi Kock» (1987). Подробный отчет о современной технике и результатах ее выполнения опубликован J.P. Stein и S.D. Boyd в 1998 г. [12, 13].

В 1988 г. U.E. Studer предложил ортотопическое замещение МП тонкокишечным резервуаром низкого давления, который является усовершенствованным вариантом ортотопической цистопластики по Hemi Kock [14, 15]. Принципиальное отличие данного метода состоит в том, что в приводящем тубулярном сегменте не формируется инвагинационный клапан Kock. Сохраненный приводящий подвздошный сегмент длиной 20 см предотвращает возникновение рефлюкса в ВМП. Первый отчет был опубликован автором в 1995 г. Хорошие результаты операции воспроизводимы и подтверждены другими исследователями (Rogers и Scardino, 1995; Venson и соавт., 1996, и др.).

Таблица 1. Результаты применения различных методик ортотопической энтероцистопластики

Показатель	Camey I [4]	Camey II [5, 6]	Hautmann [7]	Hemi Kock [7–10]	Studer [7]
Удержание, %:					
дневное	20–80	96	83,7	85–87	92
ночное	0–80	78	66	75–94	80
Рефлюкс в ВМП, %	15	15	3,3	17	–
Максимальное давление в резервуаре, см водного столба	43	32	30	< 40	20–30
Послеоперационные осложнения, %:					
ранние	–	12	15	17,8	11
поздние	–	24	23	15,7	18
Средняя емкость неоциста, мл	–	–	433	709	450–500

Функциональные результаты описанных методик проведения ортотопической илеоцистопластики незначительно варьируют и обладают как преимуществами, так и недостатками (см. табл. 1). По континентности и адекватности опорожнения имеет место закономерная дневная и ночная вариабельность. В целом же удержание мочи продолжает улучшаться на протяжении 3 лет после выполнения ортотопической реконструкции, а суммарным результатом этого является дневное удержание мочи примерно у 90% пациентов, ночное — у 70–85% соответственно [16].

В настоящее время стало возможным и чрезвычайно важным выбрать именно тот метод деривации мочи, который позволит выполнить операцию с наименьшим числом развития осложнений как в ближайшем, так и отдаленном периодах и обеспечит наилучшее качество жизни больного после операции [17]. Следует отметить, что за последнее десятилетие предпочтения в выборе варианта ортотопической илеоцистопластики большинством хирургов отдаются операции по Studer и популярность ее продолжает расти. Это обусловлено сравнительной простотой хирургической техники, которая легко воспроизводима, низким риском развития осложнений и хорошими отдаленными функциональными результатами. Тем не менее результаты этой методики, так же как и других способов осуществления тонкокишечной ортотопической реконструкции, значительно ухудшаются, если интраоперационно выявляется наличие короткой брыжейки тонкой кишки, которая обуславливает натяжение тканей по линии уретрокишечного анастомоза. Такая ситуация по-прежнему препятствует безопасному выполнению ортотопической операции, что вынуждает хирурга прибегать к применению альтернативных вариантов реконструкции. С подобными интраоперационными ситуациями сталкивается каждый хирург, выполняющий замещающую ортотопическую илеоцистопластику.

Таким образом, к одному из недостатков метода ортотопической цистопластики тонкой кишки относятся ограниченные возможности его применения, связанные с тем, что у ряда пациентов оказываются короткими сосуды брыжейки для беспрепятственного низведения сегмента подвздошной кишки в малый таз и наложения анастомоза между кишечным МП и уретрой без натяжения [18]. Вследствие этого одним из характерных осложнений, возникающих при всех известных и наиболее применяемых методиках ортотопической илеоцистопластики, является несостоятельность резервуароуретрального анастомоза.

Ряд авторов указывают на сравнительно больший риск возникновения натяжения в анастомозе при проведении операции Hautmann, ввиду того что W-образная конфигурация резервуара ограничивает длину и мобильность подвздошной брыжейки,

что требует выполнения дополнительных хирургических процедур [16]. Для исключения появления натяжения в зоне анастомоза тонкокишечного резервуара с уретрой Lippert и Theodorescu [19, 20] модифицировали операцию Hautmann путем увеличения длины 2 дистальных колен резервуара по сравнению с проксимальными (18 см вместо 12). Они предложили также формировать трубчатую шейку неоциста, выкроенную из U-образного клапана. Однако при дальнейшем наблюдении за больными, перенесшими формирование трубчатой шейки неоциста по методу Lippert—Theodorescu, выявлено почти 10-кратное увеличение случаев аутокатетеризации неоциста после восстановления уретрального мочеиспускания. Причиной развития инфравезикальной обструкции явилось смещение кзади и складывание шейки неоциста [21]. Таким образом, крайне спорным остается вопрос о целесообразности помещения трубчатых структур между детубуляризированным ортотопическим резервуаром и уретрой. Это, по мнению других авторов, приводит к формированию петли, возникающей между ортотопическим МП и уретрой, что обуславливает развитие обструкции и возникновение задержки мочи [22]. А.В. Морозов и К.А. Павленко указывают, что для достижения оптимального мочеиспускания анастомоз уретры не рекомендуется выполнять с использованием трубчатой шейки неоциста из-за возможности возникновения эффекта складывания. Зона анастомоза, наоборот, должна сразу же широко открываться в полость энтероциста [23].

По данным R.E. Hautmann и соавт. [11, 24], в 10% случаев потребовалось осуществление дополнительных вмешательств для ликвидации диастаза между резервуаром и уретрой, обусловленного короткой брыжейкой тонкой кишки (обычно это характерно для тучных пациентов или при избыточном развитии жировой клетчатки в брыжейке). С этой целью автор использовал дополнительный кишечный сегмент.

M. Sameu указывал, что в случае «если брыжейка оказывается короткой, следует отказаться от ортотопической цистопластики, поскольку любое натяжение по линии швов в месте уретроподвздошного анастомоза приводит к его несостоятельности». В связи с этим он утверждал, что 15% пациентов имеют слишком короткую брыжейку тонкой кишки и не могут быть подвергнуты ортотопической тонкокишечной цистопластике [25].

S.D. Boyd и соавт. [26] рекомендовали при недостаточной длине брыжейки тонкой кишки в целях увеличения ее мобильности проводить дополнительную резекцию 5 см тонкой кишки у проксимального конца резекции в краниальном направлении. На начальных этапах авторы оставляли короткий отрезок отводящего сегмента кишечной петли для анастомоза с уретрой. Позднее они убедились в том, что такое реше-

ние было ошибочным, так как даже короткий тубулярный перистальтический сегмент кишечного анастомоза с уретрой приводил к увеличению случаев недержания мочи. Кроме того, отводящий сегмент кишечной петли не обеспечивал должного уменьшения диастаза между резервуаром и уретрой.

Рядом авторов рекомендуется для уменьшения натяжения в области анастомоза выкраивать из кишечной стенки клапан в виде перевернутой буквы U с целью смещения выходного отверстия неоциста ближе к культе уретры [27].

Для решения этой же проблемы при выполнении ортотопической илеоцистопластики другие авторы предлагают дополнительное формирование из стенки резервуара уретральной трубки [28]. Вариант формирования уретральной трубки, по сути, создает лучшие условия для наложения швов при анастомозе с уретрой. Однако это в меньшей степени уменьшает натяжение тканей в анастомозе, а наложение множественных швов в этой зоне потенциально чревато развитием ишемизации тканей и может способствовать увеличению риска возникновения несостоятельности или последующей обструкции.

С учетом значимости этой проблемы С.А. Красный, О.Г. Суконко и соавт. [29] предложили изменение плана деривации мочи интраоперационно с переходом от ортотопического к гетеротопическому варианту цистопластики, который, по их мнению, «может понадобиться при возникновении каких-либо проблем с наложением анастомоза между уретрой и уже сформированным резервуаром, например при выраженном натяжении вследствие короткой брыжейки тонкой кишки».

Общие рекомендации для предотвращения натяжения в анастомозе с уретрой при короткой брыжейке тонкой кишки сводятся на сегодняшний день к следующему: ликвидировать гиперэкстензию (убрать валик и распрямить операционный стол), оказывать давление со стороны промежности (рукой), при необходимости мобилизовать слепую и нисходящую ободочную кишку, дополнительно мобилизовать выделенный сегмент кишки путем рассечения серозы над сосудистыми аркадами [23].

Таким образом, возникающее по причине недостаточной длины брыжейки тонкой кишки даже минимальное натяжение в зоне анастомоза между кишечным резервуаром и уретрой остается серьезной проблемой и является основной причиной несостоятельности анастомоза с формированием мочевых затеков, перитонита, сепсиса, кишечной непроходимости, мочевых свищей и необходимости выполнения повторных операций. Это заставляет хирурга в случае выявления в анастомозе натяжения интраоперационно изменять план реконструкции, отказываться от проведения ортотопической операции, прибегать

к другим, более сложным ее вариантам (гетеротопический, кондуитный, отведение в непрерывный кишечник и др.), которые с позиции качества жизни оказываются заведомо хуже по сравнению с ортотопической деривацией, либо выполнять дополнительные резекции кишечника и т.п. Это неоправданно затягивает время операции, повышает ее стоимость, увеличивает объем хирургической травмы, число послеоперационных койко-дней, риск возникновения осложнений и летальности.

Благодаря разнообразию перечисленных методик показано, что хирургами предпринимаются всевозможные способы ликвидации натяжения тканей в зоне уретрорезервуароанастомоза, либо, если это не удается, ортотопическая цистопластика не выполняется, что значительно ухудшает непосредственные и отдаленные результаты, а также качество жизни больных. В связи с этим становится очевидной необходимость создания простого, не требующего дополнительных затрат, не увеличивающего времени операции и объема хирургической травмы метода, позволяющего безопасно выполнить ортотопическую тонкокишечную реконструкцию МП в условиях недостаточной длины брыжейки тонкой кишки.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 186 пациентов, подвергнутых цистэктомии при различной патологии в период с 1993 по 2008 г. РЦЭ при раке МП (РМП) выполнена 157 пациентам. Среди всех видов реконструктивной субституции МП при отсутствии противопоказаний мы чаще всего выполняли различные варианты ортотопической интестиноцистопластики – 104 (55,9%) случая. При наличии противопоказаний к проведению ортотопической реконструкции (в том числе при выявлении короткой тонко- либо толстокишечной брыжейки, препятствующей ортотопической цистопластике) у 22 (11,8%) пациентов была выполнена гетеротопическая континентная пластика, а у 27 (14,5%) – внутренняя деривация мочи в кишечник в различных вариантах. У больных РМП с непродолжительным прогнозом в отношении жизни либо при тяжелом соматическом состоянии, не позволяющем прибегнуть к кишечной реконструкции, использовали различные варианты наружной неконтинентной деривации – 33 (17,8%) случая (табл. 2).

Из 104 ортотопических операций толстокишечная пластика выполнена 43 (41,3%) больным, тонкокишечная – 61 (58,7%). Среди замещающих методик ортотопической илеоцистопластики проведены операции Camey Le Duc I – 1 (1%) пациенту, Hautmann – 1 (1%) и в большинстве случаев – Studer – 30 (28,8%) больным. У 4 (13,3%) из 30 пациентов, подвергнутых ортотопической илеоцистопластике по Studer, интраоперационно отмечено натяжение в зоне анастомоза с уретрой. После ликвидации у больного

Таблица 2. Варианты осуществления цистопластики и деривации мочи у пациентов

Вид реконструкции	Число больных	
	абс.	%
Ортотопическая:		
сигмоцистопластика	43	23,1
Studer	30	16,1
инвертирующая илеоцистопластика	19	10,2
Hautmann	1	0,5
Camey LeDuc I	1	0,5
аугментация по Goodwin тонкой кишкой	8	4,3
аугментация по Goodwin сигмовидной кишкой	2	1,1
Всего...	104	55,9
Гетеротопическая континентная:		
Kock pouch (модификация)	18	9,7
Lund pouch	3	1,6
Indiana pouch	1	0,5
Всего...	22	11,8
Внутренняя деривация в кишечник:		
Mainz pouch II	21	11,3
уретеросигморектоанастомоз	2	1,1
уретеросигмоанастомоз	4	2,2
Всего...	27	14,5
Наружная деривация (неконтинентная):		
Bricker	3	1,6
Уретерокутанеостомы	24	12,9
ЧПНС	6	3,2
Всего...	33	17,7
Итого...	186	100

Примечание. ЧПНС – чрескожная пункционная нефростомия.

на операционном столе гиперэкстензии, дополнительной мобилизации брыжейки и рассечения над ней висцеральной брюшины степень натяжения была оценена как допустимая, и всем пациентам выполнили запланированную илеоцистопластику по Studer. У 3 (10%) больных в раннем послеоперационном периоде развилась несостоятельность анастомоза между резервуаром и уретрой. Это потребовало осуществления релапаротомии у 1 (3,3%) больного и установки уретрального катетера на длительный срок (от 3 до 8 нед) – у 2 (6,7%). В этой группе пациентов в отдаленном послеоперационном периоде отмечены сравнительно худшие результаты по восстановлению емкости неоциста и удержанию мочи. Лечение и реабилитация больных с несостоятельностью резервуароуретрального анастомоза оказались значительно более продолжительными и затратными (длительный парез, гипертермия и др.), а функциональные результаты и качество жизни – менее удовлетворительными. Средняя емкость неоциста в данной группе больных составила 270 (190, 200 и 420) мл, у 1 (3,3%) пациента развилось частичное недержание мочи, еще у 1 (3,3) – стриктура уретрорезервуароанастомоза.

Для снижения риска развития подобных осложнений, характерных для всех известных способов осуществления ортотопической илеоцистопластики при наличии короткой брыжейки тонкой кишки, нами разработана оригинальная методика, названная инвертирующей ортотопической илеоцистопластикой. Непосредственным ее прототипом мы считаем операцию по Studer. Нами использована модификация, позволяющая беспрепятственно низвести сформированный резервуар в малый таз и наложить резервуароуретральный анастомоз без натяжения в случае, когда интраоперационно выявляются недостаточная длина брыжейки подвздошной кишки и натяжение тканей в зоне анастомоза с уретрой – патент РФ №2008117688/14 (020371).

Суть предложенного метода состоит в том, чтобы предотвратить натяжение тканей в зоне резервуароуретрального анастомоза путем продольного, а не поперечного сшивания резервуара и его инвертирующей

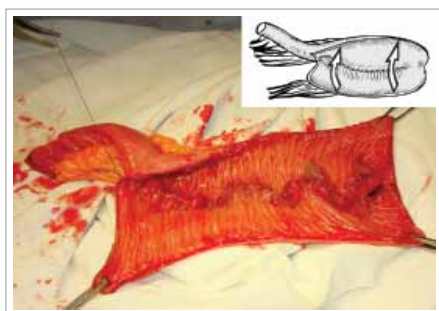


Рис. 1. Формирование задней стенки U-образного резервуара

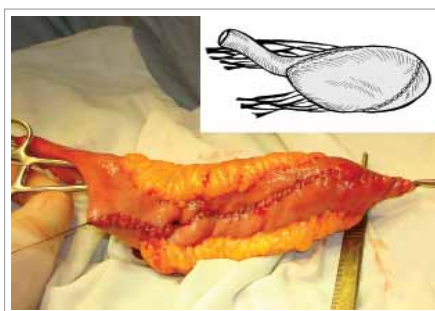


Рис. 2. Ушивание передней стенки U-образного резервуара (рукоятка скальпеля соответствует уровню лонного сочленения)

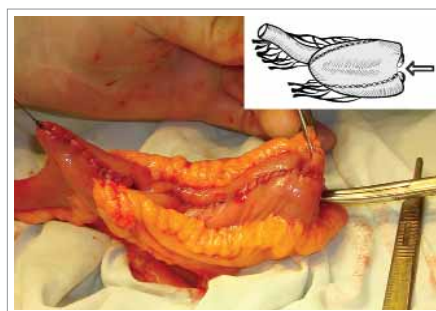


Рис. 3. Инвертирование сформированного U-образного резервуара от его вершины

шего позиционирования в малом тазе для максимального приближения стенки резервуара к культе уретры и наложения уретрорезервуарного анастомоза без натяжения. Предложенная операция позволяет не отказываться от самого эффективного варианта цистопластики — ортотопического — по причине недостаточной длины брыжейки тонкой кишки и тем самым не ухудшает качества жизни больного после операции.

До этапа ушивания резервуара предложенная методика принципиально не отличается от операции по Studer. Технические отличия минимальны и сводятся к тому, что резецируется не 60–65 см подвздошной кишки, а только 55, а проксимальный тубулярный конец сохраняется на протяжении 15, а не 20 см. Далее детубуляризованную часть кишечного трансплантата складывают симметрично U-образно (вершина U направлена каудально, длина колен 20 см), прилежащие края сшивают однорядным обвивным непрерывным швом через все слои со стороны слизистой (Полисорб 3/0). Таким образом формируют заднюю стенку резервуара. Затем резервуар складывают не в поперечном, как при операции Studer, а в продольном направлении (рис. 1) путем совмещения противоположных длинных сторон. При этом образуется трубчатый резервуар U-образной формы, который ушивают наглухо однорядным обвивным непрерывным серозно-мышечно-подслизистым швом со стороны серозной оболочки кишки (рис. 2). Продольное сшивание U-образного резервуара обеспечивает более близкое прилегание нижней его точки к культе уретры (на 3–4 см) по сравнению с поперечным складыванием, происходящим при методике Studer. Тем не менее в большинстве случаев при короткой брыжейке это не обеспечивает отсутствия натяжения в анастомозе с уретрой. Для еще большего низведения нижней стенки резервуара в малый таз выполняют инвертирующее позиционирование сформированного резервуара в малом тазе. Для этого осуществляют выворачивание сформированного U-образного резервуара между листками брыжейки кверху начиная от вершины U (рис. 3). После завершения полного выворачивающего позициониро-

вания (рис. 4) и ротации резервуара вместе с приводящим тубуляризованным сегментом (рис. 5) задняя его стенка, свободная от брыжейки, оказывается расположенной кпереди и еще более свободно низводится в малый таз, что приводит к сокращению расстояния до культы уретры еще на 3–4 см (рис. 6). При этом не происходит перегиба брыжейки, она свободно ротируется под резервуаром. В свою очередь резервуар не оказывается «перетянутым» сосудами брыжейки в сагиттальной плоскости, как при поперечном его складывании. Этот момент является весьма важным для последующего адекватного и беспрепятственного расправления резервуара в малом тазе (увеличение его емкости) в послеоперационном периоде.

Далее в самой нижней точке резервуара, прилежащей к уретре, формируют отверстие, пропускающее кончик указательного пальца, накладывают анастомоз с уретрой узловыми швами через все слои, Полисорб 2/0, на 2, 4, 6, 8, 10 и 12 часах условного циферблата. По уретре в полость нециста устанавливают катетер Foley Ch №20–22. Стентированные мочеточники проводят забрюшинно и через разрез париетальной брюшины вводят в брюшную полость на уровне верхнего края приводящего тубуляризованного сегмента. По методике Wallace (анастомоз Y-типа) мочеточники анастомозируют с открытым концом кишки приводящего сегмента резервуара. До полного ушивания анастомоза мочеточниковые стенты выводят по уретре наружу. Для этого к концу катетера Foley Ch №20–22, введенного по уретре в кишечный нецист и проходящего через приводящий кишечный сегмент, фиксируют мочеточниковые дренажи Ch №6–7 (таким образом, чтобы концы их оказывались введенными в просвет катетера Foley, что предотвращает травму резервуара и зоны уретрорезервуароанастомоза при проведении) и временный проводник (полихлорвиниловая трубка Ch №7), которые выводят наружу по уретре вслед за извлекаемым катетером Foley. Далее мочеточниковые дренажи отсоединяют от катетера Foley и удерживают, а катетер Foley проводят по уретре в резервуар в обратном направлении путем тракции за временный про-

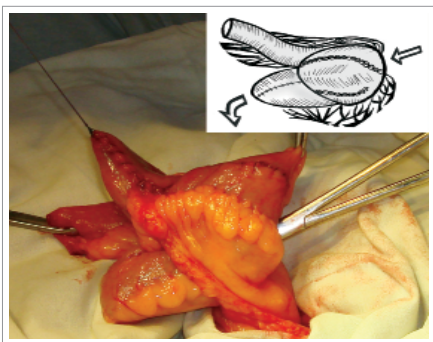


Рис. 4. Выворачивание U-образного резервуара между листками брыжейки резецированного кишечного сегмента

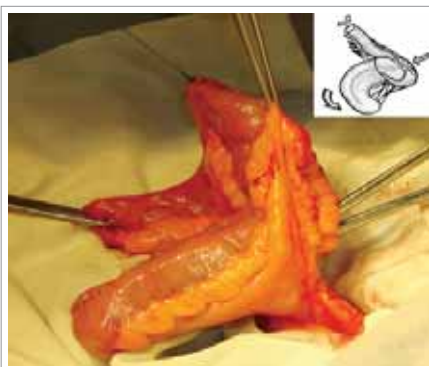


Рис. 5. Свободная ротация брыжейки под резервуаром без ее перегиба

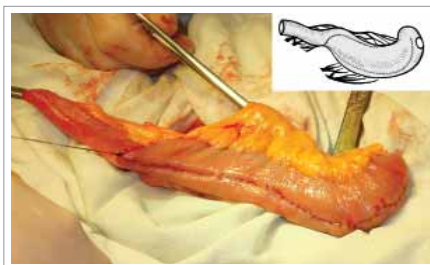


Рис. 6. Расположение задней стенки резервуара, свободной от брыжейки, кпереди и свободное низведение ее в малый таз с сокращением расстояния до культы уретры (рукояткой скальпеля соответствует уровню лонного сочленения) после полного инвертирования

водник. Временный проводник удаляют, баллон катетера Foley раздувают на 10–15 мл, под визуальным и мануальным контролем окончательно позиционируют дренажи в резервуаре. К катетеру Foley у меатуса фиксируют мочеточниковые стенты. Катетер Foley прикрепляют к уздечке penis (либо к большой половой губе) [7, 30]. После этого окончательно ушивают мочеточниково-резервуарный анастомоз. Дополнительный цистостомический дренаж не устанавливают. Таким образом, резервуар ушивают наглухо и дренируют исключительно трансуретрально, что максимально сокращает сроки восстановления самостоятельного мочеиспускания.

В послеоперационном периоде 2–3 раза в сутки выполняют отмывание слизи по катетеру Foley. Мочеточниковые дренажи удаляют на 8–12-е сутки. На 10–14-е сутки удаляют уретральный катетер, восстанавливают самостоятельное мочеиспускание, после чего через 1–2 сут больного выписывают из стационара.

Результаты

По описанной методике инвертирующей ортотопической илеоцистопластики нами оперированы 19 пациентов. Наличие недостаточной длины брыжейки подвздошной кишки во всех случаях компенсировано техникой выполнения инвертирующей ортотопической илеоцистопластики. Случаев несостоятельности резервуара или резервуароуретрального анастомоза не отмечено.

Средняя емкость неоциста после удаления уретрального катетера – 110, через 3 мес – 350, через 12 мес – 490 мл. Максимальное давление в резервуаре не превышает 40 (в среднем 30) см водного столба. Дневное удержание мочи составляет 94,7%, ночное удержание при одной принудительной ночной микции – 79%. Таким образом, полученные функциональные результаты не уступают таковым при использовании аналогичных методик.

Обсуждение

Предложенный способ осуществления инвертирующей ортотопической илеоцистопластики позволяет без дополнительных затрат, усложнения техники, увеличения длительности и травматичности операции эффективно предотвратить развитие натяжения в анастомозе между ортотопическим тонкокишечным МП и уретрой при недостаточной длине сосудов брыжейки тонкой кишки.

В своей практике мы не сталкивались со случаями, когда при использовании техники инвертирующей ортотопической илеоцистопластики сохранялось бы натяжение тканей в зоне анастомоза с уретрой при короткой подвздошной брыжейке. Однако возникновение такой ситуации возможно при наличии чрезмерно коротких сосудов брыжейки. Универсальность предлагаемой методики в данном случае заключается в возможности конверсии с переходом на гетеро-

топический вариант деривации. Для этой цели может быть использован уже сформированный инвертированный подвздошный неоцист. При этом мочеточники имплантируются в стенку резервуара по антирефлюксной методике, а приводящий тубуляризованный сегмент используется для формирования удерживающего клапана по одной из известных методик.

Проведение инвертирующей ортотопической энтероцистопластики позволяет расширить показания к ортотопической реконструкции в случае, когда интраоперационно выявляется недостаточная длина брыжечных сосудов. Именно при такой клинической ситуации данная техника осуществления операции имеет ряд преимуществ. Операция является простой в исполнении, наименее трудоемкой, в наибольшей степени по сравнению с применяемыми сегодня аналогичными методиками предотвращает развитие натяжения в зоне уретрорезервуарного анастомоза, а результаты ее легко воспроизводимы. Методика не требует дополнительных затрат на сшивающие аппараты, шовный материал, инструменты, длительное анестезиологическое пособие и тем самым не приводит к увеличению себестоимости хирургического лечения. Кроме того, предложенный способ ликвидации натяжения в уретрорезервуарном анастомозе исключает необходимость выполнения дополнительных сложных, более трудоемких, более длительных, с избыточной хирургической травмой реконструктивных приемов (дополнительная резекция тонкой кишки, мобилизация брыжеек с риском нарушения адекватного кровоснабжения, формирование специальных уретральных трубок из стенки резервуара и т.п.). В итоге время операции и объем хирургической травмы не увеличиваются. Результатом данной техники является предотвращение развития наиболее серьезных осложнений, связанных с несостоятельностью резервуароуретрального анастомоза, и, следовательно, снижение риска выполнения повторных операций, возникновения осложнений и летальности. Предложенный способ позволяет безопасно выполнить наиболее предпочтительную операцию – ортотопическую тонкокишечную реконструкцию МП в условиях недостаточной длины брыжейки и избежать конверсии. Это обеспечивает наилучшее качество жизни данной категории пациентов после осуществления у них цистэктомии.

Исключительно трансуретральное дренирование неоциста (ушивание его наглухо) позволяет минимизировать срок пребывания больного в стационаре и сделать максимально коротким срок его реабилитации: мочеиспускание восстанавливается на 10–14-е сутки и пациента выписывают из стационара. Как можно более раннее восстановление самостоятельного мочеиспускания, по нашему мнению, является чрезвычайно важным для последующего максималь-

ного увеличения емкости ортотопического неоциста. Это обеспечивает лучшую социальную реабилитацию пациентов с восстановлением адекватного по объему и качеству удержания мочи самостоятельного мочеиспускания в самые короткие сроки – не более 1–3 мес. Кроме того, больному не требуется проведения повторной госпитализации для удаления резервуаростомы.

Универсальность предлагаемой ортотопической техники заключается в возможности беспрепятственной конверсии в гетеротопическую при необходимости.

Заключение

Предложенный способ осуществления инвертирующей ортотопической илеоцистопластики, заключающийся в формировании U-образного ортотопического кишечного резервуара низкого

давления из подвздошной кишки, может быть рекомендован для применения у тех пациентов, для которых создание ортотопического тонкокишечного мочевого резервуара невозможно или чревато развитием несостоятельности анастомоза резервуара с уретрой ввиду наличия короткой брыжейки подвздошной кишки при использовании известных методик ортотопической илеоцистопластики. Данный способ прост, надежен и позволяет добиться максимального качества жизни больных после выполнения у них цистэктомии.

Описанный принцип инверсии применим и при других вариантах проведения ортотопической кишечной реконструкции, когда необходимо уменьшить натяжение в зоне кишечно-уретрального анастомоза, в частности при осуществлении ортотопической сигмоцистопластики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Camey M., Le Duc A. Le entroplasty après cystoprostatectomie total pour cancer de la vessie. *Eur Urol* 1979;13:114–23.
2. Lilien Q.M., Camey M. 25 year experience with replacement of the human bladder (Camey Procedure). *J Urol* 1984;132:886–91.
3. Le Duc A., Camey M., Teillac P. An original antireflux ureteroileal implantation technique: long-term follow up. *J Urol* 1987;137:1156–8.
4. Roehrborn C.G., Teigland C.M., Sagalowsky A.I. Functional characteristics of the Camey ileal bladder. *J Urol* 1987;138:739–42.
5. Camey M., Botto H., Richard E. Complications of the Camey procedure. *Urol Clin North Am* 1988;15:249–55.
6. Ramon J., Leandri P., Rossignol G., Botto H. Orthotopic bladder replacement using ileum: techniques and results. In: *Reconstructive urology*. Webster G.D., Kirby R., King L.R., Goldwasser B. eds. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993. p. 445–57.
7. Коган М.И., Перепечай В.А. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря. Ростов н/Д, 2002.
8. Steven K., Poulsen A.L. The orthotopic Kock ileal neobladder: functional results, urodynamic features, complications and survival in 166 men. *J Urol* 2000;164:288–95.
9. Elmajian D.A., Stein J.P., Esrig D. et al. The Kock ileal neobladder: updated experience in 295 male patients. *J Urol* 1996;156:920–5.
10. Shaaban A.A., Mosbah A., El-Bahnasawy M.S. et al. The urethral Kock pouch: long-term functional and oncological results in men. *Br J Urol Int* 2003;92:429–35.
11. Hautmann R.E., Egghart G., Frohneberg D., Miller K. The ileal neobladder. *J Urol* 1988;139:39–42.
12. Stein J.P., Boyd S.D. In: *Carcinoma of the bladder: innovations in management* Petrovich Z., Baert L., Brady L.W. eds. Berlin, 1998. p. 155–68.
13. Kock N.G., Ghoneim M.A., Lycke K.G., Mahran M.R. Replacement of the bladder by the urethral Kock pouch: functional results, urodynamics and radiological features. *J Urol* 1989;141:1111–6.
14. Studer U.E., Ackermann D., Casanova G.A., Zingg E.J. Three years' experience with an ileal low pressure bladder substitute. *Br J Urol* 1989;63:43–52.
15. Studer U.E., Danuser H., Thalmann G.N. et al. Antireflux nipples or afferent tubular segments in 70 patients with ileal low pressure bladder substitutes: Long term results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1996;156:1913–7.
16. Wright E.J. Urinary diversion. In: *Scientific foundations and clinical practice*. K.J. Kreder, A.R. Stone eds. 2nd ed. London – NY, 2005. p. 135–41.
17. Hautmann R.E. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *J Urol* 2003; 169:834–42.
18. Zinman L.N. III, Bihrl W. In: *Bladder reconstruction and continent urinary diversion*. L.R. King, A.R. Stone, G.D. Webster eds. 2nd ed. St. Louis, 1991. p. 68–87.
19. Leadbetter W.F., Clarke B.G. Five years experience with uretero-enterostomy by the «combined» technique. *J Urol* 1955;73:67–70.
20. Schwaibold H., Friedrich M.G., Fernandez S. et al. Improvement of ureteroileal anastomosis in continent urinary diversion with modified Le Duc procedure. *J Urol* 1998;160:718–20.
21. Levinson A.K., Johnson D.E., Wishnow K.I. Indications for urethrectomy in an era of continent urinary diversion. *J Urol* 1990;144:73.
22. Steers W.D. Voiding dysfunction in the orthotopic neobladder. *World J Urol* 2000;18:330–7.
23. Морозов А.В., Павленко К.А. Ортотопический «энтеро-неоцистис» низкого давления. М.: Медпрактика-М, 2006. с. 66–7.
24. Hautmann R.E., Paiss T., Petriconi R. The ileal neobladder in women: 9 years experience with 18 patients. *J Urol* 1996;155:76.
25. Camey M. Radical cystoprostatectomy with ileocystoplasty. *J Urol* 1985;133:278.
26. Boyd S.D., Skinner D.G., Lieskovsky G. In: *Bladder reconstruction and continent urinary diversion*. L.R. King, A.R. Stone, G.D. Webster eds. 2nd Ed. St. Louis, 1991. p. 383–410.
27. Chang S.S., Cole E., Cookson M.S. et al. Preservation of the anterior vaginal wall during female radical cystectomy with orthotopic urinary diversion: technique and results. *J Urol* 2002;168:1442–5.
28. Латыпов В.Р. и др. Патент РФ №2279254, 2004.
29. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л., Волков А.Н. Первый опыт применения нового метода формирования континентного гетеротопического резервуара после цистэктомии. www.urobel.uroweb.ru; 20.07.2007.
30. Перепечай В.А. Обоснование ортотопической сигмоцистопластики для восстановления мочевого пузыря. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2000.

Клиническое стадирование рака предстательной железы при ее первичной биопсии

С.Б. Петров¹, С.А. Ракул¹, А.В. Живов², Р.А. Елоев¹, А.Ю. Плеханов², П.В. Харченко¹

¹Кафедра урологии Военно-медицинской академии; ²Медицинский центр «Андрос»

Контакты: Сергей Борисович Петров petrov@urology.spb.ru

Клиническое стадирование онкологического заболевания является важным элементом диагностического процесса, позволяющим определять характер и объем необходимых пациенту лечебных мероприятий.

Цель исследования — оценка роли клинических, клинико-лабораторных и морфологических данных в диагностике рака предстательной железы (РПЖ), а также анализ структуры его клинических стадий у больных с различным содержанием в сыворотке крови простатического специфического антигена (ПСА) и результатами пальцевого (ПРИ) и ультразвукового (УЗИ) исследований железы.

Материалы и методы. Проанализированы материалы обследования и наблюдения 2579 мужчин в возрасте 38–88 лет, у которых имелись показания к первичной пункционной биопсии предстательной железы.

Результаты. РПЖ выявлен у 997 (38,66%) пациентов. В 50,85% случаев диагностирована клинически локализованная аденокарцинома, в 49,15% — местно-распространенная, в том числе в 8,73% — с инвазией в семенные пузырьки. Использование результатов ПРИ, трансректального УЗИ, а также показателей ПСА сыворотки крови позволяет в значительной мере определять вероятную степень распространенности онкологического процесса.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биопсия, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование

Clinical staging of cancer of the prostate during its primary biopsy

S.B. Petrov¹, S.A. Rakul¹, A.V. Zhivov², R.A. Eloyev¹, A. Yu. Plekhanov², P.V. Kharchenko¹

¹Department of Urology, Military Medical Academy; ²Andros Medical Center

Clinical staging of cancer is the important element of a diagnostic process that determines the nature and scope of therapeutic measures required for a patient.

Objective: to assess the role of clinical, clinical laboratory, and morphological findings in the diagnosis of prostate cancer (PC) and to analyze the pattern of its clinical stages in patients having different levels of serum prostate-specific antigen (PSA) and the results of digital rectal examination (DRE) and ultrasound study (USS) of the gland.

Subjects and methods. The examination and follow-up records were analyzed in 2579 males aged 38–88 years who had indications for primary puncture biopsy of the prostate.

Results. PC was detected in 997 (38.66%) patients. Clinically localized adenocarcinoma was diagnosed in 50.85% of cases, locally advanced one being in 49.15%, including that with its invasion into the seminal vesicles in 8.73%. The findings of DRE and transrectal USS and serum PSA values allow one to substantially define the likely extent of cancer.

Key words: prostate cancer, biopsy, digital rectal examination, transrectal ultrasound study

Введение

Клиническое стадирование онкологического заболевания является весьма важным элементом диагностического процесса, позволяющим определять характер и объем необходимых пациенту лечебных мероприятий. Кроме того, его результаты дают возможность судить об эффективности и своевременности диагностики болезни.

Возможности раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ) существенно увеличились с момента внедрения в клиническую практику исследования уровня простатического специфического ан-

тигена (ПСА) сыворотки крови [1, 2]. Точность стадирования заболевания улучшилась после разработки К.К. Hodge и соавт. [3] методики выполнения трансректальной пункционной биопсии предстательной железы (ПЖ) под ультразвуковым (УЗ) наведением. По многочисленным публикациям зарубежной литературы, у большинства обследуемых пациентов верифицируется клинически локализованный РПЖ [4, 5]. Согласно сведениям отечественных источников литературы ситуация в нашей стране по этому вопросу несколько иная: клинически локализованный рак диагностируется только у половины больных РПЖ,

у остальных – выявляется местно-распространенный и метастатический рак [6, 7]. Материалов, основанных на обследовании достаточного большого числа мужчин, касающихся диагностики и клинического стадирования РПЖ, нами не обнаружено.

Материалы и методы

Работа основана на ретроспективном анализе материалов обследования и наблюдения 2579 мужчин в возрасте 38–88 (72,27 ± 8,44) лет, у которых при очередном медицинском обследовании были выявлены те или иные показания к биопсии ПЖ: у 1756 (68,09%) пациентов – повышенное содержание ПСА сыворотки крови (>4 нг/мл), у 707 (27,41%) – очаговые изменения в железе, выявленные при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ), сочетавшиеся с повышенными показателями ПСА, и у 116 (4,5%) – очаговые изменения, обнаруженные при ПРИ и/или УЗ- (УЗИ) исследованиях и уровне ПСА сыворотки крови < 4 нг/мл.

Трансректальную мультифокальную биопсию ПЖ выполняли под УЗ-контролем по общепринятой методике, включавшей предоперационную подготовку, УЗИ и пальпаторное исследование ПЖ, а также забор ее тканей. Материал брали с помощью специальных автоматических биопсийных игл и получали не менее 6 биоптатов из периферической зоны ПЖ (число вколов определялось объемом ПЖ).

В табл. 1 приведены клинические и клинико-лабораторные данные пациентов.

Клиническое стадирование РПЖ у наблюдавшихся больных выполняли в соответствии с классификацией UICC – TNM (6-е издание) [8].

Статистический анализ результатов исследования и их иллюстрацию осуществляли с помощью стандартного пакета программ Statistica (version 6.0, «Statsoft Inc.», 1998, США). Для описания количественных признаков использовали медиану (Me) значений, а особенности закона распределения уточняли по границам интерквартильного размаха [Q_{25%}; Q_{75%}]. Для оценки математической корреляции между клиническими данными и выявлением аденокарциномы ПЖ исполь-

Таблица 1. Клинические и лабораторные данные наблюдаемых пациентов

Параметр	Частота	
	абс.	%
Возраст, годы:		
до 50	72	2,79
51–60	455	17,64
61–70	1160	44,98
> 70	892	34,59
Уровень ПСА сыворотки крови, нг/мл:		
до 4,0	116	4,5
4,01–10,0	1178	45,68
10,01–20,0	737	28,58
20,0–50,0	435	16,87
> 50,0	113	4,38
Результаты ПРИ:		
без изменений	1807	70,07
1-сторонние изменения	632	24,51
2-сторонние изменения	140	5,43
Эхоструктура тканей при ТРУЗИ:		
изоэхогенная	1715	66,5
гипоэхогенная	765	29,66
гиперэхогенная	74	3,84

Примечание. ТРУЗИ – трансректальное УЗИ.

зован непараметрический критерий χ^2 Пирсона и тест Фишера, для оценки корреляционной связи – коэффициент корреляции Спирмена. Различия между показателями считали статистически значимыми при достоверности различия $\geq 95\%$ ($p \leq 0,05$).

Результаты

Патоморфологическое исследование участков тканей ПЖ позволило диагностировать онкологический процесс у 997 (38,66%) из 2579 пациентов, подвергнутых первичной биопсии. У остальных ($n=1582$) мужчин была доброкачественная гиперплазия ПЖ.

В табл. 2 приведены клинические, клинико-

Таблица 2. Основные клинические, клинико-лабораторные и морфологические показатели у больных с различными клиническими стадиями РПЖ, выявленного при первичной биопсии

Показатель	Клиническая стадия РПЖ			
	cT1c	cT2	cT3a	cT3b
Число больных (%)	276 (27,68)	231 (23,17)	403 (40,42)	87 (8,73)
Возраст, годы (m)	67,79	66,87	67,52	67,13
Объем ПЖ, мл (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	48,0 [34,5; 68,5]	45,0 [31,0; 66,0]	40,0 [30,0; 54,0]	55,0 [41,0; 67,0]
ПСА, нг/мл (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	10,0 [7,28; 16,55]	11,0 [6,8; 20,3]	19,5 [10,5; 36,0]	33,0 [16,28; 48,5]
Сумма Глисона, баллы (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	6 [5; 6]	6 [5; 6]	7 [6; 7]	8 [7; 8]

лабораторные и морфологические показатели больных с различными клиническими стадиями РПЖ, выявленного при выполнении первичной биопсии.

Как следует из материалов табл. 2, более чем у каждого четвертого больного (27,68%) заболевание выявлено только с помощью биопсии ПЖ, которая была назначена в связи с повышением уровня ПСА в сыворотке крови, и не определялось другими методами диагностики (стадия сТ1с). Почти у такого же числа пациентов (23,17%) опухоль была локализована в пределах ПЖ (стадия сТ2), у 2 (40,42%) из 5 распространялась за пределы органа (стадия сТ3а) и практически у каждого двенадцатого (8,73%) охватывала семенные пузырьки (стадия сТ3б). Возраст мужчин с различными стадиями онкологического процесса был практически одинаковым ($p > 0,05$). Объем ПЖ и содержание ПСА в сыворотке крови у обследованных пациентов с инвазией опухоли в семенные пузырьки были достоверно большими, чем у остальных больных ($p \leq 0,05$). У пациентов с экстрапростатической распространенностью РПЖ выявлено достоверное снижение степени ее дифференцировки по сравнению с данным показателем у больных с локализованным процессом ($p \leq 0,05$).

Мы проанализировали структуру клинических стадий РПЖ у больных с различным оцениваемым пальпаторно и с помощью ТРУЗИ состоянием тканей ПЖ и содержанием в крови ПСА. На рис. 1 приведены сведения о клинических стадиях РПЖ у обследованных пациентов с различными результатами ПРИ.

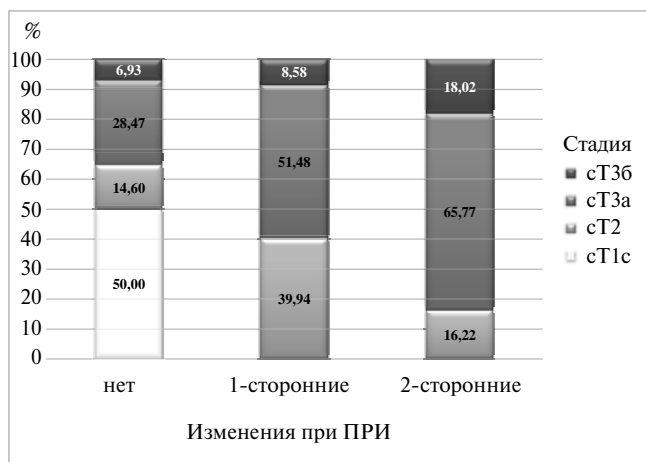


Рис. 1. Клинические стадии аденокарциномы простаты у мужчин с различными результатами ПРИ

Как видно на рис. 1, у больных РПЖ, не имевших пальпаторно выявляемых в ней очаговых изменений, стадия сТ1с диагностирована у каждого второго (50%), сТ2 – у каждого седьмого (14,6%), сТ3а – почти у каждого третьего (28,47%) и сТ3б – у каждого четырнадцатого (6,93%) пациента. В группе больных с односторонними изменениями в одной из долей ПЖ стадия сТ2 зарегистрирована у 2 (39,94%) из 5 мужчин,

сТ3а – у каждого второго (51,48%) и сТ3б – у каждого одиннадцатого (8,58%), а с двусторонними – у каждого шестого (16,22%), у 2 (65,77%) из 3 и почти у каждого пятого (18,02%).

Следовательно, результаты ПРИ ПЖ дают определенную возможность судить о вероятной степени распространенности РПЖ. Среди мужчин, не имевших в тканях ПЖ очаговых изменений при пальпации, локализованный онкологический процесс диагностирован у 2 (64,6%) из 3 пациентов, при этом у оставшегося 1 (35,4%) больного не исключается наличие местнораспространенного рака. У мужчин с изменениями, обнаруженными в одной из долей органа, клинически локализованный РПЖ верифицировали в 39,94%, а с двусторонними – в 16,22% случаев. Среди этих категорий пациентов в несколько раз чаще был верифицирован местно-распространенный онкологический процесс – у 2 (60,06%) из 3 и у 4 (83,79%) из 5 соответственно. В последней группе нередко (практически у каждого пятого – 18,02%) наблюдалась инвазия опухоли в семенные пузырьки.

Материалы, касающиеся структуры клинических стадий РПЖ у мужчин с различными показателями ПСА в сыворотке крови, представлены на рис. 2. У больных со значениями онкомаркера <15 нг/мл преобладают (практически в 60–70% случаев) клинически локализованные формы рака, у каждого третьего (20–30%) зафиксирован местно-распространенный процесс и у незначительного числа (3–5%) – инвазия в семенные пузырьки. У пациентов со значениями ПСА в сыворотке крови в диапазоне 20–35 нг/мл клинически локализованные формы заболевания регистрировали гораздо реже – в 15–40% случаев, а местнораспространенные – чаще: более чем у половины (50–60%) больных с экстрапростатической экстензией и у 1/3 (10–30%) – с инвазией в семенные пузырьки.

На рис. 3 представлены сведения, касающиеся

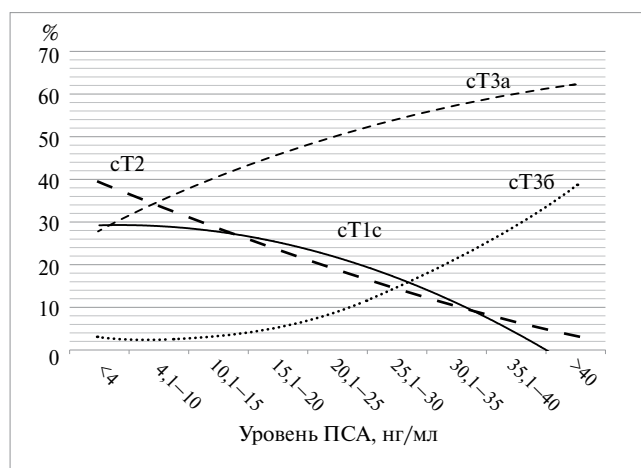


Рис. 2. Клинические стадии РПЖ у мужчин с различными значениями ПСА в сыворотке крови.

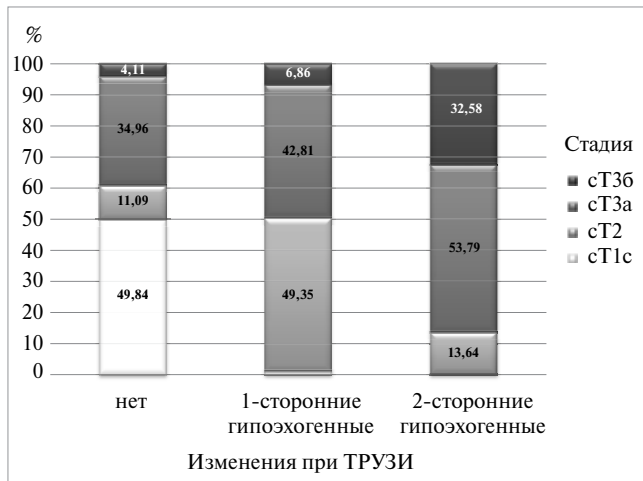


Рис. 3. Клинические стадии аденокарциномы ПЖ у мужчин с различными результатами ТРУЗИ

ся распространенности онкологического процесса в ПЖ при различных состояниях эхоструктуры ее тканей. У обследованных мужчин, не имевших гипоехогенных очагов в эхоструктуре тканей ПЖ, стадия cT1c диагностирована практически у каждого второго (49,84%) больного, cT2 – у каждого девятого (11,09%), cT3a – у каждого третьего (35,96%) и cT3b – в незначительном числе случаев (4,11%). Среди пациентов с гипоехогенными очагами в одной из долей ПЖ стадия cT2 определена у каждого второго (49,35%) обследованного, cT3a – у 2 (42,81%) из 5 и cT3b – в редком числе случаев (6,86%). У наблюдавшихся с двусторонними изменениями стадия cT2 верифицирована только у каждого седьмого (13,64%) мужчины, cT3a – более чем у каждого второго (53,79%) и cT3b – у каждого третьего (32,58%).

Таким образом, клиническое стадирование онкологического заболевания является весьма важным элементом диагностического процесса, позволяющим определять характер и объем необходимых пациенту лечебных мероприятий. Нами проведен анализ структуры клинических стадий РПЖ у больных с различным содержанием ПСА в сыворотке крови и результатами ПРИ и УЗИ ПЖ. Работа основана на ретроспективном анализе материалов обследования и наблюдения 2579 мужчин в возрасте 38–88 лет, у которых имелись показания к первичной пункционной

биопсии ПЖ. При морфологическом исследовании биоптатов тканей ПЖ аденокарцинома диагностирована у 997 (38,66%) пациентов. У каждого второго (50,85%) обследованного она являлась клинически локализованной, а у остальных (49,15%) – местнораспространенной, в том числе у каждого двенадцатого (8,73%) – с инвазией в семенные пузырьки.

Использование результатов ПРИ, ТРУЗИ, а также показателей содержания ПСА в сыворотке крови позволяет в значительной мере определять вероятную степень распространенности онкологического процесса. У половины пациентов, не имевших упомянутых изменений в тканях органа, а также у тех, у которых были выявлены односторонние изменения, процесс носил клинически локализованный, а у остальных – местно-распространенный характер, в том числе у каждого десятого–пятнадцатого мужчины наблюдалось наличие инвазии в семенные пузырьки. У подавляющего числа больных с двусторонними изменениями в ПЖ онкологический процесс находился на стадии cT3a и сравнительно часто сопровождался развитием инвазии в семенные пузырьки (до 32,58% случаев).

Также существовала выраженная корреляционная связь степени распространенности онкологического процесса с показателями ПСА сыворотки крови. У больных со значениями онкомаркера <15 нг/мл доля клинически локализованных форм аденокарциномы ПЖ преобладала над числом местно-распространенных; при уровнях ПСА, находящихся в интервале 15–20 нг/мл, количество случаев локализованного и распространенного за пределы капсулы онкологического процесса практически одинаковое. При более высоких показателях ПСА сыворотки крови преобладают распространенные формы, в том числе с инвазией в семенные пузырьки.

На основании приведенных данных также определено, что у 10–30% пациентов, страдающих РПЖ, с содержанием ПСА в сыворотке крови >20 нг/мл и наличием двусторонних изменений в тканях ПЖ, выявляемых при ПРИ и/или УЗИ, регистрируется инвазия опухоли в семенные пузырьки. В связи с этим упомянутые категории пациентов нуждаются в выполнении диагностической биопсии семенных пузырьков.

ЛИТЕРАТУРА

- Hernandez J., Thompson I.M. Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer* 2004; 101:894–904.
- Teahan S.J., Klotz L.H. Current role of prostate-specific antigen kinetics in managing patients with prostate cancer. *Br J Urol Int* 2006; 97: 451–5.
- Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142:71–4.
- Cooperberg M.R., Broering J.M., Litwin M.S. et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004; 171(4):1393–401.
- Shah J.B., McKiernan J.M., Elkin E.P. et al. Prostate biopsy patterns in the CapSURE database: evolution with time and impact on outcome after prostatectomy. *J Urol* 2008; 179(1):136–40.
- Лоран О.Б. Рак простаты: современный взгляд на проблему. В кн.: Материалы XI съезда урологов России. М., 2007. с. 5–13.
- Ильин К.А., Магер В.О., Завацкий С.Е. и др. Анализ результатов биопсий предстательной железы в лечебных учреждениях Екатеринбурга за 2000–2006 гг. *Онкоурология* 2008; (4):33–7.
- Sobin L.H., Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. Wiley, 2002.

Факторы прогноза общей выживаемости больных с рецидивами несеминомных герминогенных опухолей, получавших современную химиотерапию 2-й линии

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, Т.И. Захарова,
И.А. Фанштейн, К.М. Фигурин, Ю.С. Сергеев, А.М. Гарин, С.А. Тюляндин
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Цель исследования — определение прогностических факторов, влияющих на продолжительность жизни больных с рецидивами несеминомных герминогенных опухолей (НГО), получавших стандартную химиотерапию (ХТ) 2-й линии с включением цисплатина и ифосфамида. Статистический анализ выполнен с использованием статистических пакетов Graph Pad Prism 4.00 для Windows, SPSS 15.0 для Windows.

Материалы и методы. Пронализированы данные историй болезни 693 больных с распространенными НГО, которые в период с 1987 по 2006 г. получали современную ХТ и наблюдались в отделении клинической фармакологии и ХТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Медиана наблюдения составила 32 (3–215) мес. Прогрессирование болезни развилось у 181 (26%) больного. Детальная информация по характеру ХТ 2-й линии оказалась доступной только у 138 пациентов. Половине из них (71 из 138 — 51,7%) проводили 2-ю линию ХТ с включением ифосфамида. Выполнены однофакторный и многофакторный анализы с целью выделения прогностических факторов, влияющих на продолжительность жизни больных с рецидивами НГО, получавших стандартную ХТ 2-й линии с включением цисплатина и ифосфамида.

Результаты. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 32% (95% доверительный интервал 25–41%). При проведении многофакторного анализа в качестве негативных прогностических факторов были выделены морфологический характер первичной опухоли (компонент опухоли желточного мешка), уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до начала индукционной ХТ $\geq 1,5$ значений верхней границы нормы, прогрессирование на фоне индукционной ХТ и уровень ЛДГ перед началом 2-й линии ХТ ≥ 1000 ЕД/л. В зависимости от числа негативных факторов больные были классифицированы на 3 группы: благоприятного (нет негативных факторов) — 10 (14%) из 71 пациента, 3-летняя ОВ 100%; промежуточного (1 негативный фактор) — 33 (46,5%) из 71, 3-летняя ОВ 50,2% и неблагоприятного прогноза (≥ 2 негативных факторов), 3-летняя ОВ 6,7%.

Выводы. В группе благоприятного прогноза у больных с рецидивами НГО назначение стандартной ифосфамидсодержащей терапии позволяет излечить всех пациентов. В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза у больных с рецидивами НГО назначение ифосфамидсодержащей терапии не приводит к столь выдающимся результатам, что диктует необходимость поиска новых режимов и подходов в лечении данных групп пациентов.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, рецидивы, химиотерапия, факторы прогноза

Predictors of overall survival in patients with recurrent non-seminomatous germinal testicular tumors on current second-line chemotherapy

M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, T.I. Zakharova,
I.A. Fanshtein, K.M. Figurin, Yu.S. Sergeyev, A.M. Garin, S.A. Tyulyandin
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to define predictors that influence longevity in patients with recurrent non-seminomatous germinal testicular tumors (NGTT) on standard second-line chemotherapy (CT) including cisplatin and iphosphamide. Statistical analysis was performed using the statistical packages Graph Pad Prism 4.00 for Windows and SPSS 15.0 for Windows.

Subjects and methods. Case history data were analyzed in 693 patients with disseminated NGTT who had received current CT and followed up at the Department of Clinical Pharmacology and CT, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. The median follow-up was 32 (range 3–215) months. The disease progressed in 181 (26%) patients. Detailed information was available on the nature of second-line CT in only 138 patients. Half (71 (51.7%)) of the 138 patients had second-line CT including iphosphamide. Uni- and multivariate analyses were made to identify predictors that influence longevity in patients with recurrent NGTT on standard second-line CT including cisplatin and iphosphamide.

Results. Five-year overall survival (OS) was 32% (95% confidence interval 25–41%). The multivariate analysis showed the morphological pattern of a primary tumor (a yolk sac tumor component), a pre-induction CT lactate dehydrogenase (LDH) level of ≥ 1.5 units of the upper normal range, progression during induction CT, and a pre-second-line CT LDH level of ≥ 1000 U/l to be negative predictors. According to the number of negative factors, the patients were classified into 3 groups: 1) good prognosis [$n = 10$ (14%) of the 71 patients], 100% 3-year OS; 2) intermediate prognosis (one negative factor) [$n = 33$ (46.5%) of the 71 patients], 50.2% 3-year OS; 3) poor prognosis (≥ 2 negative factors), 6.7% 3-year OS.

Conclusion. Standard iphosphamide-containing therapy enables all patients to be treated in the good prognosis group of those with recurrent NGTT. That fails to achieve such striking results in the intermediate and poor prognosis groups of patients with recurrent NGTT, which necessitates to search for new treatment regimens and approaches for these patient groups.

Key words: germinal testicular tumors, recurrences, chemotherapy, predictors

Введение

Большинство больных распространенными герминогенными опухолями (ГО) излечиваются с помощью химиотерапии (ХТ) на основе цисплатина с последующим, при необходимости, хирургическим лечением. Тем не менее прогрессирование болезни развивается у 20–30% пациентов [1–3]. Применение ХТ 2-й линии с включением стандартных доз ифосфамида и цисплатина позволяет достичь полной ремиссии у половины больных, а длительная безрецидивная выживаемость гарантирована лишь 20–25% [4].

Применение высокодозной ХТ (ВДХТ) с поддержкой клеток-предшественников гемопоэза определяет общий ответ на уровне 40–50% [5–7], однако токсичность, возникающая при ВДХТ, превышает возможную пользу. В данной ситуации представляется важным прогнозирование течения рецидива болезни, что позволит интенсифицировать лечение у больных с неудовлетворительным прогнозом и ограничиться стандартной терапией при благоприятном прогнозе.

Одним из факторов, влияющих на результат лечения больных с рецидивами ГО, является характер ХТ 2-й линии. Большинство исследований, посвященных поиску факторов прогноза для больных с рецидивами ГО, проводили на пациентах, получавших лечение в 1980-х – начале 1990-х годов. Превалирующим режимом ХТ в то время был режим VAB-6 (дактиномицин, циклофосфан, винбластин, блеомицин, цисплатин),

тогда как в настоящее время стандартными считаются режимы с включением ифосфамида. Кроме того, в исследованиях часто объединяли пациентов как с семиномой, так и с несеминомными ГО (НГО), несмотря на существенные различия в их прогнозах.

Мы решили определить прогностические факторы, влияющие на продолжительность жизни больных с рецидивами НГО, получавших стандартную ХТ 2-й линии с включением цисплатина и ифосфамида.

Материалы и методы

Цель исследования – анализ результатов лечения больных с распространенными НГО, у которых развилось прогрессирование болезни на фоне проведения современной индукционной ХТ или после ее окончания. Под распространенными опухолями нами понимались II (метастазы в забрюшинные лимфатические узлы – ЛУ) и III (метастазы в надключичные ЛУ, ЛУ средостения, висцеральные метастазы) стадии заболевания, под современной индукционной ХТ – терапия с включением этопозида и цисплатина.

Проанализированы данные истории болезни 693 больных с распространенными НГО, которые в период с 1987 по 2006 г. получали современную ХТ и наблюдались в отделении клинической фармакологии и ХТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Как правило, пациенты с резидуальной опухолью диаметром ≥ 1 см после завершения ХТ подвергались выполнению оперативного вмешательства, и им проводилась адьювантная

ХТ при наличии жизнеспособных опухолевых клеток в удаленной ткани. Эффект как при индукционной терапии, так и при терапии рецидивов оценивался нами следующим образом:

– полный (ПЭ) – исчезновение всех проявлений заболевания (остаточные образования размером < 1 см) и нормализация опухолевых маркеров (α -фетопротеин – АФП, хорионический гонадотропин – ХГ и лактатдегидрогеназа – ЛДГ) на протяжении > 1 мес;

– неполный – сохраняющаяся по окончании ХТ (\pm постХТ-циторедуктивной операции) резидуальная опухоль (некроз, зрелая тератома либо неизвестная морфология) размером \geq 1 см при нормализовавшихся опухолевых маркерах либо радикально резецированная резидуальная опухоль, содержащая жизнеспособное злокачественное новообразование при нормализовавшихся опухолевых маркерах;

– прогрессирование – появление новых опухолевых очагов на фоне проведения индукционной ХТ или после ее окончания и/или рост опухолевых маркеров; нерадикально резецированная резидуальная опухоль, содержащая жизнеспособное злокачественное новообразование (кроме зрелой тератомы).

Во всех случаях прогрессирования заболевания назначалось 4 курса ХТ 2-й или, соответственно, 3-й линии. При достижении ПЭ в дальнейшем осуществлялось плановое динамическое наблюдение. В случае если по окончании ХТ 2-й линии у больного сохранялись остаточные образования размером \geq 1 см, то по возможности выполнялось их хирургическое удаление.

Выживаемость рассчитывалась со дня начала проведения 2-й линии ХТ до даты смерти или последней явки. Кривые выживаемости сравнивали с использованием лог-ранк-теста, для определения независимых прогностических факторов была применена регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Использован метод селекции переменных forward stepwise. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы GraphPad Prism v.4.0, пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 15.0; «SPSS Inc.», Чикаго, США)

Результаты

Прогрессирование заболевания после проведения 1-й линии ХТ развилось у 181 (26,1%) из 693 больных. К благоприятной прогностической группе по классификации IGCCCG принадлежали 35 (19,3%) пациентов, к группе с промежуточным прогнозом – 51 (28,3%) и с неблагоприятным – 95 (52,4%). Характеристика больных представлена в табл. 1. Собрать данные для полноценного анализа эффективности ХТ удалось только у 138 (76%) пациентов, из них 96 (69%) погибли, а медиана времени наблюдения для больных, которые остались живы, составила 24 (от 3 до 214) мес. Средний возраст пациентов был равен 15–45 лет (медиана $28 \pm 7,1$ года).

Таблица 1. Характеристика больных с рецидивами НГО

Показатель	Число пациентов с прогрессированием болезни (n=181)
Локализация первичной опухоли:	
яичко	149 (82,3)
забрюшинное пространство	10 (5,5)
средостение	17 (9,4)
Морфологическая характеристика первичной опухоли:	
семинома	42 (23,2)
эмбриональный рак	96 (53)
опухоль желточного мешка	76 (42)
Метастазы в забрюшинные ЛУ:	
не определяются	49 (27)
определяются	132 (73)
Метастазы в легкие:	
не определяются	95 (52,5)
определяются	86 (47,5)
Нелегочные висцеральные метастазы:	
не определяются	133 (73,5)
определяются	48 (26,5)
Число метастатически пораженных областей:	
1	72 (39,8)
2	71 (39,2)
≥ 3	38 (21)
Прогноз по критериям IGCCCG:	
благоприятный	35 (19,3)
промежуточный	51 (28,3)
неблагоприятный	95 (52,4)
Режим ХТ:	
ВЕР	117 (64,6)
ЕР	39 (21,7)
Т-ВЕР	2 (1,1)
РЕИ	3 (1,6)
С-РОВ/ВЕР	20 (11)
Эффект ХТ:	
полный	17 (9,4)
неполный	90 (49,7)
прогрессирование на фоне ХТ	74 (40,9)
Выполнение операции после индукционной ХТ:	
да	67 (37)
нет	114 (63)
Послеоперационное гистологическое заключение:	
наличие жизнеспособной опухолевой ткани	16 (23,9)
наличие зрелой тератомы	26 (38,8)
некроз, фиброз	25 (37,3)

Примечание. Здесь и далее представлено число больных, в скобках – процент. ВЕР – блеомицин, цисплатин, этопозид; ЕР – цисплатин, этопозид; Т-ВЕР – ВЕР в сочетании с паклитакселом; РЕИ – цисплатин, этопозид, ифосфамид; С-РОВ – цисплатин, карбоплатин, блеомицин, винкристин.

На I этапе все пациенты получали ХТ 2-й линии. Использовали разнообразные режимы, применявшиеся в мире, в соответствующий временной промежуток. С учетом разнообразия представленных схем было решено разделить пациентов на 2 группы в зависимости от включения в комбинацию ифосфамида (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных в соответствии с режимом 2-й линии ХТ

Схемы режима 2-й линии ХТ	Число больных
Содержащие ифосфамид:	71 (51,4)
VeIP	61 (44,2)
VIP	6 (4,3)
TIP	4 (2,9)
Не содержащие ифосфамид:	67 (48,6)
TP	15 (10,8)
VAB-6	36 (26)
CisCA	16 (11,8)
Всего...	138 (100)

Примечание. VeIP – ифосфамид, цисплатин, винбластин; VIP – ифосфамид, цисплатин, этопозид; TIP – ифосфамид, цисплатин, паклитаксел; TP – паклитаксел, цисплатин; CisCA – циклофосфан, доксорубин, цисплатин.

Как видно из табл. 2, половина больных получили ХТ с включением ифосфамида (51,4%). Среди режимов, содержащих ифосфамид, лидировал VeIP (44,2%), а среди схем, не содержащих его, – VAB-6 (26%).

Медиана продолжительности жизни пациентов, получавших ифосфамид во 2-й линии ХТ, была статистически значимо выше: 16,5 мес против 10,7 мес (относительный риск – ОР 0,63, 95% доверительный интервал – ДИ 0,4228–0,9447; $p=0,02$). В связи с тем что режимы ХТ с применением ифосфамида более эффективны [8], целесообразнее будет остановиться на построении прогностической классификации только для больных, получавших ифосфамид во 2-й линии ХТ.

Характеристика этих пациентов не отличалась от характеристики всех больных с рецидивами. У 87,3% из них первичная опухоль локализовалась в яичке, у 9,9% – в средостении. В соответствии с прогностической группой по классификации IGCCCG выявлено, что исходно к группе благоприятного прогноза принадлежало 14 (19,4%) больных, промежуточного – 23 (32,4%), неблагоприятного – 34 (47,9%). Практически половина пациентов (46,5%) имели минимальное распространение болезни (поражение метастазами одной анатомической области). В качестве индукционного режима ХТ преобладал режим ВЕР (86%),

у части больных с благоприятным прогнозом ХТ (7%) проводили по схеме EP, 5 (7%) пациентам в группе неблагоприятного прогноза – по схеме ТВЕР.

В зависимости от сроков возникновения рецидива больные классифицированы следующим образом: у 86% имели место ранние (<2 лет) и преимущественно чувствительные к цисплатину рецидивы (72,1%). Удаление резидуальной опухоли после завершения ХТ 2-й линии выполнено у 41% пациентов. При морфологическом исследовании удаленных метастазов жизнеспособная опухолевая ткань, зрелая тератома и некроз обнаружены у 38, 7 и 55% больных соответственно.

Проведен однофакторный, а на его основе и многофакторный анализ признаков, влияющих на общую выживаемость (ОВ). В многофакторный анализ включали признаки, показавшие статистическое влияние на ОВ на уровне $p \leq 0,1$ (табл. 3). Данные многофакторного анализа отражены в табл. 4.

На основании результатов многофакторного анализа были сформированы 3 прогностические группы (благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза). Отдаленные результаты лечения пациентов в каждой из них отражены в табл. 5.

К благоприятной группе относились лишь 14% больных, однако среди них была достигнута 100% длительная выживаемость. В то же время свыше 1/3 пациентов составили неблагоприятную группу, из которой удалось вылечить лишь 9%.

Обсуждение

При анализе популяции больных с рецидивами ГО было выявлено множество факторов, определяющих у них ответ на терапию 2-й линии и продолжительность жизни. Данные факторы легли в основу прогностических классификаций. Популярная классификация течения рецидивов ГО, предложенная S. Fossa и соавт. [9], не может считаться адекватной, так как в ней не учитывается первичная локализация опухоли. Только 14% больным в исследовании S. Fossa проводили ХТ 2-й линии с включением ифосфамида. Таким образом, представляется затруднительным применение данной прогностической системы в современных условиях.

Классификация течения рецидивов ГО, предложенная J. Veug и соавт. [10], была высокоэффективна в представленной ими работе. Однако эта классификация создавалась с учетом данных больных, получавших во 2-й линии ВДХТ. Кроме того, ее эффективность не была подтверждена при дальнейшем изучении в других клиниках [11]. Неполноценностью указанной прогностической системы явилось то, что учитывался такой признак, как прогрессирование на фоне проведения первых 2 курсов стандартной терапии 2-й линии (перед ВДХТ). Таким образом, сразу осуществлялся отбор пациентов, не реагирующих

Таблица 3. Признаки, статистически значимо влияющие на ОВ больных с рецидивами НГО, получавших ифосфамид во 2-й линии ХТ

Признак	Число больных, n=71 (%)	ОВ медиана, мес	ОВ 3-летняя,%	p ОР (95%ДИ)
Локализация первичной опухоли:				
яичко	64 (90,1)	19	41	0,01
средостение	7 (9,9)	3	12	2,9 (1,3–6,6)
Гистологическая характеристика первичной опухоли:				
желточный мешок +	30 (42)	10	10	0,04
желточный мешок –	41 (58)	15	24	1,6 (1,1–3)
семинома +	13 (18,4)	Не достигнута	54	0,07
семинома –	58 (81,6)	16	33	2,5 (0,8–7,2)
тератома +	25 (35,3)	13	13	0,01
тератома –	46 (64,7)	39	54	2,2 (1,2–5,2)
Уровень ЛДГ перед началом индукционной ХТ, ВГН:				
< 1,5	32 (45)	22	47	0,008 2,6 (1,2–5,3)
≥ 1,5	39 (55)	11	24	
Прогноз по критериям IGCCCG:				
благоприятный	14 (19,7)	Не достигнута	68	0,01
промежуточный	23 (32,4)	13	30	3,5 (1,2–10)
неблагоприятный	34 (47,9)	13	25	
Эффект индукционной ХТ:				
прогрессирование на фоне ХТ	16 (22,5)	9	11	0,001
полный/неполный	55 (77,5)	21	45	3,5 (1,7–7,3)
Послеоперационное гистологическое заключение:				
наличие жизнеспособной опухолевой ткани	11 (38)	19	26	0,07
наличие зрелой тератомы	2 (7)	11	0	2,7 (0,9–8,1)
некроз, фиброз	16 (55)	17	44	
Поздний рецидив:				
маркернегативный	10 (14)	Не достигнута	66	0,2
маркерпозитивный	0	–	–	0,5 (0,2–1,4)
Ранний рецидив:				
платиночувствительный	61 (76)	21	33	
платинорефрактерный	44 (72,1)	20	44	
абсолютно платинорефрактерный	1 (1,6)	–	–	<0,001
абсолютно платинорефрактерный	16 (26,3)	9	11	0,5 (0,3–1,7)
Уровень ЛДГ перед началом 2-й линии ХТ, ЕД/л:				
< 1000	48 (67,6)	19	43	0,05
≥ 1000	23 (32,4)	12	0	1,6 (1,1–2)

Примечание. ВГН – верхняя границы нормы. $p=0,002$, ОР 0,00001, 95% ДИ 0,07–0,81 – при сравнении группы благоприятного и промежуточного прогноза; $p<0,0001$, ОР 0,00001, 95% ДИ 0,06–0,38 – при сравнении группы благоприятного и неблагоприятного прогноза; $p<0,0001$, ОР 0,28, 95% ДИ 0,09–0,45 – при сравнении группы промежуточного и неблагоприятного прогноза.

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа

Признак	Коэффициент регрессии	p	ОР (95% ДИ)
Наличие опухоли желточного мешка в первичной опухоли	0,27	0,014	1,431 (1,074–1,906)
Уровень ЛДГ перед началом ХТ 1-й линии $\geq 1,5$ ВГН	1,004	0,004	3,757 (1,537–9,184)
Ответ на ХТ 1-й линии	-2,7	0,0001	0,05 (0,03–0,199)
Уровень ЛДГ ≥ 1000 ЕД/л на момент диагностирования рецидива	1,14	0,01	6,418 (2,049–20,107)

на терапию 2-й линии. В то же время задачей каждой прогностической системы является определение прогноза для пациента на основании признаков, выявляемых еще до начала терапии. В связи с этим мы провели собственный анализ факторов, влияющих на ОВ больных с рецидивами НГО, получавших ХТ 2-й линии с включением ифосфамида и цисплатина.

При проведении многофакторного анализа в качестве признаков, неблагоприятно влияющих на ОВ, отмечены: повышенный ($>1,5 \times$ ВГН) уровень ЛДГ перед началом индукционной ХТ, наличие опухоли желточного мешка в первичной опухоли, прогрессирование на фоне индукционной ХТ и высокий (≥ 1000 ЕД/л) уровень ЛДГ на момент диагностирования рецидива НГО. Пациенты были разделены на 3 группы (благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза) с 3-летней ОВ, равной 100, 50,2 и 6,7% соответственно.

В отличие от описанных выше работ на ОВ больных с рецидивами НГО в нашей популяции не влияли уровни АФП и ХГ. Вероятно, это определяется тем, что при наличии рецидивов уровни этих маркеров, как правило, невысокие (< 1000 мМЕ/мл). Следовательно, число больных с высокими значениями онкомаркеров было недостаточным для анализа. Так

же как и в других исследованиях, в нашей работе показано, что наибольшее влияние на ОВ оказывает такой фактор, как эффект индукционной ХТ. Пациенты с прогрессированием заболевания на фоне индукционной ХТ имеют наихудший прогноз (3-летняя ОВ – 11%). По-видимому, этот признак свидетельствует о рефрактерности опухоли к цисплатину, что требует пересмотра схемы проведения 2-й линии. В отличие от других классификаций мы обнаружили влияние на ОВ больных уровня ЛДГ как перед началом индукционной ХТ, так и перед проведением 2-й линии ХТ. Так же как и любой другой онкомаркер, уровень ЛДГ не может непосредственно определять течение рецидива. По-видимому, он косвенно отражает поражение окружающих тканей и распространенность опухолевого процесса – объем опухолевой массы. Вероятно, что и отмеченное нами влияние морфологического компонента первичной опухоли (опухоль желточного мешка) свидетельствует о том, что клетки данной опухоли имеют определенные механизмы резистентности к химиопрепаратам.

Таким образом, в группе благоприятного прогноза у больных с рецидивами НГО назначение стандартной ифосфамидсодержащей терапии позволяет излечить всех пациентов. В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза у пациентов с рецидивами НГО назначение ифосфамидсодержащей терапии не приводит к столь выдающимся результатам, что диктует необходимость поиска новых режимов и подходов в лечении данных групп больных.

Заключение

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении рецидивов НГО, только 30% больных удается вылечить. По-видимому, это определяется не столько включением новых химиопрепаратов или осуществлением интенсификации лечения ХТ 2-й линии, сколько биологическими особенностями опухоли у данной категории больных. Так, по нашим данным, эф-

Таблица 5. Распределение больных по прогностическим группам

Прогностическая группа	Число больных (%)	3-летняя ОВ, %
Прогноз благоприятный (факторы риска отсутствуют)	10 (14)	100
Промежуточный прогноз (1 фактор риска)	33 (46,5)	50,2
Неблагоприятный прогноз (≥ 2 фактора риска)	28 (39,5)	9
Всего...	71 (100)	37

фект от добавления ифосфамида в режимы 2-й линии ХТ отмечен только в группе благоприятного прогноза. Известная активность ВДХТ у пациентов, проявляющаяся даже после проведения нескольких линий ХТ, свидетельствует о ее эффективности. Однако с учетом токсичности и стоимости ВДХТ необходимо выделить группу больных, выигрывающих от ее назначения. В связи с этим проблема прогнозирования течения рецидива заболевания при НГО остается

крайне актуальной. Предложенная нами прогностическая модель требует изучения на независимой когорте больных. При подтверждении полученных результатов ее можно применять не только для индивидуализации 2-й линии ХТ, но и для лучшего сравнения результатов разных исследований.

Другое важное направление индивидуализации терапии — поиск молекулярно-биологических факторов, чему и будут посвящены дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трякин А.А., Буланов А.А., Тюляндин С.А. Индукционная химиотерапия метастатических герминогенных опухолей. *Практ онкол* 2006;7(1):30–8.
2. Тюляндин С.А. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей у мужчин. В сб.: *Материалы VI Российской онкологической конференции 26–28 ноября 2002 г. М.*, 2002.
3. Motzer R.J., Sheinfeld J., Mazumdar M. et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2413–8.
4. Bhatia S., Abomow R., Porcu P. et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3346–51.
5. Broun E.R., Nichols C.R., Kneebone P. et al. Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Ann Intern Med* 1992;117(2):124–8.
6. Siegert W., Beyer J., Strohscheer I. et al. High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1223–31.
7. Kondagunta G., Bacik J., Sheinfeld J. et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:85–90.
8. Loehrer P.J., Gonin R., Nichols C.R. et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500–4.
9. Fossa S.D., Stenning S.P., Gerl A. et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999;80(9):1392–9.
10. Beyer J., Kramar A., Mandanas R. et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors. A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996;14:2638–45.
11. Vaena D.A., Abonour R., Einhorn L.H. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003. Abstr 1538.

Первично-множественные злокачественные новообразования с поражением мочеполовых органов

О.В. Леонов¹, В.Т. Долгих², Е.И. Копыльцов¹, Б.Я. Алексеев³

¹Омский областной клинический онкологический диспансер;

²Омская государственная медицинская академия; ³МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Изучена частота первично-множественного рака среди городского и сельского населения Омской области. Новообразования мочеполовых органов в общей структуре онкологической заболеваемости составляют 10%, причем среди городского населения они встречаются в 2 раза чаще, чем среди сельского. Первично-множественные злокачественные опухоли с поражением мочеполовых органов в 62,8% случаев являются метакронными, в 35,2% — синхронными, в 1,2% — метакронно-синхронными и в 0,8% — синхронно-метакронными. В течение 8 лет из 253 пациентов с первично-множественным раком с поражением мочеполовых органов умерло 176 человек (69,6%), живы 77 человек (30,4%).

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, полинеоплазии, поражение мочеполовых органов

Polyneoplasias involving the urinary tract

O.V. Leonov¹, V.T. Dolgikh², E.I. Kopyltsov¹, B.Ya. Alekseyev³

¹Omsk Regional Clinical Cancer Dispensary;

²Omsk State Medical Academy; ³P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

The incidence of polyneoplasia was studied among the urban and rural populations of the Omsk Region. Urinary tract neoplasms constitute 10% of the total structure of cancer morbidity, these occurring twice more frequently in the urban population than in the rural one. Polyneoplasias involving the urinary tract are metachronous in 62.8%, synchronous in 35.2%, metachronous-and-synchronous in 1.2%, and synchronous-and-metachronous in 0.8%. Out of 253 patients with polyneoplasia involving the urinary tract, 176 (69.6%) died and 77 (30.4%) survived during 8 years.

Key words: multiple primary neoplasms, polyneoplasias, urinary tract involvement

Введение

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) представляют сложную и многогранную проблему клинической онкологии [1]. Число больных ПМЗО повсеместно увеличивается [2, 3]. По данным зарубежных авторов, частота развития полинеоплазий урологических локализаций колеблется от 4,7 до 16,8% [4–6]. Учет ПМЗО в России ведется в формах государственной онкологической статистики с 1989 г. [7]. За период с 1962 по 1989 г. доля ПМЗО в России увеличилась с 3 до 8,1% и достигла 3,93 на 100 тыс. населения [8]. Ежегодный прирост за 1989–1998 гг. составлял 15,8%, а заболеваемость полинеоплазиями в 1998 г. соответствовала 5,1 на 100 тыс. населения [9]. В период с 1991 по 2000 г. число случаев заболеваемости ПМЗО выросло в 2,8 раза, а показатель заболеваемости в 2000 г. достиг 5,5 на 100 тыс. населения [10]. В 2003 г. стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными полинеоплазиями составил 7,5 на 100 тыс. населения [11].

Изучение особенностей диагностики заболеваемости ПМЗО становится все более актуальным в связи с улучшением результатов лечения онкологических больных, а следовательно, с увеличением продолжительности их жизни и повышением вероятности возникновения у них второй, третьей и последующих злокачественных опухолей [9, 12, 13].

Материалы и методы

Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗН) в Омской области в период с 1998 по 2005 г. имела стойкую тенденцию роста с ежегодным увеличением на 2,5%. За рассматриваемый период впервые было поставлено на учет 56 905 пациентов, стандартизованный показатель заболеваемости в 2005 г. составлял 349,3 на 100 тыс. населения. За период 1998–2005 гг. взято на учет по Омскому региону 5686 первичных пациентов со ЗН мочеполовых органов, что в структуре онкологической заболеваемости области составляло около 10% [14].

За период 1996–2005 гг. выявлено 253 больных первично-множественным раком с поражением мо-

чеполовых органов. Основанием для включения пациента в группу больных с ПМЗО служили следующие критерии: поражение разных органов; различная морфологическая структура опухоли; исключение вероятности того, что одна из опухолей является метастазом другой.

Результаты исследования

Достоверно установлено более чем 2-кратное увеличение числа больных первично-множественным раком с поражением мочеполовых органов в структуре заболеваемости за рассматриваемый период (рис. 1). Факторами, влияющими на рост заболеваемости ПМЗО, являются увеличение средней продолжительности жизни, возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизация, накопление наследственной отягощенности, улучшение диагностики онкологических заболеваний. Выявление и регистрация этой патологии базируются, во-первых, на обнаружении одновременно существующих опухолей, во-вторых, на диагностировании опухоли и установлении ретроспективно по анамнестическим данным факта первого новообразования, в-третьих, на выявлении последующей опухоли при диспансерном наблюдении, что требует проведения длительной и качественной диспансеризации больных.

Достаточные уровни достоверности и полноты учета ПМЗО достигнуты благодаря внедрению автоматизированной системы мониторинга ЗН. Частота развития полинеоплазий с поражением мочеполовых органов составляет в регионе около 5% случаев, при этом прослеживается умеренная динамика роста. Городских жителей наблюдалось 170 (67,2%) человек, сельских – 83 (32,8%). Частота встречаемости первично-множественного рака с поражением мочеполовых органов у городского населения в 2 раза выше, чем у сельского. Полинеоплазии с поражением мочеполовых органов зарегистрированы у 78,2%

Таблица 1. Распределение больных ПМЗО с поражением мочеполовых органов в зависимости от локализации

Локализация опухолей	Число больных	
	абс.	%
ЖКТ	58	22,9
Органы головы, шеи и кожи	58	22,9
Мочеполовые органы	57	22,5
Женская репродуктивная система	37	14,6
Грудная клетка и средостение	35	13,9
Кровотворная и лимфатическая системы	4	1,6
Мягкие ткани	4	1,6
Всего ...	253	100

($n=192$) мужчин и 21,8% ($n=61$) женщин (соотношение 3,1:1). Возраст пациентов колебался от 28 лет до 91 ($66,3 \pm 7,1$) года, а пик заболеваемости приходился на группу 61–70 лет (42,7%).

Сочетание ПМЗО с поражением мочеполовых органов имело значение для очередности и объема проводимых противоопухолевых мероприятий. Лидирующие позиции занимали сочетания ЗН мочеполовых органов с опухолями желудочно-кишечного тракта – ЖКТ ($n=58$) и новообразованиями области головы, шеи и кожи ($n=58$) – по 22,9% соответственно (табл. 1). ПМЗО мочеполовых органов имели место у 22,5% ($n=57$) больных. Нередко ЗН мочеполовых органов сочетались с опухолями женской репродуктивной системы – 14,6% ($n=37$) случаев и грудной клетки и средостения – 13,9% ($n=35$) наблюдений.

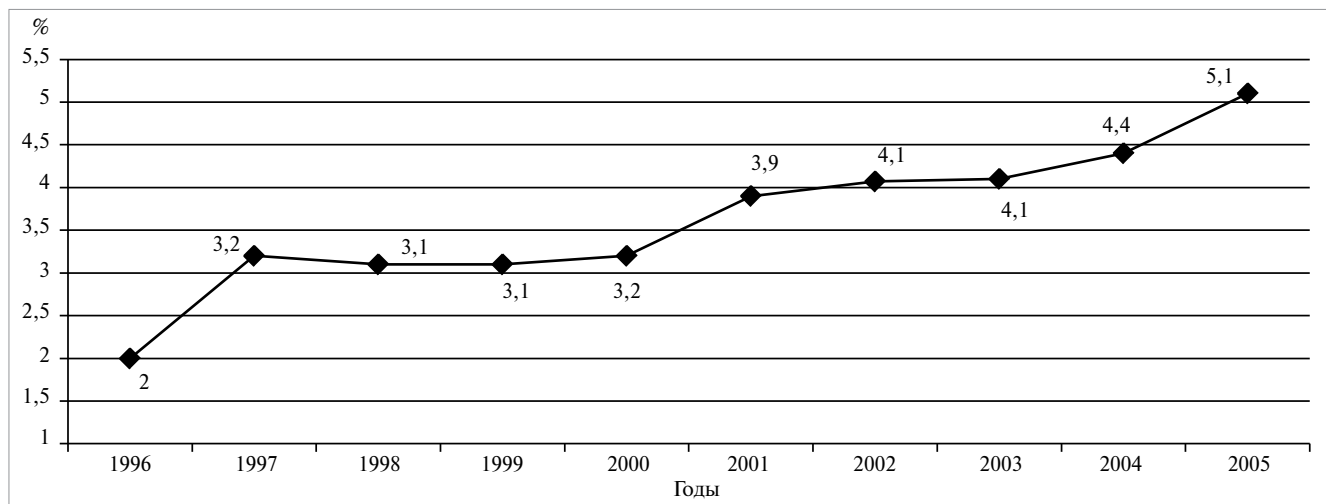


Рис. 1. Частота выявления первично-множественного рака с поражением мочеполовых органов за период 1996–2005 гг. в Омской области

Сочетания ПМЗО с поражением мочеполовых органов в зависимости от пола различны. У мужчин при полинеоплазии с поражением мочеполовых органов сложилась следующая ситуация: опухоли мочеполовых органов имели место в 56 (29,2%) наблюдениях; органов головы, шеи и кожи – в 49 (25,5%); ЗН ЖКТ – в 48 (25%) и органов грудной клетки – в 34 (17,7%).

Для женщин при полинеоплазии с поражением мочеполовых органов характерны были следующие сочетания ЗН: опухоли репродуктивной системы – 37 (60,7%) случаев; ЖКТ – 11 (18,0%) и органов головы, шеи и кожи – 9 (14,8%).

Таким образом, разработка комплекса диагностических приемов в зависимости от пола обеспечит выявление больных с ранними (локализованными) формами опухолевого процесса и улучшит результаты выживаемости пациентов с рассматриваемой патологией.

Сочетание опухолей 3 локализаций у 1 больного зафиксировано в 16 (6,3%) наблюдениях. Первично-множественный рак мочеполовых органов 3 локализаций (предстательной железы – РПЖ, мочевого пузыря – РМП и почки – РП) диагностирован у 1 (0,39%) мужчины.

В наблюдаемой нами группе пациентов ($n=253$) установлено 522 ЗН, из них выявлено 311 опухолей мочеполовых органов: РПЖ ($n=109$), РП ($n=95$), РМП ($n=87$), рак яичка ($n=7$), надпочечника ($n=5$), полового члена ($n=4$), мочеточника ($n=3$) и уретры ($n=1$).

Таким образом, среди ПМЗО с поражением мочеполовых органов чаще всего встречались поражения предстательной железы (35% случаев), несколько реже – почки (30,5%) и мочевого пузыря (28%). Развитие других нозологических форм отмечалось редко.

В структуре ЗН мочеполовых органов в зависимости от пола при полинеоплазии с поражением мочеполовых органов сложилась следующая ситуация: у мужчин зарегистрированы РПЖ ($n=109$), РМП ($n=73$) и РП ($n=53$); у женщин – РП ($n=42$), РМП ($n=14$) и рак надпочечника ($n=3$).

Следовательно, для мужчин при первично-множественном раке с поражением мочеполовых органов характерно развитие ЗН предстательной железы (33% случаев) и мочевого пузыря (29,4%), несколько реже – почки (21,4%), а для женщин – почки (67,8%) и значительно реже мочевого пузыря (22,6%).

ПМЗО с поражением мочеполовых органов распределились следующим образом: метакхронные – у 159 (62,8%) больных, синхронные – у 89 (35,2%), метакхронно-синхронные – у 3 (1,2%) и синхронно-метакхронные – у 2 (0,8%). ПМЗО, выявленные одновременно или с интервалом до 6 мес независимо от стадии каждой мы относили к синхронным, а с интервалом > 6 мес – к метакхронным полинеоплазиям. При синхронном первично-множественном раке с поражением мочеполовых органов в 58 (65,2%) случаях множественные опухоли были выявлены одновременно, в остальных наблюдениях ($n=31$) на это потребовалось $2,9 \pm 0,5$ мес. При метакхронной полинеоплазии с поражением мочеполовых органов интервал времени до обнаружения первичной множественности составил $78,5 \pm 10,7$ мес.

Синхронные первично-множественные опухоли мочеполовых органов при полинеоплазии встречаются в 1,5 раза реже по сравнению с метакхронными (табл. 2). В то же время при рассмотрении относительных значений частота встречаемости РПЖ, РП и РМП несколько выше у пациентов с синхронной полинеоплазией.

Определение степени распространения рака при

Таблица 2. Распределение опухолей мочеполовых органов при первично-множественном раке в зависимости от локализации и времени выявления

Нозологическая форма	Число больных с первично-множественным раком				Всего
	метакхронным		синхронным		
	абс.	%	абс.	%	
РПЖ	63	33,8	46	36,8	109
РА	54	29	41	32,8	95
РМП	51	27,4	36	28,8	87
Рак яичка	7	3,8	0	0	7
Рак надпочечника	5	2,7	0	0	5
Рак полового члена	4	2,2	0	0	4
Рак мочеточника	2	1,1	1	0,8	3
Рак уретры	0	0	1	0,8	1
Итого	186	100	125	100	311

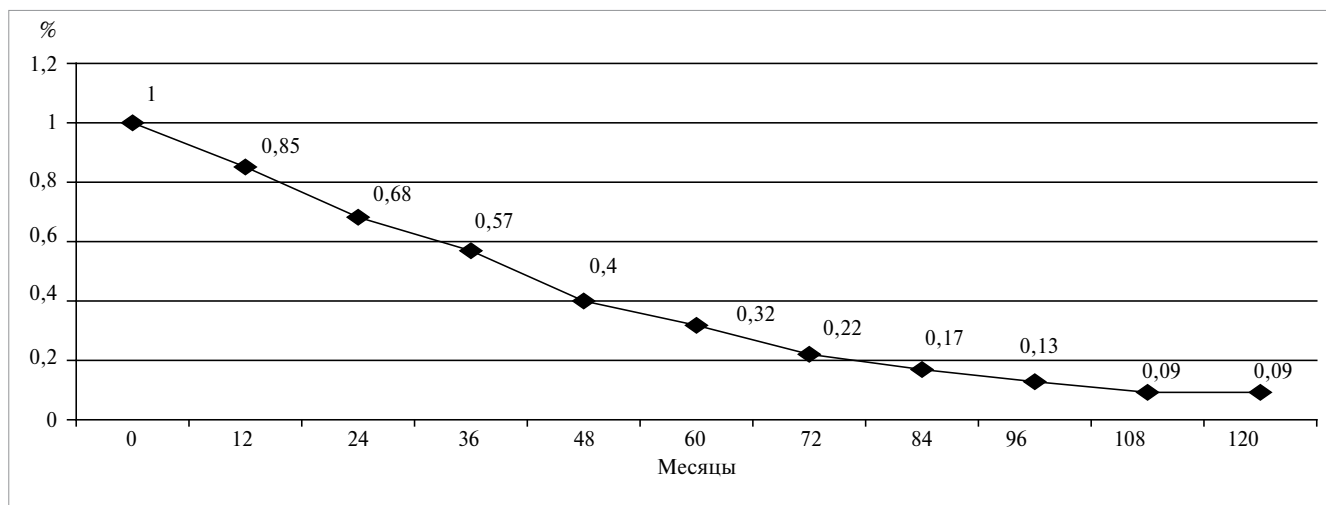


Рис. 2. Выживаемость больных первично-множественным раком с поражением мочеполовых органов в Омской области

первичном выявлении, т.е. стадия, — понятие условно клиническое, связанное с возможностями точного обнаружения опухолевых элементов в границах первичного очага и вдали от него. Каждая нозологическая форма, относящаяся к полинеоплазии с поражением мочеполовых органов ($n=97$), стабильно самостоятельна [15]. В результате локализованные формы опухолей на диагностическом этапе выявлены в 50,6% наблюдений, при этом I стадия диагностирована в 16,7% ($n=87$) случаев, а II — в 33,9% ($n=177$). Местно-распространенные опухоли встречались в 40,6% ($n=212$) наблюдений. В остальных случаях имел место диссеминированный опухолевый процесс (8,8%, $n=46$). Таким образом, у половины больных при первично-множественном раке с поражением мочеполовых органов обнаружены ранние формы опухолевого процесса.

Сочетание стадий ЗН при полинеоплазии имело значение для определения объема проводимого противоопухолевого лечения и прогноза выживаемости. При первично-множественном раке сочетание 2 ($n=253$) опухолей локализованных (I–I, I–II, II–II) стадий встречалось у 57 (22,5%) пациентов, местно-распространенных (I–III, II–III, III–III стадии) — у 152 (60,1%), запущенных (I–IV, II–IV, III–IV, IV–IV стадии) — у 44 (17,4%).

У 16 больных с первично-множественным раком имелось по 3 опухоли: локализованные стадии отмечены у 4 (25%) пациентов, местно-распространенные — у 9 (56,25%) и запущенные — у 3 (18,75%) пациентов.

Таким образом, какой-либо закономерности в диагностике опухолей при 2 либо 3 локализациях первично-множественного рака с поражением мочеполовых органов не выявлено, что требует проведения коррекции диагностических приемов диспан-

серного наблюдения за онкологическими больными. Для выбора лечебной тактики большое значение имеют локализация ЗН, распространенность опухолевого процесса, интервал времени выявления опухолей, а также соматическое состояние больного. Большинство пациентов (35,6%) с первично-множественным раком с поражением мочеполовых органов подвергались оперативному вмешательству как основному методу лечения (табл. 3). У каждого 3-го (29,2%) пациента использовалось комбинированное лечение. Комплексное лечение (6,1% случаев) нашло свое применение у пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом при плохом прогнозе. Лучевая терапия применялась в 10,5% случаев в качестве самостоятельного консервативного метода лечения. Проведение симптоматической терапии (7,5% на-

Таблица 3. Лечение больных первично-множественным раком с поражением мочеполовых органов

Лечение	Число больных	
	абс.	%
Оперативное	180	35,6
Комбинированное	148	29,2
Комплексное	31	6,1
Гормональное	55	10,9
Лучевое	53	10,5
Химиотерапевтическое	1	0,2
Симптоматическое	38	7,5
Всего ...	506	100

блюдений) было обоснованным у больных с диссеминированным опухолевым процессом.

На момент осуществления контроля из 253 пациентов с первично-множественным раком с поражением мочеполовых органов живых было 77 (30,4%), умерли 176 (69,6%) больных. Медиана дожития для умерших пациентов составила $37,5 \pm 3,7$, в группе живых – $78,2 \pm 6,1$ мес. У 127 (72,2%) больных причиной смерти была генерализация и/или прогрессирование ЗН. В структуре летальности доля ЗН мочеполовых органов составила 60,6% ($n=77$) случаев. Смертность от сопутствующей патологии отмечена в 49 (27,8%) наблюдениях. Одногодичная летальность (рис. 2) в группе больных первично-

множественным раком с поражением мочеполовых органов составила 15%. В течение 5 лет отмечалось максимальное сокращение числа ($n=42$) больных с рассматриваемой патологией, составившее в итоге 67,4% пациентов.

Таким образом, изучение особенностей развития и течения ПМЗО становится все более актуальным и интересным с нескольких точек зрения. Исследование этой проблемы позволяет выявить группу больных с повышенным риском развития второй злокачественной опухоли. Правильно поставленный диагноз дает возможность провести адекватное лечение, что способствует продлению жизни больных и улучшению ее качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Франк Г.А. и др. Первично-множественный рак мочевого пузыря и предстательной железы у больных, перенесших радикальную цистэктомию. Онкоурология 2005;(2):40–5.
2. Казубская Т.П. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований. Рос онкол журн 2007;(2):4–9.
3. Хасанов Р.Ш. Полинеоплазии: частота развития и прогноз. Пробл клин мед 2005;(4):28–30.
4. Dong C., Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden? Int J Cancer 2001;93(2):155–61.
5. Kinoshita Y., Singh A., Rovito P.M. et al. Double primary cancers of the prostate and bladder: a literature review. Clin Prostate Cancer 2004;3(2):83–6.
6. Inci O., Kaya E., Alagol B. et al. Multiple primary malignant neoplasms in urologic patients. Int Urol Nephrol 2004;36(1):1–4.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. и др. Злокачественные новообразования в России: статистика, научные достижения, проблемы. Казан мед журн 2000;81(4):241–8.
8. Пасечник Д.Г., Непомнящая Е.М. Первично-множественные опухоли с поражением почек. Вопр онкол 2003;49(1):116–8.
9. Первично-множественные злокачественные опухоли: руководство для врачей. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М.: Медицина, 2000.
10. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1):6–9.
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2003 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2004.
12. Блаkitная М.А., Сивков А.В., Одинцов С.В. Первично-множественный рак в структуре онкоурологической заболеваемости. Урология 2005;(5):3–6.
13. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М., 2005.
14. Леонов О.В., Долгих В.Т., Копыльцов Е.И. и др. Заболеваемость раком предстательной железы, почки и мочевого пузыря в России и Омской области. Онкоурология 2008;(1):63–7.
15. Виттекинд К., Грин Ф.Л., Хаттер Р.В.П. и др. Атлас TNM: иллюстрированное руководство по TNM классификации злокачественных опухолей. М.: МИА, 2007.

Случай полного излечения диссеминированной опухоли почечного аллотрансплантата

М.И. Давыдов¹, Б.П. Матвеев¹, Р.Б. Ахмедшин², С.И. Митюшин³,
В.Б. Матвеев¹, М.И. Волкова¹, А.И. Карселадзе¹, В.А. Черняев⁴

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ²ГУ Гематологический научный центр, Москва;

³Городская клиническая больница, Владимир; ⁴кафедра онкологии ФПДО МГМСУ

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Ключевые слова: опухоль аллопочки, опухоль почечного трансплантата

A case of complete recovery of disseminated renal allograft tumor

M.I. Davydov¹, B.P. Matveyev¹, R.B. Akhmedshin², S.I. Mityushin³,
V.B. Matveyev¹, M.I. Volkova¹, A.I. Karseladze¹, V.A. Chernyaev⁴

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; ²Hematology Research Center, Moscow;

³Town Clinical Hospital, Vladimir; ⁴Department of Oncology, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Key words: renal allograft tumor, renal graft tumor

Появление злокачественных опухолей является одним из хорошо известных поздних осложнений трансплантации органов, индуцируемым иммуносупрессивной терапией [1]. Новообразования почки составляют 4,6% всех впервые выявленных опухолей у данной группы больных, что несколько больше, чем в общей популяции (3%) [2]. В большинстве случаев почечно-клеточные опухоли развиваются в собственных почках пациентов, однако в 0,5–10% наблюдений описано поражение собственно почечного аллотрансплантата [3, 4]. Источником опухолей трансплантированной почки могут являться клетки, принадлежащие как реципиенту [3], так и донору [4]. Наиболее распространенным гистологическим типом новообразований почечного аллотрансплантата является почечно-клеточный рак (ПКР), светлоклеточный вариант [1, 2]. Описаны также папиллярный [4, 5] и саркоматоидный [3] варианты рака почки, переходно-клеточные опухоли [6] и ангиомиолипомы аллопочек [4], а также метастазы рака собственной почки в трансплантированную [7]. В большинстве описанных наблюдений злокачественные опухоли трансплантированных почек характеризовались небольшими размерами, высокой степенью дифференцировки и отсутствием метастазов. Хирургическое удаление опухолевого очага в объеме нефрэктомии и даже резекции аллотрансплантата позволяет излечить подобную категорию пациентов [5, 8]. В доступной нам литературе мы не обнаружили случаев полного эффекта лечения распространенной опухоли аллопочки. Ниже приводим собственное клиническое наблюдение.

Больная М., 31 года, с детства страдает хроническим мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом с исходом в хроническую почечную недостаточность терминальной стадии, потребовавшую проведения программного гемодиализа в период с 2000 по 2001 г. 27 октября 2001 г. в ГKB Владимира пациентке выполнена гетеротопическая аллотрансплантация трупной почки в левую подвздошную ямку и назначена иммуносупрессивная терапия (сандиммун). В мае 2002 г., спустя 7 мес после осуществления трансплантации, зарегистрировано повышение температуры тела, увеличение трансплантата в размерах. При обследовании выявлена опухоль аллопочки. С целью уменьшения скорости прогрессирования опухолевого процесса 26.05.2002 г. отменен сандиммун, после чего отмечено появление и быстрое нарастание симптомов криза отторжения (боль, лихорадка, быстрое увеличение размеров трансплантата, снижение диуреза, повышение концентрации азотистых шлаков в крови). Пациентка госпитализирована в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. При обследовании выявлена опухоль аллопочки размером 8х9 см с метастазами в парааортальные, левые подвздошные и паховые лимфатические узлы (ЛУ), мягкие ткани, брюшину, легкие, ЛУ средостения. Наблюдалось быстрое увеличение трансплантата в размерах (>2 см/сут). В связи с угрозой разрыва аллопочки 5.06.2002 г. по жизненным показаниям выполнена паллиативная трансплантатэктомия. Интраоперационно подтверждено наличие массивной опухоли аллопочки, растущей в переднюю брюшную стенку, адвентициальную оболочку сигмовидной кишки, левые подвздошные сосуды, левые придатки матки, левую поясничную мышцу, распространяющейся

в запирающую ямку и бедренный канал. Выявлены опухолевая инфильтрация большого сальника, множественные метастазы в париетальную и висцеральную брюшину. При гистологическом исследовании препарата обнаружена недифференцированная злокачественная опухоль аллопочки с выраженной лимфоплазмочитарной и сегментоядерной лейкоцитарной инфильтрацией. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании в клетках опухоли отмечена экспрессия виментина. Экспрессии других известных антигенов (цитokerатины 8, 18, 19, маркеры нейрогенной дифференцировки, ПКР, антигены синтеза меланина и гемопозитической ткани) выявить не удалось. Больная переведена на программный гемодиализ. В послеоперационном периоде наблюдалась быстрая регрессия метастазов, клинически сопровождающаяся лихорадкой (рис. 1–4). **Через 12 мес после осуществления трансплантэктомии зарегистрирована полная регрессия всех опухолевых очагов.**

Через 54 мес после удаления аллопочки, 20.12.2006 г. в Гематологическом научном центре Москвы пациентке выполнена повторная трансплантация трупной почки, назначена иммуносупрессивная терапия. В настоящее время, спустя 28 мес после выполнения повторной аллотрансплантации, больная жива без признаков прогрессирования опухолевого процесса с удовлетворительной функцией пересаженной почки.

Вторая почка того же трупного донора трансплантирована больному М., 28 лет, который умер через 4 мес после операции от прогрессирования недифференцированной опухоли аллопочки. При ИГХ-исследовании данной опухоли также не выявлено экспрессии известных антигенов, как и в случае пациентки М.

С учетом быстрого (через 4 и 7 мес после проведения трансплантации) развития опухолей почечных аллотрансплантатов у обоих реципиентов одного трупного донора наиболее вероятным является донорское происхождение злокачественных новообразований. Крайне низкая степень дифференцировки опухоли, вероятно, обусловившая отсутствие экспрессии известных антигенов ее клетками, не позволяет судить о ее гистогенезе. Бурное прогрессирование опухолевого процесса на фоне применения иммуносупрессивной терапии вполне объяснимо, так как, подавляя отторжение аллотрансплантата, сандиммун также привел к подавлению продукции и секреции лимфокинов Т-лимфоцитами, активированными опухолевыми антигенами. Отмена иммуносупрессора на фоне значительной распространенности опухолевого процесса не позволила иммунной системе хозяина реализовать противоопухолевый ответ, достаточный для развития клинического противоопухолевого ответа, однако оказалась достаточной для запуска острого криза отторжения. После удаления пораженной аллопочки, новообразование которой составляло > 50% опухолевой массы в организме, дальнейшее развитие иммунных реакций, направленных на отторжение чужеродных тканей, имеющих комплекс собственно донорских и опухолевых антигенов, привело к быстрой регрессии опухоли. Отсутствие прогрессирования заболевания после назначения иммуносупрессивной терапии после осуществления повторной трансплантации аллопочки при достаточном сроке наблюдения за больной свидетельствует об истинном полном эффекте аутоиммунотерапии.

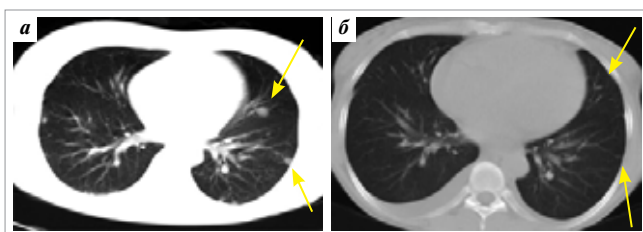


Рис. 1. Компьютерные томограммы легких больной М.: а – до удаления аллопочки: множественные метастазы в паренхиме обоих легких; б – через 1,5 мес после удаления аллопочки: полная регрессия нескольких опухолевых очагов и уменьшение оставшихся метастазов в легочной паренхиме

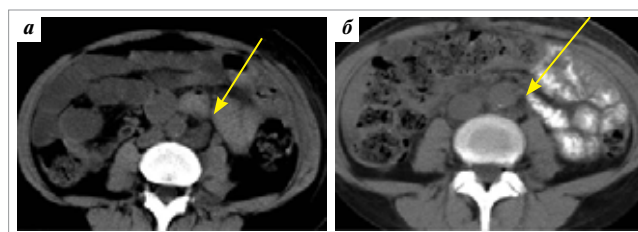


Рис. 2. Компьютерные томограммы живота больной М.: а – до удаления аллопочки: массивный парааортальный опухолевый конгломерат; б – через 4 мес после удаления аллопочки: полная регрессия парааортального конгломерата

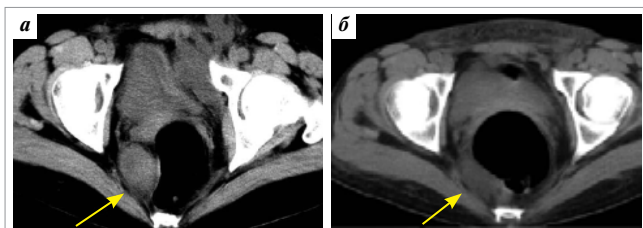


Рис. 3. Компьютерные томограммы таза больной М.: а – до удаления аллопочки: метастаз в параректальную клетчатку; б – через 4 мес после удаления аллопочки: регрессия параректального метастаза

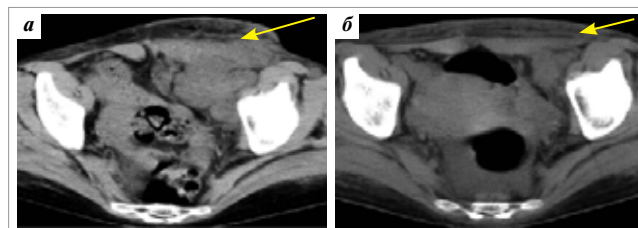


Рис. 4. Компьютерные томограммы таза больной М.: а – до удаления аллопочки: метастаз в паховые ЛУ слева; б – через 12 мес после удаления аллопочки: регрессия метастазов в паховые ЛУ слева

ЛИТЕРАТУРА

1. Penn I. Cancer in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000;7:147–56.
2. Ribal M.J., Rodriguez F., Musquera M. et al. Nephron-sparing surgery for renal tumor: a choice of treatment in an allograft kidney. *Transplant Proc* 2006;38(5):1359–62.
3. Boix R., Sanz C., Mora M. et al. Primary renal cell carcinoma in a transplanted kidney: genetic evidence of recipient origin. *Transplantation* 2009;87(7):1057–61.
4. Rotman S., Druaz C., Venetz J.P. et al. De novo concurrent papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in a kidney allograft: evidence of donor origin. *Hum Pathol* 2006;37(4):481–7.
5. Hernandez Sanchez J.E., Gymez Vegas A, Blazquez Izquierdo J. et al. Nephron sparing surgery for the treatment of renal carcinoma in a functioning graft: case report. *Arch Esp Urol* 2007;60(3):295–7.
6. Zani D., Simeone C., Antonelli A. et al. Cancer in kidney transplantation. *Urol Int* 2008;80:329–31.
7. Gymez Garcna I., Burgos Revilla F.J., Sanz Mayayo E. et al. Metastasis in renal graft of primary renal adenocarcinoma. *Actas Urol Esp* 2004;28(6):458–61.
8. Chambade D., Meria P., Tariel E. et al. Nephron sparing surgery is a feasible and efficient treatment of T1a renal cell carcinoma in kidney transplant: a prospective series from a single center. *J Urol* 2008;180(5):2106–9.

Возможности мультимодального лечения метастатической формы рабдомиосаркомы предстательной железы

О.Б. Карякин, С.В. Башкатов, О.В. Терехов, Д.В. Неледов, Н.А. Горбань, Ю.В. Гуменецкая, Е.А. Доницкина
МРНЦ РАМН, Обнинск

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

Рабдомиосаркома — наиболее часто встречающаяся опухоль мягких тканей у детей в возрасте до 19 лет. В представленном клиническом случае проведение полихимиотерапии на I этапе лечения привело к полной регрессии метастазов в легких и плевре, нормализации состояния больного в течение 18 мес. Проведение консолидирующей лучевой терапии на предстательную железу и бедренные кости позволило добиться локального контроля над этими очагами. Возникший рецидив заболевания локализовался в легких и плевре. Длительность эффекта 2-й линии химиотерапии не превышала 3 мес. Несмотря на первичную диссеминацию заболевания и неблагоприятный прогноз, удалось на 27-м месяце терапии добиться стабилизации болезни и повышения качества жизни — улучшения общего состояния больного, восстановления самостоятельного мочеиспускания, уменьшения, полного исчезновения болей.

Ключевые слова: рабдосаркома предстательной железы, метастазирование, мультимодальное лечение

Possibilities of multimodal therapy for metastatic prostate rhabdomyosarcoma

*O.B. Karyakin, S.V. Bashkatov, O.V. Terekhov, D.V. Neledov,
N.A. Gorban, Yu.V. Gumenetskaya, E.A. Donichkina*

Medical radiology research center, Russian academy of medical sciences, Obninsk

Rhabdomyosarcoma is the most common soft tissue tumor in children aged less than 19 years. In the represented case report, polychemotherapy at Stage 1 of treatment resulted in a complete regression of metastases in the lung and pleura, normalization of the patient's health status within 18 months. Consolidation radiotherapy directed to the prostate and femoral bones could achieve a local control over these foci. The emerged recurrence was located in the lung and pleura. The effect of second-line chemotherapy did not exceed 3 months. Despite primary disease dissemination and poor prognosis, disease stabilization and better quality of life (improved general condition, recovery of spontaneous urination, relief and complete disappearance of pain) could be achieved at therapy month 27.

Key words: prostate rhabdosarcoma, metastatic spread, multimodal treatment

Рабдомиосаркома – наиболее часто встречающаяся опухоль мягких тканей у детей в возрасте до 19 лет [1]. В момент установки диагноза около 85% пациентов имеют локализованное заболевание. Эффективность лечения этих больных за последние 30 лет значительно возросла за счет использования мультимодальной терапии. Оставшиеся 15% заболевших детей уже имеют отдаленные метастазы, результаты их лечения неудовлетворительны, несмотря на возрастающую его интенсивность [2–4]. Рабдомиосаркома является высокозлокачественной опухолью, которая развивается из примитивных мезенхимальных клеток, отвечающих за развитие поперечно-полосатой мускулатуры. Отмечены два пика заболеваемости: первый – у детей в возрасте от 2 до 5 лет и второй – в период полового созревания. Этиология рабдомиосарком до сих пор неизвестна. Согласно гистологической классификации ВОЗ (1969) различают 4 типа рабдомиосаркомы: эмбриональный (63–78% случаев), альвеолярный (3–9%), плеоморфный (0–1%) и смешанный. Локализация опухоли в мочеполовой системе составляет 23% случаев, наличие рабдомиосаркомы в мочевом пузыре (МП) и предстательной железе (ПЖ) является неблагоприятным фактором прогноза. Начальные симптомы заболевания определяются местом развития опухоли, ее распространенностью в пораженном органе и тканях, наличием регионарных и отдаленных метастазов. Опухоли ПЖ более агрессивны, инфильтрируют шейку МП и уретру и рано метастазируют, преимущественно в легкие. В ряде ситуаций при местно-распространенной саркоме клинически трудно определить, откуда исходит опухоль – из МП или ПЖ.

Основным принципом лечения является использование мультимодального воздействия на первичную опухоль и метастазы.

Хирургическое лечение

У детей с рабдомиосаркомой при хирургическом лечении не следует стремиться к крайнему радикализму при удалении опухоли. Необходимо помнить о том, что полное удаление первичного новообразования должно предприниматься только тогда, когда есть уверенность, что оно не приведет к значительным косметическим и функциональным нарушениям, т.е. не станет калечащим. При невозможности выполнения сохранной операции она должна ограничиваться частичным удалением опухоли или биопсией. При этом оставшаяся часть новообразования и пораженные метастазами лимфатические узлы должны быть отмечены рентгеновскими клипсами, которые помогают при выборе объема послеоперационного облучения. После проведения химиолучевого лечения в этих ситуациях возможно выполнение повторного оперативного вмешательства.

Лучевая терапия

Совершенствование лучевой терапии (ЛТ), связанное прежде всего с улучшением технических средств для подготовки к лучевому лечению и для облучения, позволяет подводить высокие дозы к опухоли (60–65 Гр) с использованием широких полей. При этом местное излечение рабдомиосаркомы может быть получено в 90% случаев, но с довольно выраженными изменениями нормальных тканей в отдаленные сроки наблюдения. При выборе объема облучения необходимо учитывать границы саркомы, которые определялись до проведения химиотерапии (ХТ).

ХТ

Рабдомиосаркома относится к химиочувствительным новообразованиям. Отмечена высокая ее чувствительность к ряду химиопрепаратов, таких как винкристин (59% случаев), циклофосфамид (54%), адриамицин (31%), актиномицин-Д (24%) [5]. Позднее была выявлена чувствительность этих опухолей к другим препаратам: этопозиду, ифосфамиду [6], высоким дозам метотрексата [7] и мелфалану [8]. Наблюдалась высокая эффективность схем поли-ХТ (ПХТ), содержащих ифосфамид (полная регрессия или уменьшение объема опухоли на 2/3 была у 71% детей). J. Otten и соавт. [9] доложили о высоком числе полных регрессий сарком после проведения противоопухолевой лекарственной терапии по схеме IVA (ифосфамид, винкристин, дактиномицин) – 59% в течение года. На основании этих концепций лекарственное лечение как первоначальный этап мультимодальной терапии применяется с целью достижения максимального эффекта и снижения роли других более агрессивных методов местного лечения опухоли (уменьшение объема операции, отказ от ЛТ). Так, например, в исследовании SIOP (МММ-89) рекомендуется продолжать начальную ХТ до тех пор, пока на нее имеется реакция опухоли. Оперативное вмешательство или ЛТ проводятся только у больных с неполной регрессией рабдомиосаркомы после ХТ [9].

В связи с редкостью заболевания приводим собственное наблюдение клинического случая.

Больной Е., 1990-го года рождения, поступил в урологическое отделение МРНЦ РАМН (Обнинск) 30.10.2006 г. с жалобами на слабость, головокружение, тошноту, одышку, отсутствие самостоятельного мочеиспускания, интенсивные боли в костях таза справа. Острая задержка мочеиспускания наступила 10.10.2006 г. При поступлении состояние тяжелое. Признаки дыхательной недостаточности: цианоз кожных покровов, при аускультации резкое ослабление дыхания над левым легким. Гемодинамика стабильная. Живот мягкий, над лоном пальпируется МП. Половые органы развиты правильно, яички и их придатки без патологии. ПЖ резко увеличена в размерах, деформирована, не смещается. Краниальные отделы ПЖ недоступны

мы. Консистенция неоднородная — плотноэластические участки чередуются с участками повышенной и пониженной плотности.

Был установлен уретральный катетер Фолея №20 Ch, эвакуировано 1500 мл светлой остаточной мочи. Проведено комплексное клиническое обследование, включающее получение лабораторных данных и использование методов лучевой диагностики. В биохимическом анализе крови уровень креатинина был равен 188, мочевины — 9,7 ммоль/л. В общем анализе крови содержание лейкоцитов составило $13,8 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Больному выполнена рентгенография органов грудной клетки 30.10.2006 г. (рис. 1). В нижней доле правого легкого отмечается затемнение с бугристым верхним контуром до уровня III ребра. Синус и купол диафрагмы справа не видны. На уровне I ребра справа и II, V — слева определяются округлые тени до 2 см в диаметре. Тень средостения не смещена. Заключение: метастатический процесс в легких и плевре.

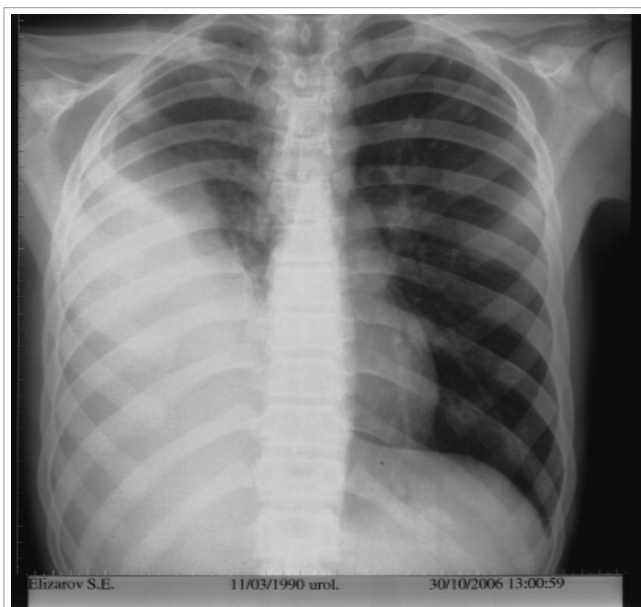


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки

Выполнена пункция плевральной полости справа (30.10.2006 г.), получен скудный экссудат. Цитологическое исследование — эритроциты и небольшое число лимфоидных элементов, преимущественно лимфоцитов.

Данные ультразвукового исследования (УЗИ), проведенного 31.10.2006 г.: ПЖ размерами 6,3x5,8x7,7 см, объемом 149 см³. Эхоструктура неоднородная с гипо- и гиперэхогенными участками. Контуры железы нечеткие неровные. Семенные пузырьки не визуализируются.

Выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) органов малого таза, брюшной полости и грудной клетки — 31.10.2006 г. (рис. 2). В правой плевральной

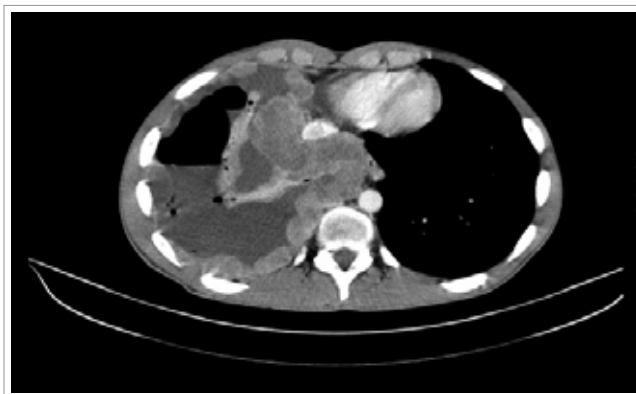


Рис. 2. СКТ органов малого таза, брюшной полости и грудной клетки имеет выпот в большом количестве с признаками его осумкования. Костальная, медиастинальная, паравerteбральная и наддиафрагмальная плевра уплотнена, с неравномерными бугристыми утолщениями размером до 30 мм. Справа присутствует воздух после проведенной плевральной пункции. Заключение: СКТ-картина метастатического поражения легких, плевры справа.

Данные скинтиграфии скелета (31.10.2006 г.): асимметрия накопления радиофармпрепарата в боковой массе крестца справа (145%), вероятнее всего метастатического характера.

Выполнена трансректальная пункционная биопсия ПЖ из 12 точек под контролем УЗИ (31.10.2006 г.).

Выявлено, что опухоль состоит из слоев незрелых округлых или овальных клеток со скудной цитоплазмой, но редкие клетки содержат обильную эозинофильную цитоплазму. Опухолевые клетки разделены миксоидной или отечной стромой. При иммуногистохимическом исследовании опухоль показала позитивную ядерную реакцию с антителами к миогенину, цитоплазматическую — к десмину, виментину и отрицательную с антителами — к гладкомышечному актину, мышечному актину, S100-протеину, CD34, MNF116-, эпителиальному мембранному антигену. Гистологическое заключение — эмбриональная рабдомиосаркома (рис. 3—5). Установлен диагноз: рабдомиосаркома ПЖ T2bN1M1.

У данного больного имеется комбинация неблагоприятных факторов прогноза течения заболевания: возраст > 10 лет, локализация первичного очага, поражение костей/костного мозга и наличие > 2 метастатических очагов. По данным литературы, ожидаемая 3-летняя выживаемость без прогрессирования болезни очень низка и составляет 3%.

Проведен консилиум для определения тактики лечения. В его состав вошли онкоурологи, радиологи и химиотерапевты. Определена следующая последовательность лечебных мероприятий.

1. В период с 03.11.2006 г. по 15.11.2006 г. больному проведен симптоматический курс дистанционной ЛТ (ДЛТ) на область метастатического поражения пра-

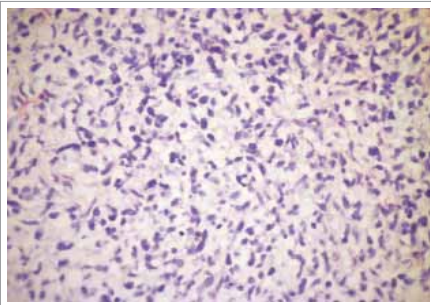


Рис. 3. Эмбриональная рабдомиосаркома. Окрашивание гематоксилином и эозином, x200

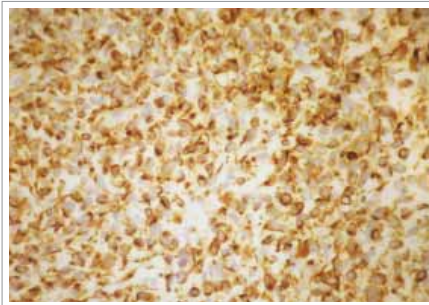


Рис. 4. Эмбриональная рабдомиосаркома, позитивное цитоплазматическое окрашивание с антителами к десмину, x200

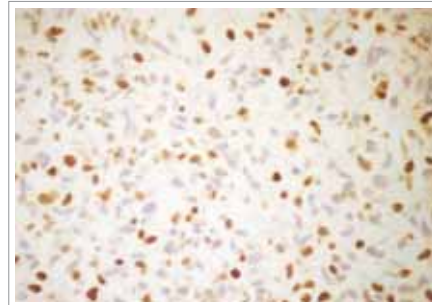


Рис. 5. Эмбриональная рабдомиосаркома, позитивная реакция в ядрах опухолевых клеток с антителами к миогенину, x200

вой половины крестца. Разовая очаговая доза (РОД) составила 5 Гр, 5 фракций, через день, до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр. Лечение больной перенес удовлетворительно. В процессе проведения курса ЛТ болевой синдром купирован.

2. 14.11.2006 г. начата ПХТ по схеме IVA: ифосфамид в дозе 1,5 г/м² в 1-й и 2-й дни, винкристин – 2 мг, дактиномицин – 2 мг в 1-й день, рецикл – на 28-й день; зомета – в дозе 4 мг внутривенно.

Выполнена рентгенография органов грудной клетки – 05.12.2006 г. (рис. 6).

После проведения 1-го цикла ПХТ отмечается выраженная положительная динамика – полностью исчезли образования на плевре. Остаются плотная костальная плевра, плевральные наложения на диафрагме, реберно-диафрагмальный синус запаян.

Через 3 мес после начала лечения (07.02.2007 г.) проведено контрольное обследование, включавшее в себя выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (рис. 7) и СКТ органов грудной клетки (рис. 8).

Кпереди от ПЖ определяется дополнительное образование размерами 2,7x1,7x3 см с неоднородной солидной структурой, четкими контурами, исходящее из фибромышечной зоны. Наблюдается полная регрессия очаговых образований в легочной ткани и плевре.

Через 6 мес после начала лечения (06.07.2006 г.) проведено контрольное обследование, включавшее МРТ ор-

ганов малого таза, костей нижних конечностей (рис. 9, 10) и СКТ органов грудной клетки. В крестце, преимущественно в правых боковых его массах и задних отделах крыла правой подвздошной кости, определяются зоны патологического магнитно-резонансного (МР) сигнала. С учетом проведенной на эту область ДЛТ данные изменения расценены как постлучевой остит. В проксимальных отделах диафиза и дистальном метадиафизе левой бедренной кости, а также в проксимальном эпифизе большеберцовой кости определяются зоны неоднородного МР-сигнала размерами 4,3x1, 3x2,5 и 2,2x3,3 см соответственно с неровными нечеткими контурами. С учетом распространенности заболевания данные очаги были расценены как метастатические.

Через 9 мес после начала ПХТ проведена консолидирующая ДЛТ, состоявшая из нескольких этапов.

1. В период с 30.07.2007 г. по 29.08.2007 г. ДЛТ проводили на область ПЖ: при планировании объема облучаемых тканей I этапа лечения учитывали размеры ПЖ до начала ХТ. Применяли методику 4-польного статического облучения в РОД 2 Гр, 13 фракций до СОД 26 Гр. На II этапе выполнено бустирование полей облучения до истинных размеров ПЖ. Использовали методику 2-секторной ротации, РОД составляла 2 Гр, 10 фракций, общая СОД 46 Гр. ДЛТ осуществляли тормозным излучением линейного ускорителя, E = 6 МеВ.

2. В связи с выявлением у больного множественного метастатического поражения бедренных костей в пе-



Рис. 6. Рентгенография органов грудной клетки (05.12.2006 г.)

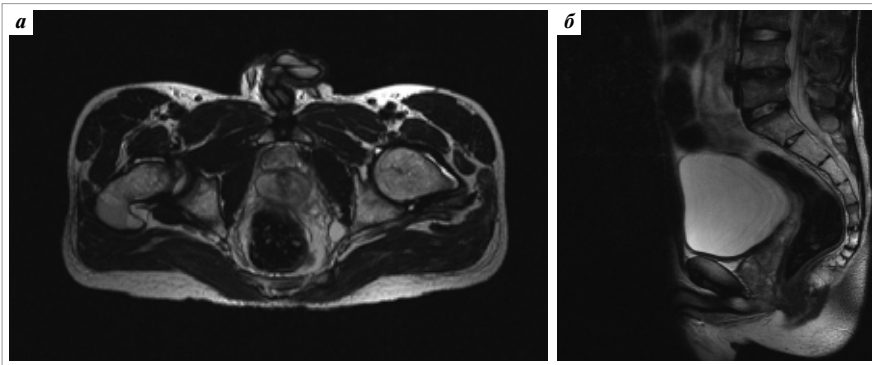


Рис. 7. МРТ органов малого таза. T2-взвешенное изображение: а – аксиальная проекция; б – сагиттальная проекция

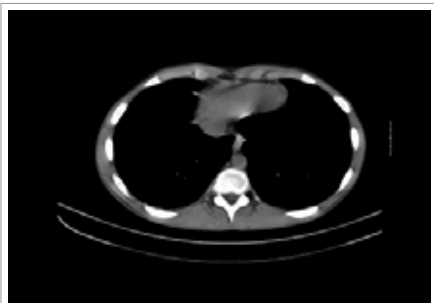


Рис. 8. СКТ органов грудной клетки

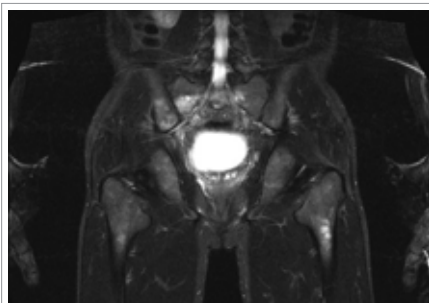


Рис. 9. МРТ костей таза и проксимальных отделов бедренных костей в режиме STIR

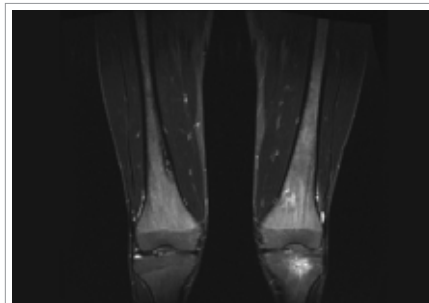


Рис. 10. МРТ дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей в режиме STIR

риод с 16.08.2007 г. по 29.08.2007 г. выполняли облучение обеих бедренных костей в РОД 3 Гр, ежедневно, 5 дней в неделю, 10 фракций до СОД 30 Гр. Пациент перенес лечение удовлетворительно. В процессе терапии лучевых реакций не наблюдали.

Через 1 год проведено контрольное обследование, при котором данных о наличии рецидива и прогрессировании заболевания не выявлено. Однако имел место поздний лучевой фиброз кожи и подкожной клетчатки бедер с обеих сторон, который проявлялся ограничением подвижности в коленном и тазобедренном суставах обеих ног, значительном уплотнении и потемнении кожи по передней, задней и наружной поверхности бедер, выраженными болями, возникавшими при попытке форсированного сгибания в указанных суставах. При осмотре кожа болезненная, значительно уплотнена, практически не смещается, темно-коричневого цвета, повышенной температуры.

Проведен курс местной внутритканевой фибролитической терапии с использованием супероксиддисмутазы, которая является мощным антиоксидантом с выраженной фибролитической активностью. Суточная доза составила 24 мг, курс лечения ≥ 560 мг.

В дополнение к этому назначена терапия с использованием низкоинтенсивного лазера №10 на данные области. Эффект оценивался через 3 мес.

При повторном обращении объективно выявлено уменьшение площади и плотности фиброза более чем на 50%. По данным ультразвуковой доплерографии зафиксировано появление поверхностного кожного кровотока в измененных областях кожи.

В апреле 2008 г., т.е. через 18 мес от начала лечения, диагностировано прогрессирование заболевания — появление метастазов в правом легком. Вновь собран консилиум для определения тактики лечения. Решено начать 2-ю линию ПХТ по схеме: циклофосфамид — 2,2 г/м² в 1-й день, винкристин — 2 мг в 1, 8 и 15-й дни, дактиномицин — 2 мг в 1-й день, рецикл — на 21-й день. Выполнена СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза — 24.07.2008 г. (рис. 11).

Отмечено прогрессирование процесса в костальной плевре правого легкого: появление неравномерно

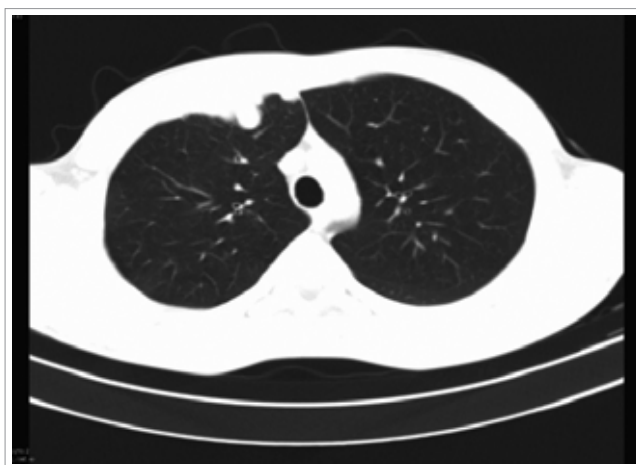


Рис. 11. СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза

утолщенной плевры в S_{III} — в верхних отделах — до 2,1x4,3, базальных — до 1,2x7 см. В легочной ткани свежих очаговых и инфильтративных изменений не зарегистрировано.

Проведена рентгенография органов грудной клетки — 16.10.2008 г. (рис. 12).

Наблюдалось появление метастазов в костальной плевре и области кардиодиафрагмального угла справа. В легочной ткани очаговых и инфильтративных образований не выявлено.

Повторные рентгенографии органов грудной клетки выполнены 08.11.2008 г. (рис. 13, а) и 24.12.2008 г. (рис. 13, б). При динамическом наблюдении отчетливо видно увеличение размеров и числа узловых образований на плевре справа. Появились пристеночные инфильтраты на плевре слева. Левый костно-диафрагмальный синус затемнен. Заключение: прогрессирование метастатического процесса в правом легком, плевре справа; распространение процесса на плевру слева.

Проведено 6 циклов 2-й линии ХТ. С учетом прогрессирования болезни ХТ прекращена, пациент переведен на симптоматическое лечение.

19.01.2009 г. больной умер вследствие прогрессирования заболевания.



Рис. 12. Рентгенография органов грудной клетки

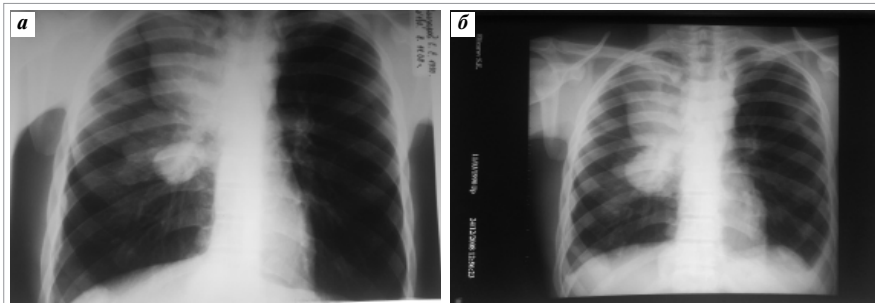


Рис. 13. Повторная рентгенография органов грудной клетки: а – от 08.11.2008 г.; б – от 24.12.2008 г.

Заключение

Проведение ПХТ на I этапе лечения привело к полной регрессии метастазов в легких и плевре, нормализации состояния больного, отмечавшейся в течение 18 мес. Осуществление консолидирующей ЛТ на ПЖ и бедренные кости позволило установить локальный контроль за этими очагами. Возникший рецидив заболевания локализовался в легких и плевре. Длительность эффекта 2-й линии ХТ не превышала 3 мес. Причиной смерти явилось прогрессирование болезни.

Несмотря на первичную диссеминацию заболевания и неблагоприятный прогноз, удалось на 27 мес добиться стабилизации и повышения качества жизни – улучшения общего состояния пациента, восстановления у него самостоятельного мочеиспускания, уменьшения, а порой и полного исчезновения болей. С учетом современных возможностей мультимодальной терапии при меньшей распространенности заболевания можно было бы надеяться на более длительную стабилизацию состояния пациента и, возможно, полное его излечение.

ЛИТЕРАТУРА

- Gurney J.G., Young J.L., Roffers S.D. et al. Soft tissue sarcomas. In: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al. eds. SEER Program, NIH Pub. 99–4649. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1999.
- Maurer H.M., Gehan E.A., Beltangady M. et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 1993;71:1904–22.
- Maurer H.M., Beltangady M., Gehan E.A. et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer 1988;61:209–20.
- Crist W., Gehan E.A., Ragab A.H. et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 1995;13:610–30.
- Green D.M., Jaffe N. Progress and controversy in the treatment of childhood rhabdomyosarcoma. Cancer Treatment Rev 1978;5(1):7–27.
- Wiltshaw E., Gowing N.F., Stuart-Harris R. et al. Chemotherapy of endodermal sinus tumour (yolk sac tumour) of the ovary: preliminary communication. J R Soc Med 1982;75(11):888–92.
- Bode U. Methotrexate as relapse therapy for rhabdomyosarcoma. Am J Pediatr Hematol Oncol 1986;8(1):70–2.
- Horowitz M.E., Etcubanas E., Christensen M.L. et al. Phase II testing of melphalan in children with newly diagnosed rhabdomyosarcoma: a model for anticancer drug development. J Clin Oncol 1988;6(2):308–14.
- Otten J., Flamant F., Rodary C. et al. Treatment of rhabdomyosarcoma and other malignant mesenchymal tumours of childhood with ifosfamide + vincristine + dactinomycin (IVA) as front-line therapy (a SIOP study). Cancer Chemoter Pharmacol 1989;24 Suppl:30.

Гнездный вариант уротелиального рака мочевого пузыря

В.А. Бирюков, Н.А. Горбань, Д.В. Неледов, Г.Н. Гришин
МРНЦ РАМН, Обнинск

Контакты: Виталий Александрович Бирюков vitbirukov@mail.ru

Гнездный вариант уротелиального рака мочевого пузыря — относительно редко встречающаяся онкопатология, проявляющаяся в свою очередь агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В сообщении представлено обсуждение клинико-патологических характеристик и возможных способов лечения данного заболевания.

Ключевые слова: мочевого пузырь, уротелиальный рак, гнездный вариант

Nested variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder

V.A. Biryukov, N.A. Gorban, D.V. Neledov, G.N. Grishin
Medical radiology research center, Russian academy of medical sciences, Obninsk

The nested variant of urothelial cell carcinoma is a relatively rare neoplasm of the urinary bladder, which has in turn an aggressive behavior and a poor prognosis. This report discusses the clinical pathological characteristics of this disease and its possible treatment options.

Key words: urinary bladder, urothelial carcinoma, nested variant

Введение

Морфологические проявления уротелиального рака мочевого пузыря (РМП) не столь разнообразны — от папиллярного неинвазивного рака низкой степени злокачественности до непапиллярного мышечно-инвазивного рака высокой степени злокачественности и его вариантов [1]. В большинстве случаев морфологический диагноз уротелиального РМП не вызывает каких-либо затруднений. Однако гнездный вариант, на данном этапе пока мало изученный, характеризуется необычной, спокойной морфологической картиной, напоминающей маленькие гнезда фон Брунна, но агрессивным клиническим поведением, похожим на обычный уротелиальный рак высокой степени злокачественности.

К настоящему времени известно около 60 случаев заболеваемости гнездным вариантом уротелиального РМП, данные о 30 из которых опубликованы после 2000 г. [2]. Мочевой пузырь (МП) является основным местом расположения данной патологии, хотя в последнее время появились сообщения о локализации опухоли в верхних отделах мочевыводящих путей [3]. Впервые этот редкий вид уротелиальной карциномы был описан J.V. Stern в 1979 г. как опухоль МП, состоящая из пролиферативных доброкачественных гнезд фон Брунна [4]. Впоследствии это новообразование было расценено M.L. Talbert и R.H. Young [5] как опухоль с «обманчиво доброкачественным» проявлением, имеющим большое сходство с гнездами фон Брунна, нефрогенной аденомой или cystitis cystica,

инфильтрирующими lamina propria и/или собственную мышечную пластинку МП. Термин «гнездный вариант» был впервые предложен W.M. Murphy и D.G. Deana в 1992 г. [6].

Данное новообразование встречается преимущественно среди мужчин (более 90% описанных пациентов — мужчины) в возрасте 45–97 лет, пик частоты этих случаев приходится на 70–80 лет жизни [1].

Наиболее распространенный симптом заболевания — гематурия, другими симптомами являются учащенное мочеиспускание, дизурия и никтурия. Несмотря на проводимое лечение, 70% пациентов погибают через 4–40 мес после постановки диагноза [1, 7].

Пациент Б.И.Н., 44 лет, поступил в урологическое отделение МРНЦ Обнинска 15.10.2008 г. с жалобами на интермиттирующую гематурию, тупые тянущие боли в надлобковой области. Anamnesis morbi: данные жалобы возникли около 2 мес назад. Больной госпитализирован в урологическое отделение клинической областной больницы 17.09.2008 г., 25.09.2008 г. ему было проведено трансуретральное вмешательство: остановка кровотечения, выполнение биопсии посредством трансуретральной биопсии (ТУР-биопсия) образования МП. Описание цистоскопической картины с места жительства: «треугольник Льюто с обоими устьями деформирован образованием извне, слизистая над ним с буллезным отеком, семенной бугорок и простатический отдел уретры не изменены». В связи с выявлением онкологического заболевания МП пациент был направлен для дообследования и лечения в МРНЦ РАМН.

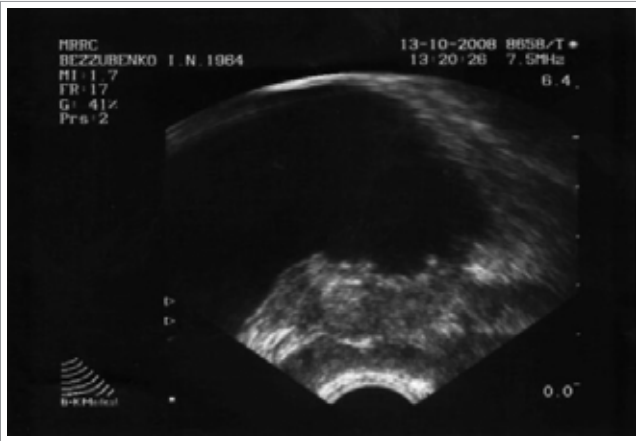


Рис. 1. УЗИ больного Б.И.Н., 44 лет. Инфильтративное образование размерами 65х19 мм с инвазией всей толщи задней стенки МП с распространением на левый семенной пузырек

При поступлении: живот при пальпации чувствительный над лоном, наружные половые органы без видимой патологии, симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон, моча цвета «мясных помоев».

При ультразвуковом исследовании – УЗИ (рис. 1) определяется инфильтративное образование по левозадней стенке МП размерами 65х19 мм с инвазией всей толщи стенки с распространением на левый семенной пузырек, забрюшинные лимфатические узлы (ЛУ) без изменений. Трансректальное УЗИ (ТРУЗИ): предстательная железа (ПЖ) размерами 4,9х3х4,5 см, объем 35 см³. Признаки хронического простатита.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (рис. 2): МР-картина инфильтративного РМП с инвазией семенных пузырьков и перивезикальной клетчатки. В области обтураторных сосудов с обеих сторон наблюдаются увеличенные до 3,3 см ЛУ.

Экскреторная урография – функция почек сохранена, застоя в верхних мочевых путях нет.

При выполнении рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений не обнаружено.

В связи с продолжающимся кровотечением из МП 16.10.2008 г. установлен уретральный катетер, выполнена ирригация, проведена гемостатическая противовоспалительная терапия. Макрогематурия купирована. 21.10.2008 г. больному проведена диагностическая цистоскопия, выполнена ТУР-биопсия опухоли МП. Гистологическое заключение №41166-70: непапиллярный уротелиальный рак, гнездный вариант, с широким инвазивным ростом в мышечный слой. На основании проведенного обследования выставлен клинический диагноз: РМП Т4N2M0.

С учетом распространенности процесса и данных гистологического заключения принято решение о проведении 4 циклов неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме гемзар + цисплатин. Проведенное в последующем обследование показало наличие остаточной опухоли МП (по данным УЗИ), умеренную положительную динамику (уменьшение в размерах < 30%) со стороны пораженных обтураторных ЛУ (по данным МРТ). 10.02.2009 г. больному выполнено оперативное вмешательство в объеме цистопростатэктомии с отведением мочи по Брикеру.

Послеоперационное гистологическое исследование №5516-55: на фоне карциномы *in situ* покровного уротелия – инвазивный рост гнездного варианта уротелиального рака с изъязвлением, прорастанием на всю толщину стенки МП с инвазией в левые семенные пузырьки и левую долю ПЖ. В крае резекции уретры опухолевого роста не обнаружено. В 2 из 12 ЛУ отмечены метастазы рака с вытеснением лимфоидной ткани. При иммуногистохимическом исследовании реакция с антителами к Ki-67 положительная в ядрах до 25% опухолевых клеток и отрицательная – к хромогранину А.

С учетом полученных данных пациенту проведено 4 цикла адъювантной ПХТ по схеме таксол + гемзар + цисплатин. Больной перенес лечение относительно удовлетворительно.

По окончании проведения курса ПХТ в июне 2009 г. пациенту выполнено контрольное обследование.

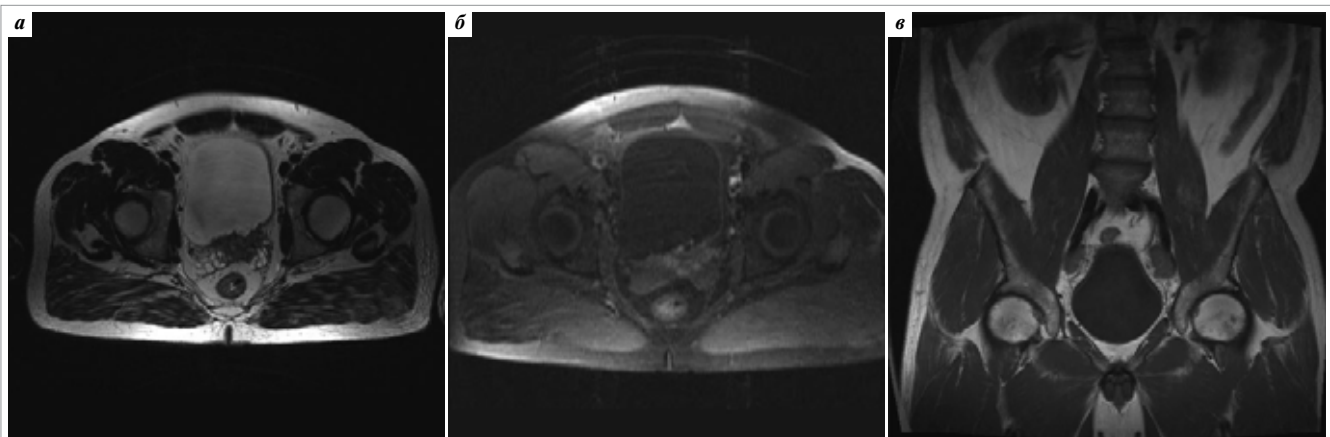


Рис. 2. МРТ того же больного. Инфильтративное образование по задней стенке МП с вовлечением семенных пузырьков на взвешенных изображениях (а) и T1 с контрастом (б). Увеличенные ЛУ по ходу наружных подвздошных сосудов с обеих сторон (в)

По данным УЗИ: печень, почки не изменены, чашечно-лоханочная система почек не расширена. При осуществлении МРТ органов малого таза (рис. 3) данных о наличии рецидива не получено.

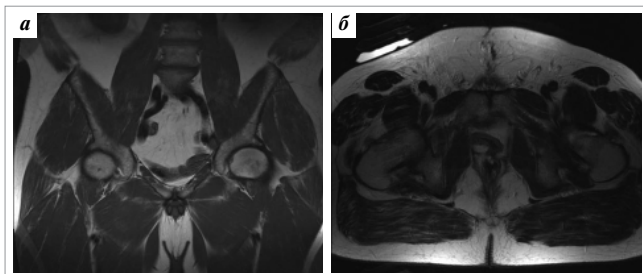


Рис. 3. Контрольная МРТ того же больного. Визуализация области удаленных увеличенных подвздошных ЛУ (а) и ложа МП (б)

Данные контрольного осмотра в конце сентября 2009 г.: рентгенография органов грудной клетки без патологии; УЗИ-признаков наличия патологических образований в малом тазе не выявлено, печень, почки не изменены. В рамках контрольного обследования 09.12.2009 г. выполнена МРТ органов малого таза: на полученных изображениях в ложе удаленных МП и ПЖ без дополнительных образований, увеличенных ЛУ на исследуемом уровне не определяется, в левой седалищной кости визуализируется округлый участок диаметром 13 мм патологического МР-сигнала. Проведенная 03.02.2010 г. остеосцинтиграфия не показала наличия очагов патологического накопления радиофармпрепарата. Продолжено наблюдение.

Обсуждение

На момент диагностики в большинстве описанных случаев, так же как и в нашем, уже имеется инвазия в мышечный слой или далеко зашедшая стадия заболевания (Т3–4) и плохой прогноз [8–11]. Мышечную инвазию в материале ТУР МП и экстравезикальное распространение (Т3) при цистэктомии обнаруживают в 82 и 83% случаев соответственно, ангиолимфатическую инвазию – в 73%, а метастазы в ЛУ или отдаленные метастазы – в 72% [8].

Эта опухоль вводит в заблуждение своей доброкачественной морфологической картиной, характеризующейся сливающимися мелкими гнездами или abortивными тубулами из уротелиальных клеток, инфильтрирующих подслизистый и/или мышечный слой. Они состоят из уротелиальных клеток со слабо выраженным полиморфизмом, слегка увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и редко встречающимися ядрышками. Однако опухоль всегда содержит фокусы из анапластических клеток с увеличенными ядрышками и грубым хроматином [1, 9]. Могут наблюдаться мелкие тубулярные структуры и микрокисты. Митотические фигуры не определяются. Поверхностный уротелий может быть без из-

менений. В нашем случае опухоль представлена небольшими сливающимися гнездами, состоящими из клеток со слабо выраженным полиморфизмом, имеются поля, содержащие клетки с выраженной атипией и/или заметными ядрышками (рис. 4).

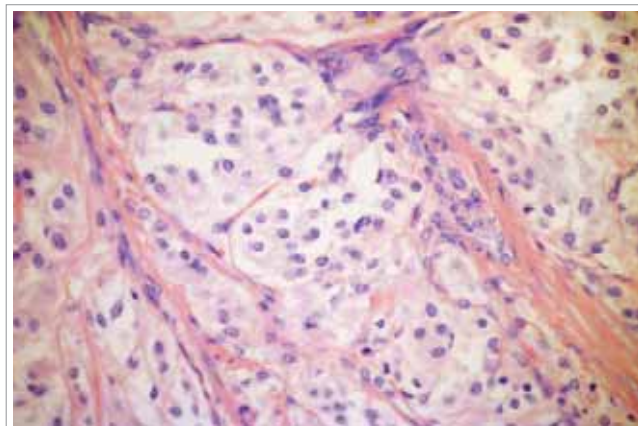


Рис. 4. Гнездный вариант уротелиального рака. Окрашивание гематоксилин-эозином, $\times 400$

По данным некоторых авторов [1, 9], отмечается возрастание уровня полиморфизма с увеличением глубины инвазии опухоли. Изменения поверхностного уротелия соответствовали карциноме *in situ*, однако без связи с инвазивным компонентом. В большинстве работ поверхностный уротелий был без изменений [8, 10], хотя могла развиваться обычная уротелиальная карцинома *in situ* без прямого перехода в инвазивный гнездный вариант рака [9].

Гнездный вариант может являться компонентом уротелиального рака при смешанном строении – сочетание гнездного варианта с обычным уротелиальным раком – либо быть представлен только этим компонентом [8, 9]. В случаях смешанного рака гнездный компонент составляет от 30 до 90% объема опухоли, а обычный компонент имеет дивергентную дифференцировку. Как при чистом гнездном варианте, так и в случаях смешанного строения прогноз у пациентов был плохим, а иммуногистохимический профиль – таким же, как и у обычного уротелиального рака [8].

При гнездном варианте уротелиального рака характерна минимальная атипия опухолевых клеток, поэтому цитологическая атипия не может служить параметром оценки процесса и только инвазия в собственную пластинку и мышечный слой является достоверным признаком злокачественности. В качестве диагностического критерия может быть использован пролиферативный индекс, полученный при разграничении гнездного варианта и доброкачественных процессов (дифференцировка от гнезд Брунна, зернистого и пролиферативного цистита, инвертированной папилломы), при которых уровень Ki-67 $\leq 10\%$ [10].

Кроме того, дифференциальный диагноз должен проводиться между этими опухолями, аденокарциномой и параганглиомой. В дифференциальной диагностике большую роль играет проведение иммуногистохимического исследования с антителами к простатспецифическому антигену, нейроспецифической енолазе и хромогранину А.

Оптимальный метод лечения заболевания пока не определен из-за малого числа рандомизированных исследований и редкой встречаемости самой патологии. Большинство случаев с длительной выживаемостью было диагностировано на ранних стадиях, без метастазов, и лечение ограничилось ТУР МП. Пациенты, у которых была проведена тотальная цистэктомия и выявлены перитонеальные или другие метастазы, погибли [6, 10–12].

М. Wasco и соавт. [8] провели неoadъювантную химиотерапию (ХТ) 48% пациентам, и только у 2 из них был получен ответ. Цистэктомия выполнена 24 пациентам, 1 – с нефроуретерэктомией, ТУР МП – 3 и ЛТ – 5. Адъювантную ХТ получили 7 пациентов. От прогрессирования заболевания умерли 18% пациентов, 36% живы на момент последнего срока (период наблюдения – от 1 до 31 мес, в среднем 12 мес), но с признаками наличия заболевания.

В исследовании О. Lin и соавт. [9] в 6 из 12 случаев гнездного варианта переходно-клеточного рака пациентам выполнена цистэктомия, в 4 – цистэктомия с ХТ, в 1 – ТУР и в 1 – проведена только ЛТ. Наблюдение

за больными продолжалось от 3 до 30 мес. На момент последнего обследования у 9 пациентов не отмечено очевидных признаков болезни, 2 имели отдаленные метастазы и 1 умер от прогрессирования заболевания.

Заключение

Большинство случаев РМП не представляет больших диагностических сложностей для патологоанатома. В то же время гнездный вариант является собой диагностическую проблему, особенно в биопсийном материале, с учетом доброкачественного вида и агрессивного течения заболевания. Наличие такого компонента должно быть отражено в диагнозе по материалу биопсии МП. Необходимо, по возможности, более раннее распознавание этого варианта, так как он имеет агрессивное течение и плохой прогноз.

На основании данных зарубежной литературы можно предположить, что с учетом агрессивного характера развития гнездного варианта уротелиального рака самым оптимальным методом лечения для стадии pT1 и pT2 является цистэктомия, выполненная в наиболее ранние сроки [7]. Проведение адъювантной ХТ и ЛТ в большинстве представленных исследований не дало значимого эффекта. Тактика лечения более поздних стадий не входит в рамки общепринятых схем, стандартов лечения данной патологии в настоящее время не существует, а решение в каждом случае приходится искать индивидуально с учетом течения заболевания и ответа на проводимую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Epstein J.I., Algaba F., Allsbrook J. et al. Acinar adenocarcinoma. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I. et al., eds. Lyon, France: IARC Press, 2004. p. 179–84.
2. Petersen R.O., Sesterhenn I.A., Davis C.J. Urologic Pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1986.
3. Puztaszeri M., Hauser J., Iselin C. et al. Urothelial carcinoma «nested variant» of renal pelvis and ureter. Urology 2007;69:15–7.
4. Stern J.B. Unusual benign bladder tumor of Brunn nest origin. Urology 1979;14:288–9.
5. Talbert M.L., Young R.H. Carcinomas of the urinary bladder with deceptively benign-appearing foci. A report of three cases. Am J Surg Pathol 1989;13:374–81.
6. Murphy W.M., Deana D.G. The nested variant of transitional cell carcinoma: a neoplasm resembling proliferation of Brunn's nests. Mod Pathol 1992;5:240–3.
7. Drew P.A., Furman J., Civantos F. et al. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. Mod Pathol 1996;9:989–94.
8. Wasco M., Bradley D., Shah R., Arbor A. Nested urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 33 cases. Hum Pathol 2010;41(2):163–71.
9. Lin O., Cardillo M., Dalbagni G. et al. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. Mod Pathol 2003;16:1289–98.
10. Tatsura H., Ogawa K., Sakata T., Okamura T. A nested variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. Jpn J Clin Oncol 2001;31:287–9.
11. Ozdemir B.H., Ozdemir O.G., Sertcelic A. The nested variant of the transitional cell carcinoma: A case report and review of the literature. Turk J Cancer 2001;31(2):87–9.
12. Dunder E., Acikalin M.F., Can C. The nested variant of urothelial carcinoma: an aggressive tumor closely simulating benign lesions. Pathol Oncol Res 2006;12(2):105–7.

Гипербарическая оксигенация в лечении поздних постлучевых циститов

О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, А.А. Митрохин, А.М. Плесовский
Кафедра урологии и хирургической андрологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

Контакты: Александр Михайлович Плесовский ples-doc@mail.ru

Лучевая терапия (ЛТ) как самостоятельно, так и в комбинации с другими видами терапии широко применяется при лечении онкоурологических и онкогинекологических заболеваний. Несмотря на постоянное техническое совершенствование оборудования и методов проведения ЛТ, частота осложнений такого вида лечения в ранние и отдаленные сроки остается высокой и, как правило, требуется сложное и длительное лечение. Одним из ведущих патогенетических механизмов развития данных осложнений является повреждение эндотелия сосудов и, как следствие, снижение кровоснабжения и оксигенации тканей органов таза. Одним из наиболее частых осложнений радиотерапии является постлучевой цистит. Среди различных методов лечения постлучевого геморрагического цистита гипербарическая оксигенация показала хорошие результаты, особенно в тех случаях, когда стандартные методы лечения оказывались неэффективными.

Ключевые слова: постлучевой цистит, лучевая терапия, осложнения лучевой терапии, гипербарическая оксигенация, постлучевой фиброз

Hyperbaric oxygenation in the treatment of late postradiation cystitis

O.B. Loran, L.A. Sinyakova, A.A. Mitrokhin, A.M. Plesovsky

Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Radiotherapy (RT) alone or in combination with other treatment modalities is widely used in the treatment of urological and gynecological cancers. Despite the fact that there is continuous technical improvement of equipment and RT procedures, the frequency of complications due to this treatment option remains high in the early and late periods and generally requires complex and long-term care. One of the leading pathogenetic mechanisms responsible for the development of these complications is vascular endothelial damage and hence decreased blood and oxygen supply to the tissues of pelvic organs. Postradiation cystitis is one of the commonest complications of RT. Among various treatment modalities for postradiation hemorrhagic cystitis, hyperbaric oxygenation yielded good results particularly in cases of ineffective standard treatments.

Key words: postradiation cystitis, radiotherapy, complications of radiotherapy, hyperbaric oxygenation, postradiation fibrosis

Заболеваемость злокачественными опухолями малого таза (рак мочевого пузыря — РМП, прямой кишки, предстательной железы — РПЖ, женских половых органов) остается на высоком уровне и продолжает расти. В настоящее время одно из ведущих мест в лечении злокачественных новообразований органов малого таза занимает лучевая терапия (ЛТ). Вместе с тем применение ионизирующего излучения создает возможность развития лучевых повреждений здоровых органов и тканей в отдаленные сроки. Мочевой пузырь (МП) может подвергаться лучевому воздействию намеренно — при лечении РМП или косвенно — при терапии злокачественных опухолей других тазовых органов.

Осложнения ЛТ со стороны мочевыделительной системы могут быть ранними и поздними, последние составляют особую проблему, так как часто носят необратимый и прогрессирующий характер. Од-

ним из поздних осложнений является постлучевой цистит, который, как принято считать, развивается через 90 дней после проведенного курса ЛТ. По классификации Радиотерапевтической онкологической группы (RTOG), созданной совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTG), которую в настоящее время используют в большинстве радиологических центров, тяжесть осложнений со стороны МП, развившихся в отдаленные сроки, подразделяется на 5 степеней:

I — небольшая атрофия эпителия, незначительные телеангиэктазии, микрогематурия;

II — распространенные телеангиэктазии, умеренная поллакиурия, интермиттирующая макрогематурия;

III — широко распространенные телеангиэктазии и петехии, тяжелые дизурические расстройства, макрогематурия, уменьшение емкости МП < 150 мл;

IV – некроз слизистой оболочки, уменьшение емкости МП < 100 мл, тяжелый геморрагический цистит;

V – смерть, возникшая вследствие неконтролируемой гематурии [1].

Осложнения со стороны мочевыделительной системы могут развиваться в течение ≥ 10 лет после проведенного курса ЛТ, но 80% осложнений, в том числе клинические проявления постлучевого цистита, возникают в пределах 40–48 мес после осуществления курса ЛТ. Среднее время их появления 23–30 мес [2, 3].

Частота развития постлучевого цистита зависит от объема МП, подвергающегося воздействию ионизирующего излучения, и лучевой нагрузки. Так, например, при проведении ЛТ по поводу онкогинекологических заболеваний частота развития поздних осложнений со стороны мочевой системы варьирует от 2 до 6,5% [2, 4–6]. P.J. Eifel и соавт. [6] в ходе изучения, длившегося на протяжении 30 лет, результатов лечения 1784 больных раком шейки матки (РШМ) стадии IB по FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics), т. е. с инвазией на глубину > 5 мм, пришли к заключению, что риск развития тяжелых повреждений мочевыводящих путей равен приблизительно 0,7% в год в течение первых 3 лет и около 0,25% – на протяжении по крайней мере 25 лет. Имеется четкая зависимость между дозой и частотой возникновения осложнений со стороны МП. С.А. Perez и соавт. [4], проанализировав результаты ЛТ, выполненной у 1456 пациенток с диагнозом РШМ, выявили, что доза < 80 Гр коррелирует с 3% осложнений, а при дозе > 80 Гр частота развития поздних осложнений составляет > 5%. По наблюдениям других авторов, определяется увеличение доли серьезных осложнений при дозе наружного облучения > 52 Гр [7]. По сведениям G.S. Montana и W.C. Fowler [5], проанализировавших данные 527 таких больных, частота развития постлучевого цистита при дозе облучения 50 Гр, получаемой МП, выросла с 3 до 12% при дозе > 80 Гр, также определяется прямая зависимость тяжести течения цистита от дозы облучения. После ЛТ, осуществленной по поводу развития карциномы предстательной железы, в зависимости от ее вида, частота возникновения осложнений со стороны МП легкой (I) и средней (II) степени тяжести колеблется от 20 до 60% [8–10], тяжелых (\geq III степени), как правило, не превышает 9% и в среднем составляет 3–4% [8, 11–15].

Лучевые повреждения, в том числе лучевой цистит, как указывалось выше, подразделяются на ранние, развившиеся в период облучения или последующие 3 мес, и поздние, возникающие в более отдаленные сроки, часто через многие месяцы и даже годы. Такое разграничение в сроках определено в соответствии с результатами радиобиологического

исследования, показавшего, что 3 мес – это крайний срок восстановления сублетального повреждения клеток. Анализ результатов функциональных и морфологических исследований позволяет представить их развитие в виде следующей патогенетической схемы. В результате прямого повреждающего действия ионизирующего излучения в клетках облучаемых тканей развиваются дегенеративные и деструктивные процессы. В зависимости от величины поглощенной дозы интенсивность этих изменений различна. В случае применения высоких поглощенных доз излучения, значительно превышающих толерантность облучаемых тканей, развивается ранний (острый) лучевой некроз, переходящий затем в хронический. Если же поглощенная доза ионизирующего излучения приближается к толерантной или ненамного превышает ее, то в результате постепенного накопления патологических изменений клеток, проявляющихся в нарушении процессов регенерации, их замещения соединительной тканью, в облученной зоне развиваются склеротические процессы. На начальных этапах происходит повреждение капиллярного звена кровеносной системы, выражающееся появлением первоначально функциональных (стаз, спазмы), а затем и морфологических изменений в виде облитерирующего эндартериита с периваскулярным фиброзом, что приводит к повышению давления в капиллярах и нарушению процессов микроциркуляции. Вследствие этого часть крови, минуя капилляры, переходит из артериального колена в венозное. В результате раскрытия артериовенозных анастомозов в тканях нарастают явления гипоксии и, как следствие, происходит усиление склеротических процессов. Выраженные склеротические процессы в облученных тканях, особенно изменения кровеносных и лимфатических сосудов, в свою очередь вызывают еще большее усиление явлений гипоксии, т. е. образуется замкнутый круг [16]. При осуществлении микроскопии биопсийного материала в стенке МП определяется доминирование фибробластов, ассоциированных с прогрессирующим фиброзом. В просвете кровеносных сосудов, многие из которых расширены, визуализируется отек или некроз эндотелия, некоторые сосуды тромбированы. В мышечных слоях вскоре после воздействия ионизирующего излучения определяется отек гладкомышечных элементов, в более отдаленные сроки визуализируются участки некроза мышечной ткани. Вся картина складывается из дезорганизованных, местами погибших, мышечных клеток с исходом в фиброз и отложением коллагена, что в свою очередь затрудняет реваскуляризацию. Этим объясняется снижение эластичности стенки и уменьшение емкости МП [17]. Еще одной причиной развития клинических проявлений в виде расстройств мочеиспускания в отдаленные

сроки, как предполагается, являются нарушения со стороны периферической нервной системы. Гибель клеток под воздействием ионизирующего излучения происходит за счет деструкции их ДНК. В случае если доза облучения для клетки сублетальна, гибель ее происходит во время следующего цикла деления. С учетом медленного цикла восстановления нервной ткани происходит постепенная, в течение нескольких месяцев и лет, гибель глиальных и шванновских клеток. Также свою роль играют облитерация сосудов и нарушение кровоснабжения нервов, приводящие к развитию периневрального фиброза и в конечном итоге — к возникновению компрессии и ишемии периферических нервов [18]. Постлучевой цистит, вероятно, одна из самых тяжелых форм геморрагического цистита, трудно поддающегося лечению по причине первично ишемической природы повреждения и наличия предрасположенности к плохому заживлению раневой поверхности, образующейся в результате десквамации эпителия.

Клиническая картина характеризуется дизурическими явлениями в виде учащенного или болезненного мочеиспускания, ноктурии и императивных позывов, а также гематурией (от микроскопически определяемой примеси крови в моче до профузного кровотечения, вплоть до тампонады МП). Макрогематурия наблюдается также, как правило, при формировании везиковагинального и везикоректального свища. В раннем периоде при цистоскопии выявляется диффузная гиперемия слизистой оболочки редкими петехиями, в тяжелых случаях — десквамация эпителия с поверхностными язвами. Эта воспалительная реакция является результатом прямого воздействия ионизирующего излучения на слизистую оболочку МП и подобна любому другому острому воспалительному процессу в нем. В позднем периоде при цистоскопии визуализируются бледная слизистая оболочка, телеангиэктазии, извилистые кровеносные сосуды, кровоточащие язвы, участки некроза, буллезный отек [19]. В основе поздних проявлений заболевания лежат ишемия и фиброз, приводящий к потере гладкомышечных клеток стенки МП и повреждению периферических нервов. Это также может стать причиной формирования язв, возникновения микроцистиса, мочевых свищей.

С учетом ишемической природы повреждений МП и связанных с этим осложнений особую роль в лечении постлучевого цистита приобретает гипербарическая оксигенация (ГБО), действующая на одно из ведущих звеньев патогенеза лучевых повреждений. Метод ГБО заключается во вдыхании 100% кислорода под давлением, превышающим 1 абсолютную атмосферу (ата), благодаря чему повышается растворимость кислорода в плазме и, как следствие, повышение парциального давления кислорода в крови

и периферических тканях. Оксигенация ишемически поврежденных тканей достигается путем создания высокого градиента парциальных давлений кислорода между терминальными артериолами (или капиллярами) и поврежденными тканями. Растворенный в плазме кислород за счет диффузии из капиллярного русла попадает в межклеточную жидкость, а затем и в клетки, локально улучшая клеточную оксигенацию. Адекватная оксигенация обеспечивает получение митохондриями эффективной продукции аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), а также других компонентов, необходимых для клеточного функционирования и осуществления ангиогенеза. Неореваскуляризация происходит в виде прорастания новых капилляров в ишемизированные ткани [20, 21].

Сравнивая эффект нормобарической оксигенации (НБО) с ГБО, R.E. Marx и соавт. [22] провели исследование на кроликах, первоначально подвергнув их ионизирующему облучению. Авторы выявили, что уровень неореваскуляризации при НБО не отличается от такового в контрольной группе, в то время как при ГБО плотность вновь образованных сосудов в поврежденных тканях в 8–9 раз превышала этот показатель у контрольной группы и группы, получавшей 100% кислород при давлении, равном атмосферному. ГБО посредством стимуляции ангиогенеза, пролиферации фибробластов и синтеза коллагена способствует репарации тканей. Терапевтическое действие при лечении постлучевых циститов оказывает и вазоконстрикция периферических кровеносных сосудов, возникающая в ответ на избыточное повышение парциального давления кислорода крови и также имеющая большое значение при осуществлении консервативной терапии гематурии [21, 23].

За последние 25 лет с момента применения ГБО у этой тяжелой категории больных накопилось достаточно большое число публикаций о ее использовании в лечении хронического постлучевого цистита. Однако данные исследования в основном носят ретроспективный характер и включают небольшое количество наблюдаемых больных. Большинство случаев применения ГБО приходится на тяжелые постлучевые циститы с выраженной гематурией, не отвечающие на другие консервативные виды лечения. Наибольшее число пациентов, у которых применялся метод ГБО по поводу развившегося у них геморрагического постлучевого цистита, отмечено в публикации J.M. Sorman и соавт. [24]. В ретроспективном исследовании проанализированы данные 57 пациентов, наблюдавшихся ими в период с 1988 по 2001 г. Положительный результат в виде полного разрешения гематурии или заметного улучшения зафиксирован у 49 (86%) больных, среднее число сеансов ГБО составило 33 (9–63) продолжительностью 90 мин при давлении 2,4 ата. Четверем из 8 пациентов, у которых

не наблюдалось положительного эффекта от терапии, проведено < 40 сеансов, у 7 лечение было преждевременно прекращено: у 4 из них развились осложнения сопутствующих заболеваний, у 2 – появились признаки клаустрофобии, у 1 – отмечалась временная регрессия симптомов цистита. К.Т. Chong и соавт. [25] при проведении оценки результатов лечения тех же пациентов отметили, что наилучшая эффективность наблюдалась у больных, получавших терапию ГБО в первые 6 мес после манифестации гематурии. Положительный эффект достигнут у 27 (96%) из 28 пациентов. В единственном проспективном исследовании, проведенном R.F. Breviers и соавт. [26], сообщается о результатах лечения ГБО 40 пациентов с гистологическими признаками хронического постлучевого цистита и выраженной гематурией. Все больные предварительно получали различные виды лечения в виде электрокоагуляции, инстилляций квасцов и др., оказавшиеся неэффективными. Большинству пациентов потребовалось проведение гемотрансфузий. Больным назначалось по 20 сеансов (4 – 40 сеансов из-за персистирующей гематурии) 100% кислорода при давлении в 3 ата. Среднее время наблюдения составило 23 мес, успех был достигнут у 92,5% больных (у 30 – отмечено полное купирование гематурии, у 7 – периодически имела место легкая гематурия). Частота развития рецидива составила 12% в год. Из 17 проанализированных исследований о применении ГБО у пациентов с поздним геморрагическим постлучевым циститом явный положительный результат был получен в 16 случаях [24–41]. Общее число всех больных из этих исследований – 257, суммарная частота достижения успеха в виде полного купирования симптоматики или заметного улучшения зафиксирована у них в 82,5% (полное купирование гематурии – в 37–100%) случаев. Только J.J. Del Pizzo и соавт. [35] сообщают о более плохих результатах, полученных ими при длительном наблюдении за 11 пациентами со стойкой гематурией, дизурическими расстройствами и подтвержденным на основании данных цистоскопии и биопсии диагнозом «постлучевой геморрагический цистит». У 3 из этих больных симптомы персистировали, несмотря на проведение им курса ГБО, что потребовало в дальнейшем осуществления у них оперативного лечения. В первые 2,5 года наблюдения после проведенного лечения у 8 больных признаки заболевания отсутствовали. При средней длительности наблюдения 5 лет только у 3 пациентов наблюдалась полная и стойкая регрессия заболевания, другие 5 также были оперированы по поводу развития персистирующей, не купи-

руемой консервативными методами гематурии.

По данным J.J. Feldmeier и соавт. [42], теоретические предположения о том, что ГБО благодаря стимуляции ангиогенеза может способствовать развитию рецидива опухоли или росту уже существующего новообразования, не соответствуют действительности. В обзоре, охватившем клинические сообщения и исследования, проведенные на моделях животных, было показано не более чем нейтральное влияние ГБО на рост опухолей, их метастазирование и риск возникновения рецидивов злокачественных новообразований. В небольшом числе сообщений продемонстрировано снижение прогрессирования опухолей и риска их метастазирования. Авторы подчеркнули существование различий в факторах, регулирующих ангиогенез в опухоли и ране, находящейся в стадии репарации. Также на основании данных литературы было установлено, что опухоли, находящиеся в состоянии гипоксии, хуже отвечают на проводимую терапию, более склонны к агрессивному росту и метастазированию. К аналогичному заключению пришли К.Т. Chong и соавт. [43], продемонстрировавшие в своем исследовании отсутствие по сравнению с контрольной группой признаков более быстрого роста и прогрессирования РПЖ под влиянием ГБО у крыс, находящихся в состоянии тяжелого иммунодефицита после имплантации клеточной популяции РПЖ от человека. Таким образом, наличие в анамнезе злокачественного новообразования не должно рассматриваться как противопоказание к лечению ГБО.

Заключение

Несмотря на отсутствие рандомизированных работ, результаты одного проспективного и нескольких ретроспективных исследований дают основания полагать, что использование ГБО эффективно и безопасно в лечении постлучевого геморрагического цистита как у первично заболевших пациентов, так и у больных, уже получавших терапию другими методами, но безуспешно. На основе имеющихся данных об эффективном применении ГБО в лечении указанного заболевания в 2001 г. во время Европейской консенсусной конференции, организованной совместно Европейским обществом ЛТ и онкологии (ESTRO) и Европейской комиссией по гипербарической медицине (ЕСНМ), международное жюри пришло к заключению, что постлучевой цистит является показанием к назначению ГБО. В 2004 г. на 7-й консенсусной конференции ЕСНМ постлучевой цистит был включен в список нозологий, при которых рекомендуется проведение терапии методом ГБО [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:134.
2. Perez C.A., Breaux S., Bedwinek J.M. et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer* 1984;54:235–46.
3. Lanciano R.M., Martz K., Montana G.S. et al. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. A patterns of care study. *Cancer* 1992;69:2124–30.
4. Perez C.A., Grigsby P.W., Lockett M.A. et al. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):855–66.
5. Montana G.S., Fowler W.C. Carcinoma of the cervix: analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):95–100.
6. Eifel P.J., Levenback C., Wharton J.T. et al. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO Stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(5):1289–300.
7. Loqsdon M.D., Eifel P.J. FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(4):763–75.
8. Lips I.M., Dehnad H., van Gils C.H. et al. High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients. *Radiat Oncol* 2008;3:15.
9. Dearnaley D.P., Khoo V.S., Norman A.R. et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267–72.
10. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., van Putten W.L. et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: Results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4):1019–34.
11. Boersma L.J., van den Brink M., Bruce A.M. et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70–78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose–volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(1):83–92.
12. Beard C.J., Lamb C., Buswell L. et al. Radiation-associated morbidity in patients undergoing small-field external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(2):257–62.
13. Fukunaga-Johnson N., Sandler H.M., McLaughlin P.W. et al. Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(2):311–7.
14. Crook J., Esche B., Futter N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: the patient's perspective. *Urology* 1996;47(3):387–94.
15. Michalski J.M., Winter K., Purdy J.A. et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):706–13.
16. Бардычев М.С. Лучевые повреждения. В кн.: Лучевая терапия злокачественных опухолей. Под ред. Е.С. Киселевой. М., 1996. с. 437–57.
17. Antonakopoulos G.N., Hicks R.M., Berry R.J. The subcellular basis of damage to the human urinary bladder induced by irradiation. *J Pathol* 1984;143(2):103–16.
18. Corcos J., Schick E. Textbook of the neurogenic bladder. 2nd ed. London: Informa healthcare, 2008. p. 252–3.
19. Dwyer P.L. Atlas of urogynecological endoscopy. London: Informa healthcare, 2007. p. 77–9.
20. Robertson P.W., Hart B.B. Assessment of tissue oxygenation. *Respir Care Clin North Am* 1999;5(2):221–63.
21. Матье Д. Гипербарическая медицина: практическое руководство. Пер. с англ. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009.
22. Marx R.E., Ehler W.J., Tayapongsak P., Pierce L.W. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 1990;160(5):519–24.
23. Capelli-Schellpfeffer M., Gerber G.S. The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol* 1999;162:647–54.
24. Corman J.M., McClure R.D., Pritchett T.R. et al. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol* 2003;169(6):2200–2.
25. Chong K.T., Hampson N.B., Corman J.M. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 2005;65(4):645–53.
26. Bevers R.F., Bakker D.J., Kurth K.H. Hyperbaric oxygen treatment for hemorrhagic radiation cystitis. *Lancet* 1995;346(8978):803–5.
27. Mayer R., Klemen H., Quehenberger F. et al. Hyperbaric oxygen – an effective tool to treat radiation morbidity in prostate cancer. *Radiat Oncol* 2001;61(2):151–6.
28. Mathews R., Rajan N., Josefson L. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1999;161(2):435–7.
29. Lee H.C., Liu C.S., Chiao C., Lin S.N. Hyperbaric oxygen therapy in hemorrhagic radiation cystitis: a report of 20 cases. *Undersea Hyperb Med* 1994;21(3):321–7.
30. Weiss J.P., Mattei D.M., Neville E.C., Hanno P.M. Primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. *J Urol* 1994;151(6):1514–7.
31. Nakada T., Yamaguchi T., Sasagawa I. et al. Successful hyperbaric oxygenation for radiation cystitis due to excessive irradiation to uterus cancer. *Eur Urol* 1992;22(4):294–7.
32. Rijkmans B.G., Bakker D.J., Dabhoiwala N.F., Kurth K.H. Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. *Eur Urol* 1989;16(5):354–6.
33. Suzuki K., Kurokawa K., Suzuki T. et al. Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen therapy: resolution of bleeding event and changes of histopathological findings of the bladder mucosa. *Int Urol Nephrol* 1998;30(3):267–71.
34. Bui Q.C., Lieber M., Withers H.R. et al. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):871–8.
35. Del Pizzo J.J., Chew B.H., Jacobs S.C., Sklar G.N. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: long-term follow-up. *J Urol* 1998;160(3):731–3.
36. Neheman A., Nativ O., Moskovitz B. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2005;96(1):107–9.
37. Fink D., Chetty N., Lehm J.P. et al. Hyperbaric oxygen therapy for delayed radiation injuries in gynecological cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):638–42.
38. Miyazato T., Yusa T., Onaga T. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1998;89(5):552–6.
39. Yoshida T., Kawashima A., Ujike T. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol* 2008;15(7):639–41.
40. Safra T., Gutman G., Fishlev G. et al. Improved quality of life with hyperbaric oxygen therapy in patients with persistent pelvic radiation-induced toxicity. *Clin Oncol* 2008;20(4):284–7.
41. Hendricks D.M. Dose response for hyperbaric oxygen treatment of radiation cystitis. *Undersea Hyperb Med* 2000;21:39–10.
42. Feldmeier J.J., Carl U., Hartmann K., Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med* 2003;30(1):1–18.
43. Chong K.T., Hampson N.B., Bostwick D.G. et al. Hyperbaric oxygen does not accelerate latent in vivo prostate cancer: implications for the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2004;94(9):1275–8.

Внутреннее дренирование верхних мочевыводящих путей при опухолевых обструкциях мочеточников

Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев

*Кафедра урологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии
им. И.И. Мечникова*

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев gulievbg@mail.ru

Проведен анализ внутренних методов дренирования верхних мочевых путей при опухолевых обструкциях мочеточников. Подробно освещены показания и противопоказания к стентированию или эндопротезированию мочеточника, нефровезикальному подкожному шунтированию. Рассмотрены послеоперационные осложнения, способы их профилактики и лечения. Обобщены данные литературы по таким редким способам дренирования верхних мочевых путей, как эндопротезирование мочеточника и нефровезикальное шунтирование.

Ключевые слова: мочеточник, обструкция, стентирование, эндопротезирование, нефровезикальное шунтирование

Internal drainage of the upper urinary tract in ureteral tumor obstructions: a review of literature

B.K. Komayakov, B.G. Guliyev

Department of Urology, I.I. Mechnikov Saint Petersburg State Medical Academy

The paper analyzes procedures for internal drainage of the upper urinary tract in ureteral tumor obstructions. It details indications for and contraindications to ureteral stenting or endoprosthetic replacement, subcutaneous nephrovesical bypass. Postoperative complications and procedures for their prevention and treatment are considered. The data available in the literature on rare drainage procedures for the upper urinary tract, such as ureteral endoprosthetic replacement and nephrovesical bypass, are summarized.

Key words: ureter, obstruction, stenting, endoprosthetic replacement, nephrovesical bypass

Опухоли органов малого таза и брюшной полости являются частой причиной нарушения уродинамики верхних мочевых путей (ВМП) и развития постренальной олигоанурии. Большинство пациентов с этими нарушениями погибают от хронической почечной недостаточности (ХПН) и метаболических изменений, обусловленных обструкцией мочеточников, а не от основного заболевания. Тяжесть их состояния и распространенность опухолевого процесса не всегда позволяют провести радикальные хирургические вмешательства или химиолучевую терапию. При этом единственной возможностью, позволяющей продлить больным жизнь, являются различные методы отведения мочи. Среди них выделяют наружные (уретерокутанеостомия, открытая или пункционная нефростомия) и внутренние (стентирование, эндопротезирование и нефровезикальное шунтирование). Наружные способы дренирования ВМП подразумевают наличие мочевого свища и дренажа, необходимость постоянного ухода за ним, что значительно ухудшает качество жизни онкологических больных. В связи с этим наиболее популярным и перспективным методом является внутреннее отведение мочи.

В настоящее время одним из распространенных способов внутреннего дренирования ВМП служит стентирование мочеточника. По мнению многих авторов, преимущества данного метода заключаются в возможности осуществления длительного пассажа мочи без контакта с внешней средой, быстрой активизации больных и избежании риска развития воспалительных осложнений [1–7]. Дренирование ВМП путем установки постоянного мочеточникового дренажа было предложено P.D. Zimskind и соавт. в 1967 г. [8]. Для этой цели они использовали силиконовую трубку, перфорированную на всем протяжении, которую при цистоскопии устанавливали таким образом, чтобы ее проксимальный конец находился в полостной системе почки, а дистальный — в мочевом пузыре. В 1975 г. R.P. Gibbons и соавт. [9] предложили создать в средней части стента направленные сверху вниз клювовидные выступы, препятствующие миграции дренажа. В 1978 г. R.P. Finney, а в 1979 г. T.W. Hipperlen и соавт. [10] опубликовали сообщения о применении нового стента, механизм удержания которого заключался в изгибе его концов до полукольца без изменения диаметра. Об экспе-

риментальном использовании стентов у больных с опухолевой обструкцией мочеточников впервые сообщалось еще в 70-х годах. Однако клинический интерес представляет работа W.A. Hubner и соавт. [11], которые изучали показатели уродинамики ВМП при стентировании путем создания экспериментальной модели лоханка – мочеточник – мочевой пузырь. Она представляла собой трубку диаметром 17 Шр, в которую устанавливали стенты от 5 до 8 Шр в диаметре и изучали параметры давление – поток при скорости подаваемой жидкости 100 и 400 мл/ч. В эксперименте авторы создавали 3 положения дренажа: 1) нормальное состояние; 2) сдавление его извне из расчета 1,5 кг на каждые 0,5 см; 3) перегиб, имитирующий опухолевую обструкцию. При нормальном положении стента отмечались различия показателей уродинамики в зависимости от его диаметра и скорости подаваемой жидкости до 400 мл/ч. Так, сопротивление потоку жидкости при диаметре 5 Шр было в 5 раз выше, чем при диаметре 8 Шр, а при скорости 400 мл/ч давление увеличивалось только на 0,18 см водного столба. Однако уродинамические характеристики различных дренажей значительно изменялись при их перегибе и имитации экстенсивной компрессии. Результаты эксперимента показали, что стенты большого диаметра при сдавливании снаружи не так уж хорошо обеспечивают дренирование ВМП. В этих случаях важным является не столько размер стентов, сколько жесткость материалов, из которых они сделаны. Так, при применении жестких стентов диаметром 7 Шр из полиуретана показатели уродинамики не изменились, а при использовании силиконового дренажа такого же диаметра увеличивалось сопротивление потоку жидкости. При перегибании силиконовых стентов размером 5 и 6 Шр отмечалась их непроходимость. В связи с этим W.A. Hubner и соавт. [11] предлагали использовать жесткие стенты у больных с ретроперитонеальным фиброзом, опухолью или воспалительными стриктурами мочеточников. В ретроспективном анализе результатов стентирования ВМП при экстенсивных сужениях мочеточников S.G. Docimo и W.C. Dewolf [12] установили, что в течение первого месяца в 45% случаев диагностируется нарушение уродинамики. Авторы утверждали, что у больных с опухолевой обструкцией ВМП, находящихся в тяжелом состоянии, предпочтительнее осуществление первичного дренирования почек путем пункционной нефростомии. J.C. Huppilite и соавт. [13] на основании собственных результатов стентирования, выполненного у 41 онкологического больного с нарушением уродинамики, приводят аналогичные данные. Они также отмечают, что установка мочеточниковых стентов может привести к развитию жизненно опасного сепсиса у этих боль-

ных. O. Yossepowitch и соавт. [7] изучали результаты ретроградного стентирования у 100 мочеточниковых единиц (МЕ), из которых в 69% случаев выявлены обычные сужения (в основном мочекаменная болезнь) и в 31% – опухолевые. При этом обструкция ВМП у онкологических больных была ассоциирована с более высокой степенью гидронефроза и локализована в дистальной части мочеточника (у 26 из 31 пациента диагностированы опухоли органов малого таза и только у 5 – лимфома). Через 3 мес у 88% больных с неопухолевой обструкцией мочеточника стенты удалены, во всех случаях их функция была нормальной. При экстенсивных сужениях ВМП дренажи были извлечены только у 5,8 % пациентов, функционировали они в 56,4% случаев. На основании полученных результатов мультивариантного анализа авторы сообщали о том, что прогностическим фактором успешности стентирования при опухолевых сужениях является степень гидронефроза. По их данным, уродинамика через стент компрометируется, когда его просвет забивается слизью и детритом, а поток мочи вокруг него затрудняется из-за компрессии опухолью и облитерации пространства. Те же авторы показали, что экстенсивные обструкции мочеточников ассоциируются с более высоким процентом нарушения функции дренажа по сравнению с обычными сужениями ВМП. При этом чем сильнее выражена обструкция, тем меньше сроки адекватного функционирования мочеточникового стента. S.Y. Chung и соавт. [1] в течение 15 лет использовали ретроградное стентирование у 157 больных (90 – опухолевые заболевания, 11 – неопухолевые процессы) с экстенсивной обструкцией ВМП. В течение наблюдения у них проводился анализ результатов в зависимости от возраста и пола, симптоматики, степени гидронефроза, локализации зоны сдавления, размеров стентов, числа их смены, уровня креатинина, нарушения функции дренажа, времени до ее развития и установки перкутанной нефростомы. Из 101 пациента 41 (40,6%) и из 138 МЕ 58 (42,0%) имели нарушение функции стента в среднем через 11 (от 0 до 127) мес наблюдения. При этом из 58 МЕ в 25 (43,1%) случаях уже через 6 дней дренаж забился, а 27 (26,7%) из 101 пациента имели в последующем 40 (29,0%) замещений нефростомической трубки. Полученные авторами результаты свидетельствовали о том, что только наличие опухоли, уровень креатинина > 1,30 мг/дл и необходимость проведения системной химиолучевой терапии после установки стента были достоверными показателями прогнозируемого нарушения его функции. Достоверной корреляции между размерами стентов и процентом нарушения их функции многие авторы не наблюдали. Этот факт был хорошо продемонстрирован W.A. Hubner и соавт. [11], которые при

использовании стентов различного диаметра (от 6 до 8 Шр) не выявили какой-либо разницы в показателях давления – поток мочи. S.Y. Chung и соавт. [1] в отличие от O. Yossepowitch и соавт. [7] не обнаружили статистически достоверной прогностической роли степени гидронефроза.

А.Д. Каприн и соавт. [14] приводят результаты лечения 309 больных с урологическими осложнениями, обусловленными наличием опухолевого процесса. Для дренирования ВМП у 254 больных использовали катетер-стент «Oncotec», ригидная центральная часть которого облегчала его установку, а также препятствовала сдавлению опухолью или рубцами. Применение этих стентов, а также специальной антеградной методики их установки позволило избежать от нефростомических дренажей 129 больных. Ранее им выполнялась попытка ретроградной катетеризации ВМП, которая не увенчалась успехом из-за плохой визуализации устья мочеточника и смещения его опухолью. Срок функции стента в среднем составил 10,5 мес, в течение этого периода авторы серьезных осложнений не наблюдали.

Одной из отрицательных сторон стентирования мочеточника является развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР). Некоторые авторы до сих пор задаются вопросом о том, является ли ПМР осложнением. Так, Н.А. Mosli и соавт. [15], проанализировав результаты 30 случаев стентирования, установили, что в покое рефлюкс наблюдался у 63% пациентов и лишь у 21% достигал верхней трети мочеточника. При мочеиспускании активный ПМР был диагностирован в 80% случаев. R. Hofmann и R. Hartung [16] отмечали, что при наличии стента рефлюкс может возникнуть при высоком внутрипузырном давлении. По этой причине мужчины при мочеиспускании в большей степени подвержены развитию ПМР, чем женщины. Тем не менее боковые отверстия, расположенные на протяжении всего стента, создают условия, при которых моча не может миновать его просвета, что снижает давление при рефлюксе. При использовании стентов с наружным потоком также наблюдается низкая частота возникновения ПМР из-за наличия достаточного пространства в мочеточнике вокруг них.

Оригинальным для дренирования ВМП является металлический мочеточниковый стент Resonance, представляющий собой туго сплетенную, но при этом эластичную спираль, внутри которой проходит струна, предотвращающая растяжение дренажа в длину. Внешне Resonance напоминает обычный стент, однако у него нет ни торцевых, ни боковых отверстий, а отток мочи осуществляется как по внешнему контуру, так и по внутреннему просвету. На сегодняшний день опубликовано мало работ о результатах его применения [17, 18]. Практический

интерес представляет мочеточниковый стент серии EX-Stent, имеющий специальный дизайн и усиленный каркас. Его внутренняя часть изготовлена из полиамида, а внешняя – из мягкого полиуретана. Гомогенная наружная оболочка создает для пациента повышенный комфорт и максимально низкую тенденцию к инкрустации.

В настоящее время имеются единичные сообщения о возможности осуществления коррекции сужений или облитераций мочеточника с помощью самоудерживающихся металлических эндопротезов [3, 19–21]. H. Lugmaug и W. Pauet [21] выполнили эндопротезирование 12 пациентам с обструкцией мочеточника метастатически пораженными лимфатическими узлами или самой опухолью. Во всех случаях авторы дополнительно на 1 мес устанавливали обычный стент. За время наблюдения, составившее 27 (3–53) нед, только в 2 случаях наблюдалась инкрустация эндопротеза на небольшом участке, ликвидированная эндоскопическим путем. G. Barbalias и соавт. [19, 22, 23] выполняли эндопротезирование при сужениях мочеточников различного генеза. Вначале они применяли нитиноловые стенты при развитии опухолевых обструкций ВМП [19, 22], а у нескольких больных – при наличии стриктур мочеточниково-кишечного анастомоза [23]. G.F. Daniels и соавт. [24] приводят результаты эндопротезирования у 4 пациентов: 2 – со стриктурой уретероилеального соустья и 2 – с протяженными дефектами мочеточника. В течение наблюдения (9 мес) все протезы оставались проходимыми. Авторы также проводили экспериментальное исследование по эндопротезированию мочеточников у 4 кроликов. Через 4–17 дней после операции животным выполнили экскреторную урографию, показавшую адекватную проходимость ВМП. Расширение мочеточника выше нитинолового стента наблюдалось в течение 24 ч. При гистологическом исследовании в зоне установленного эндопротеза реактивная фиброзная ткань пенетрировала между его проволочными нитками и частично облитерировала просвет. Однако полностью использовать результаты эндопротезирования у кроликов с диаметром мочеточника всего 1 мм применительно к людям не удастся. В связи с этим A.M. Thijssen и соавт. [23] проводили эксперименты на собаках, у которых просвет мочеточника гораздо больше. Гистологические исследования показали, что у собак в зоне установленного эндопротеза через 4 нед и 6 мес наблюдаются идентичные изменения: гиперплазия мышечной стенки, фиброз подслизистой, увеличение клеточного слоя эпителия. При этом их выраженность прямо пропорционально зависела от степени реакции стенки мочеточника на эндопротез.

F.J. Burgos и соавт. [26] использовали нитиноловый стент у 24 больных с экстенсивной обструкцией

ВМП, причиной которой у 11 из них были новообразования, у 13 – неонкологические заболевания. Протяженность стриктуры мочеточника варьировала от 1,5 до 6 см. В 14 случаях стент устанавливали антеградным, в 10 – ретроградным доступами. В первых 8 случаях диаметр эндопротеза составлял 4, а последующих – 8 мм. Дренирование нитиноловыми стентами в течение 18 (3–60 мес) мес было успешным у 86,5% больных. В 2 случаях наблюдалось нарушение проходимости протеза, в связи с чем больным устанавливали обычный стент. Пациенты с онкологическими заболеваниями умерли через 7, 8 и 9 мес после имплантации эндопротеза. P. Palascak и соавт. [27] выполнили антеградное эндопротезирование ВМП 8 пациентам. У 7 из них стриктуры развились в среднем через 20,9 мес после осуществления деривации мочи по Camey I, у 1 – после выполнения операции по методу Wallace. В 7 наблюдениях имела место облитерация, в 3 – сужение мочеточниково-кишечного анастомоза. После проведения перкутанной реканализации стриктуры и баллонной дилатации устанавливали металлический эндопротез. В сроки наблюдения 7–68 (в среднем 22,4) мес у 7 пациентов мочеточниково-кишечный анастомоз был проходимым. У 1 больного была проведена литотрипсия камня, образовавшегося в нижней части эндопротеза через 68 мес после операции. Такие осложнения, как миграция стента, нарушение его проходимости и гематурия, не наблюдались. Одним из последних сообщений, посвященных эндопротезированию мочеточника, является экспериментальная работа E. Liatsikos и соавт. [28], которые провели сравнительный анализ результатов дренирования ВМП обычными нитиноловыми стентами и стентами, покрытыми Paclitaxel-DES, обладающими антипролиферативным действием. Полученные данные показали, что при использовании эндопротезов без покрытия более выражены гиперплазия и воспаление стенки мочеточника, чем когда на них наносится Paclitaxel-DES. Многие авторы подобные изменения считают принципиальным недостатком замещения ВМП металлическим стентом. В русскоязычной литературе опубликовано единственное клиническое наблюдение А.Г. Мартова и соавт. [29], которые применили нитиноловый стент у больной 69 лет с протяженной стриктурой мочеточника, развившейся после эндоскопической резекции его опухоли и последующей лучевой терапии.

При невозможности стентирования или эндопротезирования мочеточника, отказе больного от пункционной нефростомии альтернативным методом дренирования ВМП является подкожное нефровезикальное шунтирование [30–33]. Впервые подобную операцию у 5 пациентов выполнили K. Lingam и соавт. [31], использовавшие модифици-

рованный J-стент. У 3 больных был диагностирован рак толстой кишки, у 1 – саркома матки и у другого – ретроперитонеальный фиброз. В 2 случаях проведено нефровезикальное шунтирование с обеих сторон. Средний срок наблюдения составил около 15 мес, в течение которого 1 больной умер от прогрессирования опухоли толстой кишки, 3 жили с нефровезикальным дренажем, 1 выполнена пункционная нефростомия в связи с обструкцией шунта. В 2001 г. M.E. Jabbour и соавт. [34] установили подкожные шунты диаметром 27 Шр 27 пациентам (35 ME). Авторы сообщали об успешном лечении 81% больных со средним сроком наблюдения 47 мес. Однако у 5 из 27 пациентов при замене нефровезикального шунта возникли определенные сложности, связанные с его большим диаметром.

F. Desgrandchamps и соавт. [35] выполнили обходное подкожное дренирование ВМП у 21 пациента с местно-распространенными опухолями малого таза, прорастающими или сдавливающими мочеточники. Авторы использовали нефровезикальный шунт Detour, состоящий из двух частей: наружной – политетрафлуороэтиленовой, защищающей внутреннюю, силиконовую, от окружающих тканей и инкапсуляции. По их мнению, широкий внутренний диаметр данного дренажа снижает риск развития его инкрустации и обструкции. Авторы критически относятся к использованию модифицированных нефровезикальных J-стентов, объясняя это высоким процентом их обструкции солями и потенциального риска ангиляции между созданными поясничным и подкожным каналами. В связи с вышесказанным 13 пациентам были установлены 19 пиеловезикальных шунтов с функционирующим мочевым пузырем после безуспешного дренирования ВМП обычными стентами. Ретроградная цистография, проведенная у больных через 10 дней, свидетельствовала о наличии у всех обследованных везикоренального рефлюкса без каких-либо клинических симптомов. У 8 больных, у которых состояние нижних мочевых путей исключало использование мочевого пузыря, были установлены 13 передних кожных нефростом. В 1 случае шунты имплантировались в стому по Бриккеру. Далее 14 пациентам проводилась адьювантная химио- или лучевая терапия, а 2 выполнялась колостомия. Средний срок наблюдения при осуществлении пиеловезикального шунтирования составил 7,2 (от 3 до 16) мес, при передней кожной нефростомии – всего 3 (1–5) мес. Из отдаленных осложнений в 1-й группе у 1 пациента имела место длительно незаживающая рана в поясничной области, у 1 возникли проблемы с функцией шунта. Во 2-й группе в 1 случае была обнаружена обструкция интравезикальной части нефровезикального стента. В обоих случаях шунты удалены и установлен нефростоми-

ческий дренаж. Улучшение качества жизни отмечали пациенты после выполнения им обоих способов дренирования. Однако нефровезикальное шунтирование в отличие от передних кожных нефростом исключало необходимость другой формы наружного отведения мочи и гарантировало естественное мочеиспускание.

J. Schmidbauer и соавт. [36] установили 31 нефровезикальный шунт у 28 пациентов с онкологическими заболеваниями. Рак толстой кишки был выявлен у 7, предстательной железы — у 6, яичника — у 5, молочной железы — у 4, шейки матки — у 3 больных. У остальных 3, соответственно, диагностирован переходно-клеточный рак мочеточника, желудка и поджелудочной железы. Одна из этих пациенток имела одновременно рак шейки матки и толстой кишки, у 3 больных была единственная, а у 6 — нефункционирующая контралатеральная почка. Первым 6 пациентам операцию проводили в 2 этапа. На I этапе в связи с развитием у больных ХПН им выполняли перкутанную нефростомию, затем устанавливали пиеловезикальный шунт из полиуретана диаметром 12 Шр. Во время цистограммы за счет ПМР можно было определить их нормальную проходимость. Из-за рефлюкса только у 2 (7,1%) пациентов наблюдалась рецидивирующая инфекция мочевых путей. После осуществления нефровезикального шунтирования у 27 (87,1%) МЕ полностью нормализовалась уродинамика ВМП, у 4 (12,9%) полостная система почки уменьшилась в размерах. Средние показатели качества жизни до операции составили $3,4 \pm 1,4$ (0–6), а после нее — $7,6 \pm 1$ (5–9). У 5 (17,9%) больных нефровезикальные шунты пришлось поменять в среднем через 10,2 мес из-за инкрустации и окклюзии.

S.N. Lloyd и соавт. [37] использовали Detoure-смент у 8 больных. Причиной развития обструкции

ВМП у 3 из них были онкологические заболевания. В 2 случаях протяженная стриктура развилась после протезирования брюшного отдела аорты, а в 1 — вследствие повреждения мочеточника во время резекции почки. Другому пациенту с ретроперитонеальным фиброзом ранее был установлен нитиновый эндопротез. У последнего больного на ВМП безуспешно проводились открытые и эндоскопические вмешательства и даже была выполнена кишечная пластика мочеточника. Первые 2 онкологических пациента умерли через 6 и 24 мес от прогрессирования опухоли. У 5-го больного после протезирования брюшного отдела аорты, кроме стриктуры левого мочеточника, был выявлен его рак и опухоль предстательной железы. Он умер спустя 12 мес от прогрессирования опухолевого процесса. Остальные пациенты на момент публикации были живы. Как утверждают S.N. Lloyd и соавт. [37], нефровезикальное шунтирование показано тем пациентам, которым требуется относительно длительное дренирование ВМП. Данный метод отведения мочи может применяться как при рубцовых, так при опухолевых обструкциях мочеточников. При этом возможны 2 типа подкожного дренирования ВМП: временный и постоянный. При первом варианте используются нефровезикальные шунты диаметром 8 Шр и длиной 65 см, представляющие собой обычные мочеточниковые стенты без наличия отверстий на их протяжении. Однако они более подвержены инкрустации и обструкции просвета, поэтому требуют периодической замены каждые 6–12 мес. В связи с этим для обеспечения нефровезикального дренирования ВМП в течение длительного периода необходимо использовать подкожные шунты широкого диаметра (27 Шр), отрицательными сторонами которых являются технические сложности при их замене и высокая стоимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chung S.Y., Stein R.J., Landsittel D. et al. 15-year experience with the management of extrinsic ureteral obstruction with indwelling ureteral stents. *J Urol* 2004; 172(1):592–5.
2. Fromer D.L., Shabsigh A., Benson M.C., Gupta M. Simultaneous multiple double pigtail stents for malignant ureteral obstruction. *Urology* 2002;59:594.
3. Ganatra A.M., Loughlin K.R. The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents. *J Urol* 2005;174(6):2125.
4. Jeong I.G., Hank S., Joung J.Y. et al. The outcome with ureteric stents for managing non-urological malignant uretric obstruction. *BJU Int* 2007;100(6):1288–91.
5. Kouba E., Wallen E.M., Pruthi R.S. Management of ureteral obstruction due to advanced malignancy: optimizing therapeutic and palliative outcomes. *J Urol* 2008;180(2):444–50.
6. Rosevear H.M., Kim S.P., Wenzler D.L. et al. Retrograde ureteral stents for extrinsic ureteral obstruction: nine year's experience at University of Michigan. *Urology* 2007;70(5):846–59.
7. Yossepowitch O., Lifshitz D.A., Dekel Y. et al. Predicting the success of retrograde stenting for malignant ureteral obstruction. *J Urol* 2001;166:1746–9.
8. Zimskind P.D., Fetter T.R., Wilkerson J.L. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol* 1967;97(5):840–4.
9. Gibbons R.P., Correa R.L., Cummings K.B., Mazon J.T. Experience with indwelling ureteral stent catheters. *Ibid* 1976;115:22–6.
10. Hepperlen T.W., Mardis H.K., Kammandel H. The pigtail ureteral stent in the cancer patient. *J Urol* 1979;148:17–8.
11. Hubner W.A., Plaas E.G., Stoller M.L. The double-J ureteral stent: in vivo and in vitro flow studies. *J Urol* 1992;148:278.
12. Docimo S.G., Dewolf W.C. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: experience at two institutions. *J Urol* 1989;142:277.
13. Hyppolite J.C., Daniels I.D.,

- Friedman E.A. Obstructive uropathy in gynecologic malignancy. Detrimental effect of intraureteral stent placement and value of percutaneous nephrostomy. *ASAIO J* 1995;41:318.
14. Каприн А.Д., Клименко А.А., Иваненко К.В. Внутреннее дренирование верхних мочевых путей катетером «стент» у онкогинекологических больных с постлучевыми стриктурами мочеточников, страдающих мочекаменной болезнью. В сб.: Материалы пленума правления Российского общества урологов. Екатеринбург, 2006. с. 210–1.
15. Mosli H.A., Hasan M.A., Mohammed F.A. et al. Vesicoureteral reflux in patients with double pigtail stents. *J Urol* 1991;146:966–9.
16. Hofmann R., Hartung R. Ureteral stent materials and new forms. *World J Urol* 1989;7(3):154–7.
17. Григорьев Н.А., Рапопорт Л.М., Винаров А.З. и др. Первые результаты применения металлического мочеточничкового стента Resonance. В сб.: Материалы XI съезда урологов России. М., 2007. с. 422–3.
18. Fiori C., Piana P., Squintonel L., Sadigh O. et al. Metallic stents in ureteral obstruction: our experience. *Eur Urol Suppl* 2007;6(2):269.
19. Barbaliás G., Liatsikos E.N., Kalogeropoulou C., Karnabatidis D., Siablis D. Metallic stents in gynecologic cancer: an approach to treat extrinsic ureteral obstruction. *Eur Urol* 2000;38:35.
20. Lopez-Martinez R.A., Singireddy S., Lang E.K. The use of metallic stents to bypass ureteral strictures secondary to metastatic prostate cancer: experience with 8 patients. *J Urol* 1997;158(1):50.
21. Lugmayr H., Pauer W. Self-expanding metal stents for palliative treatment of malignant ureteral obstruction. *Am J Roentgenol* 1992;159:1091.
22. Barbaliás G.A., Siablis D., Liatsikos E.N. et al. Metal stents: a new treatment of malignant ureteral obstruction. *J Urol* 1997;158(1):54.
23. Barbaliás G.A., Liatsikos E.N., Karnabatidis D. et al. Ureteroileal anastomotic strictures: an innovative approach with metallic stents. *J Urol* 1998;160:1270.
24. Daniels G.F., Dake M.D., Wexler L. et al. Use of metal stents for treatment of benign ureteral and ureteroenteric strictures. *Radiology Society of North America Meeting. Abstracts. Chicago, 1992.*
25. Thijssen A.M., Millward S.F., Mai K.T. Ureteral response to the placement of metallic stents: an animal model. *J Urol* 1994;151:268–70.
26. Burgos F.J., Linares A., Gomez V. et al. Efficacy of self-expanding metallic stents for treatment of ureteral obstruction. *Eur Urol Suppl* 2001;39(suppl. 5):86.
27. Palascak P., Bouchareb M., Zachoval R. et al. Treatment of ureteroenteric anastomotic strictures with permanent ureteral Wallstents after Camey and Wallace urinary diversion: long-term follow-up. *Eur Urol* 2001;39(suppl 5):86.
28. Liatsikos E., Karnabatidis D., Kagadis G.C. et al. Application of Paclitaxel – Eluting metal mesh stents within the pig ureter: an experimental study. *Eur Urol* 2007;51:217–23.
29. Мартов А.Г., Ермаков Д.В., Ларионов И.Н., Голубев М.Ю. Комбинированное лечение папиллярных опухолей лоханки и мочеточника единственной почки в сочетании с эндопротезированием мочеточника. *Урология* 2005;5:62–4.
30. Jurczok A., Loertzer H., Wagner S., Fornara P. Subcutaneous nephrovesical and nephrocutaneous bypass: palliative approach to ureteral obstruction caused by pelvic malignancy. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:144–8.
31. Lingam K., Paterson P.J., Lingam M.K. et al. Subcutaneous urinary diversion: an alternative to percutaneous nephrostomy. *J Urol* 1994;152(1): 70–2.
32. Loertzer H., Jurczok A., Wagner S., Fornara P. Der kunstliche pyeolbesikale und pyelokutane bypass. *Urologe [A]* 2003;42:1053–9.
33. Nissenkorn I., Gdor Y. Nephrovesical subcutaneous stent: an alternative to permanent nephrostomy. *J Urol* 2000;163:528–30.
34. Jabbour M.E., Degrachamps F., Angelescu E. et al. Percutaneous implantation of subcutaneous prosthetic ureter: long-term outcome. *J Endourol* 2001;15:611–4.
35. Desgrandchamps F., Leroux S., Ravery V. et al. Subcutaneous pyelovesical bypass as replacement for standard percutaneous nephrostomy for palliative urinary diversion: prospective evaluation of patient's quality of life. *J Endourol* 2007;21(2):173–6.
36. Schmidbauer J., Kratzir Ch., Klingler H.Ch. et al. Nephrovesical subcutaneous ureteric bypass: long-term results in patients with advanced metastatic disease – improvement of renal function and quality of life. *Eur Urol* 2006;50(11):1073–8.
37. Lloyd S.N., Tiruronda P., Biyani C.S. et al. The detour extra-anatomic stent – a permanent solution for benign and malignant ureteric obstruction? *Eur Urol* 2007;52:193–8.

Современные методы лечения уротелиального рака верхних мочевых путей

С.В. Афонин, М.И. Волкова, В.Б. Матвеев
ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Сергей Валентинович Афонин asv2931@yandex.ru

Выполнение нефроуретерэктомии по праву считается золотым стандартом лечения больных уротелиальным раком верхних мочевых путей. Тем не менее в настоящее время отмечается интенсивная разработка и внедрение в клиническую практику различных вариантов хирургического лечения, а также изучается возможность применения адъювантной и неoadъювантной химиотерапии. Обзор суммирует данные о различных методах лечения, его эффективности, отдаленных результатах и прогнозе.

Ключевые слова: *переходно-клеточный рак, верхние мочевыводящие пути, нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря*

Current treatments for urothelial cancer of the upper urinary tract

*S.V. Afonin, M.I. Volkova, V.B. Matveev
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

TNephroureterectomy is by right considered to be the gold standard for treatment in patients with urothelial cancer of the upper urinary tract. Nevertheless, various surgical treatments are now being intensively developed and introduced into clinical practice and a possibility of using adjuvant and neoadjuvant chemotherapy is also being studied. The review summarizes data on various methods of treatment, its efficiency, long-term results and prognosis.

Key words: *transitional cell carcinoma, upper urinary tract, nephroureterectomy with urinary bladder resection*

Хирургическое лечение

Золотым стандартом лечения опухолей верхних мочевыводящих путей (ВМП) является нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря (МП) с устьем мочеточника. Удаление почки с пораженной стороны относительно безопасно, так как двусторонние уротелиальные опухоли встречаются крайне редко [1, 2]. Необходимость удаления всего мочеточника вместе с устьем обоснована тем, что переходно-клеточный рак ВМП (РВМП) имеет склонность к мультифокальному росту, часто рецидивирует и способен распространяться по уротелию в каудальном направлении. Выполнение нефрэктомии без уретерэктомии ассоциировано с высоким риском развития рецидивов в культе мочеточника (20–84% случаев) [1, 3–5].

В настоящее время большинство авторов рекомендуют выполнять нефроуретерэктомию с резекцией МП при инвазивных, низкодифференцированных, крупных и множественных опухолях лоханки и проксимального отдела мочеточника у пациентов с сохраненной функцией контралатеральной почки.

Нефроуретерэктомия с резекцией МП включает удаление почки с окружающей клетчаткой, фас-

цией Героты, мочеточником и участком стенки МП с устьем мочеточника ≤ 1 см в диаметре. Описано выполнение данной операции с применением люмботомического, подреберного доступов, срединной лапаротомии, а также двумя доступами (подреберный и срединный разрез по Гибсону). Регионарная лимфодиссекция при опухолях лоханки и верхней половины мочеточника подразумевает удаление парааортальных и паракавальных лимфатических узлов (ЛУ), при поражении нижней половины мочеточника – тазовых ЛУ.

Альтернативой открытому хирургическому вмешательству может служить лапароскопическая нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря. Данная операция впервые описана R.V. Clayman и соавт. [6].

Лапароскопическая нефроуретерэктомия состоит из 3 самостоятельных этапов: радикальной нефрэктомии, мобилизации дистального отдела мочеточника и стенки МП и удаления тканей. При осуществлении I этапа лапароскопических вмешательств используются трансперитонеальный, ретроперитонеальный доступы, а также методика с ручным пособием. Техника выполнения операции не отличается от открытой. Для II этапа описано не-

сколько альтернативных методик, единого мнения о предпочтительной хирургической технике нет. Удаление тканей — крайне важный этап с точки зрения онкологической безопасности.

Нефрэктомия с ручным ассистированием впервые была разработана S.Y. Nakada и соавт. [7] и затем внедрена в технику выполнения нефроуретерэктомии F.X. Keeley и соавт. [8]. Описаны различные способы для установки ручного порта, в том числе боковой, срединный надпупочный, подпупочный и подвздошный [9–11]. Этапы операции аналогичны таковым при стандартной лапароскопической нефроуретерэктомии [12].

Современная ретроперитонеоскопия началась с разработки D.D. Gaug ретроперитонеального дилатационного баллона [13] и описания проведения первой забрюшинной нефрэктомии [14]. Ретроперитонеоскопическая нефроуретерэктомия в современном виде впервые была выполнена для удаления доброкачественного образования [15], а в дальнейшем — злокачественной опухоли [16]. Ретроперитонеальная методика осуществления нефроуретерэктомии с ручным ассистированием была разработана таким образом, чтобы ручной порт проводился изначально в вертикальном направлении между прямыми мышцами [17]. Выполняется ручная диссекция ретроперитонеального пространства с последующим созданием ретроперитонеума. Далее методика осуществления операции принципиально не отличается от таковой при стандартной лапароскопической нефроуретерэктомии.

Некоторые авторы предлагают выполнять диссекцию уретерovesикального соединения и его пересечение с помощью эндо-GIA сшивающего аппарата без проведения ручного ассистирования или дополнительной цистоскопии [18].

Применение эндо-GIA-титановых скоб в МП способствует формированию на них солевых наложений. Эти данные были получены при проведении подобных операций на животных (свиньях) [19]. Тем не менее случаев формирования камней у людей при длительном наблюдении не зарегистрировано [20, 21].

Трансуретральная резекция (ТУР) устья мочеточника петлевым электродом до выполнения нефроуретерэктомии (так называемая методика выдергивания) впервые была описана Н.Р. McDonald и соавт. в 1952 г. [22]. A.W. Chiu и соавт. [23] использовали этот метод при осуществлении лапароскопической нефроуретерэктомии. J.J. Rassweiler и соавт. [24] описали проведение трансуретральной эксцизии устья с использованием «горячего» ножа. Целью резекции устья является максимально полное отделение («выдергивание») мочеточника от МП перед выполнением диссекции. Другие авторы описывают

методы пересечения мочеточника с дистальной инвагинацией и экстракцией с помощью применения трансуретральной методики [25].

Открытая методика подразумевает мобилизацию и удаление дистального отдела мочеточника и уретерovesикального соединения до [16] или после [26] осуществления лапароскопического этапа операции. Данная методика хорошо описана в урологических пособиях [27] и проводится через небольшой срединный разрез по Пфанненштилю.

I.S. Gill и соавт. [28] разработали методику осуществления трансвезикального доступа к интрамуральному отделу мочеточника с помощью 2 игольных портов (2 мм), помещенных непосредственно в МП, и трансуретрального резектоскопа, который с помощью ножа Коллинза позволяет иссечь устье мочеточника. Дистальный отдел мочеточника закрывается изнутри на 2 мм. Данный этап обычно выполняется в сочетании с последующим проведением ретроперитонеальной нефроуретерэктомии. Модификация этого метода была осуществлена тремя авторами. M.D. Stifelman и соавт. [11] применяли 1 чреспузырный троакар и резектоскоп. С.М. Gonzales и соавт. [29] использовали чреспузырный нефроскоп для обозначения границ мочеточникового устья после проведения лапароскопической части операции. Трансуретральная операция с окклюзией мочеточника ими не выполнялась. С. Wong и R.J. Leveillee [30] описали осуществление трансуретральной эксцизии устья мочеточника после нефрэктомии, в основе которой лежит метод «выдергивания». Отличие заключается лишь в том, что авторская методика выполняется после нефрэктомии перед удалением тканей.

В первых сообщениях о применении лапароскопической нефроуретерэктомии при переходноклеточном РВМП приводятся данные о помещении удаляемых тканей в герметичный мешок и дальнейшем удалении их по частям, при этом удаление происходит с помощью электрического измельчителя тканей или ручным способом [6, 24]. От метода измельчения вскоре отказались, поскольку были получены данные о повышении риска возникновения опухолевой диссеминации при использовании морцелляции. Наряду с разрезом по Пфанненштилю возможны и другие доступы, через которые производится извлечение тканей: срединный, субкостальный, Гибсона и боковой [16, 29–31].

Несколькими исследователями проведено сравнение непосредственных результатов выполнения лапароскопической и открытой нефроуретерэктомии. Кровопотеря при использовании лапароскопического доступа оказалась меньше, чем при осуществлении открытых операций во всех исследованиях, кроме одного. Продолжительность вмеша-

тельств была одинаковой в обеих группах. В небольшом числе работ длительность лапароскопических операций оказалась больше, а в 1 серии наблюдений — меньше, чем при применении открытого доступа. Показатели выздоровления после операции оказались лучше после выполнения лапароскопического вмешательства. Частота развития осложнений в группах одинакова. Риск перехода к открытой операции во время лапароскопической нефроуретерэктомии крайне незначительный [16, 17, 32–39].

Опубликованы исследования, сравнивающие стандартные лапароскопические пособия и лапароскопические операции с ручной ассистенцией. Достоверных различий между группами не выявлено. В одном исследовании отмечена тенденция к увеличению длительности операции и укорочению периода реконвалесценции при выполнении стандартных лапароскопических операций по сравнению с вмешательствами с ручным пособием [40]. А.А. Океке и соавт. [41] отметили увеличение числа осложнений при проведении вмешательства с ручной ассистенцией и отказались от использования данного метода.

J.D. Raman и соавт. [42] сообщили о собственном опыте проведения лапароскопической нефроуретерэктомии с ручной ассистенцией ($n=38$), сравнив полученные результаты с современной серией открытых нефроуретерэктомий ($n=52$). Средняя длительность операции составила 243 и 244 мин, кровопотеря — 478 и 191 мл соответственно. Интраоперационных осложнений не зарегистрировано. Частота развития послеоперационных осложнений после выполнения лапароскопических операций равна 11%, открытых — 4%. Средний период госпитализации составил 7,1 и 4,6 дня соответственно. Рецидивы заболевания зарегистрированы в 50% случаев после открытых (медиана наблюдения 51 мес) и в 40% — после лапароскопических (медиана наблюдения 31,7 мес) вмешательств. На основании полученных данных установлено, что лапароскопическая нефроуретерэктомия является эффективным методом лечения опухолей ВМП.

В мультицентровом исследовании 1- и 2-летняя выживаемость 116 пациентов, подвергнутых лапароскопической нефроуретерэктомии, составила 92 и 83% соответственно [43].

Лапароскопическая и открытая нефроуретерэктомия обеспечивают получение сравнимых отдаленных результатов. Одно- и 5-летняя выживаемость больных опухолями ВМП, подвергнутых лапароскопическим ($n=65$) и традиционным операциям ($n=44$), составляет 94, 91 и 95 и 83% соответственно [32–34, 39].

В последние годы отмечается тенденция к увеличению доли органосохраняющих операций, выполняющихся у больных опухолями ВМП. Сохранение

почки может быть рекомендовано пациентам с небольшими высококодифференцированными поверхностными опухолями, а также больным с двусторонним поражением, единственной почкой и высоким риском развития терминальной почечной недостаточности после нефроуретерэктомии.

В связи с тем что краниальное распространение уротелиального рака практически не встречается, при опухолях мочеточника возможно применение органосохраняющего хирургического лечения — резекции мочеточника. Правомерность такого подхода подтверждается данными I. Mazeman и соавт. [5], в исследовании которого частота возникновения локорегионарных рецидивов была одинаковой после осуществления нефроуретерэктомии и резекции мочеточника. Резекция мочеточника в настоящее время рекомендуется больным с инвазивными, протяженными или умеренно и низкокодифференцированными опухолями средней и нижней трети мочеточника.

Альтернативой открытым операциям при опухолях ВМП являются эндоскопические вмешательства. Уретероскопическая операция считается методом выбора при небольших высококодифференцированных поверхностных опухолях всех отделов ВМП. Объем операции может заключаться в проведении ТУР, коагуляции, аблации и лазерной вапоризации опухоли.

Для вапоризации поверхностных высококодифференцированных опухолей ВМП применяют ниодимовый и гольдмиевый лазеры. Ниодимовый лазер (Nd:YAG) обладает глубиной проникновения 5–6 мм и используется для аблации глубоко расположенных тканей. Рекомендуется режим 20 Вт/с. Более интенсивные режимы (35 Вт/с) ассоциированы с высоким риском развития некроза мочеточника [44]. Для профилактики ожогов необходимо избегать прямого контакта лазерного пучка с тканью. Полное восстановление слизистой оболочки происходит через 3 нед [45]. Гольдмиевый лазер (Ho:YAG) проникает в ткани на глубину 0,5 мм и требует точного наведения на участок, подлежащий аблации. Ho:YAG применяется для поверхностной аблации образований тонкой стенки мочеточника и обеспечивает хороший гемостаз [46]. Самый распространенный режим для Ho:YAG-лазера — 0,6–1 Дж с частотой 8–10 Гц.

Наиболее часто встречающимся осложнением при выполнении уретеропиелоскопических операций является перфорация мочеточника (0–10,2% случаев) [47–49]. В абсолютном большинстве случаев лечение заключается во внутреннем (стент) или наружном (нефростоме) дренировании мочевых путей. Теоретически перфорация мочеточника может быть ассоциирована с риском возникновения экстрауретральной диссеминации опухоли. Это

предположение впервые было сделано Н. Zincke и соавт. [50], которые сообщили о 2 случаях развития местных рецидивов после осуществления нефроуретерэктомии с интраоперационной пиелоскопией. D.J. Lim и соавт. [51] наблюдали подслизистую лимфогенную инвазию переходно-клеточного рака, обнаруженную в удаленной после уретеропиелоскопии почке. Однако большинство авторов отрицают факт повышения риска внеполостного распространения опухоли после проведения эндоскопических манипуляций и перфорации мочеточника [47–49, 52, 53].

Частота возникновения стриктур после выполнения уретеропиелоскопических вмешательств при опухолях ВМП составляет 4,9–13,6% [47–49]. Казуистическим осложнением эндоскопического вмешательства является разрыв лоханки. P.A. Andrews и соавт. [54] опубликовали клиническое наблюдение развития этого осложнения, вызванного продолжительной коагуляцией и последующей гидрогенизацией.

Альтернативой нефроуретерэктомии при опухолях почечной лоханки и проксимального отдела мочеточника могут служить перкутанные нефроскопические хирургические вмешательства. При перкутанном доступе используют эндоскопы значительного диаметра, что дает возможность улучшить визуализацию. Это позволяет удалять опухоли большего размера, а также выполнять более глубокую резекцию, чем при уретеропиелоскопии.

Недостатком метода является риск возникновения опухолевого обсеменения нефроскопического хода и развития рецидива. Описано несколько случаев появления имплантационных метастазов низкодифференцированных опухолей после проведения перкутанной нефроскопии и нефроскопических вмешательств [55, 56]. Однако большинство авторов подобными наблюдениями не располагают [47, 49, 57–68].

Осложнения нефроскопических операций аналогичны таковым при чрескожном лечении мочекаменной болезни: инфекционные осложнения, кровотечение, гемоторакс, электролитные нарушения, повреждение смежных органов и перфорация. Мы не обнаружили описания ни одного случая внепростетного метастазирования. В отличие от уретеропиелоскопического метода нефроскопия крайне редко приводит к развитию стриктуры мочеточника [47, 49, 64, 65].

S.J. Sowter и соавт. [69] оценили результаты эндоскопического лечения 40 пациентов с опухолями ВМП. Электрокоагуляции опухоли подверглись 15 (36,6%), Nd:YAG или лазерной вапоризации Ho:YAG – 11 (26,8%), использованию комбинации методов – 15 (36,6%) пациентов. Рецидивы развились у 74,3%

больных. Сохранить почку удалось в 70,7% случаев. Отдаленная выживаемость в группе составила 80%. Авторы пришли к заключению, что консервативное лечение следует использовать только при облигатных показаниях к сохранению почки.

F.X. Keeley и соавт. [48] использовали лазерную вапоризацию опухолей ВИП у 41 больного. При медиане наблюдения 35,1 мес рецидивы зарегистрированы в 8 (19,5%) случаях.

Клиника Mayo опубликовала результаты эндоскопического хирургического лечения солитарных высокодифференцированных опухолей ВМП < 2 см в диаметре у 21 больного с нормальной второй почкой. При медиане наблюдения 6,1 года в 33% случаев зарегистрированы рецидивы, потребовавшие выполнения нефроуретерэктомии в 19% наблюдений. От прогрессирования умер только 1 больной. Авторы полагают, что эндоскопические операции служат достойной альтернативой открытым вмешательствам [70].

Риск рецидивирования зависит от степени дифференцировки опухоли. Так, при новообразованиях G1–2 частота развития рецидивов составляет 16 (5–33) и 22 (6–66)% соответственно [64, 65, 68, 71, 72]. По данным T. Terakawa и соавт. [73], факторами неблагоприятного прогноза возникновения рецидива РВМП также является степень анаплазии и мультифокальность роста опухоли.

Консервативное лечение

Как минимум у 1/3 больных, которым проводилось эндоскопическое лечение, развивается локальный рецидив. С целью снижения риска послеоперационного рецидивирования предложено назначение адьювантной местной химио- (ХТ) и иммуно- (ИТ) терапии. Несмотря на спорные результаты, полученные в ходе проведения нерандомизированных исследований, большинство авторов применяют для внутриволостного введения вакцину БЦЖ или митомицин С. Наиболее распространенным методом введения препарата является инстилляцией через нефростому. Кроме того, используют внутриволостные инстилляций у больных с пузырно-лоханочным рефлюксом, а также у пациентов, которым установлен постоянный уретеральный стент или рефлюксная система. Описаны интрауретеральные инстилляций, осуществляемые через J-образный уретеральный катетер, установленный над лобком [64].

Адьювантная внутриволостная терапия митомицином С (ретроградные инстилляций после эндоскопической резекции) ассоциирована с риском локального рецидивирования, достигающим 54% при медиане наблюдения 30 мес [74]. При использовании адриамицина данный показатель составляет 50% при сроках наблюдения 4–53 мес [75].

E. Orihuela и A.D. Smith [60] выявили снижение

частоты развития местных рецидивов уротелиальных опухолей ВМП у больных, получавших местную адьювантную ИТ вакциной БЦЖ, с 80 до 16,6%. Однако снижение частоты возникновения рецидивов не привело к увеличению выживаемости.

Большинство авторов сообщают об относительной безопасности и хорошей переносимости адьювантной внутриполостной терапии. Ее наиболее грозным осложнением является бактериальный сепсис, развивающийся после инстилляций вакцины БЦЖ. Поддержание низкого внутрипочечного давления во время процедуры и регистрация всех случаев обструкции или экстрavasации до проведения инстилляций помогает предотвратить появление серьезных осложнений.

Для оценки отдаленных результатов и выявления оптимальных режимов адьювантной терапии при поверхностных уротелиальных опухолях необходимо проведение рандомизированных исследований.

Эффективность неoadьювантной и адьювантной ХТ при опухолях лоханки и мочеточника не доказана. Выполнялись попытки проведения адьювантной ХТ, основанной на цисплатине, или химиолучевой терапии больным местно-распространенными опухолями ВМП группы высокого риска (Т3–Т4, N⁺). В ретроспективное исследование S. Lee и соавт. [76] вошли 27 больных РВМП рТ3N0M0, подвергнутых радикальной нефруретерэктомии с регионарной лимфаденэктомией, получавших (n=16) или не получавших (n=11) адьювантную ХТ. При медиане наблюдения 40 мес рецидивы зарегистрированы у 5 (31%) из 16 пациентов 1-й группы и 4 (36%) из 11 – 2-й группы. Различий выживаемости в зависимости от проведения адьювантной ХТ не выявлено.

Исследований, посвященных изучению роли неoadьювантной ХТ у данной группы больных, не проводилось. При раке мочевого пузыря неoadьювантная комбинированная ХТ, основанная на цисплатине, ассоциирована с достоверным, но край-

не незначительным увеличением 5-летней выживаемости (5% случаев) [78]. В связи с этим в настоящее время попытка проведения неoadьювантной химиотерапии возможна в случаях наличия массивных опухолей ВМП, вероятность радикального удаления которых низка.

До недавнего времени стандартным методом лечения неоперабельных местно-распространенных и диссеминированных опухолей ВМП являлась ХТ в режиме MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин), способствующая умеренному увеличению выживаемости в сочетании с высокой токсичностью. Комбинация GC (гемзар, цисплатин) обеспечивает частоту объективных ответов, время до прогрессирования и выживаемость, аналогичные MVAC, но при меньшей токсичности. В связи с этим GC в настоящее время является стандартом ХТ 1-й линии при распространенных уротелиальных опухолях ВМП. Проводятся исследования, направленные на выявление роли сорафениба (таргетный агент, мультикиназный ингибитор) в лечении данной категории больных.

Удаление первичной опухоли при наличии метастазов не улучшает показателей выживаемости больных переходно-клеточным РВМП. Снижение доз химиопрепаратов после выполнения паллиативной нефруретерэктомии при диссеминированном процессе ухудшает прогноз заболевания [77].

Таким образом, необходимо констатировать тот факт, что в настоящее время не существует данных, позволяющих однозначно формулировать показания к проведению лапароскопической нефруретерэктомии и органосохраняющего эндоскопического лечения. Исследований, направленных на изучение роли неoadьювантной и адьювантной местной и системной терапии, практически не проводилось. Это обусловлено тем, что опухоли ВМП представляют редкую группу новообразований, информация о которой ограничивается описанием клинических случаев и небольшими сериями наблюдений.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Charbit L., Gendreau M.C., Mee S. et al. Tumors of the upper urinary tract: 10 years experience. *J Urol* 1991;146:1243–6.
- Shinka T., Uekado Y., Aoshi H. et al. Occurrence of uroepithelial tumors of the upper urinary tract after the initial diagnosis of bladder cancer. *J Urol* 1988;140:745–8.
- Zincke H., Neves R.J. Feasibility of conservative surgery for transitional cell cancer of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am* 1984;11:717–24.
- Abercrombie G.F., Eardley I., Payne S.R. et al. Modified nephroureterectomy: long-term follow-up with particular reference to subsequent bladder tumors. *Br J Urol* 1988;61:198–200.
- Mazeman I. Tumors of the upper urinary tract, calyces, renal pelvis and ureter. *Eur Urol* 1976; 2:120–6.
- Clayman R.V., Kavoussi L.R., Figenshau R.S. et al. Laparoscopic nephroureterectomy: initial clinical case report. *J Laparoendosc Surg* 1991;1:343–9.
- Nakada S.Y., Moon T.D., Gist M. et al. Use of the pneumo sleeve as an adjunct in laparoscopic nephrectomy. *Urology* 1996; 49:612–3.
- Keeley F.X., Tolley D.A. Jr. Laparoscopic nephroureterectomy: making management of upper-tract transitional-cell carcinoma entirely minimally invasive. *J Endourol* 1998; 12:139–41.
- Nakada S.Y. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy. *J Endourol* 1999; 13:9–15.
- Keeley F.X., Sharma N.K., Tolley D.A. Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy. *BJU Int* 1999; 83:504–5.

11. Stifelman M.D., Sosa R.E., Andrade A. et al. Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy for the treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2000;56:741–7.
12. Munver R., Del Pizzo J.J., Sosa R.E. Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary-tract transitional-cell carcinoma. *J Endourol* 2004;18:351–8.
13. Gaur D.D. Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of new device. *J Urol* 1992;148:1137–9.
14. Gaur D.D., Agarwal D.K., Purohit K.C. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol* 1993;149:103–5.
15. Henkel T.O., Rassweiler J., Alken P. Ureteral laparoscopic surgery. *Ann Urol (Paris)* 1995;29:61–72.
16. Doublet J.D., Barreto H.S., Degremont A.C. et al. Retroperitoneal nephrectomy: comparison of laparoscopy with open surgery. *World J Surg* 1996;20:713–6.
17. Kawauchi A., Fujito A., Ukimura O. et al. Hand assisted retroperitoneoscopic nephroureterectomy: comparison with the open procedure. *J Urol* 2003;169:890–4.
18. Yoshino Y., Ono Y., Hattori R. et al. Retroperitoneoscopic nephroureterectomy for transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: Nagoya experience. *Urology* 2003;61:533–8.
19. Kerbl K., Chandhoke P., McDougall E. et al. Laparoscopic stapled bladder closure: laboratory and clinical experience. *J Urol* 1993;149:1437–40.
20. Shalhav A.L., Portis A.J., McDougall E.M. et al. Laparoscopic nephroureterectomy. A new standard for the surgical management of upper tract transitional cell cancer. *Urol Clin North Am* 2000;27:761–73.
21. Baughman S.M., Sexton W., Bishoff J.T. Multiple intravesical linear staples identified during surveillance cystoscopy after laparoscopic nephroureterectomy. *Urology* 2003;62:351.
22. McDonald H.P., Upchurch W.E., Sturdevant C.E. et al. Nephroureterectomy: a new technique. *J Urol* 1952;67:804–9.
23. Chiu A.W., Chen M.-T., Huang W.J.S. et al. Case report: laparoscopic nephroureterectomy and endoscopic excision of bladder cuff. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 1992;1:299–303.
24. Rassweiler J.J., Henkel T.O., Potempa D.M. et al. The technique of transperitoneal laparoscopic nephrectomy, adrenalectomy and nephroureterectomy. *Eur Urol* 1993;23:425–30.
25. McDonald D.F. Intussusception ureterectomy: a method of removal of the ureteral stump at time of nephroureterectomy without an additional incision. *Surg Gynecol Obstet* 1953;97:565–8.
26. Chen J., Chueh S.C., Hsu W.T. et al. Modified approach of hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2001;58:930–4.
27. Sagalowski A.I., Jarrett T.W. Management of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. In: P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Jr. Vaughan et al., eds. *Campbell's urology*, 8th ed., vol. 4. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2002: 2845–75.
28. Gill I.S., Soble J.J., Miller S.D. et al. A novel technique for management of the en bloc bladder cuff and distal ureter during laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol* 1999;161:430–4.
29. Gonzalez C.M., Batler R.A., Schoor R.A. et al. A novel endoscopic approach towards resection of the distal ureter with surrounding bladder cuff during hand assisted laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol* 2001;165:483–5.
30. Wong C., Leveillee R.J. Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy with cystoscopic en bloc excision of the distal ureter and bladder cuff. *J Endourol* 2002;16:329–33.
31. Kerbl K., Clayman R.V., McDougall E.M. et al. Laparoscopic nephroureterectomy: evaluation of first clinical series. *Eur Urol* 1993;23:431–6.
32. Gill I.S., Sung G.T., Hobart M.G. et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: the Cleveland Clinic experience. *J Urol* 2000;164:1513–22.
33. Shalhav A.L., Dunn M.D., Portis A.J. et al. Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell cancer: the Washington University experience. *J Urol* 2000; 163:1100–4.
34. McNeill S.A., Chrisofos M., Tolley D.A. The long-term outcome after laparoscopic nephroureterectomy: a comparison with open nephroureterectomy. *BJU Int* 2000;86:619–23.
35. Seifman B.D., Montie J.E., Wolf J.S. Jr. Prospective comparison between hand-assisted laparoscopic and open surgical nephroureterectomy for urothelial cell carcinoma. *Urology* 2001;57:133–7.
36. Stifelman M.D., Hyman M.J., Shichman S. et al. Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy versus open nephroureterectomy for the treatment of transitional-cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Endourol* 2001;15:391–7.
37. Li C.C., Chou Y.H., Shen J.T. et al. Comparison of hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy with open surgery for upper urinary tract tumor. *Kaohsiung J Med Sci* 2001;17:615–9.
38. Klingler H.C., Lodde M., Pycha A. et al. Modified laparoscopic nephroureterectomy for treatment of upper urinary tract transitional cell cancer is not associated with an increased risk of tumor recurrence. *Eur Urol* 2003;44:442–7.
39. Matsui Y., Ohara H., Ichioka K. et al. Retroperitoneoscopy-assisted total nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2002; 60:1010–5.
40. Landman J., Lev R.Y., Bhayani S. et al. Comparison of hand-assisted and standard laparoscopic radical nephroureterectomy for the management of localized transitional cell carcinoma. *J Urol* 2002; 167:2387–91.
41. Okeke A.A., Timoney A.G., Keeley F.X. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy: complications related to the hand-port site. *BJU Int* 2002;90:364–7.
42. Raman J.D., Palese M.A., Ng C.K. et al. Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *JSL S* 2006;10(4):432–8.
43. El Fettouh H.A., Rassweiler J.J., Schulze M. et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: results of an international multicenter study. *Eur Urol* 2002;42:447–52.
44. Smith J.A. Jr., Lse R.G., Dixon J.A. Tissue effects on neodymium: YAG laser photoradiation of canine ureters. *J Surg Oncol* 1984;27:168–71.
45. Blute M.L., Tsushima K., Farrow G.M. et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis: nuclear deoxyribonucleic acid ploidy studied by flow cytometry. *J Urol* 1988;140:944–9.
46. Tawfik E.R., Bagley D.H. Upper-tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1997;50:321–9.
47. Elliott D.S., Blute M.L., Patterson D.E. et al. Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1996;47:819–25.
48. Keeley F.X. Jr., Bibbo M., Bagley D.H. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997;157:1560–5.
49. Martinez-Pineiro J.A., Matres M.J.G., Martinez-Pineiro L. Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: analysis of a series of 59 tumors. *Urol* 1996; 156:377–85.
50. Tomera K.M., Leary F.J., Zincke H. Pyeloscopy in urothelial tumors. *J Urol* 1982; 127:1088–9.
51. Lim D.J., Shattuck M.C., Cook W.A. Pyelovenous lymphatic migration of transitional cell carcinoma

- following flexible ureteroscopy. *J Urol* 1993;149:109–11.
52. McCarron J.P., Mills C., Vaughan E.D. Jr. Tumors of the renal pelvis and ureter: current concepts and management. *Semin Urol* 1983; 1:75–81.
53. Kulp D.A., Bagley D.H. Does flexible ureteropyeloscopy promote local recurrence of transitional cell carcinoma? *J Endourol* 1994;8:111–3.
54. Andrews P.A., Segura J.W. Renal pelvic explosion during conservative management of upper tract urothelial cancer. *J Urol* 1991;146:407–8.
55. Huang A., Low R.K., White R.D. Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a ureteral carcinoma. *J Urol* 1995;153:1041–2.
56. Yamada Y., Kobayashi Y., Yao A. et al. Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a renal pelvic carcinoma. *Acta Urol Japon* 2002;48:415–8.
57. Gerber G.S., Lyon E.S. Endourologic management of upper tract urothelial tumors. *J Urol* 1993;150:2–7.
58. Strem S.B., Pontes E.J. Percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1986;135:773–5.
59. Woodhouse C.R.J., Kellett M.J., Bloom H.J. Percutaneous renal surgery and local radiotherapy in the management of renal pelvic transitional cell carcinoma. *Br J Urol* 1986;58:245–9.
60. Orihuela E., Smith A.D. Percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am* 1988;15:425–31.
61. Nolan R.L., Nickel J.C., Froud P.L. Percutaneous endourologic approach for transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *Urol Radiol* 1988;9:217–9.
62. Blute M.L., Segura J.W., Patterson D.E. et al. Impact of endourology on the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. *J Urol* 1989;141:1298–301.
63. Tasca A., Zattoni F., Garboglio A. et al. The case for a percutaneous approach to transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 1990;143:902–4.
64. Jarrett T.W., Sweester P.M., Weiss G.H. et al. Percutaneous management of transitional cell carcinoma of the renal collecting system: 9-year experience. *J Urol* 1995;154:1629–35.
65. Patel A., Soonawalla P., Shepherd S.F. et al. Long term outcome after percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 1996;155:868–74.
66. Tasca A., Zattoni F., Garboglio A. et al. Endourologic treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J Endourol* 1992;6:253–6.
67. Schoenberg M.P., Van Arsdalen K.N., Wein A.J. The management of transitional cell carcinoma in solitary renal units. *J Urol* 1991;146:700–3.
68. Clark P.C., Strem S.B., Geisinger M.A. 13-year experience with percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1999;161:772–5.
69. Sowter S.J., Ilie C.P., Efthimiou I., Tolley D.A. Endourologic management of patients with upper-tract transitional-cell carcinoma: long-term follow-up in a single center. *J Endourol* 2007;21(9):1005–9.
70. Elliott D.S., Segura J.W., Lightner D. et al. Is nephroureterectomy necessary in all cases of upper tract transitional cell carcinoma? Long-term results of conservative endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma in individuals with a normal contralateral kidney. *Urology* 2001;58:174–8.
71. Lee B.R., Jabbour M.E., Marshall F.F. et al. 13-year survival comparison of percutaneous and open nephroureterectomy approaches for management of transitional cell carcinoma of renal collecting system: equivalent outcomes. *J Endourol* 1999; 13:289–94.
72. Jabbour M.E., Desgrandchamps F., Cazin S. et al. Percutaneous management of grade II upper urinary tract transitional cell carcinoma: the long-term outcome. *J Urol* 2000;163:1105–7.
73. Terakawa T., Miyake H., Muramaki M. et al. Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2008;71(1):123–7.
74. Keeley F.X.Jr., Bagley D.H. Adjuvant mitomycin C following endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158(6):2074–7.
75. See W.A. Continuous antegrade infusion of adriamycin as adjuvant therapy for upper tract urothelial malignancies. *Urology* 2000;56(2):216–22.
76. Lee S.E., Byun S.S., Park Y.H. et al. Adjuvant chemotherapy in the management of pT3N0M0 transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int* 2006;77(1):22–6.
77. Lerner S.E., Blute M.L., Richardson R.L. et al. Platinum-based chemotherapy for advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:945–50.
78. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2003;361:1927–34.

Отчет о 7-й Конференции Европейского общества онкоурологов

15–17 января в Вене (Австрия) состоялась 7-я Конференция Европейского общества онкоурологов (ESOU). Программа конгресса включала наиболее актуальные вопросы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний. Кроме того, по каждой тематике (рак предстательной железы – РПЖ, опухоли верхних мочевыводящих путей – ВМП, яичка, рак почки – РП) участникам конгресса были предложены наиболее значимые доклады и сообщения, прозвучавшие на конференциях ASCO (American Society of Clinical Oncology) и ESMO (European Society of Medical Oncology) в 2009 г.

Заседание началось со вступительной лекции проф. S. Мегун (Австрия), посвященной мужскому здоровью и распространенности злокачественных новообразований (ЗН) у мужчин. В своем сообщении S. Мегун обратил внимание на значительно больший риск развития рака у мужчин по сравнению с таковым у женщин (относительно ЗН, развивающихся у лиц обоих полов, за исключением рака молочной железы). Так, европейский стандартизованный показатель заболеваемости в 2006 г. составил 409,7 у мужчин и 354,6 – у женщин. Стандартизованный уровень смертности в Великобритании в 2007 г. был 211,3 среди мужчин и 153,1 – среди женщин. В качестве вероятных причин более высокой подверженности мужчин развитию ЗН были названы: генетические факторы, курение табака, алкоголизм, избыточная масса тела и ожирение, низкая физическая активность. Кроме того, докладчиком были приведены результаты проспективного исследования, включавшего более 11 000 европейских мужчин, по изучению влияния уровня тестостерона на риск возникновения смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и ЗН. Согласно данным этого исследования, концентрация тестостерона в крови обратно пропорциональна риску смерти, низкий уровень тестостерона является маркером прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний. Для мужчин характерно игнорирование симптомов болезни, пренебрежение скрининговыми программами, большее число стрессовых ситуаций, что, несомненно, приводит к увеличению уровней заболеваемости и смертности.

В настоящее время РПЖ – одна из наиболее значимых медицинских проблем, стоящих перед мужским населением. РПЖ является наиболее распространенной солидной опухолью в Европе с показателями заболеваемости, превосходящими таковые для рака легкого и колоректального рака. Кро-

ме того, в настоящее время РПЖ занимает 2-е место среди причин смерти от ЗН у мужчин. В связи с этим не вызывает удивления тот факт, что предпринимались попытки проводить профилактику РПЖ. В своем сообщении проф. H. Parnes (США) обратил внимание участников конференции на 3 наиболее значимых исследования в данной области. Исследование PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial), включившее 18 882 участника, проводилось по следующей схеме. Мужчины в возрасте ≥ 55 лет были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы ($n=9423$) получали плацебо, 2-й ($n=9459$) – финастерид. Ежегодно проводили контроль уровня простатспецифического антигена (ПСА) и пальцевое ректальное исследование (ПРИ). В заключении исследования, спустя 7 лет, все участники подвергались биопсии предстательной железы (ПЖ), по результатам которой относительный риск уменьшения случаев развития РПЖ в группе, получавшей финастерид, составил 24,8% ($p<0,001$). Однако у мужчин, принимавших финастерид, чаще диагностировали РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона 8–10 по сравнению с группой плацебо (относительный риск – ОР 1,7; $p<0,001$). Второе исследование – REDUCE (REduction by DUtasteride of prostate Cancer Events) включало мужчин с повышенным риском развития РПЖ (возраст ≥ 55 и ≤ 75 лет, содержание ПСА 2,5–10 нг/мл, отрицательные данные биопсии ПЖ). Участники были разделены на группу плацебо ($n=3406$) и группу, получавшую дутастерид ($n=3298$). По результатам 4-летнего наблюдения отмечено снижение риска развития РПЖ в группе дутастерида на 23%, в то же время не зарегистрировано достоверных различий в 2 группах в отношении развития низкодифференцированных опухолей ПЖ. Третье двойное слепое плацебоконтролируемое исследование – SELECT (SELenium and vitamin E Cancer prevention Trial) подразумевало прием селена и витамина E для профилактики нескольких ЗН (рак кожи, легких, груди, колоректальный рак и РПЖ). Критерии включения для больных РПЖ были следующими: возраст ≥ 55 лет, уровень ПСА ≤ 4 нг/мл, отсутствие патологии при ПРИ, прием селена в дозе 200 мг/сут, витамина E – 400 МЕ/сут). В исследовании приняли участие 32 400 мужчин, срок наблюдения составил 7–12 лет. Участники были разделены на 4 группы: пациенты 1-й получали селен + витамин E, 2-й – плацебо + витамин E, 3-й – селен + плацебо, 4-й – только плацебо. В результате при сравнении групп не выявлено уменьшения заболеваемости РПЖ.

Следующий докладчик F. Shröder сравнил 2 наиболее крупных исследования по оценке эффективности скрининга РПЖ: PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary) – в США и ERSPC (European Randomized Screening for Prostate Cancer) – в Европе. Главная цель указанных исследований – оценка различий, наблюдаемых в показателях смертности от РПЖ.

В исследование ERSPC входило 162 387 мужчин в возрасте 55–69 лет, 72 890 из которых были рандомизированы в группу скрининга, 89 353 – в контрольную группу. В группе скрининга зарегистрировано 5990 (8,2%) случаев развития РПЖ, 214 больных умерли от прогрессирования заболевания. В контрольной группе было 4307 (4,8%) пациентов с РПЖ, умерли 326. Среднее время наблюдения составило 8,8 года (медиана 9 лет).

Исследование PLCO включало 76 693 мужчин в возрасте 55–74 лет, время наблюдения составило 11,5 года. Случаев заболеваемости РПЖ у пациентов в группе скрининга выявлено на 32% больше, чем в контрольной группе. Проф. F. Shröder сделал заключение, что по результатам исследования ERSPC достоверное уменьшение ОР смерти от РПЖ составило 20%, при этом среди мужчин, регулярно проходящих скрининг, этот показатель равнялся 31% (Roobol и соавт., 2009). Недостатками исследования PLCO, по мнению докладчика, были: использование границы уровня ПСА в 4 нг/мл, низкая (<40%) доля случаев следования показаниям к биопсии (Grubb и соавт., 2008), значительный срок наблюдения, неполные данные, отсутствие различий в отношении распространенности РПЖ между контрольной и скрининговой группами. По результатам PLCO, различий в показателях смертности от РПЖ в течение 7 лет не зарегистрировано.

На сегодняшний день наиболее часто применяемым методом при лечении РП является воздействие на всю ПЖ: хирургическое удаление или лучевая терапия (ЛТ). Однако в последнее время благодаря более ранней диагностике возрастает число пациентов, у которых количество злокачественной ткани занимает <5% объема ПЖ. В связи с этим M. Emberton (Великобритания) указывает на то, что в некоторых случаях целесообразнее воздействовать только на пораженную ткань, оставляя нетронутой не вовлеченную в злокачественный процесс часть ПЖ. Докладчик приводит результаты исследования, в котором при использовании Sonablate 500™ выполняли абляцию половины ПЖ и проводили ее фокальную терапию. Функциональные результаты анализировались спустя 3, 6 и 12 мес после окончания терапии и включали IPSS (International Prostate Symptom Score), PEF (Peak Expiratory Flow) и заполнение больными специального опросника. Оценка онкологических результатов заключалась в определении уровня ПСА через

3, 6 и 12 мес и анализе данных, полученных при выполнении биопсии ткани, подвергавшейся лечению, через 6 мес. В результате число пациентов, у которых не было выявлено признаков злокачественного роста, составило 90%. Что касается функциональных результатов, то восстановление континенции и эректильной функции происходило в период от 3 до 6 мес после проведенного лечения. Таким образом, по мнению M. Emberton, данный подход может являться альтернативой у мужчин, заинтересованных в сохранении полного удержания мочи и эректильной функции.

Интересный доклад сделал д-р T. Wiegel (Дания) на тему: «Лучевая терапия и рак предстательной железы: Quo vadis?». ЛТ остается одним из стандартных подходов, используемых при лечении локализованного и местно-распространенного РПЖ, с применением гормональной терапии (ГТ) или без нее. В этом вопросе есть несколько интересных моментов, рассмотрение которых может улучшить результаты лечения в будущем. К ним относятся: эскалация дозы, гипофракционирование, протонная радиотерапия, адьювантная ЛТ при стадии Т3 опухоли, высокопрецизионная ЛТ, корректируемая по изображениям (Image-Guided Radiation Therapy – IGRT). В литературе появляются сообщения о том, что повышение дозы >72 Гр позволяет достичь лучшего местного контроля и увеличения времени до возникновения биохимического рецидива. К настоящему моменту опубликованы данные 4 рандомизированных исследований, согласно которым становится ясно, что проведение эскалации дозы необходимо для опухолей низкого и среднего риска развития, а лечение ЗН высокого риска должно осуществляться в комбинации с ГТ. Так называемая лучшая доза облучения остается неясной, однако установлено, что она должна составлять 75–80 Гр.

Гипофракционирование (т.е. увеличение разовой облучающей дозы – РОД >2 Гр) по сравнению с нормофракционированием (РОД 1,8–2 Гр) теоретически может оказаться эффективнее. Если это верно, то повышение РОД позволит с большей вероятностью разрушить злокачественные клетки. С другой стороны, это неизбежно увеличит риск возникновения повреждения тканей прямой кишки и мочевого пузыря (МП). В последнее время данные литературы (преимущественно ретроспективные) подтверждают сопоставимые результаты при сравнении гипофракционирования с нормофракционированием без увеличения риска развития побочных эффектов при использовании IGRT- и МРТ-техник визуализации (МРТ – магнитно-резонансная томография). На данном этапе продолжается проведение нескольких рандомизированных проспективных исследований, результаты которых будут доступны в течение ближайших нескольких лет.

Протонная ЛТ получает все большее распростра-

нение не только в США, где открыто уже 25 центров, большинство из которых рассчитано на пациентов с РПЖ, но и в Европе. Предполагается, что использование данного метода терапии позволит снизить число особенно отсроченных побочных эффектов с сопоставимыми онкологическими результатами, однако на сегодняшний день не опубликовано проспективных данных в поддержку этой гипотезы.

Вопрос об оптимальном послеоперационном лечении рТЗ опухолей до сих пор остается открытым. По данным 3 рандомизированных исследований, получены четкие подтверждения того, что использование ЛТ при положительном хирургическом крае позволяет достичь высокого уровня беспрогрессивной выживаемости после 5 лет и общей продолжительности жизни. С другой стороны, спасительная ЛТ является опцией при персистенции и увеличении уровня ПСА после хирургического лечения. При повышении дозы или гипофракционировании необходимо минимизировать риск развития побочных эффектов для прямой кишки и МП. По этой причине большую роль играет использование IGRT-техники с применением методов компьютерной томографии (КТ) и стереотаксического ультразвукового исследования (УЗИ), что позволяет уменьшить получение больших доз облучения окружающих органами.

С учетом возрастания в последние годы популярности роботизированного подхода, использующегося при хирургическом лечении локализованного РПЖ, несколько докладов конференции было посвящено сравнению результатов проведения открытой радикальной позадилоной (РПЭ), лапароскопической и робот-ассистированной (РАРПЭ) простатэктомии. На этапе внедрения в широкую практику лапароскопической РПЭ и РАРПЭ в числе ожидаемых преимуществ по сравнению с открытой техникой называли сохранение эректильной функции, быстрое восстановление после операции, лучший косметический эффект, менее выраженные болевые ощущения, раннее удаление катетера, меньшую кровопотерю и ускоренное восстановление функции удержания мочи. К настоящему моменту, когда накоплен достаточный опыт выполнения РАРПЭ в ведущих центрах США и Европы, стало возможным сравнение онкологических и функциональных результатов указанных хирургических подходов. Согласно данным разных клиник и результатам нескольких рандомизированных исследований, преимущество РАРПЭ заключается только в меньшем уровне кровопотери. Что касается функциональных показателей, то удержание мочи лучше после выполнения РАРПЭ, чем после проведения открытой РПЭ, но только в отношении краткосрочных результатов, а при сравнении качества континенции через 1 год после операции достоверных различий не наблюдается. В отношении эректильной функции

также не продемонстрировано статистически значимых различий при сравнении 3 методов. Таким образом, применение роботизированного подхода на сегодняшний день не показало значимых достоверных преимуществ по сравнению с открытой РПЭ, при этом требуются значительно большие материальные затраты на обеспечение и обслуживание роботизированной операционной.

При обсуждении аспектов хирургического лечения РПЖ организаторы конгресса не оставили без внимания вопрос о необходимости осуществления тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ), влиянии ее на выживаемость и прогрессирование заболевания. Сегодня вопросы о роли ТЛАЭ в лечении РПЖ, характеристике пациентов, которым показано ее выполнение, и случаях применения расширенной ТЛАЭ остаются дискуссионными. Продемонстрировано, что даже у больных с низким (≤ 10 нг/мл) уровнем ПСА, но показателем Глисона ≥ 7 частота выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах (ЛУ) составляет 25%, в то время как при показателе Глисона ≤ 6 — только в 3% случаев. Различными группами исследователей отмечено, что выживаемость больных с положительными ЛУ зависит от числа пораженных ЛУ. Так, при наличии поражения ≤ 2 ЛУ при проведении соответствующего лечения у пациентов получены хорошие отдаленные результаты, и напротив, при выявлении ≥ 3 пораженных ЛУ прогноз для пациентов плохой. Также наличие экстранодального распространения опухолевой ткани и диаметр пораженного ЛУ > 10 мм служат индикаторами агрессивного течения болезни с отрицательным влиянием на выживаемость. Сообщается, что раннее назначение гормонального лечения пациентам этой группы может улучшить показатели выживаемости у них. Тем не менее необходимо развитие новых подходов в лечении данной группы больных, характеризующейся наличием высокого риска прогрессирования РПЖ.

Согласно рекомендациям Европейского общества урологов (EAU) использование андроген-депривационной терапии (АДТ) показано в следующих случаях:

- метастатическая болезнь — пациентам M⁺ или N⁺, M0;
- местно-распространенная болезнь — в стадии T3–4 GT показана пациентам с симптоматикой;
- выборочно при локализованной стадии РП T1b–2b — для облегчения симптомов у больных, которым противопоказано радикальное лечение.

Орхиэктомия является высокоэффективной процедурой, применяющейся для обеспечения супрессии уровня тестостерона, однако она неприемлема для многих пациентов, нуждающихся в медицинской кастрации. Таким образом, использование агонистов лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона

служит методом выбора для большинства пациентов, которым показана АДТ. При этом необходимо поддержание у них уровня тестостерона <20 нг/дл.

В своем выступлении проф. Р.-А. Abrahamsson привел данные исследования, сравнивающего прием препарата дегареликс в дозе 240/80 мг с препаратом леупролид — 7,5 мг. К преимуществам дегареликса докладчик отнес быстрое снижение уровня тестостерона (на 3-й день приема — в 96% случаев), более быструю редукцию уровня ПСА, отсутствие феномена «вспышки». Поскольку применение АДТ сопряжено с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, пациентам следует предпринять профилактические меры, включающие отказ от курения, регулярные физические упражнения, диету, оценку функции сердечно-сосудистой системы, мониторинг уровня глюкозы и липидов крови, использование средств, снижающих уровень холестерина.

Д-р Р.-А. Abrahamsson также затронул тему целесообразности использования интермиттирующей АДТ (ИАДТ). Считается, что применение ИАДТ позволяет отсрочить развитие гормонорефрактерной фазы РПЖ, уменьшить число побочных эффектов, вызванных АДТ. Однако в этой теме больше вопросов, чем ответов, заявляет докладчик, поскольку данных проспективных исследований недостаточно. Остается неясным, как выбирать пациентов для ИАДТ, когда останавливать и когда снова начинать лечение, какой вид терапии предпочтительнее использовать. Что нового ожидает нас при применении АДТ? Проф. Р.-А. Abrahamsson отметил появление препарата абиратерон, который ингибирует остаточный синтез андрогенов в надпочечниках и клетках опухоли (в настоящее время продолжается исследование III фазы).

Какова же тактика, которую необходимо осуществлять при переходе РПЖ в гормонорефрактерную стадию, когда применение АДТ является уже неэффективным? На этот сложный вопрос попытался ответить в своем докладе М. Margreiter (Австрия). Он привел данные двух значимых исследований SWOG 99-16 и TAX-327, в которых сравнивали применение доцетаксела и митоксантрона в качестве 1-й линии химиотерапии (ХТ) при гормонорефрактерном РПЖ. Согласно данным этих исследований, использование схем лечения на основе доцетаксела имеет преимущество как в увеличении времени до прогрессирования, так и в повышении общей выживаемости (ОВ). Что касается терапии 2-й линии, то здесь не существует четкой стратегии: продолжаются исследования по изучению комбинаций новых лекарственных средств (абиратерона ацетат, кабазитаксел + преднизолон), рассматривается возможность применения таргетных ангиогенных препаратов, иммунотерапии (ИТ).

В последние годы стало ясно, что только использо-

вания ПСА в качестве маркера течения РПЖ и оценки эффективности лечения в некоторых случаях бывает недостаточно. В связи с этим наблюдается тенденция поиска новых потенциальных биомаркеров для диагностики и оценки лечения заболевания на разных стадиях. При этом кинетика ПСА является более важным показателем для принятия решения о тактике лечения по сравнению с абсолютным значением. Появляются работы, в которых рассматривается возможное измерение количества циркулирующих клеток опухоли (ЦКО) с помощью иммунологических методов. В своем докладе J. Schalken продемонстрировал, что число ЦКО до лечения является предиктором ОВ при РПЖ: при ЦКО на 7,5 мл <5 медиана ОВ составила 21,7 мес, ≥ 5 — 11,5 мес ($p < 0,0001$). Также докладчик упомянул маркер РСА3, определяемый в моче после ПРИ. В настоящее время продолжается изучение хромосомных нарушений при РПЖ. Таким образом, следует ожидать разработки клинических панелей для более точной диагностики и оценки эффективности лечения РПЖ.

На сегодняшний день радикальная цистэктомия (РЦЭ) с ТЛАЭ остается стандартом в лечении мышечно-инвазивного рака МП (РМП). Выживаемость после выполнения РЦЭ определяется стадией рТ, состоянием хирургического края и вовлечением регионарных ЛУ. Согласно выступлению А. Heidenreich рациональность в локорегионарном стадировании при выполнении лимфаденэктомии (ЛАЭ) заключается в точном отборе пациентов, которым может потребоваться проведение адъювантного лечения. Как продемонстрировали многочисленные исследования, при РМП не существует сторожевого ЛУ, однако можно выделить сторожевой регион. Выполнение лимфодиссекции краниально — от бифуркации аорты по ходу общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов и обтураторной ямки с 2 сторон обеспечивает удаление до 80% всех положительных ЛУ. Только при выявлении микрометастазов, по данным срочного гистологического исследования в этой области, ЛАЭ может быть расширена краниально с удалением парааортальных ЛУ. По результатам проведенного анализа данных ретроспективных и 1 проспективного исследований проф. А. Heidenreich заключает, что выполнение расширенной ЛАЭ повышает диагностическую точность стадирования до 66% при расположении рN1 в области таза, 1/3 рN⁺ ЛУ — в области бифуркации аорты, при этом всегда имеется мультилобальное поражение. Осуществление расширенной ТЛАЭ может улучшать показатели безрецидивной и опухолево-специфичной выживаемости при стадиях рТ3 и рТхрN1, данные о преимуществах при ограниченной органом болезни противоречивы.

В докладе проф. J. Palou Redorta (Испания) приве-

дены результаты выполнения робот-ассистированной РЦЭ (РАРЦЭ) с сохранением сосудисто-нервных пучков. К преимуществам данной методики, по результатам нескольких рандомизированных проспективных исследований, сравнивающих открытую РЦЭ и РАРЦЭ, следует отнести уменьшение кровопотери, снижение потребности в проведении гемотрансфузии, сокращение продолжительности госпитализации. Что касается онкологических результатов, то сегодня преимущество остается за открытой техникой выполнения операции, поскольку как для лапароскопической, так и для робот-ассистированной техники данных об отдаленной выживаемости пока еще не получено.

В сообщении д-ра М. Vabjuk (Чехия), посвященном преимуществу проведения неoadьювантной ХТ перед РЦЭ при мышечно-инвазивном РМП, указывается на рациональность применения неoadьювантной ХТ, поскольку при этом происходит воздействие на микрометастазы, уже существующие на момент установления диагноза. Кроме того, у больных возможно проведение большего числа курсов ХТ с лучшей переносимостью именно до, чем после осуществления РЦЭ. Использование ХТ также может способствовать уменьшению размера опухоли и повышению эффективности хирургического лечения. Главной отрицательной чертой неoadьювантной ХТ является отсрочка времени до начала радикального лечения. В 2005 г. были опубликованы данные метаанализа 3005 пациентов из 11 проспективных контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность неoadьювантной ХТ в комбинации с локальным лечением и только локальное лечение. Анализ подтвердил наличие достоверных преимуществ в выживаемости при использовании ХТ на основе платины, также зафиксировано снижение риска возникновения смерти от болезни на 14%.

Нефроуретерэктомия продолжает оставаться стандартом в лечении высокозлокачественных Т2–3 опухолей ВМП. Однако технические достижения в последние десятилетия увеличили долю эндоскопических вмешательств, используемых при данной патологии. Согласно данным, приведенным проф. А. Patel (Великобритания), к критериям, ограничивающим применение эндоскопической техники при лечении опухолей ВМП, относят трудности осуществления доступа к ВМП и эрадикации опухоли, тонкие стенки мочеиспускательной системы (риск появления перфорации), риск развития диссеминации опухолевых клеток (перевод пациента в инкурабельное состояние), возникновения обструкции мочеточника (стриктуры после хирургического вмешательства), а также высокий риск развития ипсилатерального рецидива. Лучшими предикторами прогноза при опухолях ВМП (J.D. Ramon и соавт., 2009) являются категория рТ ($p < 0,001$), степень злокачественности ($p < 0,02$) и вовлечения ЛУ ($p < 0,001$). Выявлены показатели, способные прогнозировать

агрессивность течения опухоли ВМП: анеуплоидия, анализ кариотипа, экспрессия p53, экспрессия PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, экспрессия рецепторов COX-2 и ER4. Почему же возможно применение эндоскопических манипуляций при опухолях ВМП? Большинство опухолей ВМП являются поверхностными и обладают низким злокачественным потенциалом (так же как и ЗН МП). У 30–75% пациентов с опухолями ВМП происходит развитие метастазов рецидивов в МП, главной причиной возникновения метастазов является наличие у них рецидивов в МП, и только 15% больных с поверхностными опухолями ВМП может в будущем потребоваться выполнение открытой операции. Таким образом, при поверхностных опухолях Та–1 низкого злокачественного потенциала G₁₋₂, при риске билатерального поражения с целью оказания паллиативной помощи при невозможности осуществления радикального лечения пациентам показано выполнение эндоскопических манипуляций. Однако при наличии инвазивных >T1 опухолей G₂₋₃, клинически локализованных N0M0, солидных опухолях размером >2 см, а также при мультифокальном росте и нормальной контралатеральной почке может быть рекомендовано выполнение нефроуретерэктомии. Следует отметить, что переходно-клеточные опухоли ВМП отличаются большей агрессивностью, чем опухоли МП (до 50% опухолей почечной лоханки и мочеточника являются инвазивными). Сохранение почки при ЗН мочеточника возможно у пациентов с большими опухолями нижней трети мочеточника, которым противопоказано проведение эндоскопической операции. Роль ЛАЭ, выполненной во время осуществления нефроуретерэктомии по поводу опухоли ВМП, заключается в точном стадировании, терапевтическая ее ценность остается предметом споров.

С учетом высокой вероятности развития локального рецидива опухоли ВМП (до 65% случаев) после проведения эндоскопического лечения и среднего времени до его возникновения 9,5 мес (Chen и соавт.) большинство авторов сходятся во мнении, что при данной патологии возможно применение локальной ХТ и ИТ. Для этого могут использоваться те же самые агенты, что и при опухолях МП: VCG и митомицин С. Обычно применяют 2 основные техники: перфузию через чрескожную нефростому или ретроградный рефлюкс из МП с помощью J-J-стента (в положении Тренделенбурга). При этом частота развития рецидивов может быть снижена с 65 до 16% (Orihuela и соавт.). Как правило, при применении VCG или митомицина С не возникает системных побочных эффектов, почечная функция при этом также не страдает. Вопросы о роли адьювантной ЛТ и системной ХТ при опухолях ВМП остаются спорными. На сегодняшний день не проведено ни одного рандомизированного плацебоконтролиру-

руемого исследования по изучению применения местной ХТ или ИТ в качестве адьювантного лечения при опухолях ВМП.

Известно, что поверхностный РМП характеризуется крайне рецидивирующим течением. Одним из методов, применяемых для уменьшения числа рецидивов, по мнению В. Malavaud (Франция), является более тщательное выполнение трансуретральной резекции (ТУР) МП с помощью фотодинамической диагностики (ФДД). Использование ФДД при немышечно-инвазивном РМП позволяет избежать оставления мелких резидуальных опухолей при ТУР, оптимизировать объем резекции, выявить наличие карциномы *in situ* (CIS). Применение ФДД позволяет снизить риск развития рецидива на 26% в течение 9 мес после проведения ТУР. Задачи ФДД при высоких стадиях немышечно-инвазивного РМП: улучшение диагностики CIS, оптимизация выявления рецидивов после применения VCG. Тем не менее при использовании ФДД после VCG-терапии частота получения ложноположительных результатов из-за развивающегося воспаления может достигать 60%. Согласно данным, приведенным докладчиком, выполнение ФДД спустя 3 мес после окончания VCG-терапии позволяет минимизировать достижение ложноположительных результатов.

Доклад проф. М. Brausi (Италия) был посвящен целесообразности осуществления однократной инстиляции химиопрепарата при немышечно-инвазивном РМП. Согласно проведенному недавно метаанализу 8 рандомизированных исследований, включивших 1776 пациентов, в которых сравнивали эффективность применения ТУР в сочетании с однократной инстиляцией химиопрепарата (эпирубин) и просто ТУР МП, статистически достоверные различия наблюдались только в группе низкого риска, при этом при осуществлении однократной инстиляции химиопрепарата снижения риска развития рецидива при множественных опухолях МП не зарегистрировано (Dobrich, *Herz. Br J Urol* 2009). Однократная инстиляция химиопрепарата в течение 24 ч после выполнения ТУР при немышечно-инвазивных опухолях МП достоверно уменьшает риск развития рецидива только при небольших (<5 мм) первичных солитарных высококодифференцированных опухолях МП. Она не оказывает достоверно значимого эффекта при солитарной опухоли размером >5 мм, рецидивных, множественных, а также низкокодифференцированных немышечно-инвазивных ЗН МП. Что касается сравнения результатов применения VCG-терапии и митамицина С, то для групп среднего и высокого риска применение VCG является более предпочтительным, поскольку позволяет снизить риск рецидива, увеличивает время до развития отдаленных метастазов и смерти (EORTC 30911).

Ключевым моментом в лечении пациентов с диссеминированными опухолями яичка остается хирургиче-

ское удаление резидуальных масс после завершения ХТ. Хирургический подход и объем лимфодиссекции определяются размером и распространением резидуальных масс. Согласно докладу д-ра N.W. Clarke (Великобритания) при наличии в забрюшинном пространстве отдельных узловых образований диаметром <3 см возможно выполнение трафаретной ЛАЭ, что обуславливает низкий риск развития рецидива за границей резекции. Такой подход обычно сопровождается низким уровнем возникновения хирургических осложнений и улучшает шансы на сохранение эякуляции. При данной стадии заболевания, по мнению проф. G. Lanetschek (Австрия), возможно выполнение лапароскопической ЛАЭ без ущерба для онкологических результатов и без увеличения частоты развития хирургических осложнений. Большие или билатеральные распространенные опухолевые массы требуют проведения полной забрюшинной ЛАЭ (ЗЛАЭ) с мобилизацией аорты и нижней полой вены (НПВ). Другие отдаленные очаги (метастазы в легких, средостении, ЛУ шеи) также, при возможности, следует удалять. При этом необходимо помнить, что в 30% случаев наблюдаются различия в гистологическом строении удаленных масс из грудной и брюшной полостей. Также нельзя забывать и о том, что при наличии активного опухолевого процесса, когда возможности ХТ исчерпаны, хирургическое лечение остается порой единственным шансом пациента.

При несеминомных опухолях I стадии, считает проф. J. Rassweiler (Дания), применение лапароскопической ЗЛАЭ является приемлемым и безопасным методом. Выполнение данной операции в комбинации с адьювантной ХТ при увеличенных забрюшинных ЛУ позволяет добиться получения оптимальных онкологических результатов благодаря минимизации риска, связанного с тактикой наблюдения, и токсичности ХТ.

В докладе P. Albers была рассмотрена тактика лечения пациентов с семиномой яичка I стадии. Факторами плохого прогноза в данном случае являются размер опухоли >4 см и наличие сосудистой инвазии. Согласно ретроспективным данным, при наличии 2 этих факторов риск возникновения рецидива составляет 32% (высокий), при наличии 1 фактора – 20% (промежуточный), при отсутствии данных факторов – 12% (низкий). В соответствии с данными метаанализа 1559 пациентов общий риск развития рецидива равен 16,8% (Wärde и соавт. ASCO 2006). Таким образом, более чем у 80% пациентов после осуществления орхифуникулэктомии развития рецидива не наблюдается. Возникновение рецидива в группе низкого риска отмечено в 6,6% случаев. При применении адьювантной ХТ (1 курс карбоплатина) риск развития рецидива составляет 5,2%, адьювантной ЛТ (20 Гр на область забрюшинных ЛУ) – 4,9% (EORTC 30982). Следовательно, использование адьювантных методик уменьшает риск возникновения рецидива всего на 1–10%.

Адекватная тактика наблюдения данной группы пациентов заключается в следующем: выполнение КТ грудной клетки и брюшной полости каждые 3, 6 и 12 мес в течение первого и 2 раза — в течение второго года; осуществление контроля уровней лактатдегидрогеназы, α -фетопротеина и β -хорионического гонадотропина при каждом визите; выполнение УЗИ контралатерального яичка 1 раз в год.

Увеличение заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР) составляет 3,7% в год. Благодаря совершенствованию методов диагностики все чаще выявляют малые бессимптомно протекающие опухоли. Согласно рекомендациям при опухолях диаметром <4 см показано проведение органосохраняющего хирургического лечения. В своем сообщении д-р F. Vladou (Франция) сравнивает результаты выполнения открытого хирургического вмешательства и лапароскопической резекции почки, отмечая при этом, что менее инвазивная методика проведения лапароскопической органосохраняющей хирургии почки обладает сопоставимыми онкологическими результатами и схожим уровнем развития осложнений. С учетом темпов развития и внедрения в практику в последние годы роботизированной техники следует полагать, что доля лапароскопических операций в течение ближайших лет будет только увеличиваться.

Появление таргетных препаратов значительно изменило результаты лечения пациентов с диссеминированной формой ПКР. В докладе проф. M. Schmidinger (Австрия) продемонстрирована схема терапии, разработанная в соответствии с рекомендациями ESMO:

— **1-я линия** — при светлоклеточном ПКР для групп благоприятного и промежуточного прогноза стандартом лечения является применение сунитиниба или бевацизумаба в сочетании с интерфероном- α , в качестве опции возможен прием цитокинов либо высоких доз интерлейкина-2. При несветлоклеточном ПКР для данных групп не разработано стандарта лечения, в качестве опций возможно использование темсиrolимуса, сунитиниба или сорафениба. Для группы плохого прогноза светлоклеточного ПКР стандартом лечения является темсиrolимус, в качестве опции рассматривается применение сунитиниба;

— **2-я линия** — после использования цитокинов в качестве стандарта рекомендован прием сорафениба, а в качестве опции — сунитиниба или пазопаниба. После применения рецепторов фактора роста эндотелия сосудов и ингибиторов тирозинкиназы стандартом является прием эверолимуса. После использования бевацизумаба в качестве стандарта показано применение сунитиниба.

В связи с тем что в настоящее время продолжается проведение нескольких рандомизированных исследований по изучению других таргетных агентов, не исключено, что в данной схеме возможны изменения.

Возникает вопрос: когда же рациональнее выполнять нефрэктомии с циторедуктивной целью — до назначения таргетных агентов, после него и есть ли вообще в ней необходимость? На этот вопрос попытался ответить д-р D. Jaccmin (Франция). Он считает, что осуществление нефрэктомии при наличии отдаленных метастазов показано при выраженном болевом синдроме, макрогематурии, неконтролируемой гиперкальциемии. С другой стороны, проведение медикаментозной терапии, возможно, будет способствовать уменьшению объема опухоли, сокращению протяженности венозного тромбоза при сосудистой инвазии, благодаря чему хирургическое лечение станет более выполнимым. Тем не менее необходимо помнить о том, что не все пациенты «ответят» на терапию. При неэффективности таргетных агентов вероятно развитие опухолевой прогрессии, усиление симптомов болезни, возникновение побочных явлений терапии (ухудшение общего соматического статуса больного, кровотечение, развитие тромбоэмболии), в связи с чем проведение хирургического лечения станет невозможным.

Спорным пока еще остается вопрос о целесообразности хирургического удаления метастазов РП. На момент установления диагноза у 25% больных имеют место отдаленные метастазы, еще у 30% — возможно их появление. Прогноз пациентов с метастатическим РП неблагоприятный. Пятилетняя выживаемость больных с резектабельным солитарным костным метастазом достигает 38%, с множественными метастазами в кости редко превышает 7%, при наличии сочетанного метастатического поражения висцеральных органов составляет 0% (Jung, 2003). При метастатическом поражении печени прогноз наиболее неблагоприятен, поскольку часто сочетается с множественным поражением, выполнение резекции не всегда технически осуществимо, показатель 5-летней выживаемости достигает 38% (Thelen, 2007). Согласно данным опубликованного недавно японского многоцентрового исследования ($n=1463$), медиана выживаемости пациентов, подвергнутых метастазэктомии, составила 44,3 мес против 16,4 мес у тех, кому удаления метастазов не выполнялось, $p<0,0001$ (S. Naito и соавт. Eur Urol 2010). Достижению оптимальных результатов способствуют тщательная селекция больных и учет всех прогностических факторов. Некоторым пациентам можно помочь только путем осуществления хирургического вмешательства, поскольку ресурсы лекарственного лечения у них уже исчерпаны. Таким образом, только благодаря дальнейшему проведению проспективных рандомизированных исследований можно будет получить ответ на вопрос о том, насколько выполнение метастазэктомии улучшает выживаемость данной группы больных.

В.А. Черняев

Мероприятия РООУ



Уважаемые читатели!

Приглашаем вас принять участие в мероприятиях Российского общества онкоурологов (РООУ) в 2010 г. Зарегистрироваться для участия в мероприятиях РООУ и ознакомиться с более подробной информацией вы можете на сайтах www.roou.ru, www.netoncology.ru или отправив регистрационную анкету, вложенную в журнал, по факсу: +7(495) 645-21-98, на e-mail: roou@roou.ru или по адресу: **115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, каб. 1503.** В анкете необходимо отметить мероприятия, для участия в которых вы регистрируетесь. После отправки регистрационных данных убедитесь, что они внесены в регистрационные списки, по телефону: +7(495) 645-21-98. По любым вопросам участия в мероприятиях РООУ обращайтесь по телефонам: +7(495) 988-89-92, 8-962-954-01-19 или e-mail: info@abvexpo.ru

10
июня
2010 г.

XI Заседание Московского регионального отделения РООУ

Место проведения: г. Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, конференц-зал НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Тема: «Рак мочевого пузыря»

Вход свободный.

16–17
сентября
2010 г.

Конференция РООУ в Дальневосточном федеральном округе

Организатор: Российское общество онкоурологов

При участии Приморского краевого онкологического диспансера, МУЗ Городской клинической больницы №2, Владивостокского государственного медицинского университета, Департамента здравоохранения Приморского края

Технический организатор: ООО «АБВ-экспо»

Информационная поддержка: ООО «Издательский дом АБВ-пресс»

Место проведения: г. Владивосток, пр-т. Острякова, д. 2, Владивостокский государственный медицинский университет

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 16 августа 2010 г. После 16 августа 2010 г. регистрационный взнос для членов РООУ – 500 рублей, для специалистов, не являющихся членами РООУ, – 1000 рублей.

Основные научно-практические проблемы конференции:

1. Современные представления о роли простатспецифического антигена в ранней диагностике рака предстательной железы
2. Радикальная простатэктомия и лучевая терапия у больных раком предстательной железы: как выбрать?
3. Гормональная терапия рака предстательной железы: выживаемость и качество жизни – есть ли выигрыш?
4. Малоинвазивные методы лечения рака почки
5. Факторы прогноза у больных раком почки: нужны ли они урологу?
6. Рак почки: от молекулярно-генетических исследований к клинической практике

6–8
октября
2010 г.

V Конгресс РООУ

Открытие Конгресса: 06 октября в 15:00

Организатор: Российское общество онкоурологов

Технический организатор: ООО «АБВ-экспо»

Информационная поддержка: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Место проведения: г. Москва, Измайловское шоссе, 71, корп. Е, КЗ «Измайлово»

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 07 сентября 2010 г. включительно. Начиная с 08 сентября 2010 г. регистрационный взнос для членов РООУ составит 1500 рублей, для специалистов, не являющихся членами РООУ, – 3000 рублей.

Прием тезисов по e-mail: tezis@roou.ru до 25 августа 2010 г.

Требования к оформлению тезисов: не более 2 печатных страниц, шрифт Times 12, интервал 1,5.

Тезисы для публикации принимаются по всем онкоурологическим нозологиям.

Авторы лучших тезисов будут награждены.

октябрь
2010 г.

XII Заседание Московского регионального отделения РООУ

Место проведения: г. Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, конференц-зал НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Тема: «Рак предстательной железы»

Вход свободный

декабрь
2010 г.

XIII Заседание Московского регионального отделения РООУ

Место проведения: г. Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, конференц-зал НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Тема: «Рак предстательной железы»

Вход свободный

КОНКУРС

научных работ молодых ученых
Российского общества онкологов



В целях поощрения творческой активности молодых ученых Российское общество онкологов (РООУ) проводит **Конкурс научных проектов 2010 г.** К участию в конкурсе приглашаются аспиранты и молодые ученые (в возрасте до 35 лет включительно), работающие в онкологических научно-практических и лечебных учреждениях.

Победителям конкурса по решению экспертной комиссии, утвержденной Президиумом РООУ, будут присуждены денежные призы:

1 МЕСТО

60 000 РУБЛЕЙ

2 МЕСТО

45 000 РУБЛЕЙ

3 МЕСТО

25 000 РУБЛЕЙ

Темы конкурсных проектов:

1. Ангиогенез как ключевой аспект развития рака почки.
2. Роль антиангиогенной терапии в лекарственном лечении рака почки.
3. Аспекты применения антиангиогенной терапии.
4. Возможности длительного применения антиангиогенной терапии.
5. Оптимальный выбор последовательного применения таргетных препаратов в лекарственном лечении рака почки.

На рассмотрение принимаются работы, отражающие результаты собственных фундаментальных и клинических исследований по указанной тематике, освещающие собственный клинический опыт, а также содержащие анализ современных данных литературы.

Заявки на участие в конкурсе следует направлять в Президиум РООУ по адресу: concours@roou.ru.
Заявки на участие принимаются **до 1 июля 2010 г.** включительно.

Заявка на участие в конкурсе должна включать:

- аннотацию проекта в виде абстракта (1 стр.);
- реферат проекта (7–10 стр.);
- отзыв научного руководителя (для аспирантов) или заведующего отделением;
- сведения о руководителе проекта (ФИО, ученая степень, звание, контактная информация);
- сведения об основных исполнителях (ФИО, должность, контактная информация).

Подведение итогов и награждение победителей конкурса будет проходить 7–8 октября 2010 г. в рамках V Конгресса РООУ в Москве.

Уважаемые коллеги!

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

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

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

2. На первой странице должно быть указано: название статьи; инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

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

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

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

К статьям должно быть приложено **резюме**, отражающее содержание работы, на русском языке с названием статьи, фамилией и инициалами авторов, названием учреждения. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал:

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

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

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

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала; год; том; номер выпуска; страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20—25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

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

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, а/я 35 либо по электронной почте на адрес редакции: abv@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала или на адрес roou@roou.ru проф. Б.П. Матвееву.

Золадекс® 10.8/3.6 мг

гозерелин

**СИСТЕМА
БЕЗОПАСНОГО ВВЕДЕНИЯ**



**Жизнь без
хирургической
кастрации**

Рак предстательной железы

- Достоверное увеличение выживаемости пациентов при комбинации с лучевой терапией¹**
- Улучшение качества жизни² при равной эффективности хирургической кастрации**
- Безопасное и удобное введение 100% дозы**

1. Bolla M, et al., Lancet 2002; 360: 103–8. 2. Cassileth BR, et al., Qual Life Res 1992; 1: 323-9

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

«Золадекс» – зарегистрированная торговая марка, собственность компании «АстраЗенека»

АстраЗенека
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки – в клиническую практику

ZOL029

Элигард снижает концентрацию тестостерона

и удерживает на минимальном уровне

Для введения с интервалом в 1, 3 и 6 месяцев
Впервые

Ниже уровень – выше контроль

элигард
лейпрорелин

Краткая информация о препарате

Торговое наименование: Элигард.

Международное непатентованное название: Лейпрорелин (leuporelin).

Состав и форма выпуска: Элигард 7,5 мг для введения 1 раз в месяц, Элигард 22,5 мг для введения 1 раз в три месяца и Элигард 45 мг для введения 1 раз в шесть месяцев представляют собой комбинированную систему из двух стерильных заранее наполненных полипропиленовых шприцев. Шприц Б содержит лиофилизат лейпрорелина ацетата для приготовления раствора для подкожного введения с избытком, необходимым для компенсации потери в шприце и игле. Шприц А содержит растворитель, состоящий из сополимера поли-D,L-лактид-ко-гликолид и N-метил-2-пирролидона.

Показания к применению: Гормонозависимый рак предстательной железы.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к лейпрорелину, другим агонистам гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственной формы. Хирургическая кастрация. Противопоказан женщинам и детям.

Способ применения и дозы: Элигард назначают в виде подкожной инъекции один раз в месяц при дозировке 7,5 мг, один раз в три месяца при дозировке 22,5 мг и один раз в шесть месяцев при дозировке 45 мг. Введенный раствор образует депо препарата, обеспечивающее постоянное высвобождение лейпрорелина в течение указанного периода. Лечение длительное. При повышении уровня простатспецифического антигена (ПСА) на фоне кастрационного уровня тестостерона лечение Элигардом следует прекратить. Место инъекции следует периодически менять. Избегать попадания препарата в артерию или вену.

Особые указания: Элигард, как и другие агонисты ГнРГ, в течение первой недели лечения вызывает кратковременное повышение концентрации тестостерона, дигидротестостерона и кислой фосфатазы в сыворотке крови, в связи с чем у пациентов могут усилиться симптомы заболевания (дополнительное назначение антиандрогенов за три дня до начала терапии Элигардом и в течение первых двух или трех недель лечения предупреждает указанные явления). При применении агонистов ГнРГ сообщалось также о случаях компрессии спинного мозга обструкции мочевых путей. За пациентами

с метастазами в позвоночник и/или головной мозг, а также за пациентами с обструкцией мочевых путей должно вестись тщательное наблюдение в течение первых недель лечения. В случае гормонорезистентного рака предстательной железы терапия Элигардом не является эффективной. Отмечено, что орхиэктомия, а также терапия агонистами ГнРГ снижают плотность костной ткани. Антиандрогенная терапия повышает риск переломов костей в результате возникновения остеопороза. В связи с возможным снижением толерантности к глюкозе пациенты, страдающие сахарным диабетом, нуждаются в более тщательном наблюдении при лечении препаратом Элигард.

Побочное действие: Побочные эффекты в основном обусловлены фармакологическим действием препарата. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы жара, чувство недомогания, повышенная усталость, жжение и покраснение в месте инъекции.

Срок годности: 2 года. Хранить при температуре от 2 С до 8 С в оригинальной упаковке. Готовый раствор стабилен химически и физически в течение 30 минут при температуре 25 °С.

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Произведено: «МедиГене АГ», Германия, для «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды.

Регистрационное удостоверение: ЛСР-006156/09 от 29.07.2009.

Список литературы:

1. Chu FM et al. J Urol 2002; 168: 1199–1203. 2. Perez-Marreno R et al. Clin Ther 2002; 24: 1902–1914. 3. Crawford ED et al. J Urol 2006; 175: 533–536. 4. Heidenreich A et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol 2008; 53: 68–80.

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) г. Москва
109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16
Тел.: (495) 737-07-55 Факс: (495) 737-07-57



Имеются противопоказания и побочные явления. Перед применением следует внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.