

УРОЛОГИЯ



**Пути стандартизации оказания этапной помощи пациентам
раком предстательной железы в Российской Федерации**

**Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) рака
предстательной железы — 10 лет в России**

**Новые возможности фотодинамической
диагностики и лечения рака
предстательной железы и почки**





Уважаемые коллеги!

Перед Вами объединенный (№ 2-3/ 2011) номер журнала «Экспериментальная и клиническая урология», в основу которого легли материалы международной конференции «Малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы и почки», прошедшей 24-25 марта 2011 г. в НИИ урологии Минздравсоцразвития России. Конференция с такой тематикой состоялась в нашей стране впервые, хотя направления малоинвазивной диагностики и лечения относятся к наиболее обсуждаемым и перспективным в современной онкоурологии.

В работе конференции приняли участие ведущие зарубежные эксперты из США и Европы, а также специалисты нашей страны, имеющие опыт в данной области. Состоялся продуктивный обмен мнениями с оценкой перспектив развития малоинвазивных технологий в урологии.

Редакция нашего журнала провела большую работу, чтобы представить имеющийся уникальный материал в виде статей, связанных по тематикам и смыслу. В результате получился не столько стандартный научный журнал, сколько первое в своем роде руководство, посвященное малоинвазивной диагностике и лечению рака предстательной железы и почки.

Считаю, что обобщенный нами материал окажется полезным специалистам, интересующимся современными направлениями развития онкоурологии.

Надеюсь на встречу с Вами на Школе с международным участием «Малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы и почки», которая пройдет в нашем институте 29-30 марта 2012 года.

*Главный редактор журнала,
Директор ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России,
д.м.н, профессор*

О.И. Аполихин

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ

EXPERIMENTAL & CLINICAL UROLOGY

ОРГАНИЗАЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

В.И. Чиссов, И.Г. Русаков

Заболееваемость раком предстательной железы
в Российской Федерации 6

О.И. Аполихин, М.И. Катибов, И.А. Шадеркин

Пути стандартизации оказания этапной помощи
пациентам раком предстательной железы в Российской
Федерации 8

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Герберт Лепор

Есть ли место для минимально инвазивных
технологий лечения рака предстательной железы? 12

Боб Джаван

Инновационные подходы диагностики рака
предстательной железы 15

Д.Ю. Пушкар, А.В. Говоров

Маркеры рака предстательной железы 19

А.В. Зубарев

Современные возможности визуализации
рака предстательной железы при комплексном
обследовании 22

В.В. Капустин

Технология совмещения УЗ и МРТ изображений
в диагностике рака предстательной железы 25

Г. Братславский

Выбор метода лечения локализованного рака
предстательной железы: современные тенденции 27

А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, А.А. Жернов, А.В. Корякин

Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) рака
предстательной железы – 10 лет в России 29

*В.Н. Журавлев, А.В. Зырянов, И.В. Баженов,
О.В. Журавлев*

ТУРП и брахитерапия в лечении рака
предстательной железы 33

HEALTHCARE ORGANIZATION IN UROLOGY

V. Chissov, I. Rusakov

Prostate cancer
morbidity in Russia 6

O. Apolikhin, M. Katibov, I. Shaderkin

Ways of prostate cancer
treatment standartization
in Russia. 8

PROSTATE CANCER

Herbert Lepor

Is there a place for minimally invasive treatment option
in prostate cancer management? 12

B. Djavan

Innovative approaches in prostate cancer
diagnostics. 15

D. Pushkar, A. Govorov

Prostate cancer markers 19

A. Zubarev

The potentials of modern methods
of prostate cancer visualization
in complex examination 22

V. Kapustin

Ultrasound and MRI fusion technology in diagnostics
of prostate cancer 25

G. Bratslavsky

Localized prostate cancer treatment choice:
current trends 27

A. Sivkov, V. Oschepkov, A. Zhernov, A. Koryakin

Interstitial radiation therapy (brachytherapy) for prostate
cancer – 10 years experience in Russia 29

*V. Zhuravlev, A. Zyryanov,
I. Bazhenov, O. Zhuravlev*

TURP and brachytherapy
in prostate cancer treatment 33

<i>Вильям Кавана</i>	
Брахитерапия рака предстательной железы источниками Cs-131	35
<i>В. Муравьев</i>	
Криоабляция рака предстательной железы	37
<i>А.В. Говоров, В.Ю. Иванов, Д.Ю. Пушкарь</i>	
Опыт криоабляции рака предстательной железы	40
<i>Кристиан Шосси</i>	
Мировой опыт HIFU-терапии РПЖ	44
<i>О.И. Аполихин, А.В. Сивков, И.А. Шадеркин, Н.Г. Кешишев, Г.А. Ковченко</i>	
HIFU-терапия рака предстательной железы	48
<i>О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Н.Г. Кешишев, И.А. Шадеркин</i>	
Методы спасительной терапии рака предстательной железы	53
<i>Б.Я. Алексеев</i>	
Новые малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы	57
<i>И.Г. Русаков, Р.В. Савков</i>	
Неoadъювантная и адъювантная гормональная терапия рака предстательной железы	61
<i>А.В. Сивков, А.А. Жернов</i>	
Антагонисты ЛГРГ – новое направление гормональной терапии РПЖ	66
<i>Вильям Кавана</i>	
Иммунологические аспекты аблятивных технологий лечения рака предстательной железы	70
<i>Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер, А.В. Говоров, К.Б. Колонтарев</i>	
Роботическая радикальная простатэктомия: российский опыт	74
<i>В.Ф. Виланд</i>	
Циторедуктивные технологии лечения рака предстательной железы	77
<i>А.Г. Мартов</i>	
Эндоскопическое лечение обструктивных осложнений брахитерапии	80
<i>А.Д. Каприн</i>	
Варианты отведения мочи после применения малоинвазивных техтехнологий лечения РПЖ	83
<i>W. Cavanagh</i>	
Cs131-brachytherapy for prostate cancer	35
<i>V. Muraviev</i>	
Cryoablation of prostate cancer	37
<i>A. Govorov, V. Ivanov, D. Pushkar</i>	
Experience of prostate cancer cryoablation	40
<i>C. Shaussi</i>	
World experience of prostate cancer HIFU-therapy	44
<i>O. Apolikhin, A. Sivkov, I. Shaderkin, N. Keshishev, G. Kovchenko</i>	
HIFU-therapy of prostate cancer	48
<i>O. Apolikhin, A. Sivkov, V. Oschepkov, N. Keshishev, I. Shaderkin</i>	
Salvage therapy options of prostate cancer	53
<i>B. Alekseev</i>	
New less invasive techniques for prostate cancer treatment	57
<i>I. Rusakov, R.Savkov</i>	
Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy of prostate cancer	61
<i>A. Sivkov, A. Zhernov</i>	
LHRH antagonists – new approach to hormone therapy of prostate cancer	66
<i>W. Cavanagh</i>	
Prostate cancer ablative techniques: immunologic aspects	70
<i>D. Pushkar, P. Rasner, A. Govorov, K. Kolontarev</i>	
Robot-assisted radical prostatectomy: Russian experiens	74
<i>W.F. Wieland</i>	
Cytoreductive methods of prostate cancer treatment	77
<i>A. Martov</i>	
Endoscopic treatment of postbrachytherapy obstructive complications	80
<i>A. Kaprin</i>	
Urinary derivation after minimally invasive treatment for prostate cancer	83

В.В. Ромих
Недержание мочи и СНМП у больных после лечения
рака предстательной железы 85

Е.А. Ефремов
Эректильная функция у больных раком
предстательной железы 88

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАК ПОЧКИ

*И.В. Чернышев, Д.В. Алтунин, Ю.В. Самсонов,
К.К. Каллаев*
Новые возможности фотодинамической диагностики
и лечения рака предстательной железы и почки 92

РАК ПОЧКИ

*Ю.Г. Аляев, Н.Д. Ахвледиани, Д.Н. Фиев,
Н.В. Петровский*
Возможности методов визуализации в диагностике
и мониторинге опухоли почки 96

А.Д. Каприн, А.А. Костин
Биопсия опухолей почек: мнение «за» 98

А.А. Качмазов
Биопсия опухолей почек: мнение «скорее, против» 100

И.В. Чернышев, Д.В. Перепечин
Идеальный пациент для лапароскопической
и открытой резекции почки 103

Кришнанат Гайтонд
Робот-ассистированная резекция почки 106

А.А. Жернов, А.В. Корякин
Криоабляция опухоли почки 109

*А.Ю. Павлов, А.А. Клименко,
Б.К. Момджан, С.А. Иванов*
Радиочастотная интерстициальная термоабляция (РЧА)
рака почки 112

И.Г. Русаков
Вторая линия таргетной терапии больных
с метастатическим раком почки 114

V. Romikh
Urinary incontinence and LUTS in patients
after treatment of prostate cancer 85

E. Efremov
Erectile dysfunction in patients
with prostate cancer 88

PROSTATE CANCER, KIDNEY CANCER

*I. Chernyshev, D. Altunin,
U. Samsonov, K. Kallaev*
Photodynamic methods of diagnostics and treatment
of prostate and kidney cancer: new possibilities 92

KIDNEY CANCER

*Y. Aliaev, N. Akhvlediani,
D. Fiev, N. Petrovskiy*
Possibilities of visualization methods in diagnostics
and monitoring of kidney tumors 96

A. Kaprin, A. Kostin
Biopsy of renal tumors: an opinion “pro” 98

A. Kachmazov
Biopsy of renal tumors: an opinion “rather con” 100

I. Chernyshev, D. Perepechin
Ideal patient for laparoscopic
and open partial nephrectomy 103

K. Gaitonde
Robot-assisted partial nephrectomy 106

A. Zhernov, A. Koryakin
Cryoablation of kidney tumors 109

*A. Pavlov, A. Klimenko,
B. Momdzhan, S. Ivanov*
Radiofrequency interstitial thermoablation (RFA)
of kidney cancer 112

I. Rusakov
Second-line target therapy in patients
with metastatic renal cell carcinoma 114

Заболееваемость раком предстательной железы в Российской Федерации

В.И. Чиссов, И.Г. Русаков

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва

За последние 50 лет врачи существенно уменьшили количество летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, но рак по-прежнему остается одной из основных причин смерти наших граждан (рисунок 1). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы (РПЖ) в 2004 г. составлял 6,9%, а в 2009 году – уже 10,7%. В мире РПЖ занимает 3-4 место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, ежегодно регистрируется более 600 000 новых случаев этого заболевания. В США РПЖ находится на 1 месте по заболеваемости – более 200 тысяч больных в год (Yerald Andriole et al., 2006), и на 2 месте – в структуре смертности. В Европе РПЖ занимает 1-2 места в структуре заболеваемости (более 200 тысяч больных в год) (ASR, 2002).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РПЖ ЗА РУБЕЖОМ

Самый низкий уровень РПЖ наблюдается на Дальнем Востоке и Индийском субконтиненте – 2,9 на 100 000 мужчин (на примере Китая). Высокие показатели встречаются в Западной Европе, Австралии и Се-

верной Америке – 107,8 и 185,4 белых и афроамериканцев на 100 000 мужского населения соответственно. Данные миграционных исследований показывают, что мужчины азиатского происхождения в США имеют более низкий риск развития РПЖ, чем белые американцы, но больший риск, чем мужчины тех же предков, живущих в Азии.

Средний возраст пациентов с диагностированным РПЖ составляет 71 год у белых и 69 лет – у афроамериканцев, причем с введением скрининга ПСА возраст пациентов снизился, но незначительно. С 1990 г. заболеваемость РПЖ в США увеличилась в связи с внедрением скрининга, в последующие годы она стабилизировалась. В это же время количество смертей в США за последние 15 лет (с середины 1990-х гг.) снизилось с 54 000 в год до 27 500 в год при практическом отсутствии роста заболеваемости за этот промежуток времени.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РПЖ В РОССИИ

В России в 2000 г. состояло на учете у онкологов 37 442 больных РПЖ, в 2010 году – 107 942 пациента (рисунок 2). Прирост за последние 10 лет составил 155%!

В 2010 г. первично-выявленный РПЖ был разделен на III группы в

Prostate cancer morbidity in Russia

V. Chissov, I. Rusakov

зависимости от возраста пациентов: 0-59 лет – 3550 абс. число, 60-69 лет – 7986 абс. число, 70 и старше – 14 732 абс. число.

«Грубый» показатель прироста заболеваемости РПЖ в РФ в 2010 г. в разных возрастных категориях составил:

- 0-59 лет – 338,01 (среднегодовой темп прироста 15,6%);
- 60-69 лет – 181,76 (среднегодовой темп прироста 10,91%);
- 70 и старше – 113,50 (среднегодовой темп прироста 7,88%).

Если постадийно распределить больных РПЖ, выявленных в 2010 г., то на долю локализованного РПЖ (I-II стадии) придется 44,8%, местно-распространенного РПЖ (III стадия) – 34,9%, метастатического РПЖ (IV стадия) – 18,5%.

Пятилетняя выживаемость для местных и региональных стадий по сути составляет 100%, для РПЖ с отдаленными метастазами 5-летняя выживаемость – только 34%.

ПРОФИЛАКТИКА

Как же избежать развития рака предстательной железы, или, по

крайней мере, снизить риск? Что мы можем рекомендовать своим пациентам с целью профилактики?

Некоторые исследования показали снижение риска возникновения РПЖ при увеличении потребления овощей (например, томатов), в результате увеличения концентрации лейкопинов, обладающих противоопухолевым действием. Небольшое количество исследований позволяет надеяться, что употребление брокколи, соевых продуктов также снижает риск развития РПЖ. Защитный противоопухолевый эффект при регулярном употреблении рыбы, в основном связан с влиянием омега-3 жирных кислот.

Потребление красного или обработанного мяса, наоборот, коррелировало с высоким риском возникновения РПЖ. В некоторых исследованиях наблюдается ассоциация между потреблением жира и развитием рака предстательной



Рисунок 1. Количество смертей и уровень смертности от РПЖ в РФ, 2009

железы. Страны с большим потреблением на душу населения молока имеют более высокий уровень заболеваемости РПЖ и смертности от него. Связь между курением, употреблением алкоголя и РПЖ незначима.

На вероятность развития РПЖ могут оказывать влияние назначаемые врачами различных специальностей лекарственные препараты. К этой категории лекарственных средств можно отнести аспирин, нестероидные противовоспалительные средства. Некоторые урологические операции, например, вазэктомия, связаны с повышенным риском развития РПЖ. В некоторых исследованиях показана роль инфекций, передающихся половым путем, и хронического воспаления предстательной железы в развитии РПЖ.

Из профессиональных и экологических факторов имеют значение использование пестицидов, сильные воздействия электромагнитного поля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Будущие направления исследований рисков развития рака предстательной железы должны быть направлены на уточнение роли ожирения, различных продуктов питания, индивидуальных генетических признаков, хронического интрапростатического воспаления. 🟡

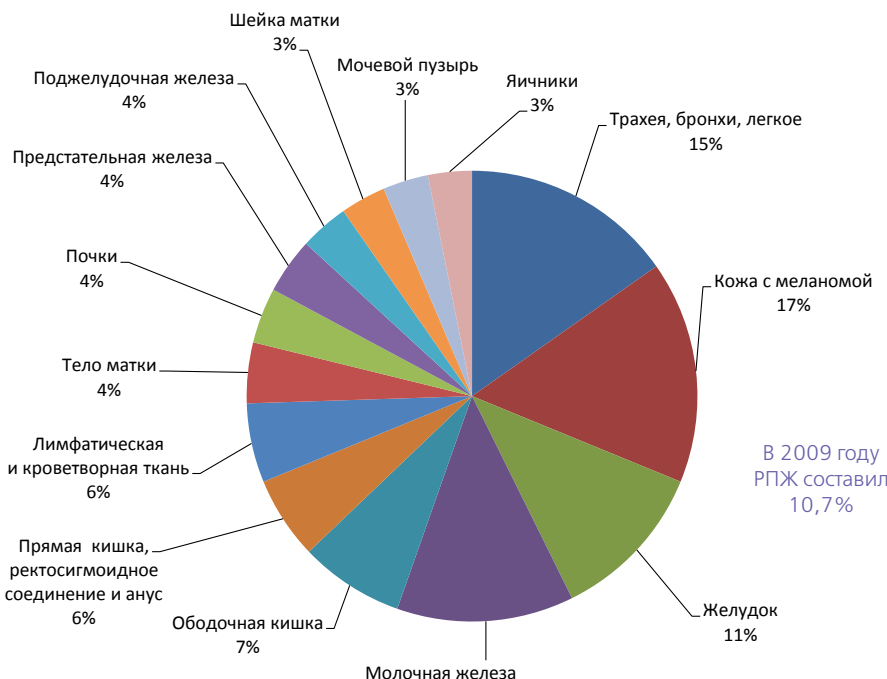


Рисунок 2. Общая структура заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России в 2006 г

Ключевые слова: рак предстательной железы, профилактика, эпидемиология.

Keywords: prostate cancer, prophylaxis cancer prostate, epidemiology.

Пути стандартизации оказания этапной помощи пациентам раком предстательной железы в Российской Федерации

О.И. Аполихин, М.И. Катиров, И.А. Шадеркин

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Рак предстательной железы (РПЖ) представляет собой актуальную медико-социальную проблему, что обусловлено масштабами заболевания, которые оно приобрело за последние годы. Так, в Российской Федерации в 2008 году заболевание впервые выявлено у 22 129 мужчин, при этом РПЖ в структуре онкологических заболеваний мужского населения занимает третье место и его доля составляет 9,7%, а по темпам прироста заболеваемости (на 110,2%) и смертности (на 37,5%) за период с 1998 по 2008 гг. – первое место (Чиссов В.И. и соавт., 2010) (рисунок 1).

Хотя улучшение диагностики РПЖ за последние годы за счет внедрения в практику определения уровня простатического специфического антигена (ПСА), мультифокальной биопсии предстательной железы и других диагностических методов привело к небольшому увеличению числа случаев локализованного рака, ситуация в целом по России остается неблагоприятной. Например, если в США доля впервые выявленного локализованного РПЖ составляет 80%, то в России – лишь 44%. Такое состояние приводит к уменьшению эффективности лечения и увеличению роста затрат на него, так как по мере нарастания

стадии заболевания пропорционально повышаются и расходы.

Такая закономерность повышения расходов на лечение РПЖ продемонстрирована D.F. Penson et al., которыми отмечено, что затраты в течение первого года после установления диагноза при I-II стадии заболевания составляли в среднем 7320 долларов США, III стадии – 12 580 долларов, IV стадии – 16 033 долларов (Penson D.F. et al., 2001) (рисунок 2).

Анализ основных недостатков диагностики и состояния оказания медицинской помощи больным РПЖ позволит выработать рекомендации по совершенствованию системы выявления и лечения РПЖ в России.

ОСНОВНЫЕ НЕДОСТАТКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РПЖ В РОССИИ

Важной причиной низкой частоты выявления заболевания на ранних стадиях является состояние материально-технического оснащения медицинских учреждений (в первую очередь амбулаторного звена). В большинстве регионов России отмечается недостаток или отсутствие необходимого медицинского оборудования и методик даже для выполнения обязательных диагностических мероприятий. Это касается

Ways of prostate cancer treatment standartization in Russia

O.I. Apolikhin, M.I. Katibov, I.A. Shaderkin

широкой возможности определения уровня ПСА, наличия ультразвуковых установок с трансректальными датчиками, биопсийных устройств, ограниченного доступа к КТ и МРТ исследованиям, остеосцинтиграфии, нехватки урофлуометров, уродинамических систем и др. (Сивков А.В. и соавт., 2004). Ситуацию усугубляет недостаток современного электрохирургического оборудования, лапаро- и эндоскопических систем. Результатом является высокая распространенность запущенных форм заболевания и рост количества осложнений после проведенного лечения. Об этом свидетельствует выполненный специалистами НИИ урологии анализ состояния оказания медицинской помощи больным РПЖ в регионах на примере пациентов, поступивших на лечение в институт по квотам ВМП. Было выявлено (Аполихин О.И., 2011), что из-за погрешностей системы организации помощи, отсутствия необходимого оборудования и методик:

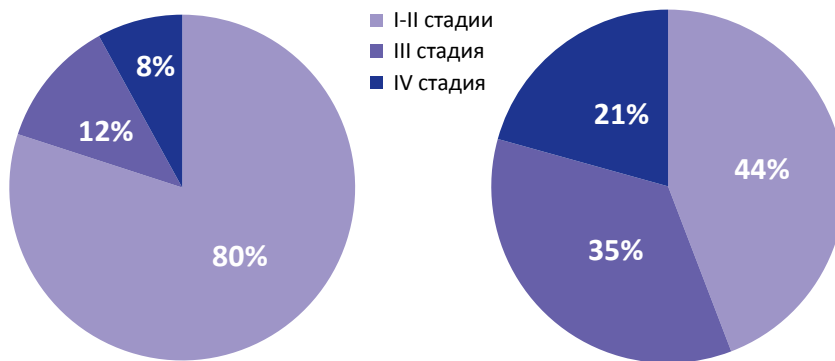
- недостаточно обследованы – 47% больных;

- требуют повторного обследования из-за низкого качества предыдущего – 30-45% пациентов;

- имеют ошибочный или неполный направительный диагноз – 15-20% пациентов.

Одной из основных причин необоснованного роста расходов на лечение РПЖ является ситуация связанная с оказанием высокотехнологической медицинской помощи (ВМП). Так как этот вид медицинской помощи является самым затратным вариантом лечения, необоснованное включение в ВМП многих методов привело к диспропорции между числом вмешательств и затратами на них. Например, в ходе реализации Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в 2009 г. 36,1% всех расходов пришлось на ВМП, тогда как доля пациентов, получивших ВМП, составила лишь 2,6% от всех пациентов.

В соответствии с Приказом Минздравсоцразвития РФ № 1248н от 31 декабря 2010 г. к ВМП отнесены различные методы лечения локализованного РПЖ. Согласно данному Приказу, эти методы лечения существенно различаются между собой по нормативам финансовых затрат (таблица 1), при том, что все они преследуют одну и ту же цель – лечение РПЖ на ранних стадиях.



National Cancer Institute, 2010

Чиссов В.И. и соавт., 2010

Рисунок 1. Высокая частота распространенных форм РПЖ в России

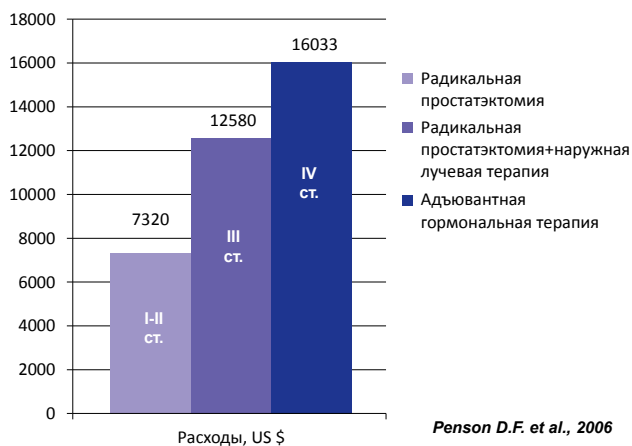
Такой же пример разницы в расходах при различных видах лечения РПЖ, направленных на лечение основного заболевания, представлен в исследовании С. Bolenz et al. (2010). Авторы выявили, что медиана прямых медицинских расходов на лечение 1 больного при открытой радикальной простатэктомии (РПЭ) составляет 4437 долларов США, лапароскопической РПЭ – 5687 долларов и роботизированной РПЭ – 9450 долларов (рисунок 3).

Согласно нашим данным, полученным при анализе материалов пациентов поступивших в НИИ урологии по программе ВМП, частота осложнений после лечения проведенного по месту жительства превышает 20% (Аполихин О.И., 2011). Насколько сильно влияют на рост расходов различного рода ос-

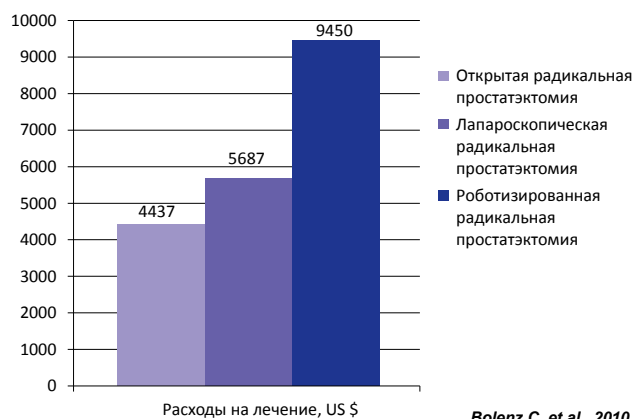
ложнения предыдущего этапа лечения РПЖ, можно понять из данных таблицы 2, составленной на основании работы S.A. Grover et al. (1999).

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РПЖ

В условиях современной России оптимальная организация медицинской помощи больным РПЖ и ее экономическое обеспечение достижимы только на основе стандартизации диагностических и лечебных подходов. Существенной проблемой является отсутствие документов, регламентирующих единые требования по обследованию и лечению больных, что влечет за собой возникновение существенных различий в уровне оказания уро-



Penson D.F. et al., 2006



Bolenz C. et al., 2010

Рисунок 2. Рост затрат по мере нарастания стадии РПЖ

Рисунок 3. Стоимость различных методов оперативного лечения РПЖ

Таблица 1. Нормативы финансовых затрат на оказание ВМП больным РПЖ

Метод лечения больных РПЖ	Нормативы финансовых затрат на 1 больного, руб.
Открытая радикальная простатэктомия (РПЭ)	109 800
Лапароскопическая РПЭ	109 800
Криодеструкция	109 800
Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (HIFU)	109 800
Робот-ассистированная РПЭ	200 200
Брахитерапия	459 000

Таблица 2. Госпитальные расходы на РПЭ и лечение осложнений

Вид лечения	Затраты на 1 больного (долл. США)
Первичное лечение – радикальная простатэктомия	8267
Лечение осложнений:	
прямокишечные свищи	10 788
стриктура уретры	2842
имплантация сфинктера мочевого пузыря	5 179
фаллопротезирование	5041
сердечно-легочные осложнения	5941
сосудистые осложнения	4396

логической помощи в центре и регионах. С учетом этого необходимо официально регламентировать этапы оказания медицинской помощи при РПЖ с позиций доказательной медицины.

Согласно принципам доказательной медицины существуют 3 вида профилактики. К первичной профилактике относят мероприятия, направленные на предупреждение возникновения болезни, т.е. на устранение факторов риска. При РПЖ к первичной профилактике можно отнести пропаганду здорового образа жизни, выявление факторов риска и борьбу с ними.

Под вторичной профилактикой подразумевают систему раннего обнаружения и лечения заболевания. По отношению к РПЖ вторичная профилактика включает в себя раннее выявление заболевания и его лечение на начальных стадиях, т.е. проведение скрининга, стадирование и радикальное лечение.

Третичная профилактика представляет собой действия, которые осуществляются для предотвращения ухудшения течения заболевания или его осложнений (Флетчер Р. и соавт., 2011). Третичная профилактика РПЖ будет заключаться в

выполнении мероприятий по снижению вероятности прогрессии основного заболевания (метастазирования или рецидива опухоли) и уменьшению проявлений негативных последствий предыдущего лечения (эректильной дисфункции, недержания мочи, стриктуры уретры и др.). Согласно указанным принципам, все вышеперечисленные методы лечения локализованного РПЖ (лечение основного заболевания) следует рассматривать как мероприятия вторичной профилактики. Это дает основание отнести данные варианты лечения к категории специализированной помощи.

Таким образом, на основе принципов доказательной медицины этапы оказания медицинской помощи больным РПЖ могут быть представлены следующим образом.

I этап: неспециализированная помощь

IA этап. Мероприятия данного этапа относятся к первичной профилактике. Осуществляется фельдшером фельдшерско-акушерского пункта или участковым терапевтом районной (городской) поликлиники (сельским врачом, врачом общей практики, семейным врачом).

Задачи:

- информационное обеспечение;
- учет и контроль мужчин старше 45 лет;
- своевременное направление пациентов с нарушениями мочеиспускания к хирургу или урологу районной (городской) поликлиники.

IB этап. Мероприятия этапа относятся к начальным действиям вторичной профилактики – скринингу РПЖ. Осуществляется хирургом районной (городской) поликлиники.

Задачи:

- профилактические осмотры мужчин старше 45 лет;
- проведение диспансеризации;
- прием пациентов, имеющих повышенный уровень ПСА, нарушения мочеиспускания или онкологический анамнез;
- установление предварительного диагноза РПЖ и направление пациентов к урологу межрайонного урологического центра (МУЦ).

II этап: специализированная урологическая помощь

Главная задача данного этапа – ранняя диагностика – является мерой вторичной профилактики.

IIA этап. Специализированная амбулаторная урологическая помощь.

Осуществляется урологами МУЦ, районной (городской) поликлиники.

Задачи:

- консультации и амбулаторная помощь;
- направление на госпитализацию.

IIБ этап. Специализированная стационарная урологическая помощь.

Осуществляется специалистами урологического отделения районной (городской) больницы.

Задачи:

- диагностика РПЖ, в т.ч. выполнение биопсии простаты;
- ургентная помощь;

- плановые оперативные вмешательства.

III этап: высокоспециализированная урологическая помощь

Все мероприятия данного этапа относятся к вторичной профилактике, главным из них является лечение основного заболевания. Осуществляется на базе областной (республиканской) больницы и/или онкологического диспансера.

IIIА. Высокоспециализированная амбулаторная урологическая помощь.

Задачи:

- дообследование, стадирование;
- определение тактики лечения.

IIIБ. Высокоспециализированная стационарная урологическая помощь.

Задачи:

- лечение основного заболевания (открытая РПЭ, лапароскопическая РПЭ, роботизированная РПЭ, брахитерапия, HIFU, криоабляция, лучевая терапия);

- ранняя реабилитация.

IV этап: высокотехнологичная урологическая помощь

Мероприятия высокотехнологичной помощи относятся к третичной профилактике. Осуществляется на базе центров, имеющих необходимую подготовку и оборудование, специалистов соответствующей аттестационной категории.

Задачи: контроль и анализ специализированной медицинской помощи через систему лечения осложнений, возникших на предыдущем уровне.

Всех пациентов с осложнениями после оказания специализированной помощи необходимо направлять по квотам регионов в федеральные специализированные центры. Например, к вариантам лечения осложнений предшествующего этапа могут быть отнесены имплантация искусственного сфин-

ктера мочевого пузыря или сетчатого протеза при недержании мочи, фаллопротезирование при эректильной дисфункции, внутренняя уретротомия или пластические операции при стриктуре уретры, трансуретральная резекция шейки мочевого пузыря при ее склерозе и различные реконструктивно-пластические операции. Местом оказания такого характера медицинской помощи реально может быть только уровень высокотехнологичной помощи, где будет осуществляться исправление возникших осложнений, что требует наиболее современного оснащения, высокой квалификации специалистов и достаточного финансирования. Только медицинская помощь такого содержания должна быть предоставлена по квотам ВМП. Остальные мероприятия по своевременному выявлению заболеваний и лечению в полном объеме ложатся на специализированную медицинскую помощь на местах.

Этап ВМП – это, в том числе, этап осуществления контроля качества лечения на предыдущих этапах. При этом, частота и характер осложнений играют роль показателя для последующего анализа качества медицинской помощи на местах. В результате появляется возможность осуществления контроля качества лечения в зависимости от числа осложнений по каждому региону. Более того, это позволит дать аналитическую оценку перспективных затрат и будет влиять на систематизацию работы по специализированной помощи. В конечном итоге такая система должна привести к уменьшению затрат на ВМП.

Реализация указанных принципов этапного оказания медицинской помощи позволит коренным образом изменить сложившуюся ситуацию профилактики РПЖ с позиций доказательной медицины. Это приведет к уменьшению доли пациентов, которые будут

нуждаться в проведении действий третичной профилактики, т.е. в оказании ВМП, и, следовательно, снижению расходов на лечение РПЖ в целом. Для внедрения этого механизма в практику необходимо создать нормативную базу, регламентирующую стандарты оказания медицинской помощи, с указанием этапов осуществления различных видов медицинской помощи и источников финансирования этих стандартов. Ожидается, что утверждение единых требований по оказанию медицинской помощи больным РПЖ, обязательных для всех учреждений здравоохранения, независимо от их ведомственной подчиненности, формы собственности и места проживания пациентов, позволит повысить качество лечения, приблизить его к лучшим мировым стандартам и добиться существенной экономии финансовых средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ситуация по оказанию медицинской помощи больным РПЖ в России требует совершенствования. Осуществление изменений возможно на основе принципов доказательной медицины и определения ВМП как индикатора специализированной помощи, стандартизации и этапности оказания медицинской помощи со строгим распределением ролей и участников этого процесса. При этом ВМП должна стать последним этапом оказания медицинской помощи и взять на себя функции решения вопросов диагностики и лечения осложнений, возникших на предыдущих этапах. Реформирование существующей системы оказания медицинской помощи при РПЖ позволит не только снизить затраты на лечение больных данной категории, но и контролировать эффективность работы всей системы здравоохранения. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг, экономические затраты, брахитерапия, радикальная простатэктомия.

Keywords: cancer prostate, scrining, economic costs, brachytherapy, radical prostatectomy.

Есть ли место для минимально инвазивных технологий лечения рака предстательной железы?

Герберт Лепор

профессор медицинского центра Langone (Нью-Йорк, США)

Тема минимально инвазивных технологий звучит необычно из уст хирурга, который выполнил более 4000 оперативных вмешательств по поводу рака предстательной железы (РПЖ). Однако, несмотря на имеющийся «золотой стандарт» в виде радикальной простатэктомии, нельзя отрицать появления новых эффективных методов лечения РПЖ. Сегодня, с одной стороны, у нас есть хирургия и лучевая терапия, а с другой – растущий интерес к активному наблюдению. Но уже сейчас понятно, что между ними появилась новая, третья группа альтернативных методов.

Итак, что подразумевается под минимально инвазивными аблятивными технологиями (МИАТ)? Прежде всего, это методы, используемые для лечения злокаче-

ного процесса физические свойства энергии. Аблятивная технология предполагает доставку того или иного вида воздействия к очагу как, например, при HIFU и криоабляции. Во-вторых, эти методы могут быть выполнены в амбулаторных условиях. В-третьих, у них должно быть меньше осложнений, чем у стандартных видов лечения.

Потенциальные преимущества малоинвазивных технологий совершенно ясны. Они определяются следующими характеристиками:

- таргетное, в том числе фокальное лечение опухолей;
- возможность повторения процедуры при наличии признаков недостаточной успешности предыдущей;
- амбулаторное лечение и, следовательно, снижение его стоимости;
- меньшая травма, в том числе близлежащих органов;

Is there a place for minimally invasive treatment option in prostate cancer management?

Herbert Lepor

- стимуляция противоопухолевого иммунного ответа после аблятивных вмешательств.

В таблице 1 представлены доступные в настоящее время аблятивные технологии лечения РПЖ.

Когда мы говорим о месте минимально инвазивных технологий при лечении РПЖ, можно выделить следующие направления.

1. Альтернатива активному наблюдению для пациентов низкого риска (например, в США таких пациентов больше всего). По мнению многих американских урологов, это наилучший шанс для минимально инвазивных технологий проявить себя.

2. Минимально инвазивные аблятивные технологии как альтернатива хирургии или лучевой терапии.

3. Минимально инвазивные аблятивные технологии как альтернатива спасительной простатэктомии, которая сопряжена с большим количеством осложнений.

В настоящее время в арсенале урологов есть много различных методов лечения РПЖ: активное

Таблица 1. Аблятивные технологии лечения РПЖ

Технология	Производитель
Криоабляция	HealthTronics
	Galil
Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU)	USHIFU
	EDAP
Фотодинамическая терапия	Steba
	LightSciences
Лазерная терапия	Visualase
Биполярная радиочастотная абляция	Trod

наблюдение, РПЭ, лучевая терапия (дистанционная и брахитерапия), а теперь и МИАТ – как имеющие право на существование. Задача уролога, занимающегося проблемой РПЖ, состоит в том, чтобы вылечить заболевание, снизить количество осложнений и сохранить пациенту качество жизни. Перед пациентом также стоит нелегкая дилемма – или умереть от рака, или страдать от осложнений и побочных эффектов лечения. Наша задача – найти такой вид лечения, который позволит вылечить рак с минимальным количеством побочных эффектов.

Результаты масштабного исследования скрининга РПЖ (PLCO) показали, что скрининг не улучшает выживаемость (Salomon L., 2010). Этот главный вывод был представлен широкой общественности (Studer U.E., 2010). Тем не менее, у этого исследования есть обсуждаемые недостатки: короткий (7 лет) период наблюдения, не совсем адекватные критерии включения и исключения. К тому же, многие из участвовавших в исследовании мужчин не получали никакого лечения. Еще в нескольких работах можно встретить выводы о том, что люди не умирают от РПЖ низкого риска. Однако все они основаны лишь на 5-7 летних наблюдениях. Станете ли вы отговаривать от лечения 55-летнего пациента, у которого ожидаемая продолжительность жизни еще 25 лет? С другой стороны, порой мы слишком активно лечим РПЖ, но делаем это для того, чтобы не допустить «недолечивания».

С 90-х годов прошлого века, после введения ПСА-скрининга, смертность от РПЖ снизилась. В отличие от PLCO, европейское исследование ESRPC (с более продуманным дизайном) показало 31% снижение смертности от РПЖ благодаря скринингу (Djavan B., 2011). В то же время, частота осложнений РПЭ у опытных хирургов в настоящее время действительно низка. Самым распространенным из них

Таблица 2. Ожидаемая продолжительность жизни американских мужчин

Точка отсчета возраст (лет)	Вероятность выживания (%)			
	5 лет	10 лет	15 лет	20 лет
50	96	90	82	71
55	94	85	74	60
60	91	79	64	46
65	87	70	50	29
70	81	58	34	15
75	72	42	18	5

является эректильная дисфункция. Также, надо понимать, что смертность – не единственный критерий. Нельзя забывать о системном воздействии злокачественного новообразования на организм, о побочных эффектах, вызываемых консервативной терапией, которые иногда оказывают даже большее влияние на общее состояние пациента, чем РПЭ. Поэтому, когда мы сравниваем разные тактики ведения пациентов с РПЖ, надо думать не только о смертности, но и об осложнениях неизлеченного заболевания.

Я признаю, что из всех прооперированных мною пациентов, половина, возможно, и не умерла бы от рака; у 20% пациентов произошло прогрессирование заболевания; но для 30% больных лечение было успешным и полностью обоснованным. Таким образом, для пациентов, которые получили избыточное лечение в объеме РПЭ, мы могли бы применить МИАТ с меньшим количеством осложнений. В то же время, мы могли бы использовать МИАТ и для тех, кому радикальная простатэктомия была действительно показана. Принципиально важно четко соблюдать критерии отбора пациентов (Callea A., 2010). Это не означает, что для всех пациентов с показаниями к РПЭ можно применять МИАТ, но если методы визуализации позволят четко локализовать опухоль, а патоморфологическое исследование – определить ее агрессивность, можно получить хорошие результаты (Lindner U., 2010).

Малоинвазивные технологии могут применяться при РПЖ низкого риска (Crawford E.D., 2007):

- уровне ПСА менее 10 нг/мл;
- стадии заболевания T1c-T2a;
- показателе Глисона 6 и менее баллов.

После введения скрининга ПСА мы наблюдали увеличение числа случаев РПЖ именно низкого риска.

В США биопсия предстательной железы выполняется пациентам с ПСА более 2,5 нг/мл и не менее чем из 12 точек. Эти пациенты сейчас получают агрессивное лечение, а ведь именно для них могут применяться МИАТ с немалым успехом, но меньшим количеством осложнений, чем при стандартных методах лечения. В то же время, если у пациента имеется РПЖ низкого риска, но ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет, его не надо лечить вообще. Я бы рекомендовал агрессивное лечение пациентам только с 15-20-тилетней ожидаемой продолжительностью жизни.

Из 70-летних американцев, 60% имеют 10-летнюю общую продолжительность жизни, а 34% – 15-летнюю (таблица 2). Поэтому нам не стоит сбрасывать со счетов 70-летних пациентов, оставляя их без лечения. Ведь РПЖ даже низкого риска может оказать отрицательное воздействие на сопутствующие заболевания и усугубить их. Не стоит воспринимать РПЖ низкого риска как заболевание без последствий. По данным D`Amico, рецидив заболевания развился у 20% пациентов, перенесших РПЭ по поводу РПЖ низкого риска (таблица 3).

Приведу собственные данные. Опираясь на критерии Carter и Klotz (рисунок 1), по данным первичной биопсии мы ретроспективно

Таблица 3. Результаты РПЭ у пациентов различных категорий риска

Риск, категория	PSA ng/ml	Глисон	Клиническая стадия	10 лет без рецидивов
Низкий	≤10	≤6	T1c/T2a	80
Средний	>10 и <20	7	T2b	50
Высокий	≥20	≥8	T2c	33
D'Amico, Oncology 15;1049, 2001				

отобрали из всех пациентов перенесших РПЭ тех, которым подошло бы активное наблюдение в качестве тактики лечения, и проанализировали результаты. При патоморфологическом исследовании после РПЭ было выявлено:

- показатель Глисона более 7 баллов – в 51% случаев;
- объем опухоли, занимающий более 20% органа – у 28,8% пациентов;
- экстракапсулярная инвазия опухоли – у 11% мужчин.

Биохимический рецидив в течение 5 лет развился у 17% больных.

Таким образом, представленные данные не дают нам права убеждать пациента в том, что у него действительно заболевание низкого риска и, соответственно, мы не можем предлагать всем пациентам с РПЖ низ-

кого риска активное наблюдение – они будут умирать от РПЖ. Это и происходило до того, как мы начали программу скрининга. С другой стороны, мы не можем лечить их всех агрессивно – у части пациентов это приведет к осложнениям и значительно повлияет на качество жизни. Минимально инвазивные аблятивные технологии могут проявить себя именно в группе РПЖ низкого риска, так как часть пациентов избегает агрессивного лечения именно из-за боязни осложнений (Callea A., 2010). Также, МИАТ могут быть оптимальным выбором для пациентов желающих сохранить сексуальную функцию.

Канадские ученые провели исследования по сравнению тотальной криоабляции предстательной железы и дистанционной лучевой тера-

пии, которые продемонстрировали одинаковую эффективность этих методов лечения РПЖ. Опираясь на эти данные, мы можем рассматривать малоинвазивные технологии как альтернативу лучевой терапии. А в том, что касается спасительных операций пациентам с рецидивом после лучевой терапии, МИАТ так же эффективны, как и РПЭ, но при этом сопряжены с меньшим числом осложнений.

Сложно сказать, какой малоинвазивный метод лучше – фотодинамическая терапия, криоабляция, РЧА или HIFU. Для этого нужно провести, как минимум, 15-летние исследования, результаты которых могут оказаться неоднозначными. Поэтому я не отдаю предпочтение какому-то конкретному методу абляции ткани. Для меня гораздо важнее, **что** мы уничтожаем, а не **как**. Я проанализировал все свои простатэктомии, сравнивал вторую, третью и четвертую тысячи операций и сделал вывод, что результаты не отличаются. Опираясь на свой опыт, могу утверждать, что и робот-ассистированные операции не привнесли ничего принципиально нового в лечение РПЖ, кроме прибыли своим разработчикам, не улучшили результаты операций и качество жизни пациентов.

Успех развития и внедрения новых малоинвазивных методик во многом будет зависеть от прогресса технологий визуализации злокачественного процесса и их точности. Также необходимо развивать методики биопсии с применением молекулярного анализа ткани для оценки риска развития заболевания и его прогрессии. Визуализация, малоинвазивные технологии МИАТ, молекулярные стратификаторы риска – очень перспективные направления, которыми необходимо заниматься в ближайшее время во имя достижения единой цели – излечения больных РПЖ с наименьшими осложнениями. ■

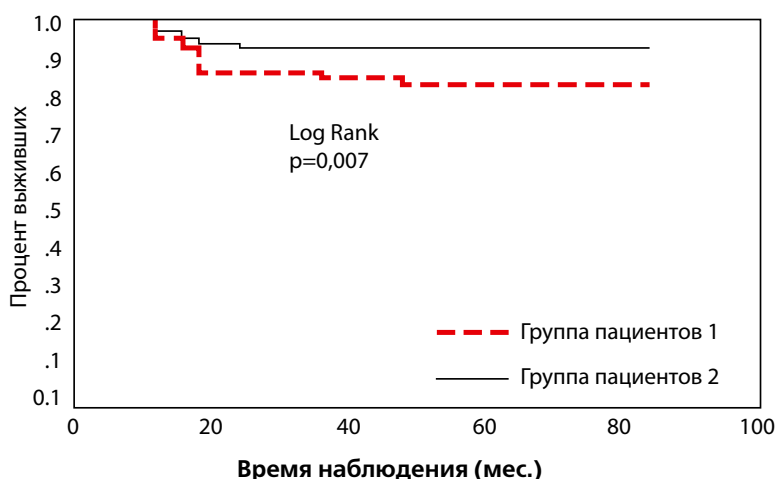


Рисунок 1. Процент выживших пациентов РПЖ, рандомизированных согласно критериям Klotza (1 группа) и Carter (2 группа)

Таблица 4. Патогистологическое исследование препаратов предстательной железы у пациентов, которые подходили под динамическое наблюдение

# at Risk	12	24	36	48	60	72	84
Группа 1	637	407	325	175	116	72	28
Группа 2	178	138	107	87	50	27	10

Ключевые слова: рак простаты, скрининг, малоинвазивные технологии.

Keywords: prostate cancer, screening, minimally invasive technologies.

Инновационные подходы диагностики рака предстательной железы

Боб Джаван

New York University School of Medicine, США

В настоящее время для диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) урологи используют рекомендации Американской (AUA) или Европейской (EAU) ассоциаций урологов, в которых с целью первичной диагностики РПЖ предлагается определять уровень простат-специфического антигена (PSA), выполнять ТРУЗИ предстательной железы и пальцевое ректальное исследование (ПРИ). При этом, рекомендации AUA не имеют жестких ограничений, т.е. врач имеет право не придерживаться их. В Европе же ситуация другая – у врача, не следующего рекомендациям, могут возникнуть юридические проблемы.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА PSA

В конце 80-х годов прошлого века повышение уровня PSA напрямую связывали с раком предстательной железы (РПЖ) – при повышении уровня PSA предполагалось, что у пациента имеется РПЖ. В конце 1990-х гг. ситуация изменилась благодаря скринингу РПЖ. Высокий уровень PSA уже не наблюдался так часто (таблица 1): у ряда пациентов с РПЖ уровень PSA находился в пределах 4 нг/мл (таблица 2). Поэтому стало невозможно проводить дифференцировку между ДППЖ и РПЖ, опираясь только на PSA. Эту мысль

отразил Thomas Stamey в одной из своих работ, в которой говорилось о том, что эра PSA закончилась, и урологам надо изменить свое отношение к этому тесту.

PSA не может быть применен для стадирования РПЖ, его уровень у пациентов с клинически значимым и незначимым раком примерно одинаков. Однако PSA на данный момент все же является хорошим маркером прогнозирования риска развития рака. Поэтому в настоящее время подход к его использованию должен быть переосмыслен.

Рассмотрим результаты двух исследований скрининга рака простаты: PLCO (США) и ERSPC (Европа) (рисунок 1). Результаты американского исследования PLCO говорят о том, что скрининг РПЖ никак не влияет на смертность. Но в контрольной группе данного исследования многие пациенты хотя бы раз проверяли уровень PSA, т.к. в США почти все мужчины старшей возрастной группы знают свой уровень PSA. Более точным в отношении дизайна считается европейское исследование ERSPC, так как мужчины, вошедшие в контрольную группу, не подвергались скринингу PSA и процент контаминации был минимален. Результаты ERSPC, в отличие от PLCO, показали, что скрининг действительно снижает смертность от РПЖ. Очень важно помнить, что с тех пор, как в Европе стали применять анализ на PSA, смертность от РПЖ снизилась. Это может быть

Innovative approaches in prostate cancer diagnostics

B. Djavan

связано как с улучшением методов лечения, так и с внедрением PSA-скрининга.

Еще одним плюсом PSA является прогнозирование риска. Если у мужчины 40 лет уровень PSA низкий (до 0,24 нг/мл), то и риск развития рака будет низким и составит 1%. В последующем такому мужчине не требуется исследование PSA 1 раз в 2-3 года после 50 лет. Но если уровень PSA будет находиться в пределах 0,24-0,35 нг/мл, то риск развития РПЖ возрастает в 2-4 раза. Показатели же PSA более 0,6 нг/мл говорят о высоком риске развития РПЖ, и в последующем пациенту необходимо выполнять скрининг PSA каждый год. Таким образом, изменение уровня PSA даже в очень малых пределах способно предсказать риск развития злокачественного заболевания предстательной железы в будущем.

В последние годы в урологической среде широко обсуждаются нормативы верхней границы PSA. Как известно, в настоящее время повсеместно верхней границей считается 4 нг/мл. В настоящее время, с точки зрения статистики данных исследований, полученных в последние годы, эту границу нужно

Таблица 1. Корреляция между уровнем ПСА и интраоперационными находками при РПЭ: изменение корреляции во времени

	24.08.1983–32.12.1988	p	01.01.1999–01.07.2003	p
Число РПЭ	152		185	
Наибольший объем РПЖ (см ³)	0,659	p < 0,0005	0,148	p < 0,045
Инвазия капсулы (см)	0,539	p < 0,0005	0,033	p < 0,653
Позитивные лимфоузлы	0,493	p < 0,0005	None	
% поражений семенных пузырьков	0,437	p < 0,0005	0,059	p < 0,428
% Глисона 4/5 в наибольшем РПЖ	0,274	p < 0,001	0,031	p < 0,678
Вес предстательной железы (г)	0,238	p < 0,003	0,246	p < 0,001
Клиническая стадия	0,151	p < 0,063	-0,001	p < 0,987
Возраст	0,042	p < 0,609	0,085	p < 0,247

Stamey et al. J Urol; 172: 1297, 2004

снижать. По нашему мнению, если пациенту меньше 60 лет, то пограничным является уровень 1,5 нг/мл, если больше 60 лет – 2,0 нг/мл. Такие показатели могут привести к гипердиагностике РПЖ, но при этом они лучше отражают соотношение специфичности и чувствительности метода, количества ложноположительных и ложноотрицательных ответов.

Однако, если руководствоваться только уровнем PSA, то это приведет к увеличению числа ненужных биопсий. Исследование James Eastham, опубликованное в 2003 г., показывает, что если повторить анализ PSA в течение небольшого промежутка времени после первого анализа, то уровень PSA в 40% случаев вернется к нормальным значениям. Повторный анализ нужно выполнить как минимум один раз.

Необходимо также учитывать скорость удвоения PSA, т.к. данный показатель указывает не только на вероятность РПЖ, но и на степень его агрессивности. В настоящее время стало возможным применение ультрачувствительных методов исследования уровня PSA, – если раньше минимально фиксируемое значение равнялось 0,01, то теперь выявить можно и 0,0001 нг/мл. Это дает возможность раннего определения изменения уровня PSA после радикальной простатэктомии (РПЭ).

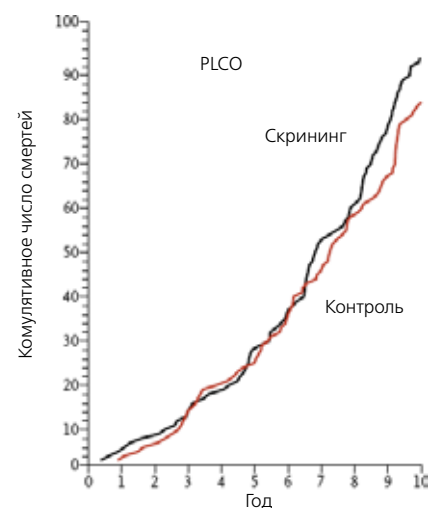
Таблица 2. Результаты секстантной биопсии у мужчин в возрасте 62–91 лет (n = 2950)

ПСА	Риск РПЖ
0-0,5 нг/мл	6,6%
0,6-1 нг/мл	10,1%
1,1-2 нг/мл	17,0%
2,1-3 нг/мл	23,9%
3,1-4 нг/мл	26,9%

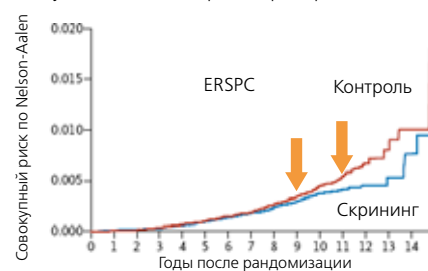
Таким образом, PSA во многом требуя пересмотра, дает множество возможностей, и мы не можем использовать PSA, как это делалось ранее. Снижение пограничного значения не является решением, т.к. при его снижении, например, до 2,5 нг/мл, такой уровень будет выявлен примерно у 45% всех мужчин, что неизбежно приведет к увеличению числа биопсий. Разумеется, это неприемлемо как с точки зрения стоимости, так и с точки зрения выявления клинически значимого РПЖ и возможных осложнений после биопсии.

В настоящее время есть множество новых параметров, связанных с PSA: скорость нарастания PSA, плотность PSA, возрастные границы PSA, содержание свободного PSA, hK2 и т.д. Все эти параметры необходимы, но они не помогают в определении показаний к биопсии простаты.

Например, плотность PSA – очень непостоянный показатель.

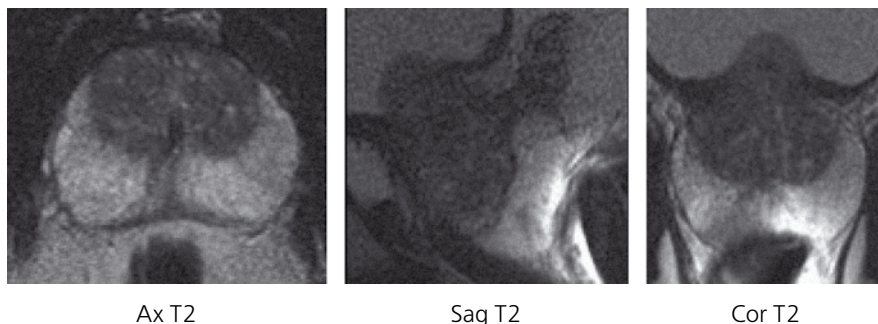


Отсутствие снижения риска при скрининге



Снижение риска на 20%

Рисунок 1. PLCO против ERSPC



Ax T2

Sag T2

Cor T2

Dickinson L. Eur Urol, 2010

Рисунок 2. T2-взвешенные изображения

Если повторить это исследование через 10 минут после первого, то значения могут различаться на 15%. Связанный PSA – более точный параметр. Свободный PSA необходимо исследовать через 8 часов после забора крови, поскольку свободный PSA очень нестабилен. Связанный PSA лучше, но положительный результат при учете связанного PSA не выше 60-70%.

Маркеры IGF1, IGF2, НК2 – как были экспериментальными методами около 10 лет назад, таковыми и являются по сей день. Все эти параметры не помогают в определении показаний для первой биопсии. Эти параметры могут лишь помочь в по-

казаниях к повторной биопсии.

Известно, что у PSA – предшественник про-PSA, который активируется НК2 в b-PSA (b-PSA – b от benign – доброкачественный) или i-PSA, которые вместе составляют свободный PSA и повышаются у пациентов с ДГПЖ, а при РПЖ – снижаются. Про-PSA и p2-PSA могут использоваться как маркеры злокачественного образования в противовес свободному PSA.

Другая форма PSA – это imPSA (интрамакрофагальный PSA), определяемый в макрофагах крови. Если уровень подобного PSA повышен, это может говорить о наличии метастазов.

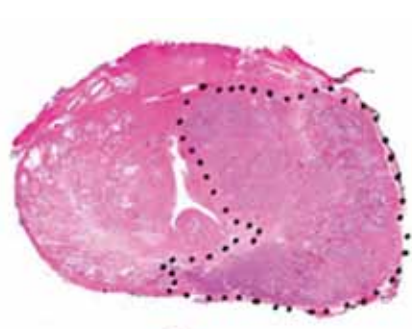
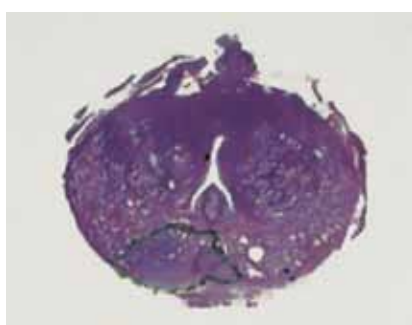
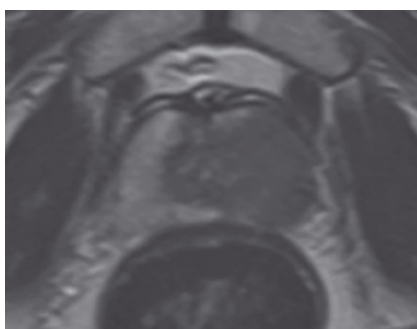
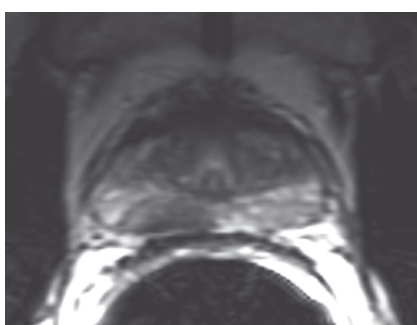


Рисунок 3. Рак предстательной железы: при МРТ и гистологическом исследовании

Существуют маркеры РПЖ, которые определяются по анализу мочи – PSA-3, DDA-3. Недостатком метода является необходимость выполнения массажа предстательной железы, а также неопределенность верхних границ значений. Точное пограничное значение для PSA-3 не установлено до сих пор. Таким образом, маркеры мочи – это достаточно точный тест для определения показаний для повторной биопсии, но не для первичной.

Другой тест – TERT – продемонстрировал 100% специфичность при РПЖ. Также можно использовать mRNA, MCM-5, AMACR. AMACR – имеет чувствительность до 60%, но при этом специфичность – до 96,6%.

Важными показателями являются скорость прироста PSA и время удвоения PSA. Последний показатель – самый быстрый и простой, с высокой надежностью в плане диагностики и прогноза.

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

В настоящее время локализацию опухоли можно с высокой четкостью определить с помощью многих методов визуализации (рисунки 2, 3): МРТ в T2-взвешенном режиме с динамическим контрастированием (чувствительность – до 78%, специфичность – около 80%); УЗИ с контрастированием; эластография (рисунок 4). По данным последних исследований, в Европе чувствительность последнего метода достигает 78%. Новый метод гистосканирования пока что не подтвержден морфологическими данными после радикальной простатэктомии, но это вопрос времени. Методы визуализации не менее важны, чем PSA, т.к. они определяют подозрительные очаги и помогают в стадировании заболевания.

БИОПСИЯ ПРОСТАТЫ

Идеальная биопсия должна находить агрессивный РПЖ, даже

при малом его объеме. В настоящее время «золотым стандартом» является расширенная биопсия, а многими авторами рекомендуется даже сатурационная биопсия. Когда же выполнять сатурационную биопсию? Чаще всего это повторные биопсии у пациентов с агрессивной формой заболевания для диагностики рака высокого риска и при ведении пациентов в режиме активного наблюдения. Наилучшие результаты получены при комбинации трансректальной и трансперинеальной биопсий (рисунок 5). Возможно у этого метода найдутся противники, утверждающие, что это слишком агрессивный метод диагностики. Но им можно возразить, что такая комбинация необходима для покрытия всего объема простаты.

В статье S. Kawakami et al. «Optimal Sampling Sites for Repeat Prostate Biopsy: A Recursive Partitioning Analysis of Three-Dimensional 26-Core Systematic Biopsy» говорится о том, что идеальным вариантом является сочетание трансректальной и трансперинеальной биопсий как с точки зрения выявления РПЖ, так и с точки зрения определения рака высокого риска.

Также существует т.н. матричная биопсия, при которой забирается до 50 биоптатов. Мы считаем ее недопустимой, равносильной тому, что сразу сделать больному простатэктомии трансректально.

БИОПСИЯ ПОД МРТ-КОНТРОЛЕМ

По поводу выполнения биопсии под МРТ-контролем есть много «за» и «против». Нельзя выполнять подобное исследование всем пациентам в силу его сложности и дороговизны. Одним из недостатков является то, что пациент во время процедуры не должен вообще двигаться, даже дыхательные движения

могут исказить данные. Результаты исследований этого метода пока противоречивы, поэтому мы считаем, что МРТ-биопсия – еще не до конца сформировавшийся метод для повседневного использования.

Показания к повторной биопсии, согласно Европейским рекомендациям, достаточно четкие: персистирующий рост PSA, ASAP, ПИН больше, чем в 4-х биоптатах. В США повторная биопсия показана при PSA от 4 до 10 и выше, скорости прироста выше 0,35, ASAP, подозрении при пальцевом ректальном исследовании. Я лично не доверяю результатам единственной биопсии и выполняю повторную через 6-8 недель.

Итак, при выполнении первой биопсии предстательной железы:

- никогда не делать секстантную биопсию;
- не выполнять сатурационную биопсию;
- выполнять расширенную биопсию в соответствии с объемом простаты.

При выполнении повторной биопсии предстательной железы:

- предпочтительна сатурационная биопсия;
- использование новых методов визуализации, таких как гистосканирование.

ВЫЧИСЛЕНИЕ РИСКОВ

Идея вычисления риска заключается в комбинации различных параметров. В настоящее время существует два подобных калькулятора:

- РСРТ, указывающий на риск уже во время амбулаторного приема. Его недостаток – недооценивает заболевания высокого риска до 50%, т. е. результат в уме надо умножить на два;
- второй калькулятор основан

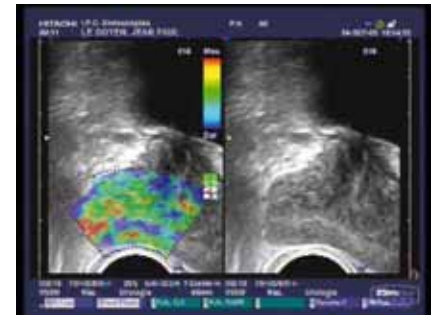


Рисунок 4. Эластография РПЖ

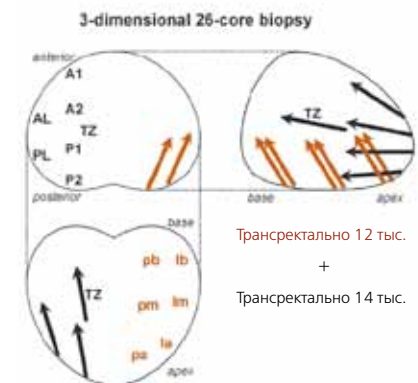


Рисунок 5. Сочетанная 3D биопсия из 26 точек

на европейском исследовании. Калькулятор можно найти на сайте Европейской Ассоциации Урологов (EAU), который, по мнению Savana, более правдоподобен.

ВЫВОДЫ

1. Эра использования PSA по Catalona прошла.
2. Пограничный уровень, равный 4,0 нг/мл, устарел. Верхняя граница нормального уровня PSA у пациентов моложе 60 лет составляет 1,4 нг/мл, старше 60 лет – 2,1 нг/мл, но как минимум при одном повторном анализе.
3. Необходимо использовать новые маркеры b-PSA и p2-PSA для дифференциальной диагностики РПЖ.
4. Необходимо использовать новые калькуляторы для вычисления рисков. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика РПЖ, PSA, биопсия, маркеры РПЖ, МРТ, риск.

Keywords: prostate cancer, the diagnosis of prostate cancer, PSA, biopsy, markers of prostate cancer, MRI, cumulative hazard.

Маркеры рака предстательной железы

Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров

Кафедра урологии МГМСУ, Москва

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее изученным, и в то же время, наиболее противоречивым из всех онкоурологических заболеваний. РПЖ является единственной опухолью солидного органа, при диагностике которой методы визуализации играют неосновную роль, а результат биопсии зависит во многом от удачи. РПЖ – это единственная опухоль, когда диагноз может быть установлен в отсутствие каких-либо клинических, радиологических или ультразвуковых проявлений заболевания.

НОВЫЕ МАРКЕРЫ РПЖ В МИРЕ

С 18 по 22 марта 2011 г. в Вене проходил конгресс Европейской ассоциации урологов, где было несколько сессий, посвященных диагностике РПЖ – и в частности, маркерам рака. Обсуждался целый ряд новых маркеров: это

Свободный ПСА = проПСА + иПСА + неактивный ПСА

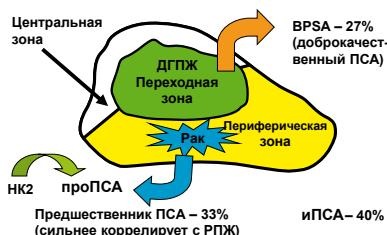


Рисунок 1. Формы свободного ПСА

и саркозин, который превосходит по своему прогностическому значению общий ПСА, и соотношение свободный/общий ПСА у мужчин с общим ПСА менее 4 нг/мл. Предлагалось для диагностики РПЖ использовать панель антигенов, протеомный анализ семенной плазмы, время удвоения ПСА и ряд других показателей. Мы в последние годы много говорим про новый многообещающий маркер РПЖ – РСА3. В 2010 г. в журнале «Европейская урология» опубликована статья о том, что РСА3, как скрининговый тест первой линии, достоверно улучшает выявляемость РПЖ, имеет лучшую чувствительность и специфичность по сравнению с общим ПСА. Этот тест в России применяется очень редко, потому что помимо всех клинических нерешенных вопросов, имеющих в отношении его использования в повседневной практике, известно, что это достаточно дорогостоящее исследование (рисунок 1).

Другой тест, который все чаще изучается в последнее время и о котором появляется все больше публикаций – это анализ на проПСА и, в частности, на -2проПСА. Известно, что проПСА является формой свободного ПСА, и в большей степени он коррелирует с раком предстательной железы, тогда как другая форма свободного ПСА, называемая би-ПСА

Prostate cancer markers

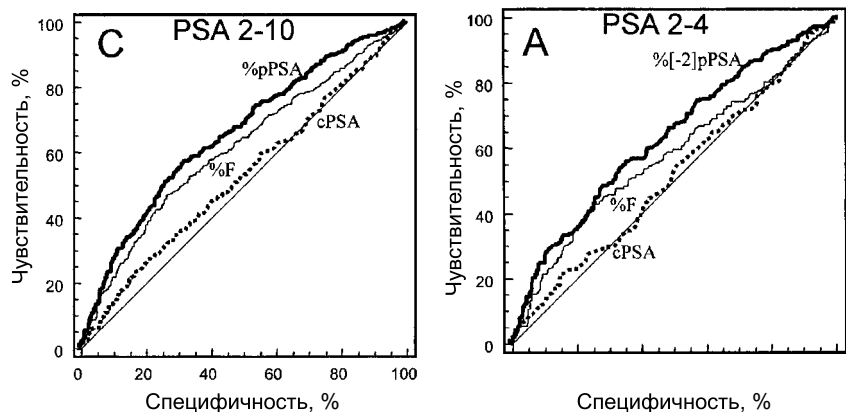
D. Pushkar, A. Govorov

(или доброкачественный ПСА), коррелирует с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) (рисунок 2). Еще в 2003 г. Catalona с соавт. продемонстрировали, что специфичность -2проПСА выше, чем специфичность свободного и связанного ПСА при значении общего ПСА от 2 до 10 нг/мл (Catalona, 2003). Mikolajczyk S.D. с соавт. показали, что использование данного теста улучшает выявляемость РПЖ у больных с общим ПСА от 4 до 10 нг/мл и при соотношении свободного к общему ПСА более 25% («Journal of Urology», 2008). Было также показано, что использование показателя -2проПСА улучшает выявляемость РПЖ при общем ПСА от 2 до 10 нг/мл. Stephan C. с соавт. в 2009 г. продемонстрировали, что -2проПСА коррелирует не только с выявляемостью рака предстательной железы, но также и со степенью его злокачественности. Было показано, что при определении данного маркера прослеживается достоверная корреляция с патологической стадией после радикальной простатэктомии (в т.ч. со стадией Т3-4), и имеется прямая зависимость с

суммой баллов по Глисон (более, или менее 7 баллов) (таблица 1).

В публикации 2009 г. Макаров с соавторами (США) показали, что -2проПСА позволяет определить, у каких пациентов может развиваться агрессивный рак предстательной железы при активном наблюдении. Было продемонстрировано, у каких больных на основании данного анализа можно прогнозировать появление так называемой «неблагоприятной» контрольной биопсии. К «неблагоприятной» биопсии авторы относили выявление при контрольной биопсии суммы баллов по Глисон 7 или выше, наличие трех или более позитивных столбиков или выявление РПЖ более, чем в 50% ткани любого столбика. На основании данного анализа был создан «индекс здоровья предстательной железы» (по-английски его называют phi («фай») – Prostate Health Index). Phi – это буква греческого алфавита. Данный показатель автоматически рассчитывается в специальной компьютерной программе на основании сочетания результатов определения общего ПСА, свободного ПСА и -2проПСА. Известен ряд публикаций, показавших, что прогностическое значение phi в дифференцировке между раком и доброкачественными заболеваниями предстательной железы у мужчин старше 50 лет (при общем ПСА от 2 до 10 нг/мл и нормальных данных пальцевого ректального исследования) достоверно выше, чем у используемого нами показателя общего ПСА, или соотношения свободного ПСА к общему ПСА (рисунок 3).

В прошлом году Lee с соавт. в «Journal of Urology» представили работу о роли -2проПСА и показателя phi в выявляемости рака предстательной железы в скрининговой программе (Lee, 2010). Авторы отметили, что это первое



Catalona et al, J Urol 2003; 170: 2181

Рисунок 2. Специфичность [-2]проПСА выше, чем у своб. и связанного ПСА при общем ПСА 2-10 нг/мл

проспективное исследование по данному вопросу, а также продемонстрировали, что указанные показатели позволяют спрогнозировать, у кого из больных будет выявлен рак предстательной железы или доброкачественная гиперплазия в рамках скрининговой программы (при «нормальном» пальцевом ректальном исследовании и уровне общего ПСА от 2,5 до 10 нг/мл).

Другая публикация 2010 г. – европейская, которая, может быть, чем-то нам ближе, потому что есть данные о том, что эпидемиология рака простаты в США и в Европе различается. В рамках мультицентрового исследования Янссен с соавт. показали, что на основании определения -2проПСА и показателя phi значительно улучшается прогностическое значение, специфичность и чувствительность данных тестов по срав-

нению с общим ПСА и свободным ПСА. Также было отмечено, что при использовании -2проПСА можно достоверно выявлять РПЖ высокой степени злокачественности (рисунок 4).

Предпринимались попытки (правда, не прямые) сравнить показатель phi с ПСА3. Было продемонстрировано, что процент позитивных биопсий при определении ПСА3 и показателя phi примерно одинаков. Разные авторы указывали на такое преимущество показателя phi в данном случае, как значительно меньшую стоимость по сравнению с анализом на ПСА3. Если вернуться к конгрессу Европейской ассоциации урологов 2011 г., на последней сессии «Научные сувениры» в разделе, посвященном маркерам РПЖ, как раз упоминались два постера об определении -2проПСА. Группа авторов из Австрии (Тироль) по-

Таблица 1. -2проПСА коррелирует со степенью злокачественности РПЖ

Параметры	p стадия			Сумма Глисона		
	pT1/2	pT3/4	P	< 7	≥ 7	P
Число образцов	194	70		102	162	
Общий ПСА (нг/мл)	5,2	6,2	0,011	5,3	5,5	0,66
% св ПСА	13,6	11,2	0,018	14,0	11,9	0,008
-2пПСА (нг/мл)	10,2	12,7	0,023	10,2	11,0	0,14
%-2пПСА	15,8	18,4	0,0015	15,3	18,0	< 0,0001
-2пПСА / %ПСА	0,79	1,09	< 0,0001	0,74	0,95	0,0003

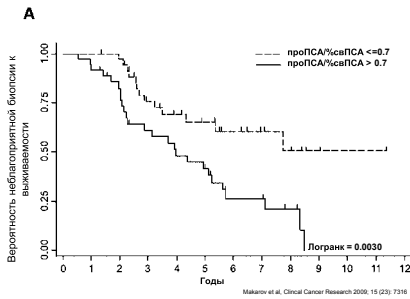


Рисунок 3. [-2]проПСА позволяет определить риск развития агрессивного РПЖ при активном наблюдении

казала, что -2проПСА является достоверным предиктором суммы баллов по Глисон, позволяющим отличить локализованный РПЖ от местнораспространенного. Другая группа авторов (Нава и соавт., Италия) в европейском проспективном исследовании продемонстрировала, что -2проПСА и phi имеют чувствительность, специфичность и позитивное прогностическое значение выше, чем у анализа крови на общий ПСА.

МАРКЕРЫ РПЖ В РОССИИ

В России в ноябре 2010 г. открылся протокол по данному вопросу. В настоящее время в нем участвует клиника урологии МГМСУ и ФГУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития. Протокол называется «Значение тестов -2проПСА и индекса здоровья предстательной железы при ранней диагностике у больных с уровнем общего ПСА крови от 2,5 до 10 нг/мл». Критериями включения в это исследование являются мужчины в возрасте от 45 до 75 лет, уровень общего ПСА крови которых – от 2,5 до 10 нг/мл, имеются нормальные данные пальцевого ректального исследования и информированное согласие пациента.

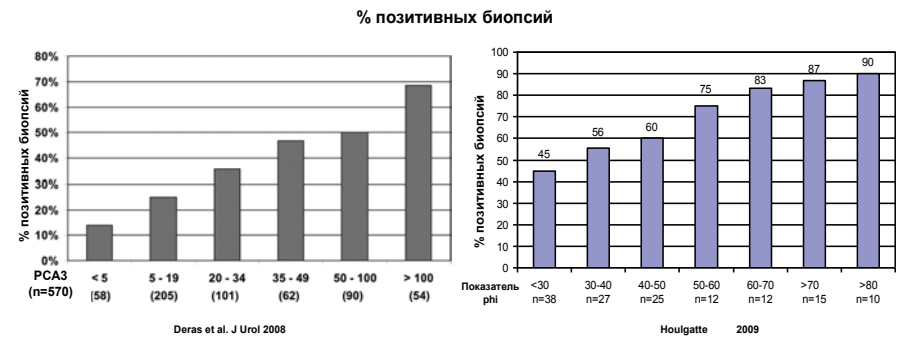


Рисунок 4. Клинические характеристики Phi по сравнению с PSA3

Критериям исключения относят биопсию предстательной железы в анамнезе, прием препаратов, которые могут повлиять на уровень общего ПСА, мочевую инфекцию, операцию по поводу ДППЖ в прошлом, перенесенную лучевую терапию на область малого таза или невозможность по каким-то причинам выполнения биопсии предстательной железы. К процедурам этого исследования, помимо определения общего ПСА, свободного ПСА, -2проПСА и расчета показателя phi относятся пальцевое ректальное исследование и трансректальная биопсия простаты из 12 точек с отдельной маркировкой всех полученных фрагментов ткани. В данном протоколе оценивается также выявляемость РПЖ и сумма баллов по Глисон, сравниваются лабораторные и клинкоморфологические характеристики мужчин с раком и без него, проводится оценка чувствительности и специфичности данных тестов, а также их прогностическое значение при проспективном исследовании. В Восточной Европе это первое проспективное исследование. Для получе-

ния статистически достоверных данных необходимо взять 300 анализов крови и выявить не менее 75 случаев рака предстательной железы. Результаты данного исследования планируется доложить на предстоящих мероприятиях Российского общества урологов и Российского общества онкоурологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2011 г. мы – урологи – хотим, чтобы маркеров рака простаты было больше, и чтобы их информативность была выше. -2проПСА – это новая изоформа простатспецифического антигена для диагностики РПЖ. Это маркер, который прошел клиническую оценку в разных странах и разных клиниках. Согласно предварительным данным, он играет важную роль в определении степени злокачественности рака предстательной железы, а также при активном наблюдении за больными. Анализ сертифицирован для использования в Европе и зарегистрирован в Российской Федерации. Показатель phi также имеет целый ряд полезных характеристик, которые мы можем использовать в нашей повседневной работе. 🟡

Ключевые слова: рак предстательной железы, маркеры рака предстательной железы, про-ПСА, ПСА, PSA3, -2проПСА.

Keywords: cancer prostate, markers of prostate cancer, pro-PSA, PSA, PSA3, -2proPSA.

Современные возможности визуализации рака предстательной железы при комплексном обследовании

А.В. Зубарев

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва

Новая парадигма лечения рака предстательной железы (РПЖ) заключается в том, что нужно обязательно получить опухолевые клетки; знать количество и точную локализацию этих клеток; определить самый агрессивный фокус опухоли. Американцы называют РПЖ «русской рулеткой», и они во многом правы. В 70% случаев РПЖ не агрессивен. И только 30% новообразований опасны для пациента, причем наиболее опасен, как правило, один фокус, который приводит к прогрессированию, метастазированию заболевания, и в итоге – к гибели пациента.

Американцы ожидают в 2011 г. около 200 000 новых случаев РПЖ, который в США вышел на второе

положительная прогностическая ценность	65 %
отрицательная прогностическая ценность	54 %
Чувствительность	62 %
Специфичность	54 %
Точность	66 %

Рисунок 1. Диагностическая информативность ТРУЗИ в В-режиме при РПЖ

место по заболеваемости после рака легкого. Предполагается, что до 30% пациентов умрут от этого заболевания. У каждого седьмого мужчины потенциально можно найти раковые клетки в предстательной железе.

Известно, что 90% успеха лечения любого заболевания – точная диагностика. Сегодня широко обсуждаются диагностические возможности и методы магнитно-резонансной томографии (МРТ) при РПЖ. Идет поиск ответа на вопрос: является ли МРТ методом выбора при диагностике РПЖ? Многие считают, что это так. Что касается роли компьютерной томографии (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), или ПЭТ/КТ, то их значение пока еще определяется.

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РПЖ

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ)

В США и многих европейских клиниках считают, что роль ТРУЗИ сводится к навигации для правильного выполнения биопсии предстательной железы (рисунок 1). Однако, новые УЗ-технологии опровергают это мнение. Выполнение УЗИ также дает информацию о центральной,

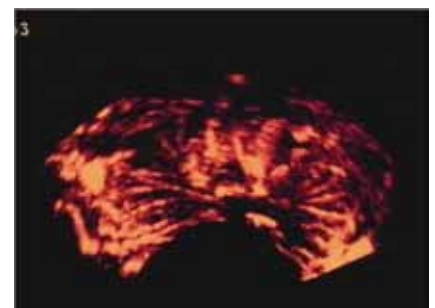
The potentials of modern methods of prostate cancer visualization in complex examination

A. V. Zubarev

периферической части железы и о капсуле. УЗИ с доплеровским картированием, особенно при использовании эхоконтрастных средств, позволяет улучшить визуализацию и распространенность РПЖ (рисунки 2, 3).

Соноэластография

Американские исследователи подчеркивают приоритетное значение этой технологии в ультра-



- симметричность васкуляризации
- распределение сосудов
- зоны деформации сосудистого рисунка
- типы сосудистых рисунков железы при различных заболеваниях

Рисунок 2. Возможности 3d-ангиографии при исследовании сосудов предстательной железы



Рисунок 3. Эхоконтрастное ультразвуковое исследование при РПЖ

звуковой диагностике РПЖ. Метод основан на определении не только ультразвуковых характеристик, но и эластичности ткани предстательной железы (рисунок 4).

Известно, что злокачественные клетки расположены очень плотно, а эластичность опухоли резко снижена. Это и определяет уролог при пальцевом исследовании предстательной железы. Однако, каменистая плотность свидетельствует, как правило, о распространенном процессе. На ранних стадиях – пальпаторно определить уплотнение в железе невозможно. Ультразвуковой аппарат с функцией эластографии, помимо получения изображений в режиме серой шкалы, позволяет осуществлять цветное картирование зон с различной эластичностью: обычная ткань окрашивается

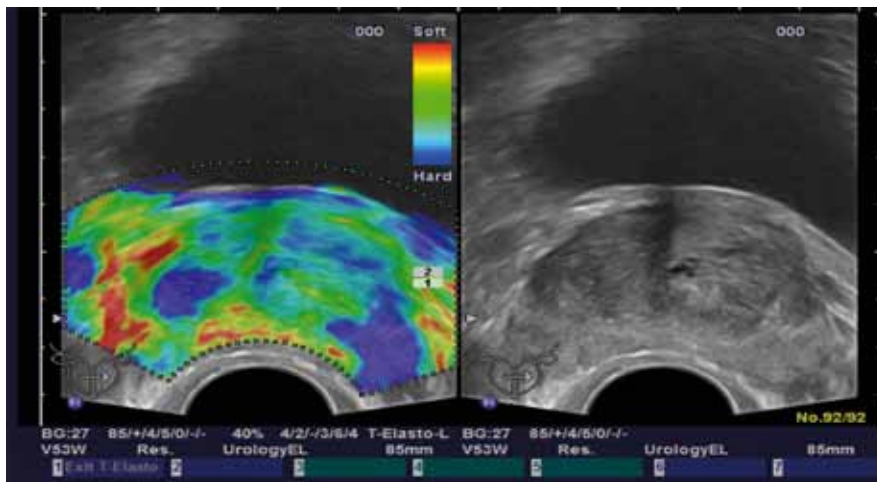


Рисунок 4. Эластография: мультифокальный РПЖ

зеленым цветом, а ткань, подозрительная на неопроцесс – синим. При использовании эндоскопического датчика можно определить инвазию опухоли в капсулу предстательной железы.

Гистосканинг (histoscanning)

В настоящее время в мире только около 50 клиник владеют прибором для гистосканинга. В России это оборудование поступило в наш медицинский центр и в Научно-исследовательский институт урологии. Это совершенно новая технология, совмещающая анализ классических ультразвуковых изображений, полученных в режиме серой шкалы в сопоставлении с компьютерной библиотекой ультразвуковых исследований пациентов с гистологически подтвержденным раком предстательной железы и другими ее заболеваниями. На большом материале, выполненном в разных клиниках Европы, сделано более 12 000 патоморфологических и ультразвуковых сопоставлений, которые дали уникальный материал для электронной экспертной системы. Однако эта перспективная технология нуждается в широком изучении.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и УЗИ

МРТ сегодня рассматривается как базовый метод диагностики РПЖ. На T1 и T2 взвешенных изображениях в предстательной железе

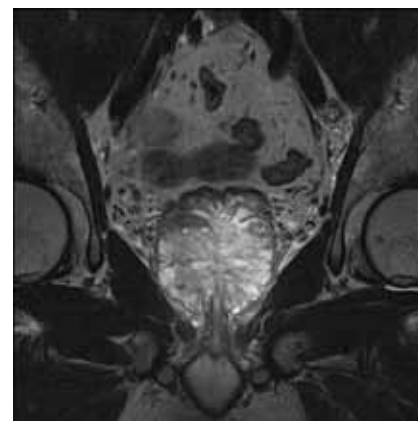


Рисунок 5. Магнитно-резонансная томография на ЗТ МР томографе с эндоректальной катушкой

очень хорошо видны опухолевые фокусы. Совершенно новые возможности дает метод диффузно-взвешенных МРТ-изображений. Известно, что злокачественные клетки содержат очень мало воды и имеют низкий коэффициент диффузии. Поэтому они хорошо выделяются на фоне здоровых клеток, в которых содержится большое количество воды. Благодаря этому, диффузно-взвешенные изображения позволяют хорошо визуализировать злокачественных новообразований предстательной железы (рисунок 5).

УЗИ и МРТ могут хорошо дополнять друг друга. Сегодня появляются все больше сообщений об объемном сканировании и о многомерной, многоплановой реконструкции изображений. Ультразвуковое оборудование тоже совершенствуется: современные

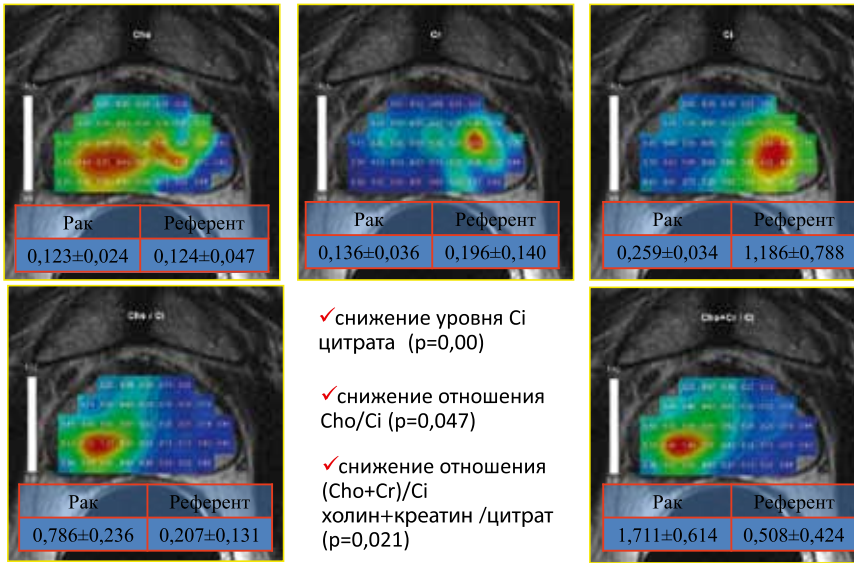


Рисунок 6. МР-спектроскопия при РПЖ

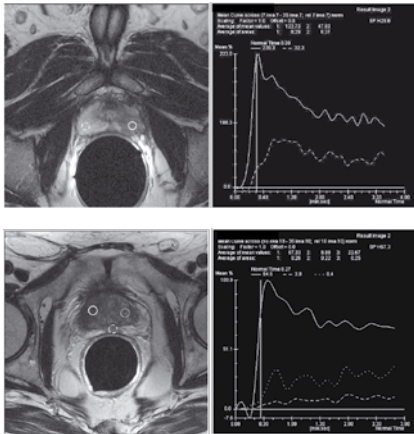


Рисунок 7. МРТ с динамическим контрастированием

УЗ-аппараты позволяют получать многоплоскостные изображения предстательной железы с высокой степенью детализации. Объемное сканирование позволяет получать практически сопоставимые МР- и УЗ-изображения, точно отражающие анатомию железы.

Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием

Метод позволяет определить подозрительные участки с наличием опухолевых клеток по скорости накопления в них контрастного препарата. Для методики характерен очень высокий пик накопления в участках опухоли за счет высокой ее

васкуляризации и неоангиогенеза. В норме накопление парамагнетика происходит в течение 60 секунд. При РПЖ этот показатель снижается до 20-30 секунд (рисунок 7).

Магнитно-резонансная спектроскопия

Известно, что злокачественные клетки имеют очень низкий метаболизм цитрата, но высокое содержание холина и креатина. Поэтому показатель соотношения холин-креатин/цитрат может способствовать диагностике рака. МР-спектроскопия уже давно существует на рынке, и последние работы говорят о том, что ее действительно можно использовать как дополнительный метод в диагностике РПЖ (рисунок 6).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ РПЖ

На Европейском радиологическом конгрессе в марте 2011 г. были прочитаны блестящие доклады

профессорами из нескольких зарубежных клиник по проблеме диагностики РПЖ. Профессор Баренс представил технологию *мультипараметрической МР-томографии*, в которой в совокупности используются данные T2-взвешенных, диффузно-взвешенных изображений, и МР с контрастированием, но в условиях параметрического сканирования (рисунок 8). Окраска в красный цвет зон на МР-томограммах свидетельствует об очень быстром накоплении контрастного вещества в участке, подозрительном на РПЖ. Все полученные данные синтезируются в одно изображение представительной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тема диагностики РПЖ очень социальна, но ее важность осознана обществом не до конца. В настоящее время нет единственного эффективного метода диагностики РПЖ. Существующие методы используются на разных этапах – первичной или уточняющей диагностики. При этом выбор метода – это всегда компромисс, а наилучший результат наблюдается при объединении возможностей известных методов.

Многое возможно сделать уже сегодня. Это – методологически правильно организованный скрининг, использование самых современных ультразвуковых методов, таких как эластография, гистосканинг, а также возможности инновационных МРТ-технологий. Перспективным является создание междисциплинарных рабочих групп для изучения новых технологий и их внедрения в повседневную практику. ■

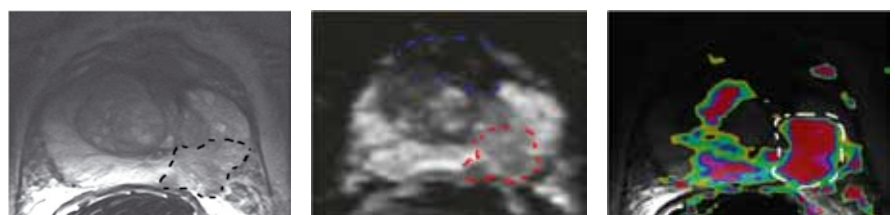


Рисунок 8. Мультипараметрическая МР-томография при РПЖ

Ключевые слова: рак предстательной железы, гистосканирование, МРТ, эластография.

Keywords: prostate cancer, histoscanning, MRI, elastography.

Технология совмещения УЗ и МРТ изображений в диагностике рака предстательной железы

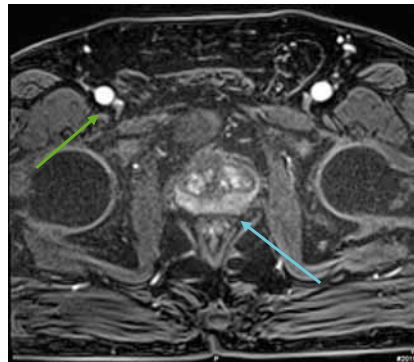
В.В. Капустин

Городская клиническая больница № 62, Москва

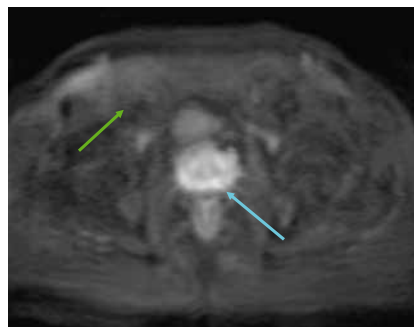
Актуальность проблемы диагностики рака предстательной железы (РПЖ) не вызывает сомнений. В мире РПЖ занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости. В США и Европе – 1 место, в России – 4 место (8,9%). Количество вновь заболевших в России составляет 20 887 человек в год (Москва – 3411 чел.), на учете состоит 85 215 человек (Москва – 14 007 чел.). По темпам прироста заболеваемости РПЖ прочно удерживает 1-е место. С 1997 по 2007гг. прирост составил 102,16%, среднегодовой темп прироста – 7,29%. (Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2009).

МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ РПЖ

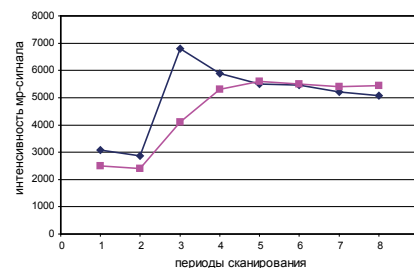
Лучевая диагностика РПЖ в настоящее время основывается на трансректальном ультразвуковом исследовании, выявляющем гипэхогенные очаги в периферической зоне предстательной железы и позволяющем выполнять систематическую и прицельную биопсию простаты под УЗ-наведением. Диагностическая ценность компьютерной томографии, в оценке местного распространения невисока и применяется в основном



МРТ изображение T1 с подавлением жира при контрастировании



Диффузионно-взвешенное МРТ изображение
1 – рак предстательной железы
2 – наружная подвздошная артерия



Динамика накопления МР контрастного препарата. Период сканирования 15-20 сек

Рисунок 1. МРТ картина рака предстательной железы в периферических отделах левой доли

Ultrasound and MRI fusion technology in diagnostics of prostate cancer

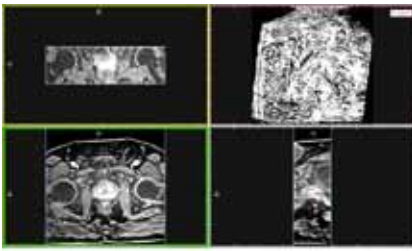
V. Kapustin

для стадирования и планирования лучевой терапии. Важной является роль мультифазной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с внутривенным болюсным усилением, позволяющей выявлять участки патологического накопления контрастного препарата (рисунки 1).

По данным мировой и российской литературы, наибольшую надежность демонстрирует именно контрастное МРТ-исследование. Тем не менее, сегодня патогномичных лучевых признаков РПЖ не существует.

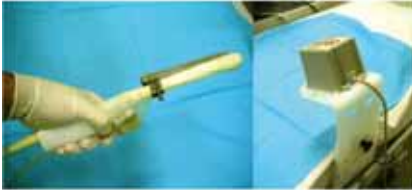
В последнее время широко используется диагностическая методика, получившая название «FUSION» (рисунки 2, 3). Преимуществом данной методики является объединение в процессе трансректального ультразвукового исследования результатов сканирования в В-режиме и изображений второй модальности.

Сначала выполняется МРТ исследование, затем посрезовые МРТ изображения записываются на любой цифровой носитель (CD, DVD, Flash-карту), после чего



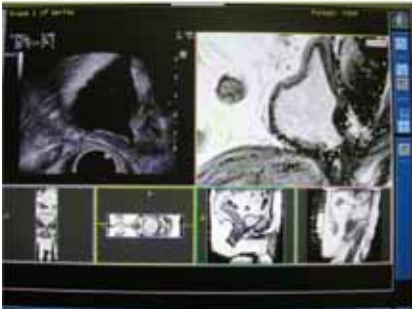
3D-массив MPT и УЗ-изображений

Рисунок 2. FUSION:
как это работает (1)?



К УЗ-датчику
крепится
«приемник»

К кушетке на специальном
штативе крепится
«передатчик»



Перемещения датчика считываются УЗ-сканером в режиме реального времени

Рисунок 3. Как это работает (2)?

полученные данные считываются УЗ-сканером. На основании результатов формируется 3D-массив данных.

Процедура совмещения изображений происходит в три этапа: первый – это *single plane* режим (рисунок 4), то есть приблизительное совмещение по одной плоскости. На втором этапе происходит более точное совмещение с использованием *internal markers*, то есть референтных точек в виде различных анатомических структур (рисунок 5). На этом этапе возможно совместить более точно два полученных изображения. И на третьем этапе происходит максимально точное совмещение (*fine tuning*) с использованием враще-

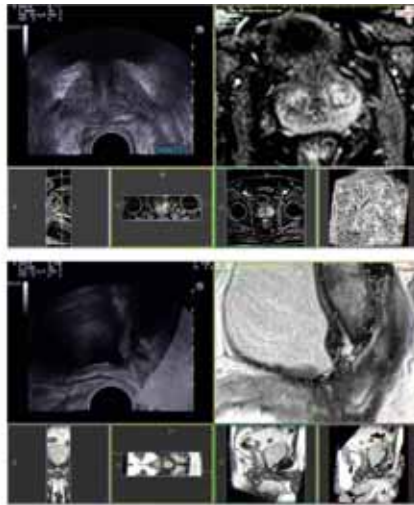
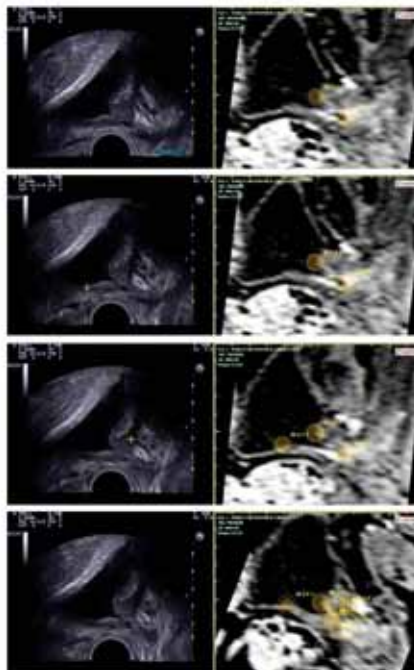


Рисунок 4. 1 этап «single plane» режим

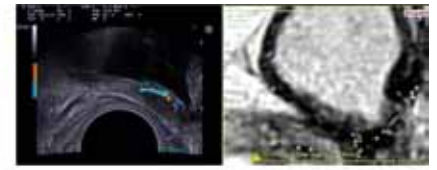


Для автоматического расчета точности сопоставления необходимо выбрать не менее 6 точек!

Рисунок 5. 2 этап – более точное совмещение с использованием «internal markers» (референтных точек)

ния 3D-массива второй модальности (рисунок 6).

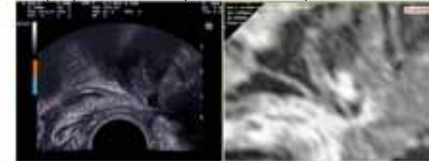
Следует отметить, что применение метода «FUSION» показало первые положительные результаты верификации рецидива РПЖ приблизительно в 50% случаев при размерах очагов патологического накопления от 9 до 12 миллиметров (рисунок 7).



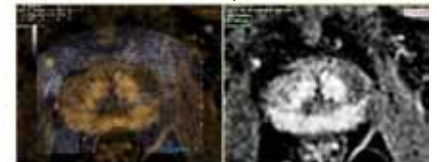
Совмещенные УЗ-MPT изображения



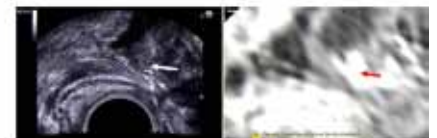
«Перекрытие» (overlap) УЗ-MPT изображений



Совмещенные УЗ-MPT изображения



«Перекрытие» (overlap) УЗ-MPT изображений
Рисунок 6. 3 этап – максимально точное совмещение («fine tuning») с использованием «перекрытия» (overlap) изображений



Биопсия участка с интенсивным накоплением контрастного препарата в области пузырно-уретрального анастомоза
Размеры очагов патологического накопления контрастного препарата составили 9-12 мм
Рецидив рака был верифицирован у 6 из 13 пациентов

Рисунок 7. Fusion для верификации рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии (n=13)

ВЫВОДЫ

Применение технологии «FUSION» позволяет с высокой точностью совмещать «живые» трансректальные УЗ-изображения органов малого таза с 3D-массивом данных МРТ. Применение этой методики значительно повысило эффективность морфологической верификации диагноза как при первичной диагностике РПЖ, так и при его рецидивах после радикальной простатэктомии. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, ультразвуковое исследование, МРТ.

Keywords: prostate cancer, ultrasound investigation, MRI.

Выбор метода лечения локализованного рака предстательной железы: современные тенденции

Г. Братславский

Национальный институт рака США

Рак предстательной железы (РПЖ) сегодня в Америке является очень распространенным видом опухоли. В 2010 г. зарегистрировано более 200 тыс. новых случаев РПЖ, больше 30 тыс. пациентов умрет от этого заболевания в 2011 г., а еще примерно 3% пациентов будет иметь риск заболеть РПЖ (American Cancer Society 2011). Важным моментом является то, что за последние 15 лет число случаев РПЖ высокого риска снизилось, а низкого риска – выросло (рисунок 1). Для того, чтобы сохранить жизнь 1 пациенту надо обследовать 1400 и пролечить 48 пациентов (Jemal A., 2004).

ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ РПЖ

Классическое радикальное лечение приводит ко многим побочным явлениям, самыми частыми из которых являются эректильная дисфункция и недержание мочи. За последние 10 лет список радикальных методов существенно расширился. Еще буквально 10-15 лет назад в арсенале урологов имелись: открытая простатэктомия, брахитерапия, наружная лучевая терапия и активное наблюдение. В чем заключается сложность выбора метода лечения в 2011 году? Во-первых, она состоит в том, что радикальное лечение может понадобиться далеко не всем пациентам с РПЖ.

Localized prostate cancer treatment choice: current trends

G. Bratslavsky

Второй момент связан с появлением новых аблятивных радикальных методов лечения РПЖ: HIFU-терапия, криоабляция, радиочастотная абляция (РЧА) и т.д. Основное преимущество аблятивных технологий заключается в том, что они позволяют уменьшить число осложнений, сохранить половую функцию и удержание мочи при соблюдении принципа радикальности.

Третья проблема, связанная с выбором метода лечения, обусловлена определением объема вмешательства: выполнять абляцию всей железы, половины, или ее трети (фокальная терапия).

В последние годы в ведении пациентов РПЖ добавилась новая опция – активное наблюдение. В статье Klotz (2010) показано, что при правильном отборе, пациенты, которым было выбрано активное наблюдение, статистически не отличались по результатам от тех, которые прошли радикальную терапию. Поэтому активное наблюдение также можно считать методом лечения.

Наиболее важным в выборе метода лечения является правильный отбор пациентов, который осуществ-

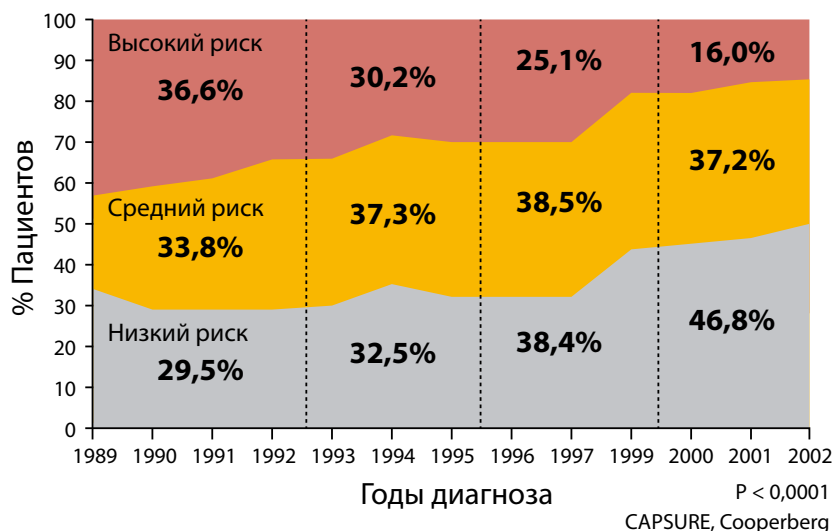


Рисунок 1. В течение последних лет произошел значительный сдвиг в стадийной структуре диагностируемого рака предстательной железы

вляется на основании данных ПСА, показателя Глисона, стадии опухоли и т.д. Так, например, состояние пациента с показателем Глисона 6 может быть оценено по-разному. Молекулярные маркеры могут у одних пациентов с показателем Глисона 6 предсказать отсутствие рецидива или его низкую вероятность, а у других – прогнозировать высокий риск развития рецидива в течение ближайших 5 лет.

Большинство злокачественных новообразований предстательной железы мультифокальные и многоочаговые (рисунок 2).

В то же время, анализ базы данных SEARCH пациентов, из которых были исключены больные с высоким риском, подвергнутые РПЭ в 1988-2006 гг., показал, что 35% мужчин, имевших одностороннее поражение предстательной железы при стандартной биопсии, также имели одностороннее поражение по данным гистологического исследования после РПЭ. Это открывает возможности для проведения фокальной терапии группе пациентов, прошедших детальное обследование и расширенную биопсию, с высокой степенью поражения наиболее агрессивного фокуса РПЖ (рисунок 3).

Недавно мы выяснили, что метастазирование происходит из одной точки, одного локуса. Во время биопсии игла может попасть в любой локус, как агрессивный, имеющий первостепенное значение, так и в неагрессивный. С помощью ПСА урологи научились идентифицировать опухоли предстательной железы, и если раньше определяли новообразования размером от 5 см³ и выше, то сейчас от 2,4 см³ и выше. На что же в первую очередь надо обратить внимание урологу? Рассмотрим другие методы обследования пациента.

Биопсия предстательной железы – в последнее время подверглась значительной эволюции. Трансперинеальная биопсия (Ferguson, 1930), трансректальная биопсия под контролем пальца (Astraldi, 1937), биопсия под УЗИ-наведением (шеститочечная,

расширенная, сатурационная), трансперинеальное картирование простаты, – все это этапы большого пути. Биопсия позволяет ответить на многие вопросы, которые сводятся к одному: находится ли злокачественная опухоль в пределах предстательной железы или распространяется за ее капсулу. Считаем перспективным развитие «template sampling», т. е. биопсии с большим количеством столбиков (100-150 образцов), продолжить развитие биопсии под МРТ-наведением, совмещенных МРТ/УЗ биопсий, систем GPS-наведения. Надеемся, что эти способы позволят определить тот самый агрессивный локус «index lesion», который является источником метастазов, и который, по сути, и является причиной гибели пациентов с РПЖ.

Номограммы – позволяют стратифицировать пациентов по степени риска, получить статистические данные, но проблему отбора пациентов и выбора методов лечения они не решают.

МРТ – доступный метод, который помимо возможности обычной визуализации РПЖ, можно использовать в качестве наведения при биопсии для определения высоко- и низкодифференцированных очагов (рисунок 4).

Для того, чтобы выбрать тот или иной вид лечения, мы должны максимально визуализировать рак **сочетанием методов диагностики**. Вместо того чтобы сфокусироваться на сравнении ретроспективных данных разных видов лечения, нам очень важно научиться выбирать правильного пациента. Для того, чтобы сравнивать методы лечения, надо знать каких пациентов мы собираемся лечить. Сегодня неправомерно говорить о том, что роботическая операция лучше, чем лапароскопическая или открытая. Например, в руках опытного хирурга, такого, как Г. Лепора, открытая РПЭ будет иметь лучшие результаты, чем у многих роботических хирургов.

Выводы

Каковы наши цели в 2011 году? Урологи должны направить свои

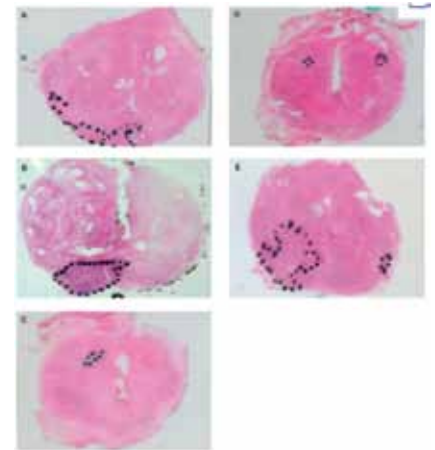


Рисунок 2. Мультифокальное распространение РПЖ



При охвате 64% железы – 89% главных опухолей попадают в зону лечения

При охвате 81% железы – 100% главных опухолей попадают в зону лечения

Рисунок 3. Фокальная терапия РПЖ

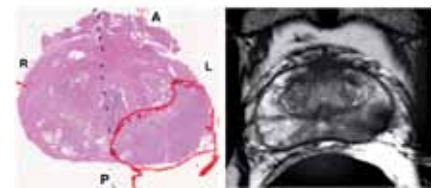


Рисунок 4. Корреляция с полноразмерными патогистологическими препаратами

усилия на раннюю диагностику опухоли, определение ее моно- или билатеральности, числа фокусов, идентификацию агрессивного локуса. Именно эти показатели будут определять вид терапии (Epstein, 1994). Кроме того, необходимо применять достижения молекулярной биологии РПЖ, потому что клинически мы иссякли предугадывать, какой метод лечения окажется эффективнее. Необходимо применять те методы лечения, которые максимально уменьшат число осложнений при сохранении радикальности. В диагностике и лечении РПЖ мы должны придерживаться мультидисциплинарного подхода. Надо перестать быть консерваторами и стать открытыми для имеющихся возможностей. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, лечение РПЖ.

Keywords: prostate cancer, treatment of prostate cancer.

Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы – 10 лет в России

А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, А.А. Жернов, А.В. Корякин

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Брахитерапия имеет более чем 100-летнюю историю. В 1914 г. были опубликованы первые результаты внедрения радиевой иглы в предстательную железу больному раком предстательной железы (РПЖ). В 30-х годах XX века Хью Грант провел более 5 тысяч имплантаций источников радиоактивного излучения в предстательную железу с достаточно хорошими результатами. Главным сдерживающим фактором развития метода стали отсутствие стандартизированных источников излучения, дозиметрического контроля и визуализации.

В 70-х годах прошлого века были разработаны источники, конструкция которых применяется до настоящего времени. В 1983 г. появилась методика введения источников в предстательную железу под ультразвуковым контролем. В 1995 г. была решена проблема миграции источ-

ников после имплантации путем их размещения на полимерной нити или в оплетке. Первые результаты десятилетнего наблюдения за больными РПЖ, перенесшими брахитерапию, опубликованы в 1998 г. продемонстрировано, что отдаленные результаты брахитерапии приближаются к таковым после радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии.

ОПЫТ НИИ УРОЛОГИИ

1 марта 2000 г. в НИИ урологии была выполнена первая брахитера-

Interstitial radiation therapy (brachytherapy) for prostate cancer – 10 years experience in Russia

A. Sivkov, V. Oschepkov, A. Zhernov, A. Koryakin

пия в России. За годы применения в стенах нашего института метод подвергся эволюции:

- усовершенствовалась техника имплантации радиоактивных зерен;
- внедрено планирование брахитерапии в режиме реального времени, что позволило выполнять ее более прецизионно и умень-

Таблица 1. Пятилетние результаты применения брахитерапии в НИИ урологии

N = 56	Безрецидивная выживаемость (%)	Специфическая выживаемость (%)
Пациенты низкого риска	89	100
Пациенты промежуточного риска	81	100
Пациенты высокого риска	56	88

Таблица 2. Безрецидивная выживаемость

Автор	%	лет
Beyer & Brachman	71	5
Ragde et al.	66	10
Grado et al.	79	5
Stock & Stone	75	5
Zelefsky et al.	71	5
Gritz et al.	88	5
Blasko et al.	85	10
ESTRO	71-93 (65-85)	5-10
НИИ урологии	78	5

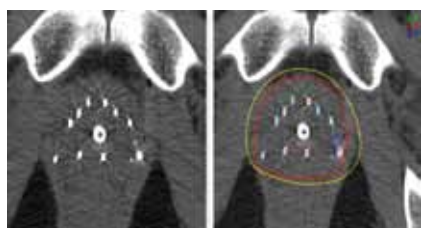


Рисунок 1. Контроль положения зерен с помощью КТ и постоперационная дозиметрия

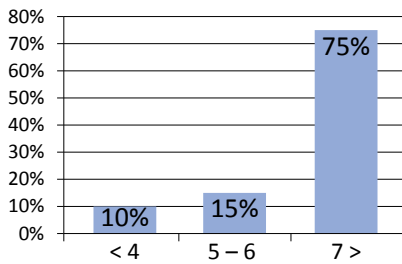


Рисунок 2. Частота рецидивов в зависимости от стадии по Глиссону

шить нагрузку на критические органы;

- достигнуто снижение продолжительности операции, которая составляет от пятнадцати минут до получаса;
- немаловажным фактором является проведение послеоперационного контрольного планирования, позволяющего оценить качество проведенного лечения (рисунок 1).

В 2008 г. на Пленуме российских онкоурологов были доложены 5-летние результаты применения брахитерапии в нашей клинике, которые соответствуют мировым данным: специфическая выживаемость составила 96%, безрецидивная – 78%. Проанализированы результаты 56 больных, их которых 18% были низкого риска, 46% – промежуточного, а 36% – высокого риска (таблицы 1, 2).

В настоящее время под наблюдением в НИИ урологии состоят более 230 пациентов с РПЖ в возрасте от 42 до 81 года и сроком наблюдения до 11 лет.

Необходимо подчеркнуть важность отбора больных. В частности, при разделении пациентов на группы наихудшие результаты были получены у пациентов, имевших индекс Глиссона 7 и выше (рисунок 2). Такая же тенденция наблюдается для уровня простатического антигена (ПСА) более 10 нг/мл (рисунок 3). В своей практике мы используем следующие критерии отбора:

- клиническая стадия T1c-T2b;
- уровень ПСА менее 10 нг/мл;
- объем ПЖ до 50 см³ (по данным

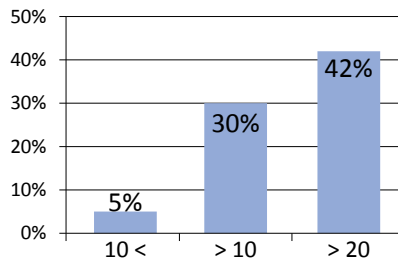


Рисунок 3. Частота рецидивов в зависимости от исходного уровня ПСА

ТРУЗИ) при отсутствии выраженной инфравезикальной обструкции;

- показатель Глиссона менее 7 баллов;
- низкий риск экстракапсулярного распространения опухоли, поражения семенных пузырьков и лимфатических узлов по данным МРТ и номограмм.

При больших размерах ПЖ рекомендовано назначение гормональной терапии сроком до 3-х месяцев.

Пациентам стадий T2b-T3a целесообразно комбинированное лечение с применением дистанционной лучевой терапии (40 Гр).

В систематическом обзоре Norderhaug, представленном в 2003 г., только работа Stokies и соавторов (2000) удовлетворяла всем принципам доказательной медицины. Это рандомизированное исследование не показало различий в безрецидивной 5-летней выживаемости для пациентов низкого и промежуточного риска, которая составила 70%.

Нами были разработаны ряд приемов, улучшающих результативность и безопасность лечения. Изменения техники имплантации позволили снизить частоту миграции источников (рисунок 4).

Эффективность и безопасность лечения прямо зависят от дозы подведенного излучения (рисунок 5). Поэтому важной задачей является достижение необходимого баланса между этими критериями (рисунок 6).

Мы используем для имплантации «зерна» разной активности, помещая в боковые доли предстательной же-

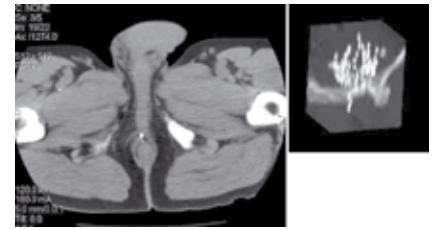


Рисунок 4. Миграция имплантов

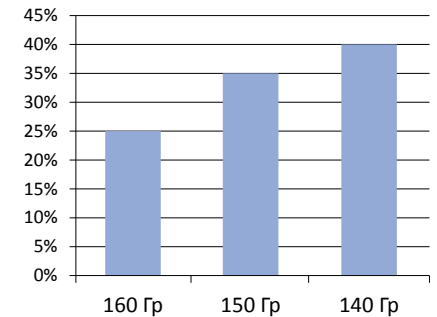


Рисунок 5. Частота биохимического рецидива в зависимости от дозы

лезы источники более высокой активности, а вблизи уретры и прямой кишки, для уменьшения нагрузки на эти органы, – низкой.

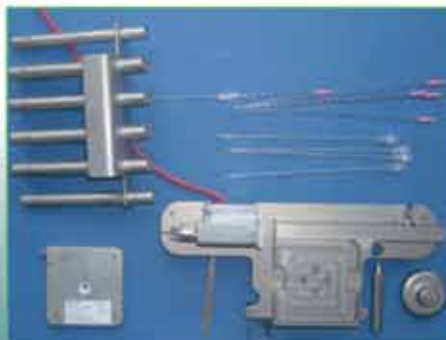
Дизурия – это основная проблема, с которой приходится сталкиваться при ведении пациентов, перенесших брахитерапию. В этой связи, при отборе больных мы особое внимание уделяем качеству их мочеиспускания. Наличие выраженной инфравезикальной обструкции, скорее всего, создаст серьезные проблемы после брахитерапии у данной категории больных.

Брахитерапия – это частный случай лучевой терапии, и развитие лучевых реакций неизбежно. В первую очередь, тяжелые осложнения связаны с превышением дозы облучения в области уретры, то есть превышением 150%-дозного порога, а также наличием инфравезикальной обструкции до лечения. В большом исследовании Gutman (2000), представленного в BJU, было показано, что после брахитерапии происходит уменьшение качества мочеиспускания, при оценке симптомов по шкале IPSS оно составляет примерно 5 баллов. Чем более выражены исходные

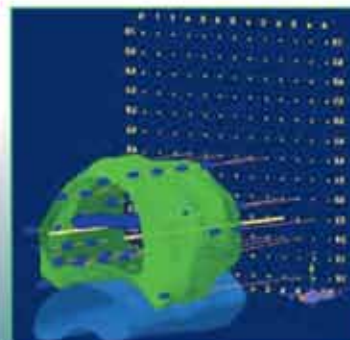
Внедрение и продвижение метода брахитерапии для лечения рака предстательной железы в России и странах СНГ



Стандартный комплект механического оборудования для брахитерапии



Станция по зарядке микроисточников в имплантационные иглы



Изображение предстательной железы с введенными микроисточниками



Микроисточники с радиоактивным йодом-125 (изотоп йода)

В России уже 17 медицинских учреждений выполняют брахитерапию рака предстательной железы



Вид будущего завода в г. Дубне

ООО «БЕБИГ»
123458, г. Москва,
ул. Твардовского, д. 8, стр. 1
Тел./факс: + 7 (495) 780-9268
E-mail: info@bebig.ru
Сайт: www.bebig.ru

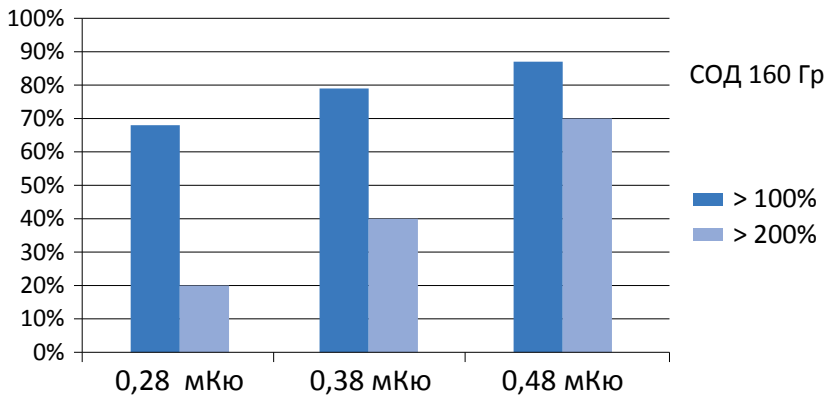


Рисунок 6. Использование источников низкой активности обеспечивает лучший результат

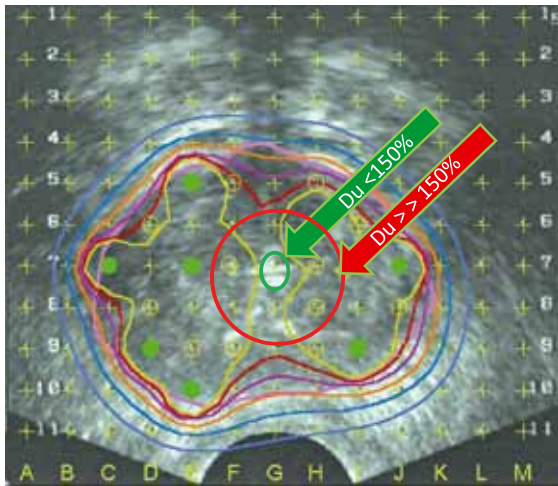


Рисунок 7. Поверхностный уретральный некроз и трансуретральная резекция

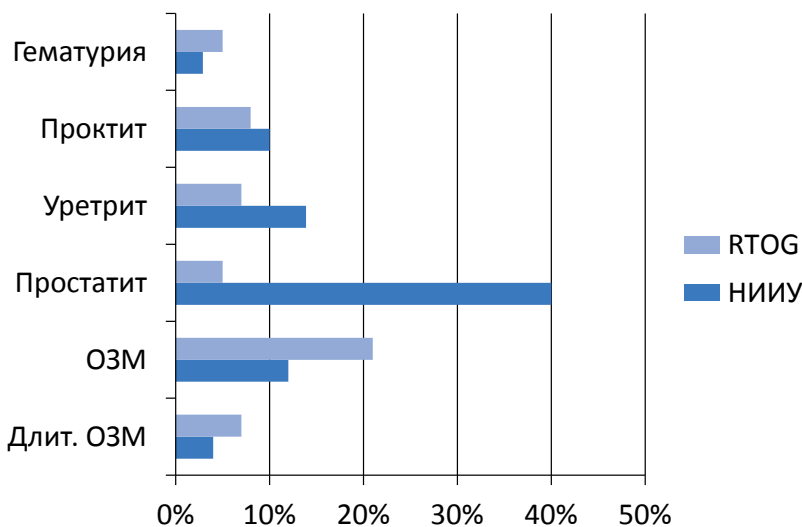


Рисунок 8. Осложнения брахитерапии РПЖ

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, ПСА.

Keywords: prostate cancer, brachytherapy, PSA.

симптомы ИВО, тем значительней они станут после лечения.

Для коррекции данного состояния мы стандартно используем альфа1-адреноблокаторы. Нами было проведено пилотное исследование по неoadъювантному применению альфа1-АБ, в котором было получено почти двукратное уменьшение частоты развития обструктивных осложнений в послеоперационном периоде.

У пациентов с большим объемом предстательной железы мы проводим неoadъювантную гормональную терапию, цель которой – уменьшить размеры органа.

Вопрос применения превентивной трансуретральной резекции (ТУР) остается открытым. Тем не менее, если больному предстоит выполнить брахитерапию и имеется выраженная ИВО, то ТУР лучше выполнить до брахитерапии за 6-12 месяцев, чем после. Это связано с достаточно высоким риском развития серьезных осложнений – стриктуры уретры и недержания мочи. Основной причиной этих осложнений является развитие поверхностного уретрального некроза (рисунок 7). Долгое время считалось, что брахитерапия противопоказана пациентам, перенесшим ТУРП, в связи с высоким риском развития недержания мочи. Наш опыт свидетельствует, что брахитерапия выполнима с высокой степенью безопасности в отдаленном периоде после ТУРП, тщательной дозиметрии и прецизионной установки источников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Брахитерапия – современный и безопасный метод лечения локализованного РПЖ у пациентов низкого и умеренного риска. Достигнутые нами результаты лечения соответствуют таковым в ведущих специализированных клиниках мира (рисунок 8). ■

ТУРП и брахитерапия в лечении рака предстательной железы

В.Н. Журавлев, А.В. Зырянов, И.В. Баженов, О.В. Журавлев

Кафедра урологии Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

Трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП) применяется с 80-х годов XX века. В период «расцвета» методики выполнялось около 350 тысяч ТУРП в год. К 2000 г. количество операций значительно сократилось и составляло около 100 тыс. операций в год. Наиболее частым осложнением ТУРП является недержание мочи, которое при стандартной операции составляет от 1 до 5% (Foote J. et al., 1991).

Брахитерапия, как радикальный метод лечения рака предстательной железы (РПЖ), начал активно применяться в середине 80-х годов с появлением короткоживущих изотопов I-125 и Pd-103. С внедрением современного ультразвукового трансректально-

го датчика, способного сканировать железу как в аксиллярной, так и в сагитальной проекции, а также с появлением различных вариантов проведения процедуры (3D-планирование, имплантация в режиме реального времени), точность выполнения брахитерапии повысилась.

БРАХИТЕРАПИЯ И ТУРП

До настоящего времени сохраняется вопрос, является ли предшествующая ТУРП противопоказанием для выполнения брахитерапии? В рекомендациях Американской ассоциации брахитерапевтов (2008 г.), среди относительных противопоказаний к проведению низкодозной брахитерапии, на втором месте указана ТУРП в анамнезе, особенно, если после нее имеется большой ТУР-дефект. Одной из работ, которые повлияли на такое мнение, явилась работа Blasko J.C. (1991). В ней были проанализированы данные 204 пациентов с РПЖ, которым была выполнена брахитерапия как в монорежиме, так и в комбинации с наружной лучевой терапией (НЛТ). В группе брахитерапии и ТУРП было отмечено 24% осложнений, связанных с мочеиспускательной системой, из них 17% было связано с недержанием мочи (Blasko J.C., 1991). Следующие работы лишь подтвердили, что ТУРП может рассматриваться как противопоказание для выполнения брахитерапии (Kaplan I., 2001).

Однако имеются работы с противоположными мнениями. В частности, работа Kent Wallner из Memorial

TURP and brachytherapy in prostate cancer treatment

V.Zhuravlev, A. Zyryanov, I. Bazhenov, O. Zhuravlev

Sloan-Kettering Cancer Center (1996 г.) показала, что через 3 года после брахитерапии и ТУРП железы 94% пациентов удерживают мочу. Авторы описали методику периферической имплантации зерен, так называемую «urethral sparing technique», т.е. техники, оберегающей уретру от подведения большой лучевой нагрузки (рисунок 1). Эти результаты были подтверждены Stone N.N., который выполнил брахитерапию 419 пациентам. Из них у 43 пациентов (10,3%) имплантация была выполнена после ТУРП. Микроисточники имплантировались в периферическую зону предстательной железы в режиме реального времени, что позволило более точно провести дозиметрию. Через 4 года после имплантации у 84% больных не было выявлено поверхностного уретрального некроза, в 78% случаев была сохранена потенция и ни у одного из 43 пациентов не было выявлено недержания мочи (Stone N.N., 2000).

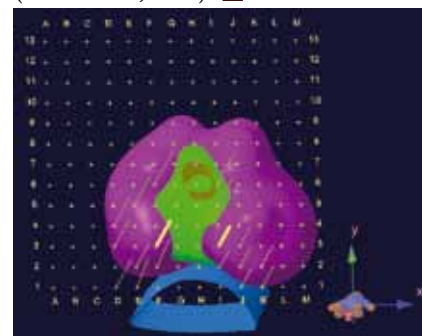


Рисунок 2. Брахитерапия после ТУРП

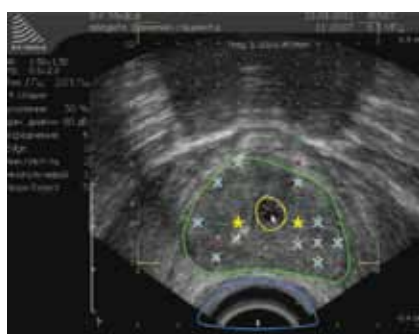


Рисунок 1. ТУРП и брахитерапия

Один из самых больших опытов, накопленных в группе пациентов брахитерапии после перенесенной ТУРП, имеется у В. Моран, который руководит Чикагским центром рака простаты. Автором и его коллегами была проанализирована группа из 171 пациента с РПЖ стадий T1A, T2B, с показателем Глисона менее 7. Всем пациентам выполнялась ТУРП перед брахитерапией на сроках от 2 до 300 месяцев (медиана – 6,5 лет); медиана наблюдения после имплантации составила 25 месяцев. Примерно 1/3 пациентам была проведена неoadъювантная гормональная терапия. В данном исследовании было выполнено ретроспективное анкетирование 170 пациентов с использованием оценочной системы индекса рака простаты Калифорнийского университета Лос-Анджелеса (UCLA PCI), которая применяется для оценки качества жизни у пациентов, перенесших различные методы лечения (хирургические, радиационные) по поводу РПЖ, и международная система IPSS. В данной группе производилась периферическая имплантация, но не в режиме реального времени (рисунок 2). Большинство пациентов отметили незначительные проблемы или полное их отсутствие при мочеиспускании. Из них 91% – не использовали прокладки, у 93% – отмечены незначительные жалобы при мочеиспускании или их полное отсутствие, и лишь у 3% имелось частичное недержание мочи (Moran, 2004).

Также В. Моран сравнил несколько групп пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, брахитерапию, и пациентов, которым была выполнена брахитерапия после ТУРП. Индекс рака простаты и IPSS показали, что в группе пациентов, которые перенесли брахитерапию после ТУРП, качество жизни со стороны мочеиспускания было выше, чем в группе пациентов после РПЭ и брахитерапии (таблица 1).

Wallner K. и соавторы в 1997 году сформулировали принципы выпол-

нения **брахитерапии после ТУРП:**

- минимизация дозы радиации на эпителий, покрывающий зону дефекта (V150);
- выполнение последующей имплантации зерен не ранее, чем через 60 дней после ТУР;
- четкое очерчивание структур уретры, прямой кишки, простаты;
- имплантация зерен в периферическую зону, избегая имплантации в зону наружного сфинктера;
- использование современных УЗИ аппаратов и трансректальных датчиков.

Особенности **ТУРП перед брахитерапией:**

- дефект простаты, после ТУР должен составлять менее 25% от общего объема железы;
- деликатное выполнение ТУРП с сохранением наружного сфинктера;
- толщина периферической зоны простаты не менее 1см.

ОПЫТ КАФЕДРЫ УРОЛОГИИ УГМА (ЕКАТЕРИНБУРГ) ТУРП И БРАХИТЕРАПИИ

В нашей клинике с ноября 2006 г. по настоящее время выполнено 34 имплантации. Из них ТУРП перед брахитерапией был выполнен 30 пациентам (22 по поводу инфравезикальной обструкции, 8 пациентов – по поводу объема предстательной железы более 60 см³), ТУРП после брахитерапии – 4 человека. Средний возраст пациентов – 66 лет. У 86% больных проводилась неoadъювантная гормональная терапия с целью уменьшения объема предстательной железы. ТУРП (парциальная, объем удаленной ткани не более 25% объема всей железы) была направлена на устранение инфравезикальной обструкции с максимальным сохранением анатомических структур, в частности, наружного сфинктера.

В своей практике мы использовали программу дозиметрии и планирования брахитерапии с 3D PSID

Таблица 1. Брахитерапия после ТУРП

показатели	1 группа	2 группа
V простаты, см ³	48–63	27–45
IPSS	6–12	10–14
L	2–3	2–3
Q max, мл/с	18–22	18–23

- Всем исследуемым пациентам 2 этапом лечения была выполнена брахитерапия
- Суммарная очаговая доза – 145 Гр

(Германия). Для имплантации применялись микроисточники I-125 компании IBT Bebig. Все операции проводились в режиме реального времени, что позволяет прецизионно выполнить не только периферическую (25 пациентов), но и гомогенную (9 пациентов) имплантацию.

Мы пришли к выводу, что оптимальная методика для сохранения удержания мочи после брахитерапии заключается в том, что при гомогенной имплантации необходимо избегать размещения источников в переднюю и заднюю зону предстательной железы, а именно, выше уретры и в зоне треугольника, вершина которого образована уретрой, и системы координат FGH (рисунок 2).

Период наблюдения составил от 3 месяцев до 4-х лет. Острый простатит имел место у одного пациента (3%). Тотальное недержание мочи после повторной трансуретральной резекции было у одного пациента (2,9%). Не было отмечено ни одного случая биохимического рецидива РПЖ и острых лучевых поражений (поверхностного некроза уретры).

ВЫВОДЫ

Необходима строгая селекция пациентов с предшествующей ТУРП для проведения брахитерапии. Соблюдение особенностей выполнения ТУРП перед брахитерапией и требований по дозиметрии и планированию имплантации позволяет провести высокоэффективное лечение с сохранением качества жизни пациента. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, простатэктомия, ТУРП.

Keywords: prostate cancer, brachytherapy, prostatectomy, TURP.

Брахитерапия рака предстательной железы источниками Cs-131

Вильям Кавана

Вице-Президент по исследованиям и разработкам "IsoRay Medical", США

Техника трансперинеального внедрения радиоактивных частиц в предстательную железу впервые была применена в 1985 г. John Blasko совместно с Naakon Ragde в Северо-Западном госпитале в Сиэтле. Они адаптировали уже существовавший на тот момент метод, и использовали его для лечения РПЖ (Blasko J.C., 2002).

В конце 80-х годов прошлого века, когда в США был широко внедрен скрининг РПЖ при помощи измерения уровня ПСА среди правительственных организаций и институтов, например, в Национальном институте рака, возникло беспокойство. Оно было обусловлено тем, что среди сотен тысяч пациентов, перенесших РПЭ по поводу РПЖ, наблюдался высокий уровень осложнений, а смертность была сравнима с онкоспецифической смертностью (Blasko J.C., 2002, Grimm P.D., 2001).

Когда брахитерапия пришла в США, это был единственный минимально-инвазивный способ лечения РПЖ (Blasko J.C., 2002). Су-

ществует огромное количество исследований, посвященных брахитерапии, и все они говорят о высокой эффективности и приемлемом профиле осложнений, что и обеспечило быстрое принятие брахитерапии на вооружение.

В настоящее время для выполнения брахитерапии применяется несколько радиоактивных изотопов. Первым из них был I-125, который используется уже на протяжении нескольких десятилетий (Blasko J.C., 2003, Sylvester J., 2000). В 80-е годы XX века стал доступен к применению Pd-103, хотя существовали некоторые трудности его внедрения в клиническую практику вплоть до 1990-х гг., связанные, в том числе, с логистикой доставки и быстрым периодом распада препарата (Cavanagh W., 2000, Sylvester J., 1999, Blasko J.C., 2000, Ragde H., 1997). С 1965 г. появился изотоп Cs-137. Причина, по которой он считается потенциально очень важным для брахитерапии – это сочетание проникающей в ткань энергии изотопа, что является важным показателем для определения радикальности лечения, и безопасностью, связанной

Cs131-brachytherapy for prostate cancer

W. Cavanagh

с коротким временем полураспада (таблица 1).

ИЗОТОП CS-131

Почему же Cs-131 – это не просто очередная изотоп для брахитерапии РПЖ?

Когда мы говорим о короткоживущем изотопе для брахитерапии, какие преимущества перед долгосрочной брахитерапией мы имеем в виду? Радиобиологи, говоря об опухолях, в первую очередь обращают внимание на массу клеток, бесконтрольно делящуюся и увеличивающуюся в объеме. Брахитерапия – это внедрение радиоактивного изотопа в опухоль (Cavanagh W., 1997). Она позволяет доставить большую дозу облучения непосредственно в ткань новообразования. Однако, до получения летальной дозы ионизирующей радиации, клетки опухоли все еще могут продолжать делиться и расти. ☒

Таблица 1. Виды источников и их характеристики

Год внедрения	Изотоп	Период полураспада	Энергия	90% доза	Общая доза
2004	Cs-131	9,7 дней	30,4 KeV	33 дня	115 Гр
1986	Pd-103	17 дней	20,8 KeV	58 дней	125 Гр
1965	I-125	60 дней	28,5 KeV	208 дней	145 Гр

У каждого вида опухоли есть определенная скорость роста. И чем она выше, тем чувствительнее опухоль к облучению. Существуют различные модели для описания этой зависимости. Если после имплантации радиоактивных зерен опухоль увеличилась в размерах, это означает, что на 1 г ее ткани придется меньшая доза облучения. Если опухоль растет быстро, то биологически активная доза облучения, полученная при брахитерапии, будет уменьшаться. Для I-125, который принят в качестве «золотого стандарта», биологически эффективная доза, в основном, близка к необходимой только в случае, если опухоль растет очень медленно (Cavanagh W., 1996). Для Au-95 биологически эффективная доза также эквивалентна предписанной только для медленно растущей опухоли (рисунок 1). В случае быстрого роста опухоли, она получает только часть той дозы облучения, которая необходима для ее подавления. Именно поэтому мы должны использовать высокоэнергетические изотопы с коротким периодом полураспада. Такой подход основан на радиобиологии опухолевой ткани. Уровень излучаемой изотопом энергии имеет квадратичную зависимость, и с этих позиций короткоживущие изотопы обладают преимуществом, потому что они обеспечивают более быструю доставку биологически активной дозы в ткань (Blasko J.C., 1995).

Сегодня клинический опыт применения Cs-131 насчитывает более 1000 пациентов. В одном из исследований в период с 2004 по 2006 гг. приняли участие 100 пациентов с локализованным РПЖ. Им была произведена имплантация Cs-131. Исходный уровень ПСА был менее 20 нг/мл, а сумма баллов по Глиссону не превышала 7. Анализ данных показал, что уровень биохимического контроля составил 97,9% при сро-

ке наблюдения в 60 месяцев (рисунок 2). И это очень хороший показатель, свидетельствующий о высокой эффективности данного метода (Cavanagh W., 2010).

Среди 100 пациентов мы наблюдали только 2 случая рецидива заболевания. У этих мужчин, также, как и у всех остальных, наблюдалось резкое снижение уровня ПСА. Однако через 2-3 месяца после имплантации вновь был отмечен рост его уровня. Оба пациента входили в группу высокого риска и имели сумму баллов по Глиссону равную 7, и предоперационный уровень ПСА 13-14 нг/мл. Поэтому, такие результаты лечения у этих больных были, в какой-то степени, ожидаемы (Cavanagh W., 2010).

Существует множество исследований, в которых специалисты в области радиационной онкологии детально изучают время полураспада, энергию изотопов, их преимущества/недостатки с точки зрения радиобиологии. Многие из этих факторов в брахитерапии никак не связаны с клиническим применением метода.

В 2010 г. Moran провел исследование по брахитерапии Cs-131 у пациентов с РПЖ промежуточного риска. Это исследование показало очень хорошие результаты. Биохимическая безрецидивная выживаемость в течение 4 лет составила 91%. Появляющиеся новые данные подтверждают высокий уровень эффективности и низкую частоту осложнений монотерапии Cs-131 (Moran, 2010).

Вывод

Популярность брахитерапии заключается в том, что это минимально-инвазивная техника лечения РПЖ, с небольшим числом осложнений, особенно по сравнению с радикальной простатэктомией. Результаты новейших исследований показывают, что брахитерапия может стать не только альтернативой

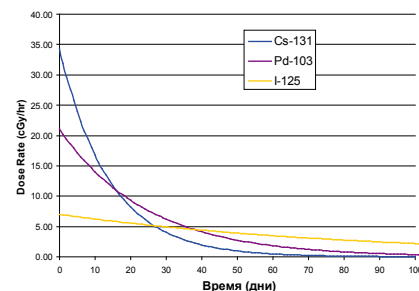
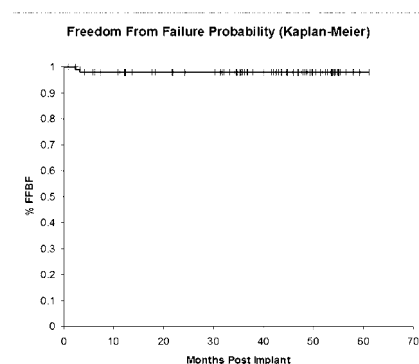


Рисунок 1. Изменение мощности дозы по времени



Prestidge, et al, 2010,

Рисунок 2. Пятилетние результаты биохимического контроля после перманентной брахитерапии Cs-131

хирургическому вмешательству, но и выступать в **качестве адъювантной терапии**. Это принципиально новый подход, суть которого заключается в размещении радиоактивных зерен по краю резекции органа, что значительно улучшает локальный контроль над опухолью. Подобные работы были проведены при раке легких, однако, я считаю, что в скором будущем могут появиться подобные исследования и среди больных РПЖ.

Исключая урологию, другой областью применения брахитерапии является нейроонкология, в частности, лечение глиобластомы. Брахитерапия также применяется при локализованном раке молочной железы. В результате проведенных исследований «органосберегающая» лучевая терапия с имплантацией источников Cs-131 показал себя эффективным и безопасным методом лечения локализованного рака. ☀

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, Cs-131, Pd-103.

Keywords: cancer prostate, brachytherapy, Cs-131, Pd-103.

Криоабляция рака предстательной железы

В. Муравьев

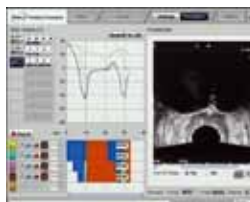
Медицинский колледж университета Цинциннати, США

Цель современной криоабляции – выполнить локальное уничтожение опухоли с небольшой системной токсичностью при сохранении максимальной эффективности процедуры и минимизации сопутствующих осложнений (рисунки 1, 2). Криоабляция – быстрая и надежная процедура. В 2008 г. Американская урологическая ассоциация опубликовала руководство в журнале *The Urology*, где оно суммировало весь опыт криоабляции рака предстательной железы (РПЖ) и всю существующую литературу по этой теме. В данном руководстве было отмечено, что основной недостаток криохирургии сейчас – это отсут-

ствие надежных множественных мультицентровых исследований. Существует только одно канадское исследование, выполненное Брайаном Доннели, где криохирургия



Рисунок 1. Система криоабляции Galil's Precise®



Cryoablation of prostate cancer

V. Muraviev

была сравнена с лучевой терапией. Результаты этого исследования показали, что криоабляция дает такие же результаты, как и радиационная терапия. ☒

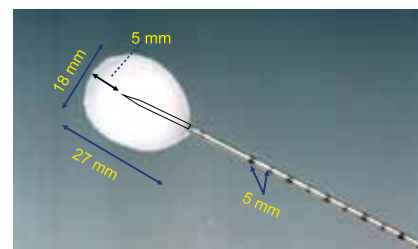


Рисунок 2. Криоигла Galil's 17-калибра (1,47 мм) CryoNeedle™

Таблица 1. Осложнения (%) после первичной криоабляции: III поколение аппаратов

	Пациенты	Газ	ЭД	Недержание мочи	Свищи	Стриктура уретры	Боль в промежности	Обструкция ОЗМ	ИМВП Сепсис
1	106	Ar	87	3	0	0	0	3,3	0
2	98	Ar	NA	0	0	0	0	NA	0
3	50	Ar	50	2	0	0	2	0	0
4	49	Ar	57	NA	NA	NA	NA	NA	NA

1 – Han J., Urol., 2003

2 – Cohen Reviews in Urol., 2004

3 – Polascik, Urology, 2007

4 – Gowardhan, Eur. Urol., 2007

Таблица 2. Онкологическая эффективность аппаратов III поколения

Ref. (actuarial data)	Количество сеансов	Криогаз	Низкий риск	bDFS Interm*	Высокий риск	PSA cut-off
Prepelica (6-летние)	65	Ar			82	ASTRO критерии
					50	< 4,0
					35	< 1,0
Han (1-год)	106	Ar	78	72	72	< 0,4
Polascik (1,5 года) < 0,5	50	Ar			90	
Gowardhan (1 год) < 0,5	49	Ar			59	

Prepelica Cancer 2005; Han B.J.U. Int. 2004; Polascik Urology 2007; Gowardhan Eur.Urol. 2007

МЕСТО КРИОАБЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РПЖ

При сравнении криоабляции с другими методами необходимо учитывать:

- поколение криоаппарата – применяемый газ, контроль выполнения процедуры, эффективность и безопасность процедуры, наличие термосенсоров, возможность скульптурирования ледяного шара;
- правильную селекцию пациентов.

При оценке результатов криохирургии еще остаются проблемы стратификации больных по уровню ПСА. Вполне впечатляющие первичные онкологические результаты криоабляции РПЖ оцениваются по критериям ASTRO (American Society for Radiation Oncology), которые установлены для радиационной терапии. Выживаемость без биохимического рецидива при криоабляции РПЖ составляет от 70 до 90%. Период наблюдения в этих исследованиях составил 5 лет (Prepelica Cancer 2005; Han BJU Int, 2004; Polascik Urology, 2007, Gowardhan Eur.Urol, 2007).

В США существует «COLD registry» – самый большой регистр, в который включены все центры криохирургии с их результатами лечения 2558 пациентов.

Совершенствование аппаратуры приводит к значительному снижению нежелательных эффектов. Так, например, при криоабляции на машинах III поколения процент эректильной дисфункции снизился до 51,9%, поэтому мы стали говорить о нервосберегающей криоабляции (таблицы 1, 2). Процент недержания мочи составил 1,6%, количество свищей – 0,2%. Многие осложнения, такие как некроз и отторжение слизистой уретры в результате повреждающего действия холода, стриктуры уретры, травма прямой кишки, стали историческим достоянием (таблица 3).

Таблица 3. Осложнения после различных видов лечения РПЖ

	Свищи	Учащенное мочеиспускание	Кровоточивость	Диарея
РПЭ	1 ¹ -3 ³ %	6 ¹ -16 ² %	1-3%	6 ² -19 ³ %
ДЛТ	–	19 ² -43 ¹ %	13 ¹ -17 ³ %	12 ² -42 ³ %
Брахитерапия	0 ⁴ -3 ⁵ %	–	4 ⁶ -11 ⁷ %	–
Криоабляция	0 ⁸ -0,5 ⁹ %	–	–	–

1. Shrader-Bogen Cancer, 1997
2. Talcott J Clin Oncol, 1998
3. Lim Urology, 1995
4. Ragde Cancer, 1997
5. Theodorescu Cancer, 2000

6. Merrick Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999
7. Merrick Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000
8. Donnelly Urology, 2002
9. Long Urology, 2001

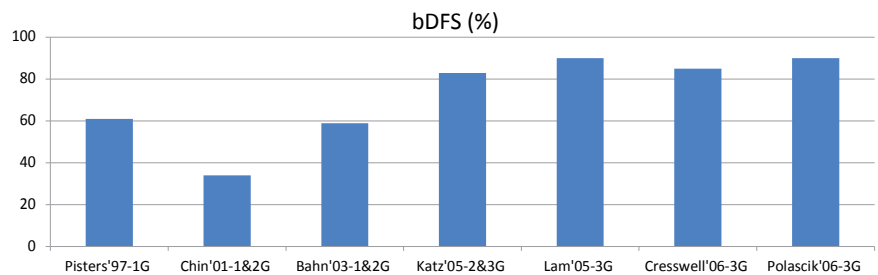
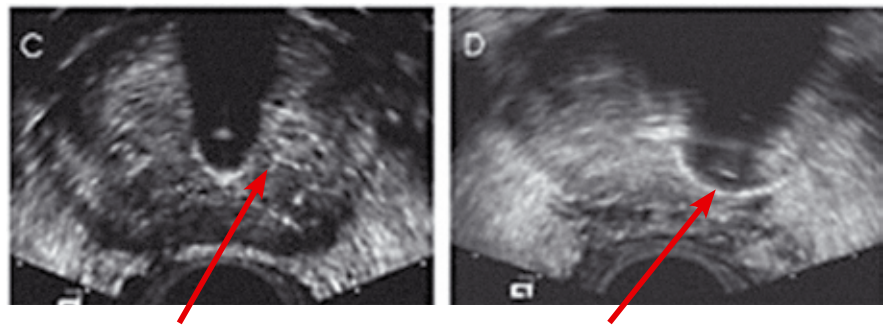


Рисунок 3. Выживаемость без биохимического рецидива после спасительной криоабляции



Cryoprobe in the lesion

Freezing with a hyperechoic rim and posterior acoustic shadowing

Рисунок 4. Фокальная абляция единственного очага РПЖ

Эффективность спасительной криоабляции не всегда высока (рисунок 3). Это связано с невозможностью на современном этапе развития медицинской науки диагностировать микрометастатическую болезнь. Только у 1/3 пациентов имеет место местный рецидив РПЖ, у оставшихся 2/3 – уже развиваются микрометастазы. Поэтому циторедукция в виде удаления первичного очага не всегда приводит к успеху, хотя 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 60%, что может считаться приемлемым результатом спасительной криоабляции.

Кроме первичной (тотальной) и спасительной, криоабляция может быть фокальной (рисунок 4), т. е.

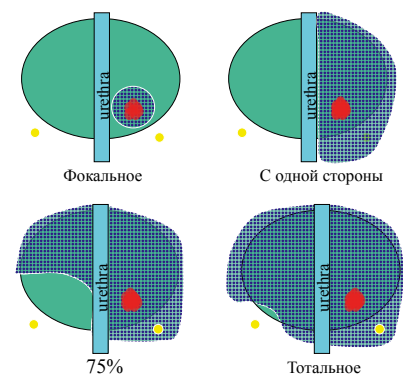


Рисунок 5. Различные лечебные опции

направленной на таргетное, целенаправленное удаление единственного фокуса опухоли. В США сейчас разрабатываются различные варианты протоколов по фокальной криоабляции. Преимущества этого вида

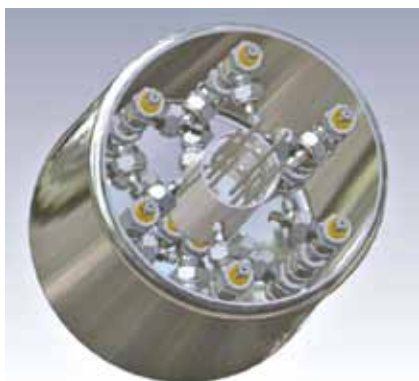


Рисунок 6. CryoFib™ – панели управления

криоабляции – почти 100% сохранение качества жизни (эректильной функции и удержания мочи) при почти 95% безрецидивной 10-летней выживаемости (Bahn et al., Onik et al., 2010).

Katz A. (Columbia University) представил данные 77 пациентов, которым была выполнена геми-

абляция (абляция одной половины предстательной железы). Он отмечает, что 10 из 77 пациентов (13%) после гемиабляции имели рецидив. Из них у 2 пациентов был обнаружен рак на стороне гемиабляции, у 7 – на контралатеральной стороне, у 1 пациента – в обеих долях был обнаружен местный рецидив. То есть, выполняя гемиабляцию, мы не можем с уверенностью исключить рак в другой доле предстательной железы (рисунок 5).

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КРИОАБЛЯЦИИ

Какие же новые перспективы в криохирургии?

- использование новых криогенных агентов: новый газ, который позволяет выполнять абляцию опухоли в течение 1-2 минут и значительно ускорять длительность процедуры;
- использование так называемых криосенситайзеров – препаратов, которые увеличивают восприимчивость опухоли к разрушению посредством замораживания. Совсем недавно мы выявили, что витамин D₃ можно использовать как катализатор криохирургии;
- криоиммунотерапия;
- криохимиотерапия;
- комбинация криоабляции с лучевой терапией;
- комбинация криоабляции с робот-ассистированной консолью (рисунок 6). Это устройство еще не запатентовано, но скоро будет испытываться в США,
- таргетная «needle ablation» – игольчатая, точечная терапия (рисунок 7).

Фокальные методы терапии рака предстательной железы еще нуждаются в дополнительных исследованиях по выработке крите-



Рисунок 7. Прицельная абляция с МРТ-контролем наведения иглы – будущее онкоурологии

риев успеха, критериев рецидива, дальнейшей оценке эффективности криоабляции. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, криоабляция.

Keywords: prostate cancer, cryoablation.

Опыт криоабляции рака предстательной железы

А.В. Говоров, В.Ю. Иванов, Д.Ю. Пушкарь

Кафедра урологии МГМСУ, Москва

Криоабляция – это процесс локального замораживания и девитализации тканей, который позволяет прицельно создавать зону некроза необходимой формы и размера для деструкции пораженной ткани и прилежащих по краю здоровых клеток предстательной железы (определение В. Patel с соавт., 2001 г.) (рисунок 1). Американская ассоциация урологов еще в 1996 г. признала криоабляцию простаты методом терапии локализованного рака предстательной железы и перестала считать данную методику экспериментальной. В Guidelines Европейской ассоциации урологов 2011 г. отмечено, что криоабляция является альтернативным методом лечения рака предстательной железы, в то время как, например, HIFU в Guidelines пока

относится к экспериментальным видам терапии. В ходе криоабляции по мере замораживания тканей лед сначала образуется вне клеток, потом внутри клеток. Все это приводит в результате к клеточной ишемии и образованию в ткани коагуляционного некроза (рисунок 2).

На базе кафедры урологии МГМСУ криоабляция выполняется на аппарате «SeedNet Gold». Используется степпер, аналогичный таковому для брахитерапии, тонкая игла 17-го калибра, которая несколько толще, чем игла для трансректальной биопсии простаты, имеющая 18-й калибр.

В начале операции проводится тестирование игл. Затем пациенту, который находится в положении для операции на промежности, в прямую кишку вводится ультразвуковой датчик. Под контролем трансректально-го ультразвука через насадку-шаблон

Experience of prostate cancer cryoablation

A. Govorov, V. Ivanov, D. Pushkar

в ткань простаты вводятся иглы по специальной схеме, спереди назад, таким образом, чтобы эти иглы, располагаясь, охватывали всю поверхность предстательной железы (рисунок 3). После того как эти иглы расположены, начинается процесс замораживания ткани простаты (рисунок 4).

Важными моментами при проведении криоабляции простаты является то, что мы выполняем пациенту цистоскопию на операционном столе до введения игл и после их установки, чтобы убедиться в отсутствии перфорации мочеиспускательного канала и мочевого пузыря. В ходе операции используется катетер, по которому циркулирует жидкость, подогревая до

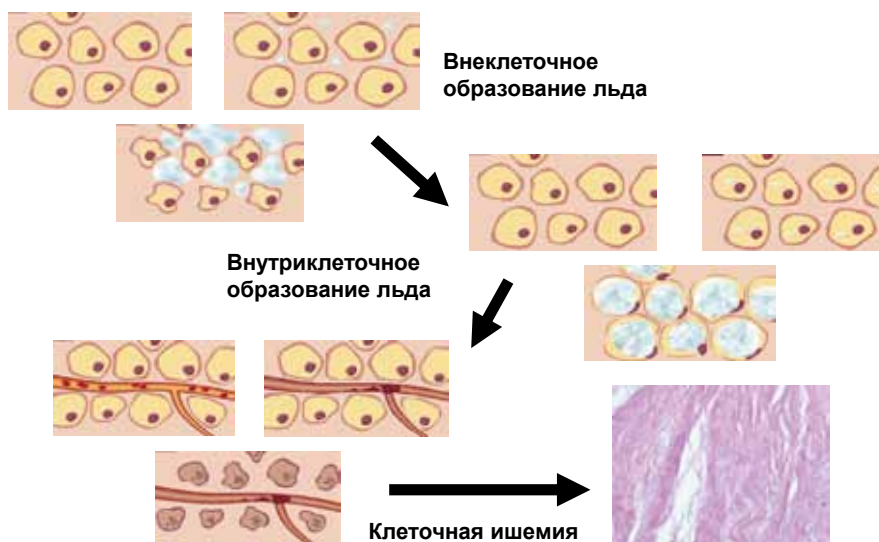


Рисунок 1. Криобиология

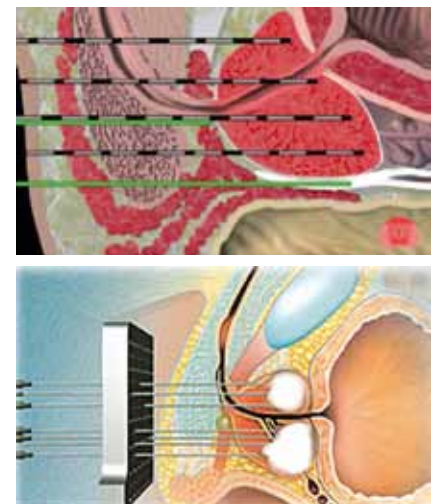


Рисунок 2. Криоабляция простаты

43°C, для согревания уретры. В ходе криоабляции используется не менее трех термосенсоров (температурных датчиков) в зоне сфинктера, в зоне прямой кишки и в зоне простаты. У большинства больных проводится два цикла замораживания и оттаивания тканей предстательной железы. Этих циклов может быть проведено и больше, если у пациента объем предстательной железы больше 50-60 см³. Пациентам устанавливается или цистостомическая дренажная трубка, или катетер Фоли на семь дней. Пациентам назначается терапия антибактериальными препаратами и альфа-адреноблокаторами.

Говоря о важных организационных моментах, относящихся к криоабляции простаты в Российской Федерации, следует отметить, что на этапе освоения методики необходимо решить вопрос о своевременной доставке и адекватной заправке баллонов аргоном и гелием высокой чистоты.

Сложным моментом в России является высокая стоимость однократного набора для проведения криоабляции простаты.

Криоабляция обладает относительным достоинством для наших оперблоков – медсестра необходима только для подготовки операционной и стерильного стола, после этого врач может выполнять операцию без ассистентов.

В настоящее время отсутствуют унифицированные критерии эффективности криоабляции простаты. Существует большой американский регистр COLD, в котором J. Jones сообщал о пятилетней безрецидивной выживаемости после криоабляции предстательной железы (Jones J.S., 2008). Показатели составили в группе больных раком предстательной железы низкого риска по критериям D'Amico 91%, в группе среднего риска – 78% и в группе высокого риска – 62%. Похожие данные на основании того же регистра были представлены D. Levy с соавт. в 2009 г. Сегодня не существует понятия «нормально-

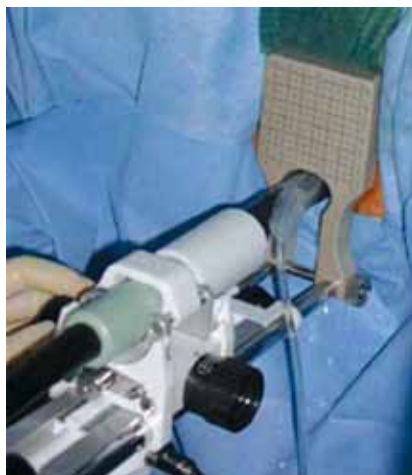


Рисунок 3. Криоабляция простаты

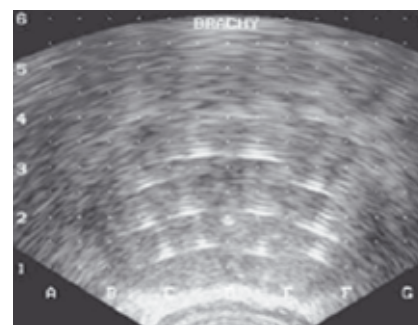
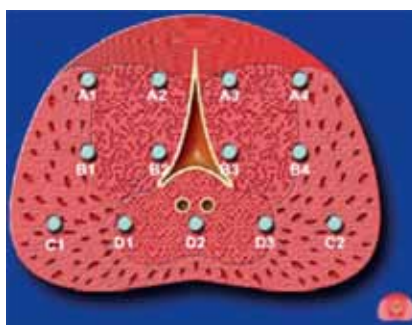


Рисунок 4. Криоабляция простаты (схема установки игл и УЗИ-контроль процедуры)

го уровня ПСА» у больных после криоабляции. Однако известно, что чем ниже уровень общего ПСА, тем меньше вероятность рецидива рака простаты после криоабляции.

Криоабляция может применяться как сальважный метод лечения предстательной железы. За рубежом сальважная криоабляция используется уже достаточно активно, в России – только развивается, однако, мы надеемся, что она со временем займет свою нишу.

Среди наиболее часто встречающихся осложнений криоабляции предстательной железы отмечаются задержка мочи после удаления уретрального катетера в 3,6% случаев,

ректальная фистула – в 0,8%, недержание мочи – в 4,8% (Jones J.S., 2008). Эректильная функция у больных сохраняется крайне редко. Даже если предпринимаются попытки сохранить нервные пучки, то не так много пациентов сохраняют сексуальную функцию после данного лечения.

В клинике урологии МГМСУ криоабляция простаты началась ровно год назад, это было в марте 2010 г. (рисунок 5). В течение года лечение проведено 23 пациентам. Средний возраст больных составил 71 год. Уровень общего ПСА – 9,4 нг/мл. Средний объем простаты – 42 мл. Средняя скорость мочеиспускания – 12,2 мл/с. Сумма баллов по шкале



Рисунок 5. Выполнение операции криоабляции РПЖ совместно с зарубежными коллегами: P. Nylund (Финляндия), Г. Аристов (США), M. Schoenmakers (Голландия), D. Van Der Molen (Голландия)

IPSS – 10. Большинство пациентов имели клиническую стадию T1c и T2, три пациента имели клиническую стадию T3. В ряде случаев другими специалистами пациентам была назначена неoadъювантная гормональная терапия: ее получали 7 больных из 23. Десять пациентов до прихода к нам принимали различные альфа-адреноблокаторы.

Также на базе нашей кафедры есть собственный опыт проведения сальважной криоабляции предстательной железы. Один пациент перенес криоабляцию после дистанционной лучевой терапии, один больной – после рецидива рака простаты после брахитерапии. В 2-х случаях операция проводилась после ТУР ПЖ и в одном – после трансвезикальной простатэктомии. Никто из пациентов, которых мы лечили, не был заинтересован в сохранении сексуальной функции.

В одном случае (это была самая первая операция) криоабляция выполнена под эндотрахеальным наркозом, все остальные пациенты были оперированы под эпидуральной анестезией или под спинномозговой анестезией. В подавляющем большинстве случаев мы использовали иглы Ice Rod – это иглы, которые обеспечивают формирование «ледяного шара» большего диаметра. У одного пациента отведение мочи осуществлялось путем троакарной цистостомии, в 22 случаях мы использовали дренирование мочевого

пузыря посредством катетера Фоли. Среднее время операции составило примерно 1 час 45 минут. Ни у одного пациента не потребовалось использования наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде. Все больные длительное время получали антибактериальную терапию – не менее месяца, все больные принимали альфа-адреноблокаторы, независимо от того, как они мочились до криоабляции. Катетер Фоли удалялся, в среднем, на 7-е сутки после криоабляции простаты. Острая задержка мочеиспускания наблюдалась четыре раза вечером в день удаления катетера. У всех пациентов самостоятельное мочеиспускание восстановилось после однократной катетеризации. На 8-е сутки после операции объем остаточной мочи ни у одного из пациентов не превышал 100 мл. Более половины всех пациентов несколько дней после операции отмечали достаточно выраженный отек мошонки и полового члена. Через 6 месяцев после операции обследовано 12 пациентов. 11 больных полностью удерживают мочу, один пациент отмечает периодически ургентное недержание мочи, 3-4 эпизода в неделю. Средний уровень общего ПСА в крови у пациентов очень низкий – 0,24 нг/мл. Сумма баллов по шкале IPSS достоверно не увеличилась – до криоабляции она была 10, после – 12.

Протокол наблюдения за пациентами в нашей клинике включает определение уровня общего ПСА в крови каждые 3 месяца, всем больным мы решили спустя год после криоабляции выполнять биопсию ПЖ. Пока говорить о результатах постоперационной биопсии рано. Биопсию через год после криоабляции перенес один пациент, морфологическое заключение – фиброз предстательной железы.

Таким образом, в отношении криоабляции предстательной железы очень много еще предстоит изучить, для России – это новый метод оперативного лечения рака предстательной железы. Криоабляция про-

статы изучена несколько лучше, чем криоабляция почки. В Guidelines EAU отмечено, что криоабляция ПЖ показана больным раком предстательной железы пожилого возраста с ожидаемой продолжительностью жизни менее десяти лет.

Когда мы спрашивали мнение зарубежных специалистов, работающих в области аблятивных методов лечения РПЖ, каким больным показана первичная криоабляция, то нам отвечали, что:

- первичная криоабляция простаты может быть выполнена больным раком предстательной железы в стадиях T1, T2 и T3 с любой суммой баллов по Глиссону;
- пациентам, не являющимся кандидатами на радикальную простатэктомию;
- пациентам без выраженной инфравезикальной обструкции, для которых сохранение эректильной функции не важно.

Сальважная криоабляция предстательной железы показана в случае местного рецидива рака простаты после:

- дистанционной лучевой терапии;
- брахитерапии;
- HIFU;
- радикальной простатэктомии, но только в том случае, если местный рецидив виден при трансректальном ультразвуковом исследовании.

Техника обучения криоабляции достаточно проста, особенно для врачей, которые регулярно делают трансректальный ультразвук, выполняют биопсию простаты, занимаются брахитерапией. Адекватное обучение на начальном этапе и врачей, и медсестер, правильный отбор пациентов на начальном этапе освоения этой методики позволяют получить сразу же хорошие результаты лечения без каких-либо серьезных осложнений. Оценка долгосрочных онкологических и функциональных результатов криоабляции простаты в России продолжается в настоящее время. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, криоабляция.

Keywords: prostate cancer, cryoablation.

Мировой опыт HIFU-терапии РПЖ

Кристиан Шосси

Доктор медицины, профессор урологии, Германия

В последнее время картина заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) очень изменилась. Сегодня РПЖ в Германии занимает первое место среди злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно диагностируется около 58 тыс. случаев новых случаев заболевания.

Всего несколько лет назад средний возраст пациента с впервые диагностированным РПЖ составлял 72 года, при средней продолжительности жизни в Германии 75 лет. Однако, сейчас эти показатели равны 60 и 82 годам соответственно. Среднее время жизни пациента с РПЖ составляет 7 лет.

До настоящего времени остаются актуальными вопросы диагностики РПЖ, оценки рисков, первичного радикального лечения, локального лечения рецидивов РПЖ, а также, что необходимо делать в тех случаях, когда радикальное лечение не приносит желаемых результатов (рисунок 1).

МЕСТО HIFU В ЛЕЧЕНИИ РПЖ

РПЖ разрушает качество жизни мужчины уже в тот момент, когда отмечается первый подъем уровня ПСА. Психологическая подавленность у пациентов наблюдается даже в тех случаях, если отсутствуют какие-либо симптомы заболевания. Также больных очень сильно беспокоит исход и побочные эффекты самого лечения РПЖ. Тем методом, который обеспечивает радикальность лечения и малый процент осложнений, является HIFU-терапия. Для проведения HIFU-терапии используется несколько типов устройств различных производителей. Мой доклад основан на 15-летнем опыте применения HIFU-терапии РПЖ на аппарате «Аблатерм».

Действие метода HIFU основано на уничтожении злокачественных тканей путем коагуляции, нагревания и эффекта «кавитации» (рисунок 2). Важной частью оборудования является терапевтический зонд, позволяющий фокусировать ультра-

World experience of prostate cancer HIFU-therapy

C. Shaussi

звуковые излучения в одной точке в глубине тканей пациента. Другим необходимым компонентом оборудования является интегрированная система охлаждения, которая позволяет предотвратить термическое поражение стенки прямой кишки. Современные приборы позволяют проводить оценку состояния тканей предстательной железы через эндоректальный аппликатор в режиме реального времени. Все основные функции прибора интегрированы компьютерной программой, позволяющей выбирать параметры и контролировать весь процесс (рисунок 3).

За прошедшие годы сформировалось несколько подходов к проведению HIFU-терапии:

- монотерапия HIFU, которая активно применялась в первые 4 года существования данного метода лечения;
- одновременное выполнение трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ) и сеанса HIFU-терапии в рамках одного вмешательства;
- последовательное выполнение HIFU-терапии через 4 недели после проведения ТУРПЖ (рисунок 4);

Последние два подхода обусловлены высокой частотой (около 35%) обструктивных осложнений HIFU-терапии из-за отторжения некротизированной ткани.

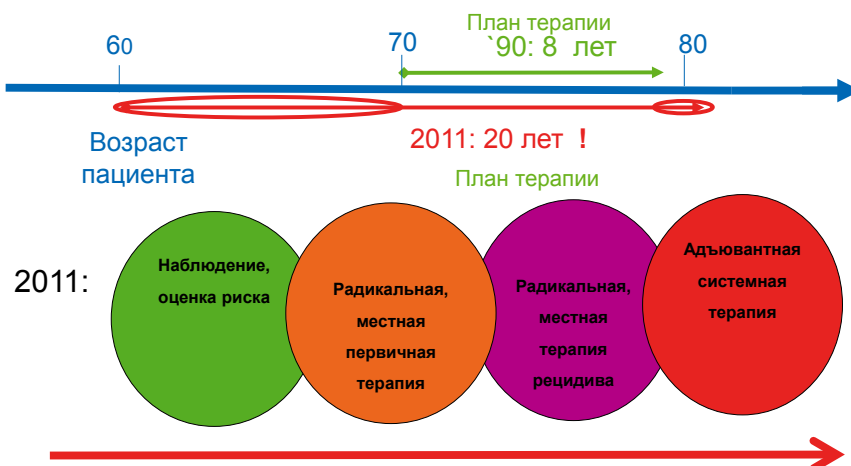


Рисунок 1. Последовательность лечебных мероприятий при РПЖ

Показания для проведения HIFU-терапии должны очень строго соблюдаться, хотя на протяжении прошедших лет мы значительно расширили область применения метода.

1. Локализованный РПЖ (радикальное лечение, тотальная или фокальная терапия).
2. Сальважная HIFU-терапия рецидива РПЖ после других методов лечения (хирургического, лучевого, предыдущей HIFU-терапии).
3. Паллиативная циторедуктивная адьювантная HIFU-терапия для локального уничтожения основного объема опухоли при местно-распространенном или метастатическом поражении.
4. HIFU-терапия гормонально резистентного РПЖ.
5. Случайно выявленный РПЖ после ТУРПЖ по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

По данным французских исследователей, у больных РПЖ разных групп риска результаты лечения существенно отличаются. (Crouzet S., 2010). В группе промежуточного риска эффективность HIFU составила 80% за 5 лет наблюдения.

В центре HIFU-терапии в Мюнхене был выполнен анализ онкологических результатов пациентов в зависимости от степеней риска. Пациенты (752 человека) были разделены на III группы по степеням риска:

- низкого (T1a- T1c, ПСА менее 10 нг/мл, показатель Глисона менее 7);
- промежуточного (T1-T2a, или уровень ПСА 10-20 нг/мл, или показатель Глисона равный 7);
- высокого (T1-T2c, ПСА более 20 нг/мл, Глисон более 7).

Срок наблюдения после HIFU составил до 10 лет. Для пациентов низкой и промежуточной группы надир ПСА находился на уровне 0,06-0,07 нг/мл, что говорит о высоком проценте уничтоженных опухолевых клеток при скорости нарастания ПСА менее 05 нг/мл/год у 79 и 82%

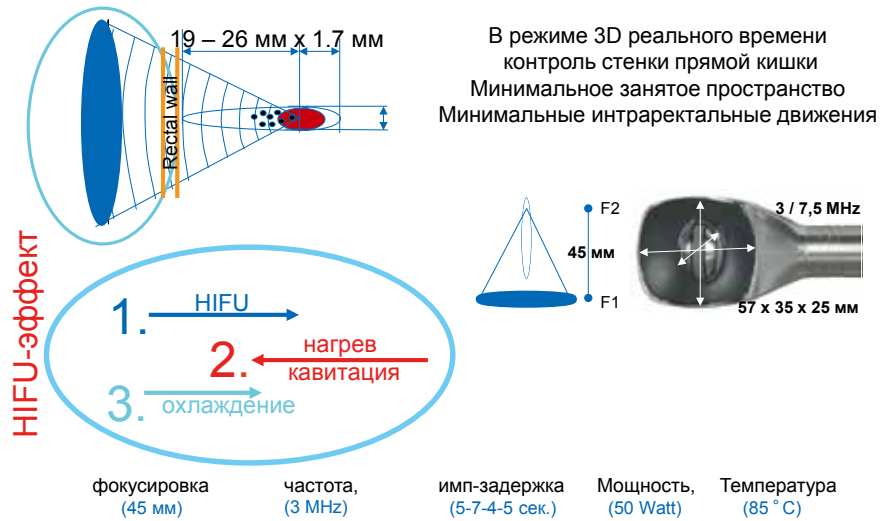


Рисунок 2. Физические характеристики и схема устройства HIFU



Рисунок 3. Аблатерм - Ablatherm®

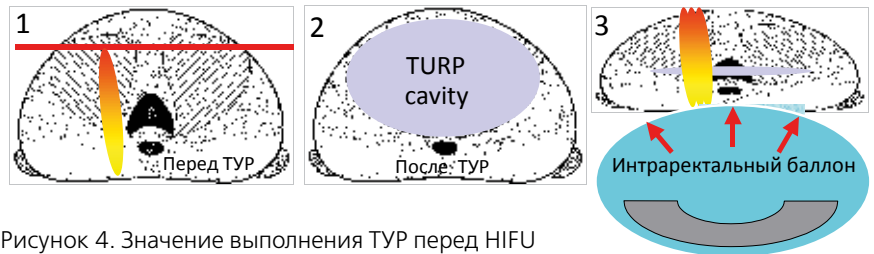


Рисунок 4. Значение выполнения ТУР перед HIFU

Таблица 1. T1-2 Надир ПСА (без гормонотерапии) и ТУР

	Прототип HIFU аппарата			TUR & HIFU за „один сеанс“ Ablatherm®				TUR & HIFU за два сеанса robotic Ablatherm®			
Годы	199	99	200	01	02	03	04	05	06	07	08
Оценка пациентов T1-2	35	56	47	65	59	130	100	65	70	114	125
PSAi median	8	8	8	9	7,9	8,5	7,5	7,5	8	9,3	8
PSA tr median	8	7	7,9	8	6,8	7,5	7,1	5,8	4,1	4,4	4,1
Объем простаты из HIFU	19	21	19	21	18	20	24	20	25	22	21
Надир ПСА median	1	0,6	0,5	0,1	0	0,1	0,2	0,2	0,1	< 0,1	< 0,1

... Без ТУР

TUR & HIFU: 90% за один сеанс...

60% 1 месяц после ТУР

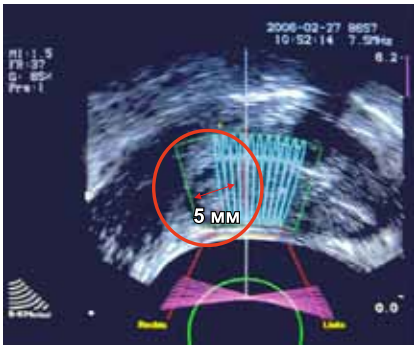


Рисунок 5. Новые стратегии HIFU-терапии (нервосберегающее лечение)

соответственно. Тогда как последний показатель в группе высокого риска составил лишь 58%. Специфическая выживаемость низкого, промежуточного и высокого риска составила 97%, 97% и 91% (таблица 1).

Стратегия проведения HIFU-терапии менялась на протяжении ряда лет по мере поступления новых данных об эффективности метода и его осложнениях. Применение HIFU после ТУРПЖ имеет значительные преимущества, которые проявляются в уменьшении надира ПСА после ультразвуковой абляции до 0,1-0,2 нг/мл, по сравнению с 0,5-1,0 нг/мл при монотерапии (рисунок 4).

В настоящее время существуют различные стратегии, которые помогают специалистам по HIFU перейти к фокальному лечению РПЖ. Мы можем исключить попадание сосудисто-нервного пучка под ультразвуковые волны, отступая от него около 5 мм, со стороны, контралатеральной поражению, при РПЖ в стадии T1-T2 с унилатеральным распространением опухоли. Эта мо-

дификация лечения приводит к сохранению эректильной функции у пациентов в 75-90% (рисунок 5).

Если говорить о случайно найденном РПЖ после ТУРПЖ, мы наблюдали 52 таких пациента. Средний надир ПСА у них равнялся 0,06 нг/мл, средняя скорость нарастания ПСА – 0,05 нг/мл/год. Таким образом, можно говорить о реальной радикальности применения HIFU-терапии у пациентов со случайно обнаруженным РПЖ. Этот метод подходит таким больным из-за малого числа осложнений, по сравнению, например, с радикальной простатэктомией, выполняемой после ТУРПЖ.

До применения интегрированной охлаждающей системы, большую проблему представляли прямокишечно-уретральные свищи. Однако, после того, как подобная система была установлена, свищи стали наблюдаться только у 1-2 пациентов высокого риска после предшествующей лучевой терапии. Недержание мочи продолжительностью более 3 месяцев, которое расценивается как осложнение 3 степени тяжести, наблюдалось у 1,5% пациентов. После 2300 сеансов HIFU-терапии на протяжении 14 лет пери- или послеоперационная смертность равнялась 0%. Также никогда не возникала необходимость проведения экстренных оперативных вмешательств по причине каких-либо осложнений HIFU-терапии. Не наблюдалась и значимая гематурия, потребовавшая трансфузии препа-

ратов крови (таблица 2).

Таким образом, ТУРПЖ должна предшествовать проведению ультразвуковой абляции, поскольку при монотерапии HIFU имеется слишком высокая вероятность обструктивных осложнений, вплоть до острой задержки мочи. Одной из отличительных черт HIFU-терапии является ее высокая радикальность (сравнимая с РПЭ), если судить по надиру ПСА, который составляет 0,1 нг/мл и является значимым параметром радикальности лечения. И, несомненно, очень важным показателем приемлемости HIFU-терапии является тот факт, что, согласно анкетированию, 93% пациентов снова выбрали бы HIFU-терапию как метод лечения РПЖ, будь у них такая возможность.

МЕСТО ПАЛЛИАТИВНОЙ HIFU-ТЕРАПИИ

Изучая возможности расширения показаний к HIFU-терапии, мы выполняли данное вмешательство у пациентов с местно-распространенным и метастатическим РПЖ, а также пациентам с рецидивом заболевания после любого из существующих методов лечения РПЖ (радикальная простатэктомия, гормональное лечение, лучевая терапия, брахи-, криотерапия, и их различных сочетаний).

Сальважная HIFU-терапия имеет очень большое значение, поскольку известно, что в течение 10 лет после лучевой терапии у 63% пациентов наблюдается рецидив заболевания, причем у 1/3 из них рецидив имеет только местный характер. Даже у больных, перенесших РПЭ, общая частота рецидивирования составляет 23% (база данных US CaPSURE). У пациентов с рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии HIFU обладает наилучшим профилем безопасности. Тем не менее, после этой процедуры частота тяжелого недержания мочи достигает 19%, а риск обструкции – 24% случаев.

Таблица 2. Побочные эффекты HIFU T1-2 (n = 2200)

Ректоуретральные свищи		< 0,1%
Недержание мочи (более 3 месяцев)	I°- II°	4,5%
	III°	1,5%
Первичная обструкция	ТУР&HIFU (3 дня)	75%
Вторичная обструкция	2nd ТУР необходима (necrosis, bladderneck obstruction)	18%
Первичная ИМВП	Антибиотики & ТУР	9%
Вторичная ИМВП	Антибиотики	15%
Эректильная функция	T 1-2, радикальн.	45%
	T 1-2, нервосберег.	75%

Если посмотреть на результаты исследований, оценивавших эффективность салважной HIFU-терапии, то можно отметить, что 5-летняя онкоспецифическая выживаемость пациентов составила 83%, а безрецидивная выживаемость – 44% при сравнимом с другими методами уровне безопасности. В рекомендациях EAU указано, что после неудачной лучевой терапии, пациенты в большинстве своем должны либо наблюдаться, либо получать гормональную терапию. Однако, наши данные свидетельствуют об обратном. Berge et al. (2010 г) также провели исследования, которые показали, что эффективность салважной HIFU-терапии при рецидиве РПЖ после лучевой терапии достигает 61%.

Одной из отличительных особенностей HIFU-терапии является возможность подвергнуть лечению именно ту область, в которой отмечается рецидивная опухоль, без повреждения окружающих тканей.

Возможными целями проведения паллиативной HIFU-терапии являются: предотвращение опухолевой инфильтрации стенки прямой кишки и шейки мочевого пузыря, уменьшение распространения клеток из первичной опухоли, уничтожение гормонально резистентных клеток, а также профилактика осложнений (инфра-/суправезикальной обструкции, кровотечения). Также есть мнение, что паллиативная HIFU-терапия приводит к улучшению выживаемости и повышению качества жизни.

У пациентов после паллиативной HIFU-терапии снижение ПСА наблюдается в 99% случаев (надир 0,19 нг/мл), и только 5% из них нуждаются в гормональной терапии. При гормонально-резистентном РПЖ, уровень ПСА достигает предоперационного значения в среднем через 2 года после HIFU. Показательно, что даже при метастатическом поражении при гормонально-резистентном РПЖ снижение ПСА происходит у 65% пациентов. Труд-

но объяснить такие результаты, однако мы полагаем, что у пациентов с метастатическим РПЖ это происходит благодаря вовлечению и активации иммунной системы. То есть, абляция опухоли является инициатором формирования иммунного ответа. Некоторые работы свидетельствуют об активации дендритных клеток и изменении экспрессии генов в раковых клетках, снижении секреции иммуносупрессирующих цитокинов.

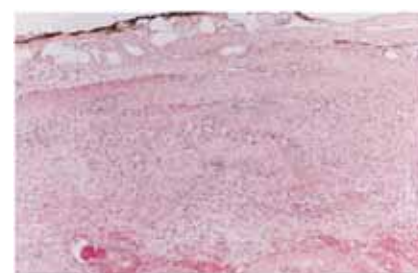
ФОКАЛЬНАЯ, ТАРГЕТНАЯ HIFU-ТЕРАПИЯ

Еще в 2008 г. в ответ на запрос «prostate cancer focal therapy» в Google, нами было получено только 46 ответов, однако в 2011 г. эта цифра составила уже 1 960 000! Это говорит о высоком интересе к проблеме фокальной терапии РПЖ среди специалистов.

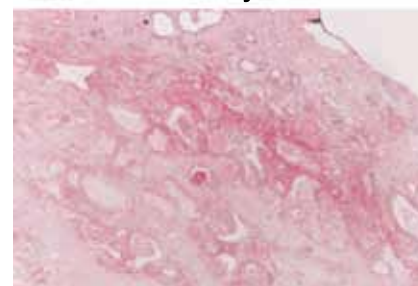
Одним из основных доводов против фокального лечения является утверждение, что РПЖ – это мультифокальное заболевание, и вы никогда не знаете, сколько фокусов опухоли и где надо уничтожить, чтобы вмешательство стало радикальным. С другой стороны, известно, даже при мультифокальном поражении, уничтожение основного фокуса опухоли, позволяет увеличить время до биохимического рецидива на 3-4 года. При проведении доплеровского трансректального УЗИ, можно увидеть, что в области фокального воздействия полностью отсутствует кровоток, а при гистологическом исследовании наблюдается массивный фиброз тканей (рисунок 6). Фокальная терапия также позволяет сохранить сосудисто-нервные пучки, что приводит к сохранению эректильной функции после лечения.

Выводы

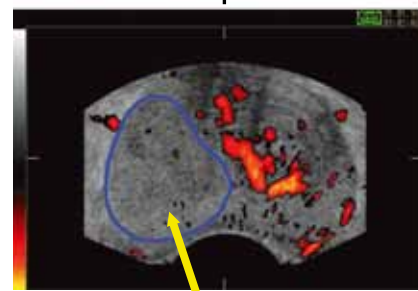
Таким образом, HIFU-терапия может рассматриваться как «идеальный» метод фокального лечения, поскольку отсутствует облучение и воздействие на ткани, и возможно



Живая опухоль



Некроз



Отсутствие кровотока

Рисунок 6. Результаты применения HIFU

сфокусировать ультразвуковые волны в очень малом объеме.

Перспективная стратегия ведения пациентов в эпоху ранней диагностики РПЖ, по нашему мнению, выглядит следующим образом. На первом этапе должна проводиться комплексная оценка рисков, связанных с заболеванием. Потом, лечение должно начинаться с фокальной терапии, и лишь при ее неэффективности необходимо переходить к радикальному лечению. В случае возникновения рецидивов заболевания после применения радикальных методов, HIFU предоставляет возможность минимальноинвазивного воздействия на них. При необходимости – в сопровождении адъювантной системной терапии. Этот мультимодальный подход может привести к более впечатляющим результатам, чем те, которые мы имеем сегодня. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, HIFU-терапия, фокальная терапия, паллиативная терапия.

Keywords: prostate cancer, HIFU-therapy, focal therapy, palliative therapy.

HIFU-терапия рака предстательной железы

О.И. Аполихин, А.В. Сивков, И.А. Шадеркин, Н.Г. Кешисhev, Г.А. Ковченко

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

В настоящее время оценка результатов лечения онкоурологических заболеваний складывается из двух параметров: это продолжительность жизни и ее качество. Причем, Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Национальный институт рака (NCI) считают, что большой экономической и социальной значимостью обладает именно качество жизни пациента. Успехи хирургов-онкоурологов довольно значительны в последние годы. Освоены эндоскопические и лапароскопические

методы, активно внедряются робот-ассистированные технологии. Нервосберегающая простатэктомия привела к значительным функциональным улучшениям результатов лечения рака предстательной железы (РПЖ). С другой стороны, в силу развития скрининговых программ и внедрения в повседневную практику онкомаркеров, опухоли стали выявляться на ранних стадиях развития. Такие опухоли характеризуются компактной локализацией, отсутствием распространения на окружающие ткани, лимфоузлы, не имеют отдаленных метастазов. Это явилось первой предпосылкой для возникновения органосохраняющих методик, где воздействие осуществляется только на патологический очаг.

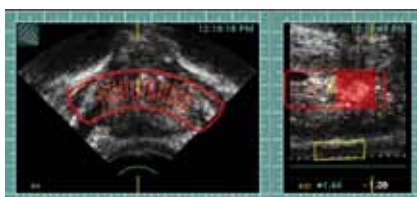
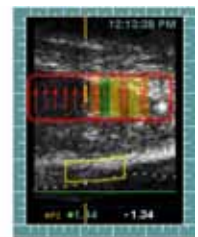
Второй предпосылкой возникновения новых технологий в онкоурологии явился тот факт, что все-таки и хирурги, и пациенты по-прежнему остаются не удовлетворены результатами лечения РПЖ. Любая хирургическая операция – это агрессия, которая практически всегда приводит к утрате анатомической и функциональной целостности органа, подвергнутого оперативному воздействию. С другой стороны, состояние науки и техники позволяет предложить

HIFU-therapy of prostate cancer

O. Apolikhin, A. Sivkov, I. Shaderkin,
N. Keshishev, G. Kovchenko

хирургам арсенал новых методов лечения РПЖ, таких как аблятивные технологии, которые приводят к локальному уничтожению опухоли в организме. С этим связан ряд

- Мобильность
- Отсутствие дорогостоящих расходных материалов
- Фокусное расстояние – 30-40 мм (2 поверхности)
- TCM
- Контроль хирурга



- Повышение температуры до 100°С
- Кавитация
- «Заваривание» сосудов
- Иммунная реакция организма (местная, общая)?

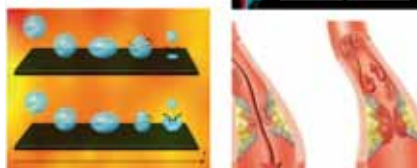
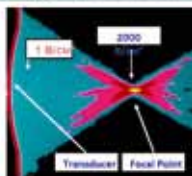


Рисунок 1. Механизм абляции опухоли при HIFU



Рисунок 2. Оборудование – Sonablate® 500

моментов как предоперационной диагностики, так и интра- и послеоперационного контроля.

Настоящий доклад посвящен опыту НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ и наших коллег по лечению рака предстательной железы высокодозным сфокусированным ультразвуком (HIFU).

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОНКОУРОЛОГИИ

HIFU является классическим примером малоинвазивных аблятивных технологий. Механизм абляции опухоли при этом методе складывается из нескольких этапов (рисунок 1):

- повышение температуры до 100° С в точке воздействия сфокусированных ультразвуковых волн;
- возникновение кавитации и «заваривание» сосудов, т. е. прекращение кровотока к органу, где находится опухоль;
- иммунная реакция организма – как местная, так и общая в ответ на травму.

Клинический опыт применения HIFU, полученный на базе НИИ урологии, получен при использовании аппарата «Sonablate 500» (рисунок 2), который, по нашему мнению, имеет ряд преимуществ по сравнению с другим оборудованием, предназначенным для сфокусированной ультразвуковой терапии:

- мобильность, отсутствует «привязка» к определенному рабочему месту: в нашем случае сеансы HIFU РПЖ выполняются во всех 8 операционных института;
- наличие универсального ультразвукового зонда, позволяющего как визуализировать предстательную железу, так и воздействовать на нее;
- большее фокусное расстояние, дающее возможность подводить ультразвуковую энергию на глубину до 30-40 мм;

Таблица 1. Sonablate HIFU – 10-летний опыт применения

	SB200	SB500	SB500 V4
Число пациентов*	32	406	224
ВСБР – 8 лет	56%	53%	83%
Недержание мочи	1,5%		
Эректильная дисфункция	–	40%	34%
Стриктуры уретры**	20,7%		

* В группу были включены пациенты с раком простаты и низкого и высокого риска

** исследование показало, что частота возникновения стриктур зависит от опыта врача

ВСБР – выживаемость, свободная от биохимического рецидива

- система обратного контроля выполненного лечения, которая определяет результативность проведенной HIFU-терапии и позволяет в этот же сеанс, если необходимо, повторить еще один аблятивный удар в заданной зоне;
- отсутствие дорогостоящих расходных материалов.

Сегодня в мире имеется более 100 центров HIFU-терапии «Sonablate», в которых выполнено около 7000 операций.

Под наблюдением японских исследователей (Uchida T., 2007) находились 570 пациентов РПЖ, пролеченных с помощью HIFU-терапии. Общая восьмилетняя выживаемость, свободная от биохимического рецидива, составила 64%, а у пациентов с низкой степенью агрессивности опухоли – до 84%. В 2009 г. эти же ученые представили в Чикаго на Американской ассоциации урологов (Uchida T., 2009) свой 10-летний опыт применения HIFU-терапии на аппаратах «Sonablate» (таблица 1). Они апробировали несколько поколений этой системы и оценили результативность лечения, которая повышалась по мере совершенствования оборудования. Авторы сделали вывод, что использование HIFU-терапии применимо при стадии опухоли T_{1А}, T_{1В}, при отсутствии метастазов, поражения лимфатических узлов, при сумме баллов Глисона 7 и ниже, уровне

ПСА до 20 нг/мл и объеме предстательной железы менее 40 см³.

В ходе работы 26-ой ежегодной сессии заседаний Европейской ассоциации урологов (EAU) урологи из Франции поделились опытом HIFU-лечения 880 пациентов со стадией заболевания T₁ – 52%, T₂ – 48%, из которых РПЖ низкого риска был у 36% пациентов, среднего – у 48%, высокого – у 16%. Результаты продемонстрировали 7-летнюю общую выживаемость равную 90%, канцер-специфическую – 98%, и семилетнюю выживаемость без метастазов – 96% (Crouzet S., 2011).

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ HIFU-ТЕРАПИИ

НИИ урологии является пионером внедрения метода HIFU-терапии в России. Еще в 2002 г. мы использовали оборудование версии «Sonablate-200» для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Лечение РПЖ методом HIFU на «Sonablate-500», также впервые в России, начато в 2009 г. В других урологических клиниках используется система марки «Ablatherm».

К моменту подготовки этого доклада под нашим наблюдением состоит 56 больных РПЖ, из которых 11 пациентам (20%) HIFU-терапия была выполнена в режиме спасительной (сальважной), после других радикальных методов: простатэктомии, брахитерапии, дистанционной лучевой тера-

Таблица 2. HIFU-терапия (данные НИИ урологии)

Количество пациентов	56 пациентов (100%)
Средний возраст	66,6 лет (57- 84)
Объем предстательной железы	39,5 см ³ (7 – 85)
ПСА	9,8 (0,36 – 40,57)
Показатель Глисона	6 (3 – 9)
Урофлоуметрия (Q _{max})	16,3 (7 –38)
T1-T2 стадия	96% (54)
T3 стадия	2% (1)
M1 стадия	2% (1)
Первичная HIFU	80% (45 пациентов)
Без предшествующей ТУР	26 пациентов
HIFU после ТУР	33% (19 пациентов)
Спасительная HIFU	20% (11 пациентов)
HIFU после простатэктомии	5% (3 пациента)
HIFU после брахитерапии	5% (3 пациента)
HIFU после ДЛТ	9% (5 пациентов)

пии. Наши промежуточные данные пока не стратифицированы по стадиям заболевания. Период наблюдения составил от 3 до 21 месяца. Однако предварительные результаты свидетельствуют, что общая канцер-специфическая выживаемость за 12 месяцев наблюдения составляет 100%, биохимический рецидив по критериям оценки EAU (ПСА превышает 1 нг/мл) – всего 17,8% (10 пациентов). Полученные результаты сопоставимы с зарубежными данными.

Наша группа – это пожилые мужчины, из 56 пациентов у 23 была сохранена эректильная функция. *De novo* эректильная дисфункция развилась в 17% случаев (у 4 из 23 пациентов), легкое недержание мочи наблюдалось у 7% (4 пациента из 56). На сегодняшний момент ни один больной не использует прокладку, все они удерживают мочу. Не было отмечено ни одного свища, кровотечения и ни одного летального исхода. Мы встретились с четырьмя случаями (7%) инфравезикальной обструкции, с

2 случаями стриктуры уретры и 2 склерозами шейки мочевого пузыря, которые потребовали дополнительного эндоскопического лечения (таблица 2).

HIFU-терапия с успехом применяется во многих странах Европы и Азии. В России HIFU-терапия разрешена к использованию при лечении заболеваний предстательной железы. Стоит отметить, что совсем недавно FDA выделила значительную сумму для финансирования третьей фазы клинического исследования HIFU-терапии на аппарате «Sonablate» по двум позициям:

1) лечение локализованного рака предстательной железы, низкой и средней степени злокачественности;

2) спасительная HIFU-терапия при лечении пациентов с рецидивом РПЖ после дистанционной лучевой терапии.

Предварительные данные III фазы мультицентрового исследования, которое проводится под эгидой FDA, показывают многообещающие результаты – средний уровень ПСА

на протяжении 18 месяцев равен 0,21 (таблица 3).

На этапе становления методики всем пациентам с инфравезикальной обструкцией (ИВО) мы выполняли трансуретральную резекцию (ТУР), но сейчас ее применяем крайне редко. Мы считаем, что obstructивный тип мочеиспускания, подтвержденный данными урофлоуметрии, при использовании оборудования «Sonablate» не требует выполнения трансуретральной резекции. И это вполне логично, ведь исторически HIFU-терапия использовалась при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Что же является показанием для ТУР-HIFU? Возможно, только переднезадний размер предстательной железы более 4 см. Большой объем органа не является показанием для ТУР, т. к. уменьшить предстательную железу довольно эффективно можно с помощью гормональной терапии. Если мы используем с этой целью трансуретральную резекцию, то, возможно, получаем некоторые осложнения, которые удлиняют время проведения операции, способствуют риску кровотечения, недержания мочи, склероза шейки мочевого пузыря. Стоит отметить, что у 2 наших пациентов развился склероз шейки мочевого пузыря, и именно после трансуретральной резекции.

HIFU-терапия – это идеальная модель для дистанционного управления процессом лечения рака простаты – от планирования до непосредственно лечения. На базе НИИ урологии имеется уникальный опыт совместной операции по каналам телемедицинской связи – урологов из нашего института и урологов из города Индианаполиса (США), расположенного на расстоянии более 8 тысяч километров. С американской стороны оперировал доктор Дэвид Квигли, у которого большой опыт применения HIFU-терапии РПЖ. Большое преимущество имеет телемедицина на этапе становления

Sonablate® 500

Визуально управляемый HIFU™

HIFU-терапия (HIFU - Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук) является современной технологией нового поколения, которая использует силу ультразвука для разрушения глубоко лежащей ткани без ионизации. Качественно новая, отличающаяся от других система HIFU-терапии Sonablate 500 обеспечивает заметные преимущества в эффективном лечении заболеваний простаты.

Би-плановый трансректальный ультразвуковой зонд содержит двусторонний трансдюсер, который обеспечивает как диагностическое ультразвуковое изображение (визуальный контроль), так и является источником высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU)

Лечение с использованием ультразвуковых изображений в режиме **реального времени**: специальные маркеры обозначают на экране участки воздействия ультразвука

Гиперплазия предстательной железы размером до 40 см³ может быть вылечена за **одну** процедуру

Возможность эффективной абляции простаты как при **первичном** лечении, так и в терапии **рецидива**

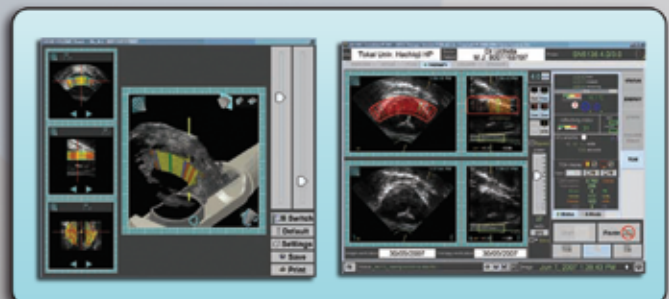
Не требуется предварительного выполнения ТУР

Система полностью **мобильна** и может работать в любых операционных

До 80% пациентов **не отмечают** снижение потенции

У 99,6% пациентов **не наблюдается** недержание мочи

Отсутствие расходных материалов



Эксклюзивный представитель в России, Казахстане и Республике Беларусь
ООО «Интермедика»

Наш адрес: Россия, 603005, Нижний Новгород, ул.Семашко, дом 20

тел.: +7(831) 419 62 38 (39) факс.: +7(831) 419 62 24

Эл.почт: office@intermedica.nnov.ru

Сайт: www.adenoma.ru

метода (наставничество), на этапе контроля качества лечения, а также возможностью привлечения лидеров мировой урологии в лечебный процесс.

Повторимость процедуры – это важный показатель результативности и качества лечения. По данным литературы, повторимость процедуры на одного пациента составляет от 1,44 до 1,17, т. е. в самом лучшем случае 17% пациентов потребует дополнительного повторного лечения с помощью HIFU. Важно, что повторный сеанс HIFU возможно выполнить и в достаточно отдаленные сроки.

Следующим шагом развития аблятивных технологий, и, в частности, HIFU-терапии является фокальная терапия – селективная абляция известного очага опухоли с сохранением функции всего органа, приводящая к минимизации общей заболеваемости без снижения качества жизни. В 2010 г. в Вашингтоне прошел уже III симпозиум по фокальным методам лечения в урологии. Многие из организаторов и участников этого мероприятия присутствуют на конференции у нас в НИИ урологии.

По нашему мнению, идеальным пациентом для выполнения HIFU-терапии является пациент, у которого:

- ПСА составляет 10 и менее нг/мл;
- опухоль имеет сумму баллов Глисона 6 и ниже;
- размер предстательной железы на момент лечения – 40 см³;
- отсутствие кальцинатов предстательной железы размером более 1 см.

Таким образом, исходя из нашего опыта и опыта наших мировых коллег, мы выработали 6 вариантов

Таблица 3. Промежуточные результаты HIFU-лечения РПЖ (данные НИИ урологии)

Средний период наблюдения	12 месяцев (3-21 мес)
Количество сеансов HIFU	63
Количество повторов HIFU	12,5% (7)
Дренирование мочевого пузыря	100%
Уретральный катетер	19% (12)
Пункционная цистостома	81% (51)
Среднее время дренирования (дней)	14 (3-45)
Общая и канцерспецифическая выживаемость	100%
Биохимический рецидив (ПСА > 1 нг/мл)	17,8% (10 пациентов)

показаний для лечения с помощью HIFU-терапии:

1 показание – пациент соматически ослаблен, ему нельзя выполнить радикальную простатэктомию.

2 показание – при местном рецидиве РПЖ после предшествующих радикальных методов лечения рака предстательной железы, таких как дистанционная лучевая терапия, брахитерапия и радикальная простатэктомию.

3 показание – как альтернатива динамическому наблюдению при клинически незначимом раке предстательной железы.

4 показание – при наличии технических сложностей для выполнения РПЭ – выраженное ожирение до 180 кг (у нас были такие пациенты), пациенты после трансплантации трупной почки и т. д.

5 показание – предшествующая операция на предстательной железе (ТУР или аденомэктомия). Стоит отметить, что у больных этой группы больше осложнений, чем у тех пациентов, которым выполняют простатэктомию. Эти осложнения сопряжены в первую очередь с недержанием мочи, развитием эректильной дисфункции. Часто у этой группы пациентов выявляются кли-

нически незначимые опухоли.

Шестое показание – пациенты, которые после ознакомления со всеми вариантами лечения выбрали HIFU-терапию.

ВЫВОДЫ

Хорошая воспроизводимость HIFU и небольшой период обучения могут способствовать быстрому распространению малоинвазивных методов. HIFU может стать неким переходным мостиком между хирургией и терапией онкоурологических заболеваний. HIFU открывает ряд перспективных направлений развития онкоурологии – это таргетное подведение препаратов к месту абляции; использование системного иммунного ответа на лечение; использование циторедуктивных технологий; применение телемедицинских технологий; оценка возможности создания вакцины и таргетных препаратов. Но одно можно сказать с уверенностью, что новые технологии, и в частности HIFU, не пришли на смену хирургическим методам лечения, а заняли свою нишу в лечении пациентов со злокачественными заболеваниями мочевыводящей системы. ■

Ключевые слова: рак простаты, HIFU-терапия рака простаты, скрининг рака простаты, радикальная простатэктомию.

Keywords: prostate cancer, HIFU-therapy, scrining of prostate cancer, radical prostatectomy.

Методы спасительной терапии рака предстательной железы

О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков,
Н.Г. Кешишев, И.А. Шадеркин

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Методы «спасительной» терапии применяются при местном или биохимическом рецидиве рака предстательной железы после проведения его лечения по радикальным программам.

Биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии (РПЭ) считают два последовательных повышения уровня ПСА более 0,2 нг/мл (таблица 1). После лучевой терапии, согласно критериям ASTRO – это три последовательных повышения уровня ПСА (Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997). В настоящее время большинство специалистов (Roach M., 2006) склоняются к мнению, что после лучевой терапии (ДЛТ, брахитерапия) биохимический рецидив – это рост уровня ПСА на 0,2 нг/мл и выше надира

(критерии RTOG-ASTRO). После малоинвазивных аблятивных технологий, к которым относят HIFU-терапию, радиочастотную абляцию (РЧА) и криоабляцию, считают биохимическим рецидивом повышение уровня ПСА выше 1 нг/мл (Aus G., 2006).

Определение биохимического рецидива после фокальных методов лечения является предметом дискуссии. До настоящего времени единого мнения не существует.

После констатации биохимического рецидива, необходимо ответить на вопрос: «Является ли это прогрессирование местным либо системным?». Для подтверждения характера рецидива необходимо использование всех современных средств визуализации: ТРУЗИ предстательной железы, магнитно-резонансную томографию предстательной железы и органов таза (МРТ),

Salvage therapy options of prostate cancer

O. Apolikhin, A. Sivkov, V. Oschepkov,
N. Keshishev, I. Shaderkin

компьютерную томографию забрюшинного пространства и таза для визуализации увеличенных лимфоузлов, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), остеосцинтиграфии и биопсии предстательной железы после лучевых методов или зоны уретровезикального анастомоза после РПЭ. После лучевых методов и аблятивных технологий биопсию целесообразно выполнять не ранее, чем через 18 месяцев после проведенного лечения.

В настоящее время разработаны определенные критерии, которые предположительно позволяют дифференцировать местное прогрессирование от генерализации про-

Таблица 1. Местный рецидив после РПЭ

Критерии дифференцировки местного рецидива от генерализованного	Более чем у 80% больных с местным прогрессированием	Более чем у 80% больных с системным прогрессированием
Время повышения ПСА после вмешательства	Подъем уровня ПСА более чем на 0,2 нг/мл через 3 года	Повышение уровня ПСА менее чем через 1 год после хирургического вмешательства
Время удвоения ПСА	≥ 11 месяцев	4 – 6 месяцев
Дифференцировка опухоли по шкале Глисона	≤ 6	8 – 10
Патоморфологическая стадия T	≤ pT3a, pN0, pTx 1	pT3b, pTx pN1

цесса после РПЭ. К этим критериям относятся: время повышения ПСА, время удвоения ПСА, дифференцировка опухоли по шкале Глисона и ее патоморфологическая стадия. Так, например, о местном рецидиве после РПЭ с большой степенью вероятности можно судить, если подъем уровня ПСА больше 0,2 нг/мл наблюдается не ранее, чем через три года после операции, время удвоения ПСА составляет более 11 месяцев, показатель Глисона – менее 6, а патоморфологическая стадия – меньше, чем Т3а (Heidenreich A., 2010). Местный рецидив после лучевой терапии можно предположить при выявлении злокачественных клеток в биоптатах предстательной железы через 18 месяцев и при отсутствии метастатического поражения по данным КТ, МРТ и остеосцинтиграфии (таблица 1).

СПАСИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РПЖ

К вариантам «спасительного» лечения относят: дистанционную лучевую терапию, РПЭ, высокодозную брахитерапию, криоабляцию и HIFU-терапию.

Чаще всего при местном рецидиве после радикальной простатэктомии выполняют *спасительную дистанционную лучевую терапию* (64-66 Гр на ложе предстательной железы). Показано, что чем меньше исходный уровень ПСА после выполненной РПЭ, тем лучше результаты лечения. Например, если ПСА до дистанционной лучевой терапии не превышал 0,2 нг/мл, то 5-летняя безрецидивная выживаемость достигает 77%, тогда как у пациентов с уровнем ПСА 0,2-1,0 нг/мл, она составляет 34% и 0% соответственно.

Дистанционная лучевая терапия возможна и после HIFU-терапии. По данным Ward J.F. (2005) после выполнения ДЛТ 45 пациентам, перенесшим HIFU, 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 64%.

Спасительную радикальную

Таблица 2. Осложнения после СРПЭ и РПЭ

Осложнения	После СРПЭ	После РПЭ
Стриктура уретро-везикального анастомоза	1-26%	0,2-3%
Повреждение прямой кишки	1-2%	0%
Недержание мочи	56%	43%
Острая задержка мочеиспускания	1-10%	0,2-0,3%
Инфекционные осложнения	2%	0%

Geoffrey T. Gotto, 2010

простатэктомию (СРПЭ) нередко выполняют после дистанционной лучевой терапии (Bianco F.J. Jr., 2005). Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива после спасительной РПЭ колеблется от 47 до 65%, десятилетняя выживаемость – 30-43%. Пятилетняя канцерспецифическая выживаемость составляет 90-93%, 10-летняя – 70-77%. Вероятность прогрессии заболевания зависит от уровня ПСА перед спасительной РПЭ: при уровне ПСА менее 4 нг/мл выживаемость без биохимического рецидива составляет 86%, тогда как при ПСА 4-10нг/мл и более 10 нг/мл, 55% и 37%, соответственно (Gotto G.T., 2010).

Технически выполнить РПЭ после лучевой терапии достаточно сложно, поэтому частота осложнений после нее существенно выше, нежели после первичной радикальной простатэктомии. К наиболее частым осложнениям (таблица 2) по данным Gotto G.T. (2010) после СРПЭ относят: стриктуру уретро-везикального анастомоза (до 26%), повреждение прямой кишки (1-2%), недержание мочи (до 56%), острую задержку мочеиспускания (до 10%), инфекционные осложнения (2%).

Спасительная РПЭ возможна и после HIFU-терапии. Lawrentschuk N. (2011) опубликовал результаты о выполнении спасительной РПЭ 15 пациентам. Средний период наблюдения в этом исследовании составил 16 месяцев, в течение которых у 14 мужчин уровень ПСА не превысил 0,2 нг/мл. Однако у одного пациента, которого наблюдали в течение 24 месяцев, был от-

мечен уровень ПСА выше 0,2 нг/мл, что потребовало выполнения адъювантной лучевой терапии.

Спасительная РПЭ возможна и в случае местного рецидива после криоабляции предстательной железы. В литературе есть сообщение о 6 пациентах, которым выполнялась спасительная РПЭ (Grampsas S.A., 1995). Авторы отмечают, что через 12 месяцев наблюдения все пациенты были живы и отсутствовала прогрессия заболевания по уровню ПСА (ПСА менее 0,2 нг/мл).

Спасительная высокодозная брахитерапия (СВБТ) может выполняться после дистанционной лучевой терапии и перманентной брахитерапии. К показаниям относят: необструктивный тип мочеиспускания; время удвоения ПСА более 6 месяцев; сумма баллов по Глисона менее или равна 6; уровень ПСА менее 10 нг/мл; время предполагаемой продолжительности жизни более 5 лет.

Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива после выполнения СВБТ пациентам, перенесшим ДЛТ составила 34-38%, а после перманентной брахитерапии – 54% (Grado G.L., 1999, Lee H.K., 2008, Burri R.J., 2010).

Осложнениями, наиболее часто встречающимися при данном виде лечения, являются: острая задержка мочеиспускания – 14%, гематурия – 4%, дизурия – 6%, повреждение прямой кишки – 4%, ректальные кровотечения – 2%. (Grado G.L., 1999, Lee H.K., 2008, Burri R.J., 2010).

Спасительная криоабляция после ДЛТ представляется «идеальной» для пациентов с клинической

Таблица 3. Результаты криоабляции после ДЛТ (Mohamed Ismail, 2007)

Автор	Количество пациентов	Медина наблюдения (мес.)	Порог оценки биохимического рецидива	Выживаемость без биохимического рецидива (%)		
				Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
de la Taille et al.	43	22 (1–54)	< 0,1	66 (все группы риска)		
Chin et al.	118	19 (3 – 54)	< 0,5	Нет данных	Нет данных	34
Ghafar et al.	38	21 (3–37)	Nadir + 0,3	74 (все группы риска)		
Han et al.	18	12 (нет данных)	< 0,4	77 (все группы риска)		
Bahn et al.	59	82 (6,83 лет)	< 0,5	59 (все группы риска)		
Creswell et al.	20	9 (1.5–18)	< 0,5	67 (все группы риска)		
Ismail et al.	100	33 (12–79)	< 0,5	73	45	11
			ASTRO*	59 (все группы риска)		
Ng et al.	187	39 (нет данных)	Houston**	56	Нет данных	14
Pisters et al.	279	22 (нет данных)	ASTRO*	59 (все группы риска)		
			Phoenix**	55 (все группы риска)		

Таблица 4. Осложнения криоабляции после ДЛТ (Richard J. Babaian, 2008)

Авторы	Год	Количество пациентов	Криосистема	ЭД (%)	Недержание мочи (%)	Свищи (%)	Стриктура уретры (%)	Боли в промежности (%)	ОЗМ (%)
Pisters et al.	1997	150	Accuprobe	72	73	1	Нет данных	Нет данных	67
Chin et al.	2001	118	Cryocare	Нет данных	6,7	3,3	0	Нет данных	8,5
Ghafar et al.	2001	38	Seednet	Нет данных	7,9	0	0	Нет данных	4
Han and Bellegrun	2004	29	Seednet	Нет данных	9	0	0	Нет данных	3
Katz et al	2005	157	Cryocare/Seednet	Нет данных	9,7	0	0	12,8	58/1,9

Таблица 5. Результаты спасительной HIFU-терапии при местном рецидиве РПЖ после ДЛТ (Willam C. Huang, MD, 2010)

Авторы	Количество пациентов	% негативных биопсий ПЖ	Период наблюдений	Выживаемость без биохимического рецидива	Определение биохимического рецидива
Gelet et al.	71	80	14,8 (мес.)	44%	Комбинация гистологии и ПСА
Chaussy et al.	29	60	43,8 (неделя)	Нет данных	Нет данных
Murat et al.	167	73	17,5 (мес.)	37%	Надир ПСА + 2 нг/мл
Zacharakis et al.	32	Нет данных	3 (мес.)	50%	Надир ПСА >= 0,2 нг/мл
Murat et al.	72	80	39 мес. (3,25 лет)	41%	Надир ПСА + 2 нг/мл
Seo et al.	30	Нет данных	12 (мес.)	56,7%	Нет данных
Mallik et al.	68	Нет данных	6 (мес.)	54,4%	ПСА > 0,5 нг/мл

стадий менее Т2с; показателем Глисона менее 7, ПСА менее 10 нг/мл на момент выполнения ДЛТ. «Идеальный» объем предстательной железы для выполнения криоабляции: 20-30 см³. Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива составляет 59% (таблица 3). Применение методики затруд-

нено при объеме железы более 40 см³ и распространении опухоли на семенные пузырьки. Осложнения после спасительной криотерапии (таблица 4): недержание мочи; задержка мочеиспускания; свищи; боли в промежности (Babaian R.J., 2008). Если ранее пациент перенес ТУР ПЖ, то грозным осложнением

может явиться некроз уретры.

Спасительная криоабляция также возможна и после РПЭ. Siddiqui S.A. (2007) описал 15 подобных случаев. Под биохимическим рецидивом авторы подразумевали повышение уровня ПСА более чем на 0,1 нг/мл от достигнутого уровня. Безрецидивная выживаемость через 20 месяцев в

его группе из 6 пациентов составила 40%.

Спасительная HIFU-терапия: показания для этого метода такие же, как и для спасительной криоабляции предстательной железы. Однако необходимо отметить, что для спасительной HIFU обструктивный тип мочеиспускания является относительным противопоказанием, а ТУР в анамнезе противопоказанием не является.

Опубликовано большое число работ о применении HIFU-терапии при местном рецидиве после ранее проведенной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). В одном из исследований выживаемость без биохимического рецидива на протяжении 3,2 лет составила 41% (таблица 5). Среди осложнений HIFU-терапии после ДЛТ в раннем послеоперационном периоде чаще всего наблюдают задержку мочеиспускания. Свищи встречаются в 0-16% случаев; недержание мочи – в 5% случаев, стриктура уретры и склероз шейки мочевого пузыря – от 10 до 15% случаев (Huang W.C., 2010).

Спасительная HIFU возможна и после брахитерапии. У нас имеется собственный небольшой опыт лечения с использованием аппарата Sonablate-500: трем пациентам со стадией T2a-bNxM0 выполнялся HIFU при местном рецидиве после брахитерапии. Средний уровень ПСА перед процедурой составил 4,5 нг/мл. Период наблюдения составил от трех до девяти месяцев. Средний уровень ПСА после лечения – 0,3 нг/мл. Наличие имплантов в предстательной железе не препятствовало выполнению HIFU-терапии.

Спасительная HIFU-терапия выполняется и после РПЭ (рисунок 1). В одной из последних статей (Murota-Kawano A., 2010), 4 пациентам этот вид лечения был предложен

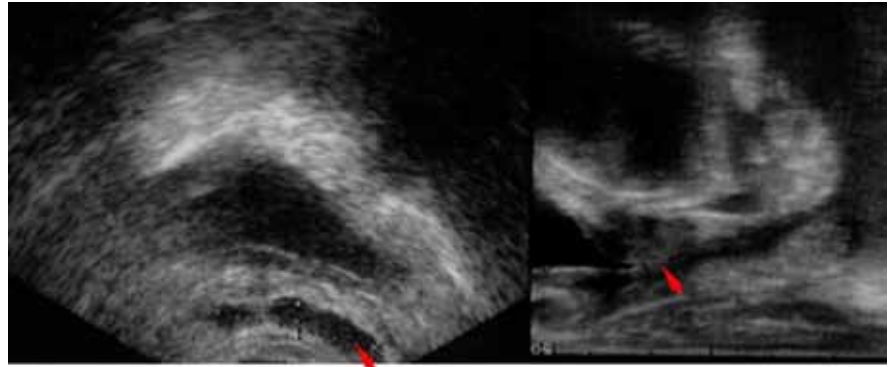


Рисунок 1. Спасительная HIFU-терапия (HIFU) после РПЭ

после РПЭ. Средний уровень ПСА до лечения составлял 4,3 нг/мл, объем очага поражения – 4,6 см³. Всем больным после двухлетнего наблюдения выполнена биопсия, в результате которой злокачественных клеток найдено не было. HIFU после РПЭ возможна в том случае, если опухоль визуализируется. В противном случае – выполнение HIFU затруднено.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной 66 лет. В 2002 г. в лечебном учреждении по месту жительства перенес РПЭ. Дооперационный уровень ПСА составил 8 нг/мл, показатель Глисона – 5 (2 + 3); стадия T2bNxMo. Через 6 лет отмечено повышение уровня ПСА до 1,96 нг/мл. По данным ТРУЗИ и МРТ выявлено наличие резидуальных семенных пузырьков и объемное образование до 2 см у их основания. Выполнена биопсия семенных пузырьков и указанного образования. Заключение: аденокарцинома предстательной железы, показатель Глисона 8. Больному был выполнен сеанс HIFU с предварительной катетеризацией мочеточников. Через 9 месяцев уровень ПСА составил 0,02 нг/мл. Отмечено уменьшение в размерах очага рецидива и семенных пузырьков на 60%. Если до HIFU пациент получал гормональную терапию, то после проведенного лечения она

была отменена. Отмечены некоторые улучшения эректильной функции. Недержания мочи отмечено не было.

ВЫВОДЫ

- При местном рецидиве после РПЭ наиболее широко применяют ДЛТ. Перспективы применения HIFU и криоабляции на данный момент активно изучаются.
- При местном рецидиве после ДЛТ в качестве альтернативы РПЭ возможно применение аблятивных технологий – HIFU и криоабляции. Требуется изучение ближайших и отдаленных результатов.
- При местном рецидиве после перманентной брахитерапии наиболее перспективным также представляется использование HIFU и криоабляции.
- При местном рецидиве после криотерапии технически возможна повторная процедура, а при отсутствии эффекта – выполнение СРПЭ или ДЛТ.
- При местном рецидиве после HIFU-терапии технически возможно выполнение еще одного сеанса абляции, СРПЭ.
- Обилие методов спасительной терапии и их комбинированное применение открывает большие перспективы лечения РПЖ. Однако, необходимо накопление опыта и изучение отдаленных результатов. ■

Ключевые слова: рак простаты, salvaжные методы, использование аппарата Sonablate-500, биохимический рецидив, местный рецидив.

Keywords: prostate cancer, salvage therapy, use of the device Sonablate-500, biochemical failure, local recurrence.

Новые малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы

Б.Я. Алексеев

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва

Рак предстательной железы (РПЖ) сегодня в Российской Федерации относится к числу самых быстрорастущих злокачественных новообразований. С каждым годом растет число больных с локализованным РПЖ – в прошлом году их было 44% от числа всех пациентов с впервые выявленным диагнозом опухоли предстательной железы (Чиссов В.И., 2010). К основным или стандартным методам лечения сегодня относятся радикальная простатэктомия (РПЭ), брахитерапия (БТ), дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), гормональная терапия (ГТ). Известны как хорошие отдаленные результаты этих методов, так и те осложнения, кото-

- рые имеет каждый из этих методов:
- возможные осложнения РПЭ: недержание мочи, импотенция, стриктуры уретры, тромбоэмболические осложнения, лимфостаз и др.;
 - возможные осложнения ДЛТ: ректиты, циститы, энтероколиты, стриктуры, импотенция, недержание мочи и др.;
 - возможные осложнения БТ: ирритативные симптомы, стриктуры уретры, кишечные симптомы, импотенция и др.;
 - возможные осложнения ГТ:

приливы, импотенция, гинекомастия, остеопороз, сахарный диабет, сердечно-сосудистые, гастроинтестинальные осложнения и др.

НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ РПЖ

В связи с наличием осложнений лечения именно у больных локализованным РПЖ с низким риском прогрессирования достаточно популярна – пока не в России, а за рубежом – тактика отсроченного лечения или тщательного наблюдения. Отсроченное лечение (Wirth M. et al., 2010) возможно при:

- ПСА ≤ 10 нг/мл;
- показателе Глисона ≤ 6 ;
- cT1c-T2a;
- числе позитивных биоптатов ≤ 2 ;
- $\leq 50\%$ опухоли в биопсийном столбике.

Однако, риск прогрессирования заболевания, который иногда сложно оценить, несмотря на существующие номограммы, таблицы и группы прогноза, и психологический дискомфорт пациента с установленным диагнозом, но не получающим лечения, серьезно затрудняют применение этого метода в клинической практике.

При проведении динамического наблюдения очень сложно

New less invasive techniques for prostate cancer treatment

B. Alekseev

определить момент, когда следует переключиться с активного наблюдения на активное лечение. Перед урологом встают трудные вопросы: надо ли учитывать период удвоения ПСА менее 3 лет, снижение степени дифференцировки, увеличение градации по Глисона более 6 при повторных биопсиях, появление симптоматики (Wirth M. et al., 2010). Не всем из этих больных можно в последующем применить радикальное лечение ввиду пожилого возраста и наличия сопутствующих заболеваний. После применения методов радикального лечения (РПЭ и ДЛТ) у части больных может развиваться местный рецидив заболевания.

По нашему мнению, именно в этих двух группах пациентов с локализованным процессом и низким риском прогрессирования, и у больных с местным рецидивом опухоли после радикального местного лечения, показаны методы фокальной (аблятивной) терапии.

Применение методов фокальной терапии обеспечивает и ра-

дикальное излечение, и минимизацию побочных эффектов, которыми характеризуются стандартные радикальные методики, а именно – РПЭ и лучевая терапия (Lecornet et al., 2010).

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В основе метода фотодинамической терапии лежит применение фотосенсибилизаторов, с последующим проведением светового облучения ткани предстательной железы через оптические световоды. Под воздействием лазерного излучения фотосенсибилизатор, введенный в ткань предстательной железы, вызывает ряд реакций, которые ведут к активизации процесса перекисного окисления, что, в свою очередь, приводит к:

- прямому некрозу опухолевых клеток за счет высвобождения свободных радикалов кислорода;
- нарушению микроциркуляции в капиллярах и развитию ишемического некроза;
- развитию местного иммунного воспаления, которое также потенциально может приводить в последующем к эффекту абляции опухоли (Moore CM et al., 2008).

В таблице 1 приведено несколько клинических наблюдений по проведению фотодинамической терапии у больных РПЖ.

Первое поколение фотосенсибилизаторов отличалось длительным периодом экспозиции. Механизм действия второго поколения сенсбилизаторов, которые применяются в настоящее время, основан на сосудистых эффектах, поэтому время экспозиции исчисляется минутами. В разных исследованиях лазерному облучению подвергался различный объем (половина, вся железа, ре-

Таблица 1. Клинические наблюдения по проведению фотодинамической терапии у больных раком предстательной железы

Автор, год	Moore et al., 2006	Zaak et al., 2003	Pintus et al., Verigos et al., Patel et al., 2008	Weersink et al., 2005 Trachtenberg et al., 2008 Haider et al., 2007
Препарат, доза	Темпорфин (0,5 мг/кг, в/в)	ALA-induced protoporphyrin IX (20 мг/кг, в/в)	Motexafin-Lutetium (0,50 или 2,0 мг/кг, в/в)	Padoporfin (0,10-2,0 мг/кг, в/в)
Время экспозиции ФС	2-5 дней	4 часа	3,6 или 24 часа	10 мин.
Зоны облучения	> 50% объема всей ПЖ	50-100% объема ПЖ	Весь объем ПЖ	Весь объем ПЖ
Характеристика больных	Глисон 3+3, ПСА 1,9-15 нг/мл, 6 больных – первичное лечение, 4 больных – повторное лечения	Глисон 5-8, уровень ПСА 4,9-10,6 нг/мл, первичные больные	После ЛТ 8 больных ДЛТ, 9 больных – после брахитерапии	Рецидив после ДЛТ
Количество больных	6	6	17	24 больных – с 2 волокнами 28 больных – до 6 волокон
Результат биопсии, ПСА	До 51 см ³ некроза Некроз и фиброз при биопсии Снижение ПСА в 8 из 10 лечений	Некроз после РПЭ Снижение уровня ПСА до 55%	Негативная биопсия у 3 из 14 больных, снижение уровня ПСА после высоких доз ФДТ	Полный ответ на лечение при МРТ и биопсии в 60% у больных в группе высоких доз препарата Снижение уровня ПСА у 8 больных, у которых была отрицательная биопсия через 6 мес.
Осложнения	Сепсис (n = 1) Дизурия (n = 6) Недержание мочи (n = 1) Ухудшение эректильной функции (n = 1)	Не было	Необходимость катетеризации (n = 14) Дизурия	Ректоуретральный свищ (n = 2) Интраоперационная гипотензия (n = 1) Дизурические явления до 6 месяцев (n = 10)

Moore CM et al. (2008) Photodynamic therapy for prostate cancer—a review of current status and future promise

зидуальные ткани после ТУР) предстательной железы. Период наблюдения в этих работах очень небольшой, в основном, авторы исследовали токсичность данного метода, переносимость различных доз вводимых препаратов и доз мощности подводимого лазерного излучения.

Несмотря на то, что в некоторых публикациях осложнений вообще не наблюдалось (Zaak, 2003), у ряда авторов описаны достаточно серьезные осложнения,

вплоть до развития ректоуретральных свищей, острой задержки мочеиспускания, и даже сепсиса (Weersink, 2005, Trachtenberg, 2008). Такие различия связаны с применением различных доз препаратов и мощности светового воздействия.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Методика фотодинамической терапии состоит во введении фотосенсибилизатора за несколько часов или за несколько минут до



Рисунок 1. Кибер-нож

сеанса. Обезболивание – спинальная анестезия или краткосрочный внутривенный наркоз. После планирования проводится размещение световодов путем введения игл через промежность под контролем ТРУЗИ, после чего выполняется интерстициальное облучение ткани предстательной железы. Положение больного на операционном столе такое же, как при брахитерапии. Количество игл зависит от объема предстательной железы. Для проведения ФДТ мы используем лазерный прибор «Биоспектр», который позволяет размещать в ткани предстательной железы сразу несколько световодов, что существенно уменьшает время лазерного воздействия и время процедуры. Лазерное облучение можно проводить последовательно или синхронно.

Мы проводили фотодинамическую терапию больным, которым в последующем выполняли радикальную простатэктомию.

Наш опыт включает 16 пациентов, из которых у 6 наблюдался местный верифицированный рецидив после ДЛТ или брахитерапии. У 10 пациентов это был впер-

вые выявленный локализованный РПЖ с низким риском прогрессирования. Характеристика пациентов включенных в исследование.

- Больные с рецидивами после лучевых методов – 6 (37,5%), 3 – после брахитерапии, 3 – после ДЛТ. Средний уровень ПСА: $7,5 \pm 5,2$ нг/мл.
- Первичные больные локализованным РПЖ с низким риском прогрессирования (сТ < Т2с, Глисон < 7) – 10 (62,5%), возраст: $68,1 \pm 8,1$ лет (57-78 лет), средний уровень ПСА: $5,8 \pm 4,5$ нг/мл (0,5-15 нг/мл), объем предстательной железы: $29,6 \pm 22,3$ см³ (10-85).

Мы применяли три типа фотосенсибилизаторов. Среднее время проведения сеанса 26 минут. Для внедрения световодов использовали от четырех до восьми игл. Через каждую иглу световод размещался в несколько позиций. Число точек воздействия, таким образом, было от 4 до 16, в зависимости от объема предстательной железы. Пациенты пребывали в клинике не больше 2-3 дней. Уретральный катетер во всех случаях удалялся на следующий день по-

сле операции. Интра- и послеоперационных осложнений зафиксировано не было. Дозы, которые мы использовали, пока еще, наверное, не достигли оптимальных значений.

Снижение уровня ПСА больше чем на 50% отмечено у 10 больных – по 5 в каждой группе при рецидивных опухолях и при первично выявленных. Средний уровень ПСА до начала лечения составлял 7,5 нг/мл, через шесть месяцев после фотодинамической терапии средний уровень был 3,4 нг/мл, через год – 3,1 нг/мл; медиана – чуть больше 2-х лет наблюдения.

Ремиссия, которая определяется в виде отсутствия признаков как клинического, так и биохимического прогрессирования, наблюдалась у 37,5% больных. Биохимический рецидив или биохимическое прогрессирование диагностировано нами у 50% больных, но этих больных мы пока наблюдаем, т.к. скорость удвоения ПСА у них небольшая, имеется только биохимическое прогрессирование без развития клинического рецидива, и поэтому немедленную гормональную терапию мы пока не назначаем. Клинический рецидив, выявленный методами лучевой диагностики, диагностирован только у 2-х пациентов. Один пациент умер от неопухольевой патологии.

Эффект современных ФДТ-препаратов основан на сосудистом воздействии, то есть на формировании микротромбов. В частности, это препарат «Тукад», механизм действия которого заключается в освобождении молекул оксида азота, расширяющих сосуды. Впоследствии наблюдается быстрое повреждение сосудистой стенки, формирование микротромбов в капиллярном русле и зоны ишемического некроза (Egeblad M. et al., 2010). Сегодня сосудисто-направленная фото-

динамическая терапия считается одним из самых перспективных направлений в этой области.

Интересны результаты исследования II фазы RCM203, в котором приняли участие 85 пациентов. Лечение заключалось во внутривенной инфузии «Тукад» в дозе 4 мг/кг, трансуретральном введении световодов и проведении сеанса ФДТ с мощностью излучения 200 Дж. Через 6 месяцев после сеанса пациентам выполняли биопсию, которая у 80% была негативной. Процент осложнений составил 6,2% (простатит, гематурия, орхит, стриктура уретры) (Azzouzi A. et al., 2011). Все эти осложнения достаточно быстро купировались в раннем послеоперационном периоде. Объем аваскулярной зоны, полученной в результате сеанса, был прямо пропорционален дозе облучения. Поэтому мы надеемся, что результаты ФДТ будут улучшены именно за счет увеличения дозы излучения.

Таким образом, сегодня фотодинамическая терапия является перспективным малоинвазивным методом лечения, который может быть проведен как у больных с низким риском прогрессирования, так и с местным рецидивом после лучевой терапии. Необходимы дальнейшие исследования токсичности и эффективности этой методики для более точного позиционирования ее в клинической практике.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РПЖ

Кибер-нож. Это высокоточная радиохирургическая система, которая представляет собой

Таблица 2. Распределение больных раком предстательной железы по стадии (TNM), дифференцировки опухоли и степени прогноза

Стадия	T1c	T2a-b	T2c
n	23 (41,8%)	17 (30,9%)	15 (27,3%)
Глисон	4-5	6	7 (3 + 4)
n	4 (7,2%)	44 (80%)	7 (12,8%)
Группа риска (по D'Amico)		низкий	промежуточный
n	4 (7,2%)	44 (80%)	

компактный линейный ускоритель с системой позиционирования и контроля изображения, что позволяет подводить более высокие дозы на минимальные объемы ткани. Сегодня этот аппарат используется, в основном, для лучевой терапии опухолей головного мозга – как первичных, так и метастатических (рисунок 1). Клинических данных по применению этого метода у больных РПЖ пока очень мало, они недостаточно изучены и отдаленные онкологические результаты отсутствуют.

Тем не менее, в 2011 г. опубликованы данные исследования, в которое включены 67 больных локализованным РПЖ. При применении методики Кибер-ножа к опухоли подводилась большая доза излучения – пять фракций по 36 греЙ – всего 180 греЙ. Медиана наблюдения пока составляет 2,7 года – (King S., 2011). В конце 2,5-годичного периода наблюдения средний уровень ПСА составил всего лишь 0,5 нг/мл. Таким образом, безрецидивная выживаемость равнялась 94%.

Еще одна работа, с включением 55 больных локализованным РПЖ (T1c-T2c), касающаяся Кибер-ножа, была опубликована в 2011 г. (таблица 2).

Однако в данном исследовании токсичность второй степени встречалась чаще, а токсичность третьей степени (те реакции, которые заставляют прибегать к интервенции) наблюдалась реже.

Радиочастотная абляция (РЧА) – пока является экспериментальным методом лечения РПЖ (рисунок 3). Мы рекомендуем его применение только в эксперименте и только в крупных центрах. В 2005 г. опубликовано исследование, в котором участвовали 11 больных, которым проводили РЧА предстательной железы трансуретралью. Период наблюдения составил 20 месяцев. Были получены неплохие результаты – у 90% пациентов было отмечено снижение уровня PSA более чем на 50%. Более чем у 50% больных биопсия через 1 год показала отрицательные результаты. Однако, были получены неудовлетворительные результаты по числу осложнений (Shariat S. et al., 2005), которые были обусловлены трудностями контроля температуры вне зоны воздействия. Сомнительные онкологические результаты, высокий риск осложнений сдерживают наше отношение к этому методу у больных РПЖ, хотя, вероятно, его изучение продолжится. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, отсроченное лечение, ФДТ, Кибер-нож.

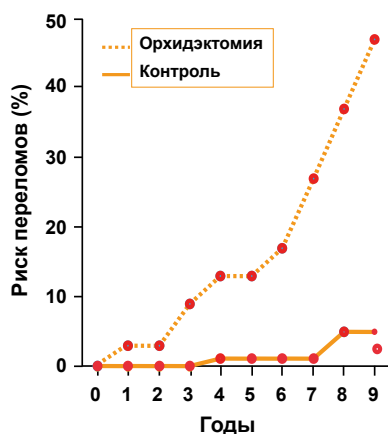
Keywords: prostate cancer, scrining of prostate cancer, prostatectomy, brachytherapy, delayed treatment, photodynamic therapy, CyberKnife.

Неoadъювантная и адъювантная гормональная терапия рака предстательной железы

И.Г. Русаков, Р.В. Савков

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва

Лечение рака предстательной железы (РПЖ) до настоящего времени остается сложной проблемой. В частности, это относится к вопросу: надо ли сочетать гормональную терапию с другими вариантами основного лечения? Принципиально, гормональную терапию, так же как и химиотерапию, можно сочетать с основным методом лечения (неoadъювантный или адъювантный вариант). Сложность проблемы состоит в том, что гормональная терапия не является безразличной для организма. При ее проведении меняется минеральная плотность костей, возрастает риск переломов (Daniell, 1997) (рисунк 1), развивается метаболический синдром, нарушения психики и т. д. Кроме того, сам по себе риск переломов значительно снижает



Daniell. J Urol. 1997;157:439.

Рисунок 1. Андрогенная депривационная терапия увеличивает риск переломов

продолжительность жизни больных (Oefelein et al., 2002). Таким образом, назначенная без показаний гормональная терапия является излишним и неоправданным методом лечения.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ РПЖ

В настоящее время существует 4 основных варианта неoadъювантной терапии рака предстательной железы.

1. Неoadъювантная гормонотерапия (НеоГТ) + радикальная простатэктомия.
2. Неoadъювантная химиотерапия (химиогормонотерапия) + радикальная простатэктомия.
3. Неoadъювантная гормонотерапия + дистанционная лучевая терапия.
4. Неoadъювантная гормонотерапия + брахитерапия и другие виды локального лечения.

Неoadъювантная гормонотерапия + радикальная простатэктомия

Вопрос о необходимости проведения гормонотерапии перед операцией остается дискуссионным.

Существует теоретическое обоснование предоперационной гормонотерапии, включающее в себя следующее.

1. В 40-50% случаев клинически локализованного опухолевого процесса (T1-T2) при послеоперационном патоморфологическом

Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy of prostate cancer

I. Rusakov, R. Savkov

исследовании выявляется экстракапсулярная инвазия (pT3) (Zincke et al., 1994).

2. В эксперименте на животных (гормоно-чувствительная опухоль *Shionogi*) неoadъювантная гормонотерапия приводит к 50% снижению местных рецидивов и смертности от рака (Gleave et al., 1996).

Первым ученым, предложившим комбинированную или максимальную андрогенную блокаду, был Labrie (1993).

Основным недостатком хирургического лечения, является наличие так называемого положительного края, то есть, выявление опухоли по линии резекции, что может в дальнейшем неблагоприятно сказаться на течении заболевания. В целом, по результатам исследований, проведенных на сегодняшний день, при назначении гормональной терапии перед операцией отмечают: уменьшение объема опухоли, значительное снижение ПСА, уменьшение осложнений, «изменение» морфологической стадии до 77,2% (Labrie et al., 1993) (таблица 1).

Однако существуют и некоторые особенности. Так, по данным Witjes et al. (1997), в группе больных с клинической стадией T2 различия в частоте выявления опухоли по ли-

нии резекции оказались статистически достоверны в пользу НеоГТ, в группе больных с опухолями Т3 – различия недостоверны (таблица 2). Goldenberg et al. (1996), не отмечают различий в частоте осложнений операции в группах пациентов, не получающих НеоГТ перед РПЭ, и пациентов, получивших данную терапию.

По данным Klotz (2003), биохимическое прогрессирование процесса наблюдалось у 33,6% в группе РПЭ и 37,5% – в группе НеоГТ при среднем периоде наблюдения за пациентами 6 лет. Безрецидивная выживаемость была одинаковой в обеих группах ($p = 0,732$). В подгруппе больных с исходным уровнем ПСА > 20 нг/мл отмечено существенное улучшение безрецидивной выживаемости при проведении НеоГТ. В нерандомизированном ретроспективном анализе наблюдений не отмечено улучшения результатов при пятилетнем наблюдении по биохимическому и клиническому рецидивированию.

Meyer F. et al. (2001), показали, что у 756 больных, получивших гормональную терапию более 3 месяцев, отмечено повышение безрецидивной выживаемости по сравнению с контрольной группой.

Nack M. и соавт. (2008), продемонстрировали, что НеоГТ в течение 6 месяцев при местно-распространенном, первично нерезектабельном (> cT3) раке с высокими характеристиками риска (Глисон > 8) или ПСА (> 20 нг/мл), увеличивала шансы для выживания без существенного риска пери- или постоперационных осложнений.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- НеоГТ приводит к уменьшению объема опухоли на 30-50%;
- НеоГТ приводит к снижению уровня ПСА на 40-90% (чаще наблюдается у больных с клинической стадией Т2);
- НеоГТ не приводит к увеличению числа осложнений РПЭ;

Таблица 1. Неоадьювантная гормонотерапия (НеоГТ) (Labrie et al., 1993)

	НеоГТ + РПЭ	РПЭ
Опухоль по линии резекции (%)	13,0	38,5
«Изменение» стадии (%)	pT3→pT2 – 23,4	pT2→pT3 – 53,8

Преимущество НеоГТ в «изменении стадии» – 77,2%

(Labrie et al. 1993)

Таблица 2. Неоадьювантная гормонотерапия (НеоГТ) (Witjes et al., 1997)

	НеоГТ + РПЭ	РПЭ	p
«Повышение» стадии (%)	31	54	< 0,01
«Понижение» стадии (%)	16	6	< 0,01
Опухоль по линии резекции (%)	27	46	< 0,01

В группе больных с клинической стадией Т2 различия в частоте выявления опухоли по линии резекции оказались статистически достоверны в пользу НеоГТ, в группе больных с опухолями Т3 – различия недостоверны

- НеоГТ приводит к «снижению» патоморфологической стадии в 30%;
- НеоГТ приводит к уменьшению числа выявления опухолевого роста по линии резекции в 18-37% (статистически достоверно только для клинической стадии Т2).

Ни в одном из исследований не выявлено статистически достоверных различий в безрецидивной выживаемости и длительности периода до развития прогрессирования у больных, которым проводили НеоГТ и у больных, которым сразу выполняли оперативное вмешательство.

НеоГТ не может в настоящее время считаться стандартным методом лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ.

Fair et al. (1995): «Хотя невозможно в настоящее время утверждать, что каждый больной получит пользу от проведения неоадьювантной гормональной терапии, нельзя также быть догматиком в утверждении, что это лечение абсолютно бесполезно для больного».

Перспективным в изучении НеоГТ является назначение более длительного курса предоперационной гормонотерапии (возможно, до полного подавления уровня ПСА), более тщательный отбор больных (клиническая стадия Т2?, уровень ПСА > 20 нг/мл?), поиск и применение новых схем гормонотерапии, химиотерапии, гормонохимиотерапии.

Неоадьювантная гормонотерапия перед

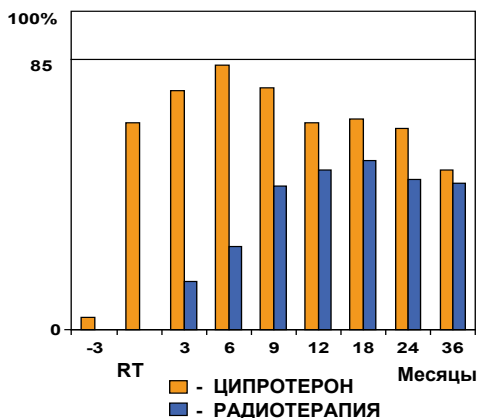
дистанционной лучевой терапией

Цель сочетанного применения лучевой терапии и гормонотерапии состоит в уменьшении объема опухоли и, соответственно, объема облучения, что приводит к снижению числа осложнений. При НеоГТ:

- 3-месячная неоадьювантная терапия агонистами ЛГРГ приводит к уменьшению объема предстательной железы на 37%;
- объем мочевого пузыря, на который приходится 95% дозы, уменьшается на 46%, объем прямой кишки – на 18% (Forman, 1995; Zelefsky, 1997).
- повышается эффективность лучевой терапии;
- снижается число клеточных клонов, которые должны быть уничтожены при лучевой терапии;
- индукция апоптоза увеличивается при сочетании гормонального и лучевого воздействия – переход клеток в S-фазу, что усиливает цитотоксическое действие облучения (Zietman, 1997; Pollak, 1997).

По данным Pilepich et al. в 2001, было выявлено, что комбинированная терапия (НеоГТ + лучевая) имеет ряд преимуществ перед монолучевой терапией.

Так, местные рецидивы при комбинированном лечении диагностированы в 30% случаев, а при лучевой терапии – в 42%.



При среднем периоде наблюдения 3 года отмечено существенное увеличение периода до биохимического прогрессирования в группе больных, получавших НеогТ ципротерона ацетатом

Рисунок 2. НеогТ + лучевая терапия (Канадское многоцентровое исследование)

Отдаленные метастазы выявлены соответственно у 34% и 45% больных. Безрецидивная выживаемость составила 33% при комбинированной терапии и 21% – при лучевой. Общая выживаемость в подгруппе больных с суммой Глисона 2-6 баллов была 70% и 52% соответственно. В то же время общая выживаемость и loco-регионарный контроль в подгруппе больных с суммой Глисона 7 и более баллов достоверно не отличались.

А по данным Канадского многоцентрового исследования, проведенного Klotz et al. в 2000 г., при среднем периоде наблюдения 3 года отмечено существенное увеличение периода до биохимического прогрессирования в группе больных, получавших НеогТ ципротерона ацетатом (рисунок 2).

Следует отметить роль НеогТ в уменьшении объема облучения. Результаты проведенных сравнительных исследований пациентов, находившихся на лечении в специализированных отделениях лучевой терапии в 2002-2003 гг. показали,

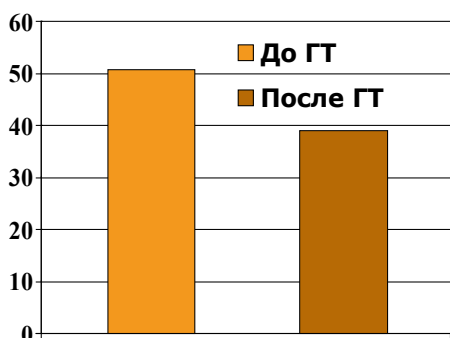


Рисунок 3. Уменьшение объема ПЖ при НеогТ

что объем предстательной железы является прогностическим фактором токсичности при лучевой терапии локализованного РПЖ. НеогТ может уменьшить объем железы (рисунок 3), а следовательно и планируемый объем облучения. При трансректальном УЗИ объем простаты до ГТ был 50,65”, а после лечения – 38,97” (p < 0,001), что означает уменьшение объема железы на 24%. Помимо предстательной железы, меньшая доза облучения приходится на зону семенных пузырьков, прямой кишки и мочевого пузыря.

Таким образом:

- НеогТ значительно уменьшает объем простаты, что может существенно снизить планируемый объем облучения, а следовательно и уровень V60 прямой кишки и мочевого пузыря;
- НеогТ приводит к уменьшению объема предстательной железы и объема облучаемых тканей, что снижает токсичность лучевой терапии;
- НеогТ приводит к увеличению времени до биохимического прогрессирования;
- НеогТ в комбинации с лучевой терапией не приводит к достоверному улучшению показателей общей и специфической выживаемости (улучшение выживаемости наблюдается только у больных с опухолями 2-6 баллов по шкале Глисона).

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Адювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии

Наиболее значимыми факторами развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии являются, по данным F. Pintoa, T. Prayer-Galettia, M. Gardimanb et al. (2006), уровень Gleason > 7 (p = 0,0003) и позитивный хирургический край (p < 0,0001).

Кроме того, Han M., Partin A., Zahurak M. et al. еще в 2003 г. по-

казали, что риск биохимического рецидива в группе пациентов с распространением опухоли за пределы капсулы (pT3) или при положительном крае резекции (R1) составляет 67% в течение 5 лет. Несмотря на раннюю диагностику рака предстательной железы в рамках скрининга ПСА, около 50% пациентов после радикальной простатэктомии имеют как минимум один из вышеуказанных факторов риска (Karakiewicz P.I., Eastham J.A., Graefen. M. et al., 2005).

Существует два метода лечения пациентов, имеющих факторы риска после радикальной простатэктомии:

1. адьювантная ЛТ – лучевая терапия на ложе предстательной железы непосредственно в послеоперационном периоде;
2. активное наблюдение, включающее клиническое исследование и постоянное определение ПСА. Лучевая терапия и гормонотерапия остаются в резерве до момента биохимического и/или клинического рецидива (salvage-терапия).

До настоящего времени в клинических руководствах нет общепринятых показаний к применению адьювантной лучевой терапии при раке предстательной железы. Однако вопросы обоснованности применения адьювантной ЛТ, показаний и противопоказаний к ее проведению в настоящее время являются предметом различных научных исследований. Ниже перечислены только некоторые из рандомизированных проспективных исследований, посвященные данной проблеме:

- SWOG 8794, многоцентровое исследование Southwest Oncology Group (SWOG), набор пациентов с августа 1988 до января 1997;
- EORTC 22911 – многоцентровое исследование European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC), набор пациентов с ноября 1992 до декабря 2001;
- ARO 96-02/AUO AP 09/95 –

многоцентровое исследование Германского онкологического общества (German Cancer Society) набор пациентов с апреля 1997 по сентябрь 2004.

Проведенные исследования позволили определить показания и противопоказания к применению адъювантной лучевой терапии.

Обоснование применения адъювантной лучевой терапии

Адъювантная лучевая терапия является локальным вмешательством. Ее непосредственная задача – воздействие на резидуальные опухолевые клетки в ложе предстательной железы, чтобы свести к минимуму риск локального и биохимического рецидива.

При отсутствии лечения, резидуальные опухолевые клетки могут стать источником вторичной диссеминации и появления отдаленных метастазов, в результате чего задержка ЛТ до момента биохимического рецидива может уменьшить возможности лечения и ухудшить прогноз.

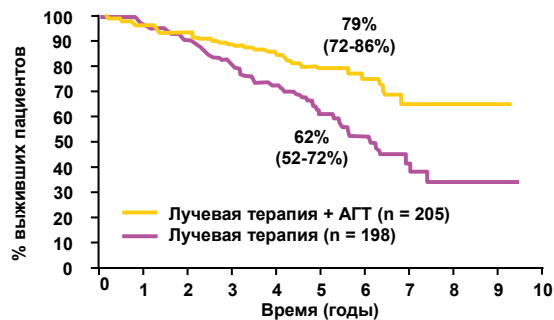
Конечной целью адъювантной ЛТ является улучшение показателей общей выживаемости, которое было продемонстрировано для других локализаций злокачественных новообразований.

Дополнительным преимуществом адъювантной по сравнению с отложенной ЛТ является отсутствие системной токсичности в результате гормонотерапии.

Противопоказания к применению адъювантной лучевой терапии

Основным аргументом против универсального применения АЛТ после простатэктомии в случае наличия факторов риска остается возможность «перелечивания» пациентов и использования ЛТ в случаях, когда необходимость в этом отсутствует.

Вторым аргументом является риск развития ранней и поздней токсичности со стороны органов



отношение рисков 0,50; 95% ДИ 0,33, 0,76; $p = 0,001$ Bolla et al. 1997, 1999

Рисунок 4. Лучевая терапия + АГТ (EORTC 22863)

малогаза, который сохраняется, несмотря на использование современных методик конформной лучевой терапии.

Решение проводить раннюю адъювантную лучевую терапию или отложить ее до развития рецидива представляет собой компромисс между стремлением продлить безрецидивный период и опасением развития поздних побочных эффектов, связанных с токсическим действием ЛТ.

Адъювантная гормонотерапия (агт)

Показания к адъювантной гормонотерапии (АГТ) после РПЭ

1. Метастазы в лимфатических узлах (N+).
2. Инвазия семенных пузырьков.
3. Локализованные и местно-распространенные опухоли.

Основная проблема – необходимо ли проводить немедленную АГТ или нужно начинать лечение при рецидиве?

По данным Prayer-Galetti et al. (2000), при наблюдении за больными в течение 5 лет, получено 25,2% преимущество в безрецидивной выживаемости для пациентов, получающих АГТ.

Адъювантная гормональная терапия после дистанционной лучевой терапии

По данным Pilepich et al. (2005), итогам 10-летних исследований стали следующие результаты.

1. Общая выживаемость при луче-

вой терапии составила 39%, при комбинированном лечении – 49%.

2. Смертность от РПЖ при лучевой терапии составила 22%, при комбинированном лечении – 16%.

Таким образом:

- АГТ после лучевой терапии достоверно улучшает безрецидивную выживаемость;
- АГТ после лучевой терапии (рисунок 4) достоверно улучшает общую выживаемость у больных с плохим прогнозом (опухоль Т3-4, дифференцировка 8-10 баллов по Глисона).

Остается неясным вопрос: не является ли преимущество в выживаемости результатом применения гормонотерапии в большей степени, чем лучевой терапии?

Для ответа на этот вопрос Vol-la M. et al. в 2007 г. выполнили протокол, в котором одна группа больных получала АГТ полгода, а другая три года. Причем авторы заранее были уверены, что результаты будут одинаковы. Однако оказалось, что практически по всем показателям результаты у больных, которые получали гормональную терапию в течение трех лет, оказались лучше, чем у больных, которые получали ее в течение шести месяцев.

Таким образом, сегодня очевидно, что адъювантная гормональная терапия после лучевой терапии, особенно у больных с плохим прогнозом, должна проводиться в течение длительного времени, что обеспечивает более стойкие результаты. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, неадъювантная гормонотерапия, адъювантная гормонотерапия, адъювантная лучевая терапия, радикальная простатэктомия.

Keywords: prostate cancer, neoadjuvant hormone therapy, adjuvant hormone therapy, adjuvant radiation therapy, prostatectomy.

Антагонисты ЛГРГ – новое направление гормональной терапии РПЖ

А.В. Сивков, А.А. Жернов

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Одной из важнейших задач российской онкоурологии является построение системы ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ), которая влечет за собой развитие радикальных методов лечения, сопровождается сохранением высокого качества жизни пациентов, минимизацией побочных эффектов и осложнений лечения. В то же время, в 2009 г. в России выявление РПЖ на стадиях T1 и T2 не превысило 45% от общего количества выявленных новообразований. То есть, более половины случаев РПЖ диагностируется на этапах местнораспространенного и метастатического процесса. Поэтому, делая акцент на лечении локализованного рака, надо совершенствовать методы эффективного лечения и распространённого РПЖ.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РПЖ

Нарушение андрогенной сти-

муляции опухолевых клеток путем хирургической или фармакологической кастрации ведет к подавлению их пролиферации и индуцирует апоптоз опухоли (Huggins С., 1941). Сегодня гормональная терапия является основным направлением лечения распространённого РПЖ. Для этого широко применяют хирургическую кастрацию, терапию агонистами ЛГРГ и антиандрогенами, максимальную андрогенную блокаду и интермиттирующую андрогенную супрессию. Однако, несмотря на многообразие существующих подходов и огромный клинический опыт гормональной терапии, «идеального» метода андрогенной депривации пока не найдено. В последнее время на рынке появилась новая группа лекарственных средств для гормональной терапии РПЖ – антагонисты ЛГРГ.

Хирургическая кастрация – это «золотой стандарт», с которым сравниваются все остальные методы гормональной терапии. Оперативное удаление яичек уже через

LHRH antagonists – new approach to hormone therapy of prostate cancer

A. V. Sivkov, A. A. Zhernov

24 часа приводит к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови до минимальных значений. Преимущества – простота исполнения, дешевизна и отсутствие осложнений. Однако метод не пользуется популярностью у пациентов из-за отрицательного психологического влияния операции и необратимости эффекта (рисунок 1).

Агонисты (аналоги) ЛГРГ – характеризуются эффективностью снижения уровня тестостерона (рисунок 2). Терапия обратима и сопоставима с билатеральной орхиэктомией по онкологическим результатам и побочным эффектам (Seidenfeld J., 2000) (рисунки 3, 4). Большинство пациентов предпочитают инъекции хирургической кастрации (Cassileth B.R., 1992). В некоторых исследованиях дока-

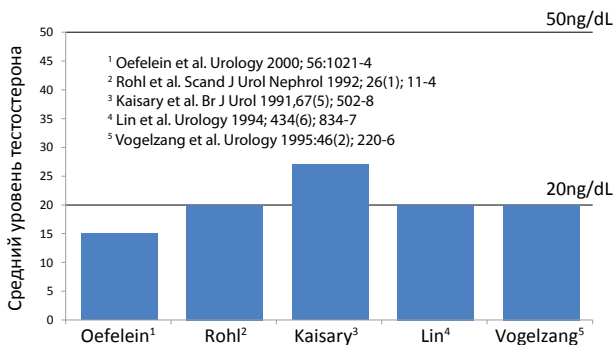


Рисунок 1. Уровни тестостерона после хирургической кастрации – сводные данные

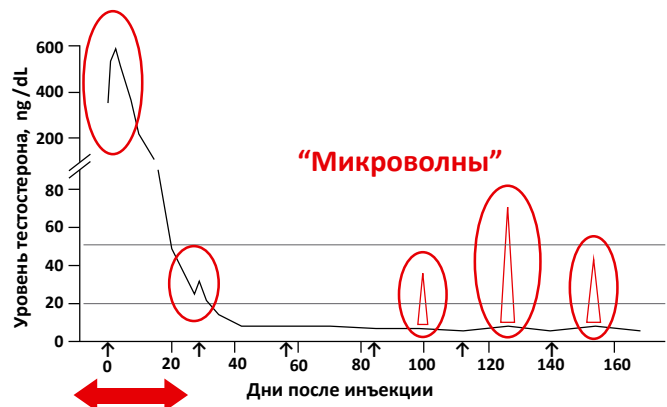


Рисунок 2. Повышение уровня тестостерона после введения аналога ЛГРГ и «микроволны»

зана одинаковая эффективность гозерелина по сравнению с кастрацией (Kaisary A. et al., 1991). Однако, известны и недостатки агонистов ЛГРГ – первичный подъем уровня тестостерона (Thompson I.M., 2001), риск внезапного обострения симптомов (Heidenreich A., 2007), наличие «микроволн» – колебаний концентрации тестостерона в сыворотке крови (Sharifi N., 2005). В то же время, рядом авторов было показано, что контроль уровня тестостерона при инъекциях аналогов ЛГРГ хуже, чем при хирургической кастрации (Arcadi J.A., 1992, Sharifi N.; 2005, Heidenreich A., 2007). При андрогенной депривации желаемый уровень тестостерона составляет 5 нг/мл. Некоторые исследователи считают, что хирургическая кастрация снижает тестостерон ниже – до 2 нг/мл (Oefelein M.G., 2000).

К особенностям и недостаткам применения агонистов ЛГРГ относят:

- внезапное обострение симптомов или серьезные клинические эффекты у пациентов с метастазами (усиление боли в костях, острый синдром нарушения оттока мочи, прогрессирующая почечная недостаточность, сдавление спинного мозга): частота возникновения – примерно 11% (Thompson I.M., 2001);
- необходимость применения антиандрогенов для профилактики синдрома «вспышки», что значительно увеличивает стоимость лечения и повышает частоту осложнений (Heidenreich A., 2007) (рисунок 5);
- неадекватность регуляции процессов пролиферации и апоптоза в опухоли во время колебаний уровня тестостерона может привести к ранней прогрессии рака и ухудшению биохимической и безрецидивной выживаемости (Morote J., 2007).

Антагонисты ЛГРГ – новый класс препаратов для андрогенной депривации, который, возможно,

позволит более эффективно решать проблемы гормональной терапии РПЖ. К этому классу относят: дегареликс, абареликс, цетрореликс и ганиреликс.

Одним из самых изученных антагонистов ЛГРГ является дегареликс – синтетический декапептид, который обладает прямым механизмом действия, – блокирует в гипоталамусе рецепторы к рилизинг-фактору гонадотропных гормонов (рисунок 6). Это сопровождается немедленным снижением секреции лютеинизирующего и фолликуло-стимулирующего гормонов, и, соответственно, быстрым снижением концентрации тестостерона в сыворотке крови, подавлением пролиферации опухоли и уменьшением уровня ПСА (Principalle M., 2007).

В 2008 г. было проведено многоцентровое рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность и безопасность препарата дегареликс с применением лейпрорелина в дозе 7,5 мг у больных РПЖ, имеющих показания к андрогенной депривации (Voscon-Gibod L., 2008). НИИ урологии, наряду с другими центрами, принял участие в этой программе.

В исследование (CS21) было включено 610 пациентов, рандомизированных на три группы. I группа (n = 202) – пациенты, получавшие дегареликс в начальной дозе 240 мг подкожно однократно в месяц и поддерживающей – 160 мг подкожно 1 раз в месяц. II группа (n = 207) после введения аналогичной стартовой дозы, продолжила лечение дегареликсом по 80 мг подкожно 1 раз в месяц. III (контрольной) группе вводили аналог ЛГРГ лейпрорелин по 7,5 мг внутримышечно также 1 раз в месяц. Всех пациентов наблюдали в течение одного года (рисунок 7).

Основной целью исследования было определение вероятности снижения уровня тестостерона ниже 0,5 нг/мл при всех ежемесячных измерениях, с определением доли

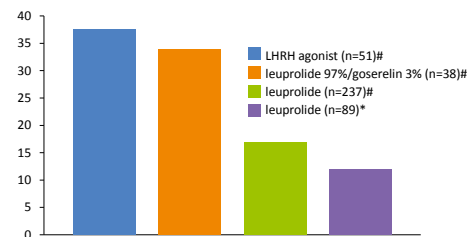


Рисунок 3. Доля пациентов, достигших уровня тестостерона 5 нг/мл при применении агонистов ЛГРГ

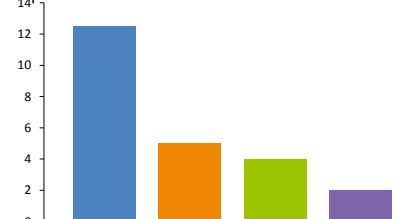


Рисунок 4. Доля пациентов, достигших уровня тестостерона 20 нг/мл при применении агонистов ЛГРГ

Рисунок 5. Подъемы уровня тестостерона выше 3,2 нг/мл являются фактором прогноза снижения безрецидивной выживаемости

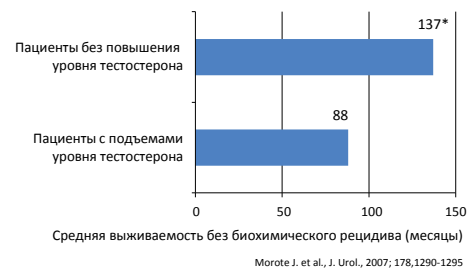


Рисунок 5. Подъемы уровня тестостерона выше 3,2 нг/мл являются фактором прогноза снижения безрецидивной выживаемости



Рисунок 6. Антагонисты ЛГРГ – новый класс препаратов для андрогенной депривации

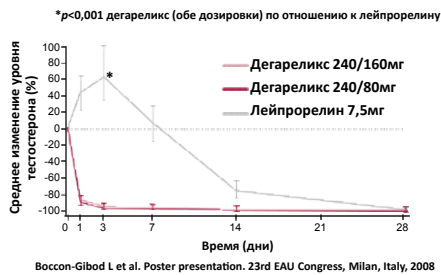


Рисунок 7. Антагонисты ЛГРГ – исследование CS21

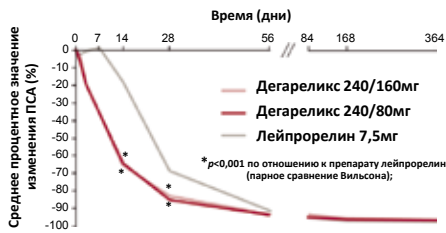


Рисунок 8. Дегареликс – значительно более быстрое снижение ПСА

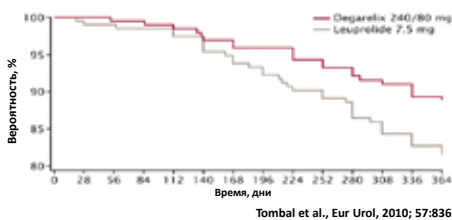


Рисунок 9. ПСА-безрецидивная выживаемость

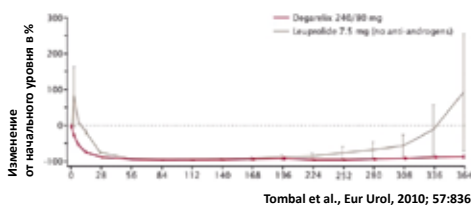


Рисунок 10. Уровень ПСА у пациентов с Mts в течение 1 года

пациентов с пиками тестостерона и концентрацией тестостерона $\leq 0,5$ нг/мл на 3 день после введения дегареликса (для исключения «микроволн» колебаний тестостерона). Также оценивали динамику уровня ПСА (в %) от исходного уровня к 28 дню после введения препарата и время до максимального снижения ПСА, а также частоту и тяжесть побочных эффектов (Voccon-Gibod L., 2008) (рисунок 8).

Результаты исследования показали, что дегареликс в обеих группах одинаково эффективно снижал тестостерон по сравнению с агонистами ЛГРГ. Кроме того, снижение уровня тестостерона происходило значительно быстрее в группах, получавших дегареликс. На 3-и сутки после инъекции в обеих группах дегареликса было отмечено 96%-ное снижение уровня тестостерона. В это же время, в группе получавшей лейпрорелин, у 80% пациентов отмечен пик повышения тестостерона примерно на 65%. В дальнейшем оба препарата одинаково поддерживали уровень тестостерона ниже кастрационного.

У пациентов, получавших дегареликс, не отмечено волнообразного повышения уровня тестостерона после первой инъекции, в то время как при лечении лейпрорелином скачок тестостерона наблюдали у 8 человек (5%), причем у половины из них концентрация гормона превысила 0,5 нг/мл.

В ходе исследования также было показано, что дегареликс вызывает более быстрое снижение ПСА: в группах дегареликса на 7-е сутки процентное снижение составило 64-65%, в то время как у получавших аналоги ЛГРГ – лишь 18% (Tombal, 2010).

В 2010 г. был проведен дополнительный анализ результатов, показавший, что дегареликс обладает большим влиянием на выживаемость без биохимического рецидива, причем такое влияние оказалось особенно выраженным у пациентов с распространенными стадиями заболевания и изначально высоким уровнем ПСА (рисунки 9, 10).

По частоте и выраженности побочных эффектов достоверных различий между группами, получавшими агонист или антагонист ЛГРГ, не было (таблица 1). Дегареликс чаще вызывает болезненность в месте инъекции, но меньше влияет на боль в суставах и симптомы со стороны мочевыводящих путей.

ВЫВОДЫ

Дегареликс, по сравнению с лейпрорелином, вызывает более быстрое подавление выработки тестостерона без первичного подъема его уровня. Введение препарата у большинства больных также сопровождается быстрым и стабильным снижением уровня ПСА. Подавление уровня тестостерона – глубокое и надежное, отсутствуют «микроволны» и, соответственно, риск возникновения вспышки клинических симптомов. Согласно рекомендациям EAU (2011г.), быстрая и эффективная медикаментозная кастрация при помощи ЛГРГ-антагонистов играет важную роль у больных с симптоматическим метастатическим раком предстательной железы. Однако польза этой группы препаратов в других клинических ситуациях должна быть доказана исследованиями с более длительным сроком наблюдения. ■

Таблица 1. Антагонисты ЛГРГ – исследование CS21

	Дегареликс 240/160 мг	Дегареликс 240/80 мг	Дегареликс общий	Лейпрорелин 7,5 мг
Побочный эффекты	83%	79%	81%	78%
ПЭ участка инъекции	44%	35%	40%	<1%***
Прилив крови	26%	26%	26%	21%
Увеличение веса	11%	9%	10%	12%
Боль в позвоночнике	6%	6%	6%	8%
Боль в суставах	3%	5%	4%	9%*
Гипертензия	7%	6%	6%	4%
Утомляемость	6%	3%	5%	6%
Инфекция мочевыводящих путей	1%	5%	3%	9%**
Тошнота	5%	4%	5%	4%
Запор	3%	5%	4%	5%
Гиперхолестеринемия	6%	3%	5%	2%
Озноб	3%	5%	4%	0%**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по отношению к общему Дегареликсу

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормонотерапия, антагонисты ЛГРГ, дегареликс.

Keywords: prostate cancer, hormoneotherapy, LHRH antagonists, Degarelix.

Иммунологические аспекты аблятивных технологий лечения рака предстательной железы

Вильям Кавана

Вице-Президент по исследованиям и разработкам "IsoRay Medical", США

Существует прямая, обусловленная физиологически, связь между абляцией опухолевой ткани и последующим иммунологическим ответом. Классическая концепция вакцинации – широко известна. Согласно этой концепции для того, чтобы вакцинация оказалась успешной, необходимо введение в организм антигена (обычно это белок) или материала, который имитирует этот антиген. Организм, в свою очередь, вырабатывает свой краткий- или долгосрочный иммунологический ответ.

Концепция противораковых вакцин с терапевтической точки зрения является сходной. Для изготовления противораковых вакцин используется какая-либо разновидность антигенного компонента опухоли. Таким образом, это своего рода провокационная терапия, одобренная в США и в некоторых

странах Европейского союза, и являющаяся очень быстро развивающейся областью.

Ключевыми компонентами противораковой вакцины являются три аспекта. Во-первых, должен быть в наличии опухолевый антиген – мишень для предстоящей терапии; во-вторых, специфическая система, включающая антигенпрезентирующие клетки, которая работает наподобие моста, для доставки и представления антигена другим иммунокомпетентным клеткам; и, наконец, лимфоцитарная система – она является эффектором и занимается тем, что непосредственно уничтожает опухолевые клетки. И лишь при наличии и адекватном функционировании всех трех компонентов система противораковой вакцины будет работать.

За последнее десятилетие изучено множество антигенов, которые могли бы быть онкоспецифическими, то есть не экспрессироваться нормальными клетками. К сожалению, на сегодняшний день не найдено ни одной белковой молекулы, которая присутствовала бы исключительно в опухолевой ткани. Этот белок всегда в том или ином количестве будет находиться на поверхности огромного множества нормальных клеток организма. Существует несколько типов моле-

Prostate cancer ablative techniques: immunologic aspects

W. Cavanagh

кул, которые представляют интерес (MAGE-1 MAGE-3 Tyrosinase, PSA, PSMA, PAP, Her-2/neu), причем не только для урологов, но и для врачей других специальностей. Очень интересной является способность одного рекомбинантного антигена вызывать достаточный для терапии иммунный ответ, предполагающий повсеместное воздействие на все опухоли данного типа. К сожалению, рак по своей природе является гетерогенным и состоит из различных клеток, экспрессирующих различные наборы антигенов. Это главное препятствие для создания универсальной вакцины, которая действовала бы на все без исключения опухолевые клетки.

Одно из самых интересных исследований, иллюстрирующее вышесказанное, было проведено в Университете им. Вашингтона в Сиэтле. В этом исследовании проводилось вскрытие умерших с метастатическим РПЖ, в кратчайшие сроки после наступления смерти пациента, во время которого осуществлялся забор костного материала из метастазов. Несмотря на то,

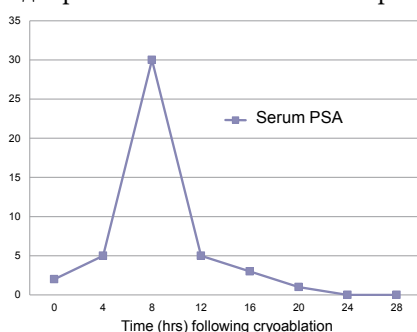


Рисунок 1. Пик повышения ПСА после криоабляции

что более 70% опухолевых клеток экспрессировали ПСА, доля ПСА-положительных клеток сильно различалась в различных образцах (стандартное отклонение > 25%), взятых от одного и того же пациента. От 0 до 95% метастазов у одного пациента имели нейроэндокринный фенотип (положительны на хромогранин А). Данное исследование подчеркивает гетерогенность метастатического РПЖ – гистологическую и иммунофенотипическую. Поэтому лечение, направленное на фенотип одного из метастазов, не может иметь эффекта в других метастазах, по причине тканевой гетерогенности.

НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРОТИВОРАКОВОЙ ВАКЦИНЫ

Мы подошли к новой концепции противораковой вакцины. Идея состоит в том, что разрушенная тем или иным образом (механически или термически) опухолевая ткань высвобождает большое число разнообразного и высокоспецифичного антигенного материала, который является первым из ключевых компонентов. Использование аблятивных техник для получения антигенного материала имеет большие преимущества, поскольку поврежденные ткани потенциально имеют множество разновидностей собственных (аутологических) опухолевых антигенов, в том числе тех, которые не были до сих пор описаны. При использовании аблятивных методов, это может быть достигнуто на локальном уровне (*in situ*), избавляя от необходимости синтезировать или производить антиген в лаборатории (*ex vivo*).

Если рассмотреть криоабляцию, то непосредственно после выполнения процедуры всегда отмечается рост сывороточного уровня ПСА, что связано с разрушением и поступлением в кровоток содержимого значительного количества разрушенных клеток предстательной железы (рисунок 1). Сходным же

образом выделяются и другие антигены, экспрессируемые в опухолевой ткани. Существует множество этих антигенов, что может говорить нам о гетерогенности фенотипа опухоли. Таким образом, мы имеем значительное количество антигенного материала после криоабляции, для получения адекватного иммунного ответа.

Но это лишь один из необходимых компонентов для создания противораковой вакцины, антигенные компоненты которой могут быть предоставлены аблятивными технологиями.

Как указывалось выше, следующий необходимый компонент для создания вакцины – это иммунная система, вследствие функционирования которой антигенпрезентирующие клетки, являющиеся посредниками между опухолевыми антигенами и эффекторными клетками, предоставляют последним антигенный материал.

Если мы взглянем на лимфоцит, основной эффекторный элемент иммунной системы, который действует на высвобожденные при абляции опухоли антигены, то заметим, что на поверхности Т-клеток имеются рецепторы, которые распознают различные чужеродные белки, количество которых возрастает, когда он атакует свою цель (рисунок 2). Однако при этом Т-клетка нуждается во множестве ко-стимулирующих сигналов, которые должны присутствовать для увеличения клона клеток, направленных против того или иного антигена, и обеспечивать, таким образом, генерацию иммунного ответа. Ключевым же является тот факт, что недостаточно одного лишь присутствия антигена после абляции опухолевой ткани, необходимы также презентация антигена для рецепторов Т-клеток и присут-

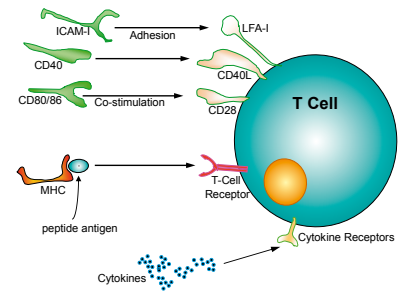


Рисунок 2. Различные сигналы, требующиеся для активации Т-клеток

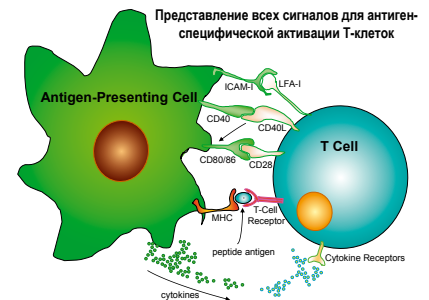
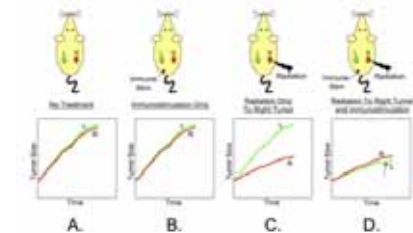


Рисунок 3. Антиген-презентирующие клетки

Иммунологически опосредованное ингибирующее влияние ионизирующего излучения на нелеченную опухоль



Demaria, et al. IJROBP 58(3):862-70, 2004

Рисунок 4. «Тормозящий» эффект

ствие большого количества вспомогательных сигналов в их окружении.

Антигенпрезентирующая клетка (рисунок 3) способна не просто контактировать с поверхностными рецепторами Т-клеток, но и выделять растворимые и рецепторные вещества, стимулирующие Т-клетку. При сочетании всех указанных выше факторов взаимодействия, эффекторная клетка реагирует на антигенный сигнал очень быстро, сила реакции нарастает с логарифмической скоростью, что и обуславливает клинический иммунный ответ. ■

Цитотоксический/Стимулирующий

- Активация иммунного ответа
- Повышение активности иммунных эффекторов (Т-лимфоциты, В-клетки, антитела)



Регуляторный/Защитный

- Угнетение активности иммунного ответа
- Снижение активности иммунных эффекторов (Т-лимфоциты, В-клетки, антитела)

Рисунок 5. Две стороны иммунной системы

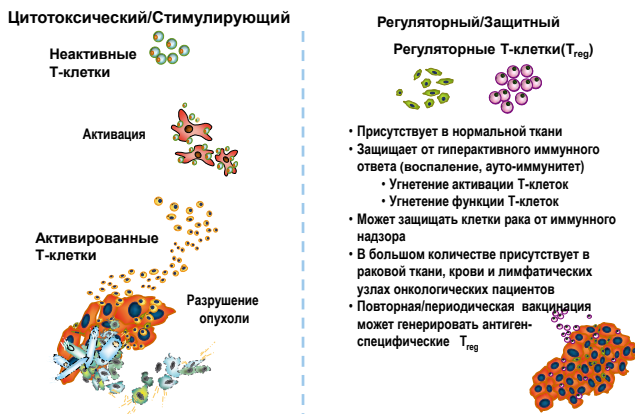


Рисунок 6.

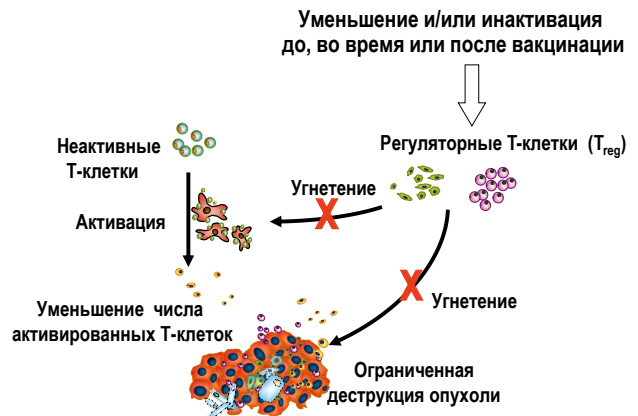
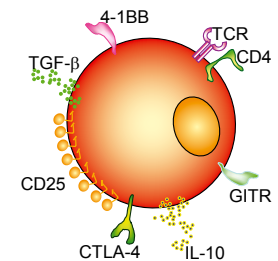


Рисунок 7. Стратегия преодоления Treg-эффекта для повышения эффективности вакцинации от рака

Таблица 1. Агенты для подавления регуляторных Т-клеток

Агенты	Тип	Цель	Механизм
Anti-CTLA-4 (MDX-10, Medarex)	антитело	CTLA-4	Блокада
Denileukin diftitox (ONTAK®, Ligand)	IL-2 иммунотоксин	CD25	Направленная гибель клеток
Anti-CD25, CD4	антитело	CD25, CD4	Блокада
Anti-41BB	антитело	41BB	Агонисты/активация
Anti-GITR	антитело	GITR	Агонисты/активация
Cyclophosphamide (Cytoxan®, Neosar®)	Pharmaceutical	?	Селективное уничтожение или инактивация?



Дендритные клетки (DC) – это наиболее известная и изученная разновидность антигенпрезентирующих клеток. Одно из исследований доктора Demaria – многокортное исследование на животных, которым имплантировались опухоли в левую и правую почки (рисунок 4). Опухоль в левой почке никогда не подвергалась лечению. Животные разделялись на 4 группы в зависимости от вида лечения, применяемого к правой почке: без лечения; только иммуностимуляция; только облучение; облучение вместе с иммуностимуляцией. Животные из первых двух групп показали примерно одинаковый уровень роста опухоли с обеих сторон. При использовании облучения рост опухоли в правой почке существенно замедлялся. Когда исследователи использовали одновременное облучение одной опухоли и введение аутологичных дендритных клеток, то помимо уменьшения опухоли на стороне воздействия, было зарегистрировано также заметное подавление опухоли на противоположной стороне. Это очень элегантная демонстрация тормозящего эффекта им-

мунной системы, и в особенности, вовлеченных DC.

Доктор Ablin в 1970 г. в Нью-Йорке отметил неожиданную реакцию отдаленных метастазов после криоабляции рака предстательной железы (РПЖ). Им была задокументирована регрессия метастазов РПЖ, с локализацией в позвоночнике, после криоабляции простаты. В то время механизм данной реакции остался не раскрытым.

Одно из исследований на крысах со сходным дизайном было опубликовано несколько лет назад. Опухоль спонтанно метастазировала в легкие. После криоабляции опухоли простаты была отмечена активизация DC, что сопровождалось замедлением роста легочных метастазов. Животные, которые подвергались криоабляции и введению DC показали лучший профиль выживаемости.

Наша идея состоит в объединении аблятивных и клеточных технологий. Мы верим, что DC служат связующим звеном между лимфоцитами и антигенами опухоли. Однако, в итоге, ответственной за результат иммунной терапии должна быть эффекторная система.

Иммунная система имеет две

функции (рисунок 5). Одна из них стимулирующая/цитотоксическая – проявляется путем активации иммунного ответа и усиления активности эффекторов (Т-клетки, В-клетки, антитела), способных к непосредственному уничтожению чужеродных антигенов. Другая, зеркальное ее отражение – это регуляторная/защитная функция, в виде регуляторных Т-клеток, задача которой в ослаблении иммунного ответа. И до тех пор, пока мы не поймем, как эта система работает, мы не сможем регулировать взаимодействие двух противоположных сторон иммунной системы.

Цитотоксическая часть иммунной системы на первых порах представлена необученной Т-клеткой, не способной что-либо уничтожить (рисунки 6, 7). После ее активации дендритными клетками, и сопутствующими пептидными сигналами, начинается производство армии высокоспецифичных Т-клеток, способных уничтожать клетки, несущие чужеродные антигены (например, опухолевые клетки). В то же время регуляторные Т-клетки, которые подвержены гиперэкспрессии у онкологических больных, защищают

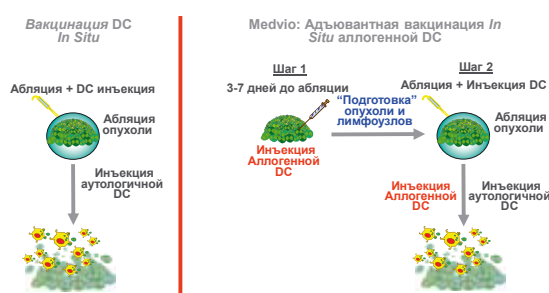


Рисунок 8. Наш подход

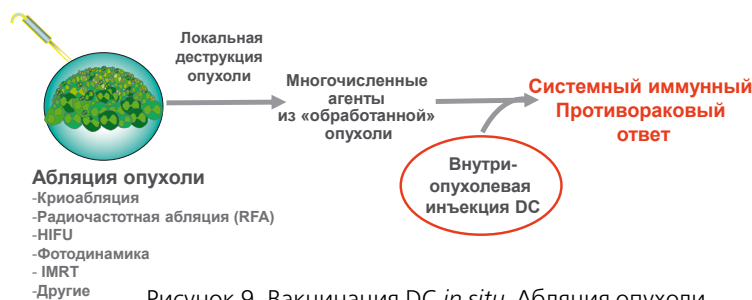


Рисунок 9. Вакцинация DC *in situ*. Абляция опухоли после внутриопухолевой инъекции DC

опухоль путем снижения воспалительной реакции, уменьшения активации Т-клеток. Существует множество исследований, доказывающих этот факт. И мы должны подавить эту защитную функцию регуляторных Т-клеток любым доступным способом (таблица 1).

В США проводятся десятки исследований, направленных на изучение веществ, которые могут подавлять различные звенья иммуносупрессивного влияния регуляторных Т-клеток. Используется множество агентов, основанных на антителах и рецепторах, которые усиливают свойства цитотоксических Т-клеток.

Возвращаясь к аблятивным технологиям: у нас имеется достаточно широкий арсенал средств, которые мы можем использовать, в надежде повлиять на отдаленные метастазы у пациентов очень высокого риска (рисунок 8). Путем разрушения основной опухоли мы можем высвободить широкий профиль антигенов опухоли, затем мы можем активизировать DC пациента для формирования системного иммунного ответа. Последнее, в настоящее время, является предметом интенсивного изучения. Мы также можем использовать несколько стратегий для достижения данной цели, но, пока мы не изменим иммунную среду пациента, этот процесс будет угнетаться.

Потенциальные преимущества введения дендритных клеток *in situ*:

- поврежденные ткани опухоли после абляции потенциально могут раскрыть большое разнообразие

собственных (аутологических пациенту) антигенов опухоли, что приводит к генерации поликлонального иммунного ответа;

- нагрузка дендритных клеток антигенами осуществляются *in situ*, тем самым устраняя необходимость затрат на синтез и обработку антигенов *ex vivo*;
- абляция играет также и циторедуктивную роль.

Отток жидкости от любой первичной опухоли происходит в местные лимфатические коллекторы. Опухоль растет, прогрессирует, проявляет инвазивные свойства и в избытке наполняет эти лимфоузлы регуляторными Т-клетками и иммуносупрессивными факторами, которые предотвращают активацию и нарушают функционирование дендритных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, снижая тем самым, интенсивность возможного иммунного ответа. И мы должны в корне изменить эту ситуацию.

Наш подход заключается во введении клеточного адьюванта до операции непосредственно в лимфатическую систему и опухоль (рисунок 9). При этом вследствие реакции Т-клеток на антигенную стимуляцию произойдет высвобождение различных воспалительных цитокинов (Типа 1), включая IFN- α , IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12, IL-15, и IL-18. Затем выполняется абляция опухоли тем или иным способом, что приводит к увеличению пула сенсibilизированных клеток и уничтожению опухоли. Наличие цитокинов I типа локально в ложе опухоли и в дренирующем лимфоузле может

обеспечить сигналы к созреванию и активации введенных аутологических DC, а также к подавлению иммуносупрессивного микроокружения.

ВЫВОДЫ

- Минимально инвазивные аблятивные технологии обеспечивают весьма актуальный и специфический источник антигенов опухоли, которые потенциально могут быть использованы в качестве материала для противоопухолевой вакцины, направленной против раковых клеток находящихся далеко за пределами первичной опухоли.
- Дендритные клетки – как собственные, так и введенные извне – представляют собой ключевой клеточный мост между опухолевыми антигенами и стимуляцией высокоспецифичных цитотоксических Т-лимфоцитов.
- Чрезмерная ингибирующая функция иммунитета в пораженных областях подавляет специфическую противоопухолевую цитотоксическую активность.
- Манипуляции с иммунной средой будут необходимыми для реализации потенциала стратегией борьбы против рака при помощи аутовакцин, созданных на основе аблятивных технологий.
- Использование клеточного адьюванта представляет собой простой и теоретически убедительный метод радикально изменить иммунное микроокружение в лимфатической системе дренирующей опухоль. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, дендритные клетки, аблятивные технологии, криоабляция, иммунный ответ.

Keywords: prostate cancer, dendritit cells, ablative technologies, cryoablation, immune response .

Роботическая радикальная простатэктомия: российский опыт

Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер, А.В. Говоров, К.Б. Колонтарев

Кафедра урологии МГМСУ, Москва

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. За последние три десятилетия частота раковых заболеваний предстательной железы почти удвоилась. Популяризация программы скрининга рака простаты и ранняя постановка диагноза обусловили широкое распространение позадилонной радикальной простатэктомии и последующее совершенствование техники ее выполнения. Роботизированная технология обладает всеми преимуществами малоинвазивных методик и превосходит уже широко использующиеся лапароскопические методики.

Концепция минимально инвазивного доступа для выполнения простатэктомии известна с начала 90-х годов прошлого века. Schuessler et al. впервые выполнили тазовую лимфаденэктомию из лапароскопического доступа (Schuessler W.W., 1991). Немного позднее, в 1992 г., ряд ученых описали первый успешный опыт выполнения лапароскопической радикальной простатэктомии

(Schuessler W.W., 1997). Однако ранние результаты лапароскопических вмешательств были не очень оптимистичными (Salomon L., 2004). Несмотря на это, в конце 1990-х годов ряд авторов, продолживших совершенствование лапароскопической радикальной простатэктомии, сообщили о результатах, сравнимых с открытой операцией (Guillonneau B., 2000, Rassweiler J., 2001, 2003, Turk I., 2001, Salomon L., 2002, Eden C.G., 2002). Данные работы явились поворотной точкой для широкого распространения данной малоинвазивной методики. В основном это произошло благодаря представленному авторами пошаговому руководству по выполнению лапароскопического вмешательства и развитию видеооборудования. Однако следует заметить, что даже в руках опытных лапароскопистов, данная процедура является трудно выполнимой без наличия опыта открытых операций.

РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ С РОБОТИЧЕСКОЙ АССИСТЕНЦИЕЙ

В 2000 г. Menon et al. в госпитале Генри Форда (Henry Ford

Robot-assisted radical prostatectomy: Russian experiens

D.Pushkar, P. Rasner, A. Govorov, K. Kolontarev

Hospital) начали выполнение радикальной простатэктомии с роботической ассистенцией (Pasticier G., 2001). С того времени операция получила широкое распространение во многих странах мира. По данным V. Patel et al, уже в 2004 г. было выполнено около 8500 оперативных вмешательств с использованием роботической системы da Vinci. В 2005 г. данный показатель составил уже 18 000 операций. Таким образом, налицо стремительный рост популярности данной техники. На сегодняшний день во многих странах мира освоена робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РРПЭ). Многочисленные работы по изучению и анализу новой техники выполнения РРПЭ позволяют выделить преимущества роботической хирургии с точки зрения доказательной медицины. В США в настоящее время большинство случаев оперативного лечения рака предстательной железы выполняется при помощи робот-ассисти-

рованной методики.

Мы назвали свое сообщение «Роботическая радикальная простатэктомия, российский опыт», в котором приведем собственный опыт перехода от выполнения открытой радикальной простатэктомии к использованию роботических операций у больных с локализованной формой рака предстательной железы.

Первым этапом роботической программы явилось приобретение хирургической системы da Vinci S, разработанной компанией Intuitive Surgical (Sunnyvale, USA), которая сегодня является мировым лидером в стремительно развивающейся отрасли минимально-инвазивных хирургических технологий. Со времени своего основания компания обеспечивает хирургов материалами и инструментами, необходимыми для внедрения роботической программы в повседневную практику урологического стационара. Хирургическая система da Vinci S состоит из эргономичной консоли хирурга, тележки пациента с четырьмя интерактивными роботическими манипуляторами, высокотехнологичной оптической системы и роботических инструментов EndoWrist. Благодаря наиболее совершенной на сегодняшний день роботической технологии, использованной в системе da Vinci, все движения хирурга распознаются, оцениваются и передаются на интерактивные руки с роботическими инструментами, нивелируя физиологический тремор и обеспечивая максимальную точность выполнения всех этапов оперативного вмешательства. Более того, к услугам «роботического» хирурга система da Vinci S предоставляет трехмерную визуализацию операционного поля,

увеличенные функциональные возможности, выражающиеся, прежде всего в уникальной свободе движения манипуляторов, точности манипуляций и эргономичности.

Понятие роботической программы разносторонне и включает в себя не только закупку хирургической системы. Это лишь первый шаг. Сервисное техническое обслуживание, наблюдение, ремонт, закупка расходных материалов являются ее неотъемлемой частью. Огромное значение для успешного начала роботической программы имеет уровень подготовки медицинского персонала. Во время инсталляции хирургической системы специалисты компании ознакомили нас с основными принципами работы оборудования, однако, этого было недостаточно для начала работы. Шесть врачей и две медицинские сестры прошли специализированную стажировку в тренинг-центре, расположенном в г. Страсбуре (Франция). В специализированной лаборатории под руководством опытных хирургов нами были освоены основы роботической хирургии во время операций на животных. По окончании стажировки три специалиста получили статус «консольных» хирургов. Мы изначально пошли по пути подготовки трех полноценных бригад, включающих в себя не только врачей, но и двух медицинских сестер.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

После возвращения специалистов из тренинг-центра можно было приступить к использованию хирургической системы и начинать выполнять радикальные простатэктомии, однако готовы ли мы были к самостоятель-


ной работе? Конечно – нет. Одна из уникальных особенностей медицины заключается в том, что всестороннее и всеобъемлющее знание теории недостаточно для самостоятельного применения ее на практике. Необходим наставник, учитель, специалист, обладающий большим практическим опытом выполнения той или иной процедуры или манипуляции. Нам посчастливилось получить согласие одного из крупнейших «роботических» специалистов в мире. На первые несколько операций нашим наставником стал Vipul Patel из Флориды (США), обладавший на тот момент наибольшим в мире опытом выполнения подобных операций. Наши первые пациенты были полностью информированы обо всех обстоятельствах, связанных с выполнением данной процедуры. Оба пациента подписали информированное согласие, после чего были выполнены оперативные вмешательства, прошедшие без каких-либо осложнений. В ходе первых двух операций мы получили бесценный опыт, неоднократно нам помогавший впоследствии. Последующие четыре операции были выполнены нами совместно с еще одним крупнейшим специалистом в области выполнения радикальной простатэктомии с роботической ассистенцией H.V.D. Poel (Нидерланды). Таким образом, опыт шести первых процедур при помощи опытных наставников позволил нам приступить к самостоятельной работе и достигнуть результатов мирового уровня. По нашему мнению, привлечение нескольких специалистов с наличием большого опыта выполнения роботической хирургии является еще одной обязательной составляющей и гарантом успеха роботической программы. 

Таблица 1. Опыт МГМСУ: сравнение РПЭ и РРПЭ

	Открытая РПЭ (последние 100 случаев из 1000)	РРПЭ (200)
Удержание через 3 мес	89%	90%
Удержание через 6 мес	96%	97%
Положительный хирургический край	11%	17%
Возвр. к нормальной жизни (среднее количество дней)	20,3	12,4
Применение анальгетиков (дни)	6,4	2,8
Среднее время госпитализации	10,5	5,3
Средняя кровопотеря	410,1 (50-700)	160 (30-2000)

Сегодня мы имеем опыт выполнения более чем 150 радикальных простатэктомий с роботической ассистенцией (таблица 1). Все операции были выполнены хирургами, имеющими большой опыт выполнения открытых радикальных простатэктомий (более 1000 случаев) и не обладающими опытом выполнения указанного оперативного вмешательства из лапароскопического доступа. Мы придерживаемся мнения о том, что переход к роботической хирургии более плавно протекает у специалистов, не обладающих лапароскопической техникой, а имеющих большой опыт выполнения открытых процедур.

Благодаря инновационной технологии использования двух видеокамер с целью достижения трехмерной визуализации в оптической системе da Vinci S, создается и обеспечивается эффект «присутствия» в пределах операционного поля. Многократное увеличение облегчает визуализацию, обеспечивая возможность выполнения прецизионной дис-

секции тканей. Возможность выполнения ультраточной диссекции особенно актуально и важно для обеспечения функциональных и онкологических результатов оперативного вмешательства. Способность четко определять границу тканей различных органов и структур позволяет уверенно выполнять резекцию пораженного раком органа в пределах здоровых тканей, уменьшая, таким образом, вероятность положительного хирургического края. Более того, оптическая система позволяет дифференцировать уретральные сфинктер, сохранение которого позволяет значительно снизить риск недержания мочи в послеоперационном периоде. И, наконец, благодаря эффекту «присутствия», становится возможным визуализировать, дифференцировать и уверенно сохранить дополнительные половые сосуды, осуществлять интрафасциальную технику выделения и сохранения сосудисто-нервных пучков, что существенно увеличивает шанс сохранения эректильной функции.

ВЫВОДЫ

Достигнутые нами результаты схожи с аналогичными, полученными при внедрении роботической программы западными специалистами. К настоящему времени радикальная простатэктомия с роботической ассистенцией приобретает все большую популярность по всему миру. Происходит это благодаря проведению сравнительного анализа эффективности и безопасности различных доступов для выполнения радикальных операций при раке простаты. При этом становится ясно, что «роботический» подход не только не уступает, но и в некоторых аспектах превосходит традиционную технику открытой радикальной операции. Несмотря на это, необходимо выполнение еще большего числа обширных, мультицентровых, рандомизированных исследований для получения ответов на имеющиеся в настоящее время многочисленные вопросы. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, робот-ассистированная простатэктомия.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, robot-assisted radical prostatectomy.

Циторедуктивные технологии лечения рака предстательной железы

В.Ф. Виланд

Университетская урологическая клиника г. Регенсбург, Германия

Настоящее лечение рака предстательной железы – это «ветер перемен». Как и в любой другой специальности в онкологическом лечении существует правило: местное заболевание – местная терапия; системное заболевание – системная терапия. Данный подход, например, использовался при лечении рака желудка, когда при местно-распространенном процессе удаляют часть брюшины. Сегодня это правило не работает, при лечении большинства онкологических заболеваний оно ушло в прошлое. Необходимо постоянно помнить, что циторедуктивный подход не является стандартной процедурой, при его применении необходимы желание пациента и подписанное

информированное согласие. Нужно быть готовым к тому, что если планируется циторедуктивная операция, то большинство пациентов будут искать второго мнения, или пожелают получить его уже после выполнения лечения.

При рассмотрении проблем циторедуктивного лечения очень важным является вопрос взаимоотношений «доктор-пациент». Самой распространенной моделью является «патриархальная». В этой модели врач думает: «Я знаю, что для вас лучше». Такая модель должна остаться в прошлом. Сегодня многим специалистам трудно принять решение пациента о получении второго мнения. Это вызывает негативные эмоции и негодование у докторов.

Современные права пациентов гласят: «Вы можете получить второе мнение:

- когда вы чувствуете, что на вас оказывается давление в принятии решения, и вы хотите получить больше информации;
- когда вы хотите узнать о других методах лечения;
- когда вам проведено лечение, и оно не увенчалось успехом;
- если у вас сложное, редкое заболевание и выбор лечения может существенно повлиять на вашу дальнейшую жизнь, трудоспособность, семейную жизнь;
- когда рекомендованное лечение, включающее открытую хирургию, опасно, имеет риск побочных явлений или необычно высокую цену;

Cytoreductive methods of prostate cancer treatment

W.F. Wieland

- когда ваши лечащие доктора не могут поставить диагноз».

Так, например, получение «второго мнения» European Consensus Group в 2006 г. при раке яичка дало неожиданные результаты, заключающиеся в том, что в 30% случаев не соблюдались рекомендации EAU по ведению и лечению таких пациентов. Результат применения системы «второго мнения»: в 40% случаев лечебная тактика была изменена (Schrader M., 2009).

Ситуация в государственной системе здравоохранения: каждый вид лечения оплачивается для каждого пациента. Но во многих медицинских областях, особенно в онкологии, пациенты, по крайней мере, частично оплачивают свое лечение после самостоятельного принятия решения о виде лечения совместно с лечащим врачом. Получение второго мнения стимулирует к заметным изменениям в лечении системного и местно-распространенного РПЖ.

Обычная ситуация при диагностированном РПЖ:

- хирургическое лечение резервируется для случаев локализованного РПЖ с неблагоприятным прогнозом при T3/4, N+, M+ (Swanson G., 2006).
- системное лечение распространенного заболевания с гор-



Рисунок 1. Сцинтиграфия скелета (метастазы в седалищную кость и позвоночник).

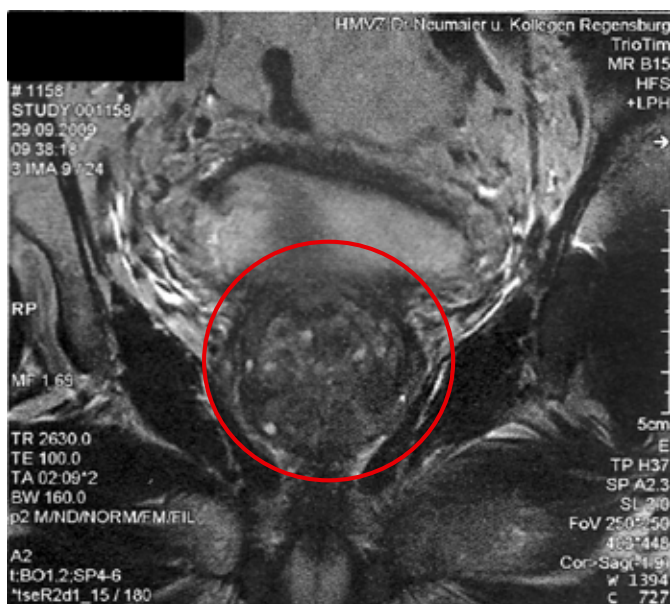


Рисунок 2. Местно-распространенный РПЖ на МРТ.

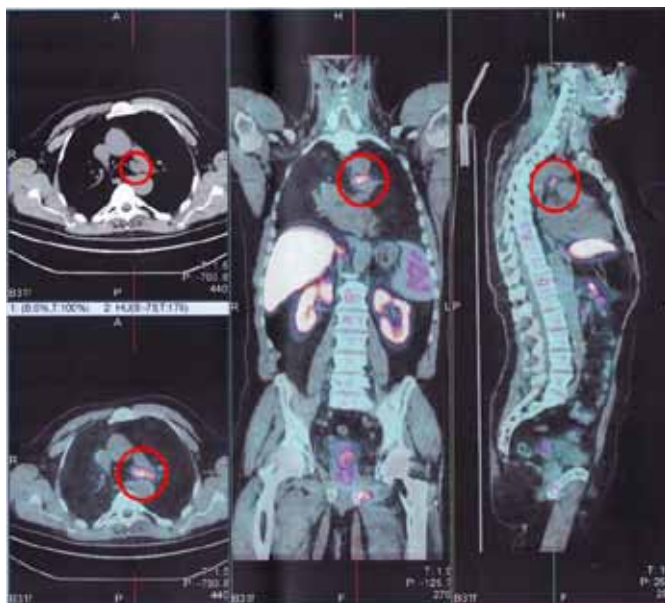


Рисунок 3. Метастазы в лимфоузлы средостения.

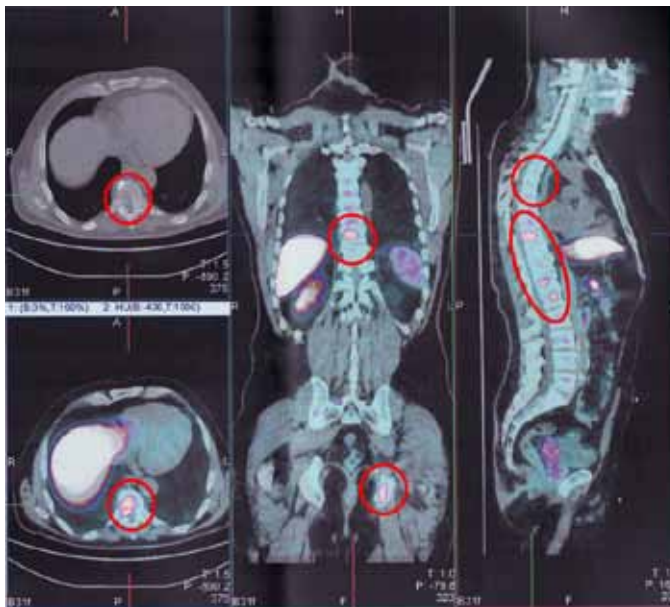


Рисунок 4. Метастазы в позвоночник и кости таза.

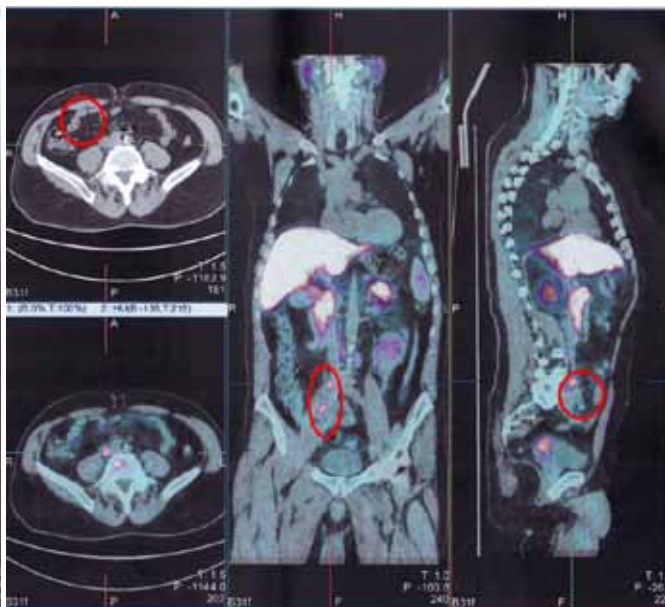


Рисунок 5. Метастазы в подвздошные лимфоузлы.

мональной или лучевой терапией – всегда ли необходимо и выполнимо?

Что делать в такой ситуации? Перенимать подходы из других областей онкологии, например, лечения генитального рака у женщин или почечно-клеточного рака. Это обеспечивает лучшую выживаемость у пациентов после полной резекции опухоли даже при метастатическом заболевании, а также прогностическое преимущество пациентов после идеальной резекции отдаленных метастазов в легком, печени и мозге.

На основании данных G. Swanson и др. стало известно, что специфическая выживаемость при РПЖ

с метастазами в лимфоузлах увеличивается до 70% после простатэктомии и гормональной абляции в сравнении с 30%-ой выживаемостью без циторедуктивной хирургии. Местно-распространенный РПЖ ($\geq pT3$) показал лучшие показатели выживаемости у больных после радикальной простатэктомии и андрогенной блокады.

В случае инвазии опухоли предстательной железы в шейку мочевого пузыря, радикальная цистопропростатэктомия, сопровождаемая адъювантной гормональной терапией, может привести к хорошему местному онкологическому контролю, так же как и к лучшей РПЖ-

специфической выживаемости: до 92% даже в случае метастазов в лимфатических узлах (Kumazawa T., 2009).

В случае РПЖ с метастазами в кости скелета экспериментальная циторедуктивная хирургия у определенной части пациентов (хорошее общее состояние, ПСА менее 100 нг/мл, небольшое число метастазов) могла бы привести к более длительному ответу при системном лечении (Swanson G., 2006).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 63 лет, в отличной физической форме без боли и особого беспокойства по поводу своей бо-

лезни. В 2009 г. установлен диагноз распространенного РПЖ на основании:

- повышения уровня ПСА до 60,3 нг/мл;
- показателя Глисона 9;
- данных сцинтиграфии (метастазы в Th9 и L4/5) (рисунок 1);
- данных МРТ (инфильтрация в семенные пузырьки, седалищную кость, лимфатические узлы) (рисунок 2).

Результаты были подтверждены с помощью ПЭТ-КТ с холином (рисунки 3, 4, 5): метастазы в Th8 и L1, L5 инфильтрация в семенные пузырьки, в левую седалищную кость, правую подвздошную кость, легкое и брюшную полость, лимфатические узлы средостения (2,3/2,6 см) и подвздошные лимфоузлы с двух сторон (1,4/1,6/1,1 см).

Был проведен международный консилиум в составе:

- профессор Per-Anders Abrahamson, Lund (Швеция);
- профессор Олег Иванович Аполихин, Москва (Россия)
- профессор Jelle Barentsz, Nijmegen (Нидерланды)
- профессор Christian Chaussy, Munich (Германия)
- профессор Manfred Herbst, Munich (Германия)
- профессор Wolf F. Wieland, Regensburg (Германия)

После презентации рекомендаций EAU, предлагающих гормональную терапию с применением аналогов ЛГРГ и антиандрогенов, пациенту было рекомендовано соответствующее лечение. Однако пациент отказался от данной тактики с просьбой проведения радикального лечения. Он хотел работать в следующем году с той же интенсивностью и мотивацией, и считал, что побочные эффекты гормонального лечения и местные симптомы распространения опухоли нарушат его образ жизни. Следуя пожеланиям пациента, мы начали неoadъювантную системную терапию бикалутамидом 150 мг и доцетакселом 75 мг/м² внутривенно (3 цикла) с пер-

спективной проведения циторедуктивной операции после повторного стадирования вслед за окончанием 3-го цикла доцетаксела. Результаты повторного стадирования в феврале 2010 г. (профессор Barentsz, Nijmegen, NL):

- местно-распространенный РПЖ с инвазией в правый семенной пузырек и треугольник Лъето;
- различная по степени инфильтрация лимфоузлов таза, некоторые из них с активными клетками на T3-MPT;
- несколько костных метастазов, 2 из них – с опасностью перелома (Th9, и правая тазовая кость).

После проведения повторного стадирования консилиум специалистов предложил следующий вариант лечения: сальважная радикальная простатвезикулэктомия с расширенной лимфодиссекцией и местной лучевой терапией метастазов позвоночника.

2 марта 2010 г. после снижения уровня ПСА до 0,57 нг/мл на фоне проведения неoadъювантной терапии в университете Регенсбурга была проведена позадилонная радикальная простатвезикулэктомия с расширенной лимфодиссекцией. Во время операции были стентированы оба мочеточника, мочеточниковые катетеры удалены на 4-е сутки, уретральный катетер удален на 10-е сутки после радиологического подтверждения состоятельности анастомоза. Длительность госпитализации составила 14 дней. Результаты гистологического исследования макропрепаратов: pT4, pN1 (4/22), L1, V1, R2 (скелетные), cM1.

Была сформулирована стратегия последующего лечения:

- продолжение лечения аналогами ЛГРГ;
- дополнительное назначение тамоксифена 20 мг/сут. для уменьшения побочных эффектов гормональной терапии;
- адъювантная лучевая терапия малого таза;
- поддерживающая терапия бисфосфонатами в/в каждые 4 недели.

В последующем:

- максимальная андрогенная блокада тренантоном (Leuprolide) каждые 3 месяца и бикалутамидом 150 мг *per os* ежедневно;
- хорошее клиническое состояние;
- ПСА (0,70 нг/мл, на февраль 2011).

Почему мы поддерживаем циторедуктивную хирургию в определенных случаях? Циторедуктивная хирургия позволяет нам избежать многих местных осложнений прогрессирования РПЖ, которые с высокой вероятностью могут произойти: обструктивное мочеиспускание с необходимостью паллиативной трансуретральной резекции, кровотечение из опухоли с необходимостью гемотрансфузии и регулярными госпитализациями, обструкции мочеточников.

Не стоит забывать и о финансовых затратах государственной системы здравоохранения. Стоимость 14-дневной госпитализации после радикальной простатэктомии с лимфодиссекцией составляет 8700 Евро. Стоимость же паллиативной резекции, двусторонней нефростомии с антеградным стентированием и заменой стентов каждые 6 месяцев (в течение 2 лет) достигает 22 000-44 000 Евро.

В отдельных, хорошо отобранных случаях, циторедуктивная хирургия, особенно при местно-распространенном РПЖ, может оказаться очень перспективной. Она позволяет избежать известных местных осложнений данного заболевания и, возможно, даже продлить время до системного прогрессирования. При хорошем отборе пациентов (возраст, сопутствующие заболевания, локальные характеристики опухоли) это может обеспечить лучшее качество жизни, особенно у молодых пациентов. Имеет место также очевидное снижение затрат на лечение за счет уменьшения риска повторных паллиативных резекций предстательной железы, стентирования мочеточников, потребности в переливании крови, частых госпитализаций. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, циторедуктивные технологии.

Keywords: cancer prostate, cytoreductive technology.

Эндоскопическое лечение обструктивных осложнений брахитерапии

А.Г. Мартов

Городская клиническая урологическая больница № 47, Москва

С начала применения брахитерапии до сегодняшнего дня соотношение радикальной простатэктомии (РПЭ) к брахитерапии в пользу последней увеличилось в десять раз (Tward et al., 2006). Так, в Соединенных Штатах Америки с 1994 по 2003 гг. количество брахитерапий увеличилось с 4 до 52 тыс. в год. Результатами брахитерапии является безрецидивная выживаемость от 66 до 95% при сроках наблюдения 5-12 лет (Beyer, 1997; Ragde, 2000). Это современные результаты применения малоинвазивного способа лечения рака предстательной железы (таблица 1).

Однако при любом способе лечения имеются осложнения. И при брахитерапии эти осложнения связаны с предоперационным наличием обструктивных симптомов и увеличенной предстательной железой, которая приводит к этим

симптомам. На основании многоцентровых исследований разработанная классификация расстройств мочеиспускания после брахитерапии, которые включают три степени нарушений. Первая степень – это ранняя обструктивная симптоматика, требующая приема альфа-адреноблокаторов. Вторая степень нарушений мочеиспускания требует интермиттирующей катетеризации. При третьей степени – требуется либо оперативное лечение, либо, в меньшей степени, цистостомия и бужирование уретры (Wehle M. et al., 2004).

Патофизиология расстройств мочеиспускания после брахитерапии состоит в повышенной частоте гиперактивности детрузора, высокой частоте склероза простаты (шейки мочевого пузыря) и стриктур бульбозно-мембранозного отделов уретры (Blavivas J. et al., 2006).

Таблица 1. Результаты брахитерапии

автор, год	кол-во больных	сроки наблюдения, месяцы	безрецидивная выживаемость, %	(годы)
Beyer (1997)	489	34	67-95	–
Grado (1998)	392	30	80	(5)
Blasko (2000)	230	41,5	83,5	(9)
Ragde (2000)	147	93	66	(12)
Stone (2005)	279	72	78	(10)
Potters (2005)	1148	82	81	(12)
Kupellian (2004)	950	47	75	(7)

Endoscopic treatment of postbrachytherapy obstructive complications

A. Martov

ОСЛОЖНЕНИЯ БРАХИТЕРАПИИ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Патогенез осложнений у пациентов после брахитерапии представляет собой следующее. Ранние осложнения – острая задержка мочи (таблица 2) и хроническая задержка мочи – обусловлены, при отсутствии нарушений показаний к данному методу лечения, отеком предстательной железы, лучевым простатитом и лучевым уретритом, вследствие высокой дозы облучения этих структур. Все это требует катетеризации, а значит, потенциально опасно развитие стриктуры или облитерации уретры. Если после операции наложено место пустой мочевого пузыря, это также увеличивает степень лучевого поражения. Ранние осложнения, классифицированные до 12 месяцев – это, в основном, ирритативные расстройства мочеиспускания, острая задержка мочеиспускания (в среднем, 14%), стриктуры уретры, проктит (Stone N, Stock R., 2002). Так, частота острой задерж-

ки мочеиспускания после брахитерапии составляет от 5 до 22% случаев по данным разных авторов при достаточном количестве проведенных исследований (Terk, 1998; Vijverberg, 1993).

Интересно отметить, что по результатам масштабных исследований выявлена корреляция наступления расстройств мочеиспускания с показателем IPSS, объемом остаточной мочи, размером предстательной железы, Q_{max} . При этом никакой корреляции не выявлено с возрастом пациента, со стадией T, с суммой баллов по Глисону, проводимой неоадьювантной лучевой и гормонотерапией, а также видом вводимого изотопа и количеством зерен (Wehle M. et al., 2004).

В зависимости от исходного IPSS величивается частота острой задержки мочеиспускания после выполнения брахитерапии. Так, при IPSS менее 10 острая задержка мочеиспускания развивается в 2%. Методы коррекции обструктивной осложненной брахитерапии:

1. Интермиттирующая катетеризация, бужирование уретры + α -блокаторы.
2. Трояркая цистостомия.
3. Внутренняя уретротомия.
4. Имплантация простатического стента.
5. Трансуретральная инцизия простаты (шейки мочевого пузыря).
6. Трансуретральная резекция простаты.

Последние два метода лечения являются более радикальными и их выполнение не очень желательно. Это связано с тем, что при удалении тканей удаляются зерна препарата и снижается эффективность самого метода. Также при резекции и коагуляции тканей еще более нарушается их кровоснабжение, что значительно повышает вероятность развития осложнений. И, наконец, заживление так называемой облученной раны значительно затруднено. Отсюда период безопасности выполнения ТУР простаты – не менее 6-8 ме-

Частота ОЗМ после брахитерапии

автор	кол-во больных	частота ОЗМ (%)
Blasko (1995)	196	7
Vijverberg (1993)	46	22
Wallner (1996)	92	14
Storey (1999)	206	11
Terk (1998)	251	5
Radge (2000)	152	10
Merrick (2000)	170	6
Benoit (2000)	1409	14,5
Machtens (2002)	452	8,5

сяцев после брахитерапии (Stone N., Stock R., 2002).

Что касается имплантации простатического стента при острой задержке мочеиспускания – «идеальная» профилактика нарушения оттока мочи (рисунок 1). Необходимо добиться отсутствия контакта с внешней средой, а значит, снижения потенциального риска инфекционно-воспалительных осложнений. Имплантация простатического стента – довольно простая процедура. Выполняется уретроскопия, имплантируется тот или иной вид стента. В частности, довольно широко применяется биорастворимый полигликоле-

вый стент, который имеет определенную скорость растворения и поддерживает заданный просвет простатической уретры в течение шести месяцев. Имплантация простатического стента – также один из способов лечения поздних осложнений. В данном случае не удаляются радиоактивные зерна, невысокий риск недержания мочи. Однако вновь возникает проблема неэффективности вследствие наличия средней доли. Также возможен риск миграции протеза в случае короткой задней уретры. Кроме того, подобное лечение достаточно дорогостоящее.

Поздние осложнения после



Рисунок 1. Клинический случай: больной С., 68 лет, 3 недели после брахитерапии, ХЗМ, установлен простатический стент «Memokath»

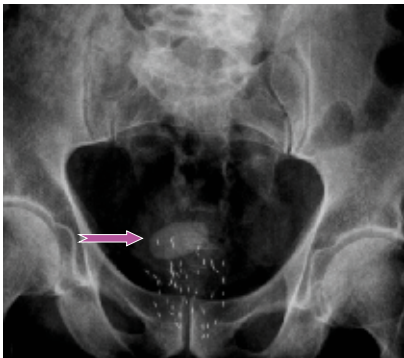
Уретрограмма через 7 мес. после установки стента «Memokath»



Рисунок 2а. Клинический случай: больной Г., 72 лет, 1 год после брахитерапии, облитерация уретры



Рисунок 2б. Выполнена реканализация бульбозного отдела уретры с установкой эндопротеза Porges Urospiral 3



а



б

Рисунок 3. Клинический случай: больной П., 72 лет. 6 лет после брахитерапии, склероз шейки мочевого пузыря, камень мочевого пузыря – цистолитотрипсия + лазерная инцизия простаты

брахитерапии (более 12 месяцев после операции) – это уже более выраженные расстройства мочеиспускания. К ним относятся (Stone N., Stock R., 2002):

- расстройства мочеиспускания 3 степени – 29% к 12 месяцам, 14% – к 24 месяцам;
- недержание мочи – 5-6%;
- недержание мочи после ТУР простаты – 13%;
- гематурия – 1-2%;
- стриктура уретры – 1-2%;
- проктит – 1-3%;
- эректильная дисфункция – 4-14% по классификации, третьей степени.

Частота ТУР после брахитера-

пии – от нуля и практически до 9% случаев (Storey, 1999; Wallner, 1996).

Трансуретральная резекция после брахитерапии имеет свои особенности. Прежде всего, к ним относятся:

- удаление средней доли, «паллиативная» ТУР;
- щадящее удаление апикальных тканей для профилактики недержания мочи;
- минимальная коагуляция тканей.

Трансуретральная инцизия простаты после брахитерапии является потенциально менее опасным осложнением, так как:

- практически не удаляются зерна;

- практически нет риска недержания мочи.

Однако, возможна неэффективность при формировании клапана в виде средней доли. Но, используя электрохирургию или гольмиевый лазер можно восстановить адекватный отток мочи, не нарушая воздействия интерстициального лечения рака предстательной железы.

Одним из самых сложных поздних осложнений брахитерапии являются стриктуры уретры (рисунок 2) и склероз простаты (шейки мочевого пузыря). Это осложнение обычно проявляется сочетанием обструктивной и выраженной ирритативной симптоматики, и вовлечением наружного и внутреннего сфинктера. Все это сопровождается длительной дизурией после эндоскопической коррекции, что обусловлено не самой эндоскопической операцией, а выраженной гиперактивностью детрузора.

При лечении поздних осложнений брахитерапии применяются различные эндоскопические виды лечения:

- внутренняя уретротомия;
- реканализация уретры;
- трансуретральная инцизия простаты (шейки мочевого пузыря);
- трансуретральная резекция простаты (шейки мочевого пузыря);
- эндопротезирование простаты (уретры);
- цистолитотрипсия (рисунок 3);
- эндокоагуляция свищей уретры.

ВЫВОДЫ

Данные малоинвазивные операции имеют довольно высокую эффективность и позволяют пациентам с развившимися тяжелыми поздними осложнениями после брахитерапии восстановить нормальное мочеиспускание, социально их адаптировать и значительно повысить качество жизни. 🟡

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, осложнения брахитерапии, эндоскопическое лечение, ТУРП.

Keywords: prostate cancer, brachytherapy, complications of brachytherapy, endoscopic treatment, TURP.

Варианты отведения мочи после применения малоинвазивных технологий лечения РПЖ

А.Д. Каприн

Кафедра урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, городская клиническая больница № 20, Москва

Термин «малоинвазивный метод» подразумевает максимальное влияние на больной орган при минимальном воздействии на организм в целом. Однако даже такие щадящие методы могут иметь осложнения, которые существенно снижают качество жизни пациента и его удовлетворенность проведенным лечением рака предстательной железы.

ОСЛОЖНЕНИЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ИХ УСТРАНЕНИЕ НА ПРИМЕРЕ БРАХИТЕРАПИИ

Статистика осложнений брахитерапии (таблица 1) чаще всего включает: задержку мочеиспускания (10,2%), стриктуры уретры (9,4%), недержание мочи (1,2%) (Каприн А.Д., 2009). Эти осложнения можно устранять двояко – консервативными и интервенционными методами.

К консервативным методам лечения относятся: применение аль-

фа-адреноблокаторов, антибактериальных (АБТ), противовоспалительных и гормональных препаратов, внутрипузырной озонотерапии. Нужно отметить, что эти препараты малоэффективны, т. к. после лучевого воздействия в предстательной железе и простатическом отделе уретры происходят специфические структурные изменения, связанные с развитием выраженного фиброза. Цель консервативного лечения – снизить выраженность симптомов раздражения нижних мочевых путей (уменьшение отека, дизурии и т.д.).

Интервенционные методы применяются для восстановления самостоятельного мочеиспускания. К ним относятся: стентирование мочеточников, ТУР предстательной железы, внутренняя оптическая уретротомия, контактная цистолитотрипсия, троакарная цистостомия, установка уретральных стентов.

Сразу после лучевого воздействия нарушение мочеиспускания может быть вызвано отеком тканей,

Urinary derivation after minimally invasive treatment for prostate cancer

A.D. Kaprin

и, соответственно, нужны меры по отведению мочи, которые могут позволить наблюдение за пациентом до восстановления самостоятельного мочеиспускания. Мы применяем уретральные катетеры длительного дренирования с антибактериальным и серебряным покрытием, которые не вызывают реакции тканей и могут находиться в уретре до 1,5 месяцев.

Хирургические манипуляции на мочевых путях зачастую заканчиваются установкой уретрального катетера или эпицистостомы, которые являются «входными воротами» для инфекции. С целью снижения вероятности инфицирования мочевых путей мы применяем закрытые дренажные системы, которые кроме мощной защиты от инфекции позволяют точно измерять почасовой диурез. ■

Таблица 1. Статистика осложнений брахитерапии

Осложнения			Авторы
Задержка мочеиспускания	Стриктура уретры	Недержание мочи	
10,2%	9,4%	1,2%	Каприн А.Д., Цыбульский А.Д., 2009.
1,5 – 27%	н/д	0,8 – 1%	Arlandis G.S., Bonilo Garsia M.A., 2009.
18%	н/д	7%	Blaivas J.G., Weiss J.P., 2006
11,4%	4,7%	н/д	Wehle M.J., Lissou S.W., 2004
2 – 25%	2 – 11%	0 – 1%	Beyer P. Blasko, Singh A., 2004.



Рисунок 1. Эндопротезы уретры



Рисунок 2. Использование современных высокотехнологических материалов (стенты с памятью)

Стриктуры уретры, возникшие после радикальных методов лечения, имеют характерные особенности – как правило, это непротяженные стриктуры простатического, бульбо-мембранозного отделов уретры, пузырно-уретрального анастомоза, склонные к рецидивированию. Методы коррекции задержки мочеиспускания, которые мы можем предложить нашим пациентам:

- ТУР предстательной железы с удалением одной или двух долей предстательной железы. Большая тема для дискуссии – это сроки выполнения ТУР после лучевой терапии. Если выполнить ТУР до 6 месяцев после лучевой терапии, то имеется высокий риск развития повторной стриктуры уретры. Выполнение ТУР через 6 месяцев в 70% случаев приводит к развитию недержания мочи, а это уже более сложная категория пациентов;
- внутренняя оптическая уретротомия;
- установка уретральных стентов (рисунок 1).

В настоящее время многие производители занялись проблемой

производства металлических стентов для онкобольных. Недостатки применения стентов известны: быстрая инкрустация солями, невозможность проведения лучевой терапии после их установки. Сейчас появились новые стенты из металла с памятью формы (рисунок 2). Их характеризует ряд преимуществ: отсутствие инкрустации солями, интактность для окружающих тканей, отсутствие разогрева при лучевой терапии. Отдельную группу представляют растворимые биодеградирующие стенты (рисунок 3а, 3б, 3в). Их характеризуют:

- простота установки;
- полная биорезорбтильность (3-6-8 мес.);
- не требуют последующего удаления;
- сопровождение лучевой терапии;
- лечение стриктур.

Однако урологи должны понимать, что даже самый лучший стент не решит проблему задержки мочеиспускания после лучевой терапии радикально. Таким пациентам все равно требуется ТУР простаты для создания «мочевой дорожки». Трансуретральная резекция при постлучевом фиброзе простаты должна строго следовать принципам «экономного» удаления тканей, минимализации вмешательства в области наружного сфинктера. Из-за «лучевой денервации» последнего частота недержания мочи после ТУР достигает 70% (К.Ну, К. Wallner, 1998). Причина этого осложнения лечения в том, что отдел уретры фиброзно изменен, уретра часто нежизнеспособная и неэластичная (рисунок 4).

Выводы

Подбор метода лечения для каждого пациента должен рассматриваться не только в зависимости

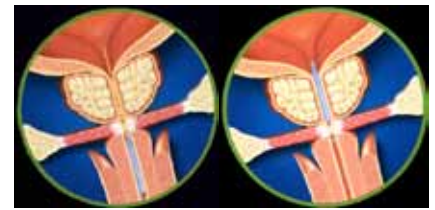
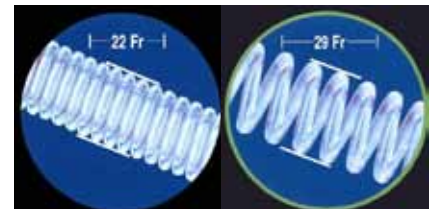


Рисунок 3а. Этапы установки уретральных стентов



До установки После установки

Рисунок 3б. Изменение его размера

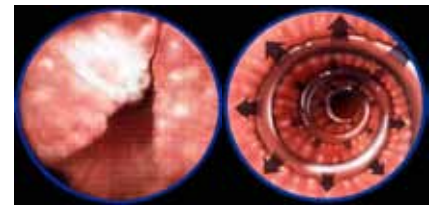
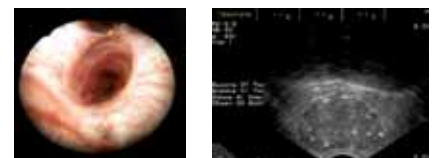


Рисунок 3в. Механизм действия



а
Неточное расположение источников I-125 после брахитерапии (в опасной близости от уретры и шейки мочевого пузыря)

б
Простатический отдел уретры постлучевой фиброз 13 мес. после проведения брахитерапии I-125, СОД 140 Гр)

Рисунок 4. Паллиативные ТУР

от прогноза выживаемости, но и от прогностических факторов возникновения осложнений. Необходимо строжайшее соблюдение показаний для выбора варианта радикального лечения больных РПЖ, т.к. осложнения, возникающие после лечения, доставляют колоссальные страдания больному и крайне трудно поддаются лечению. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, осложнения, стриктуры уретры, недержание мочи, стенты.

Keywords: prostate cancer, brachytherapy, complications, urethral stricture, urinary incontinence, stents.

Недержание мочи и СНМП у больных после лечения рака предстательной железы

В.В. Ромих

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Радикальная простатэктомия (РПЭ) – наиболее широко применяемый метод лечения рака предстательной железы (РПЖ), к сожалению, часто приводящий к недержанию мочи, которое для многих пациентов становится фактором инвалидизации. Несмотря на то, что инвалидам в нашей стране бесплатно предоставляются средства реабилитации, такие как уропрезервативы, мешки для сбора мочи и так далее, тем не менее, для большой группы пациентов возникшее недержание мочи становится огромной социальной проблемой. Недержанием мочи считается любая непроизвольная ее потеря.

СТАТИСТИКА НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ ПОСЛЕ РПЭ

Согласно статистическим данным, только в течение января-февраля 2011 г. в НИИ урологии обратился 21 пациент с недержанием мочи после РПЭ. Таким образом, в среднем число обратившихся пациентов составляет 10 чел./мес. Причем, обращает на себя внимание факт, что ни методика, ни авторство выполненной радикальной простатэктомии не влияют на частоту возникновения этого осложнения.

В январе 2011 г. журнал Американской медицинской ассоциации опубликовал следующие данные. Во-первых, операции, выполняемые по поводу РПЖ, сопровождаются

серьезными побочными эффектами. Во-вторых, примерно 65% мужчин, перенесших РПЭ, имеют недержание мочи.

В настоящее время в Российской Федерации лишь формируется единый онкологический регистр. Поэтому, часто не представляется возможным оценить отдаленные результаты выполненного лечения, так как многие пациенты из регионов РФ не могут по ряду причин приехать на контрольное обследование. В связи с этим, можно предположить, что процент больных, страдающих недержанием мочи после РПЭ приближается или даже больше 50%.

Поэтому стоит признать факт, что в последнее время недержание мочи после радикальной простатэктомии возрастает. И, что тоже важно, многие пациенты, которым была выполнена данная операция, не хотят оперироваться повторно. То есть, данной группе больных необходимо предложить консервативные методы коррекции развившихся послеоперационных осложнений.

ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЯ УРОДИНАМИКИ

Какие же уродинамические варианты нарушения мочеиспускания могут наблюдаться у данной группы больных? Самым частым осложнением является стрессовое недержание мочи. Также диагностируются гиперактивный мочевой пузырь и императивное недержание мочи, зачастую имеющиеся у больного до

Urinary incontinence and LUTS in patients after treatment of prostate cancer

V.V. Romikh

операции и своевременно не диагностированные. Причем это связано не с дефектами обследования, а с тем, что далеко не всем пациентам перед планируемой РПЭ выполняется уродинамическое исследование.

В НИИ урологии уродинамическое исследование осуществляется пациентам, у которых есть симптомы состоявшейся нейропатии. Часть больных имеют смешанную форму недержания мочи, часть – обструктивное мочеиспускание различного происхождения: функциональная обструкция нейрогенного плана, механическая обструкция в виде формирующейся или уже сформировавшейся стриктуры уретры. Также у ряда больных наблюдаем нейрогенные нарушения мочеиспускания, а у незначительного числа пациентов – гипотонию мочевого пузыря (рисунок 1).

Если после радикальной простатэктомии выявлено недержание мочи и результаты проведенного уродинамического исследования диагностировали нейрогенную дисфункцию, то развившееся послеоперационное состояние у пациента связано не столько с операцией или дефектами техники ее выполнения, а с наличием нейрогенной дисфункции, которую необходимо корри-

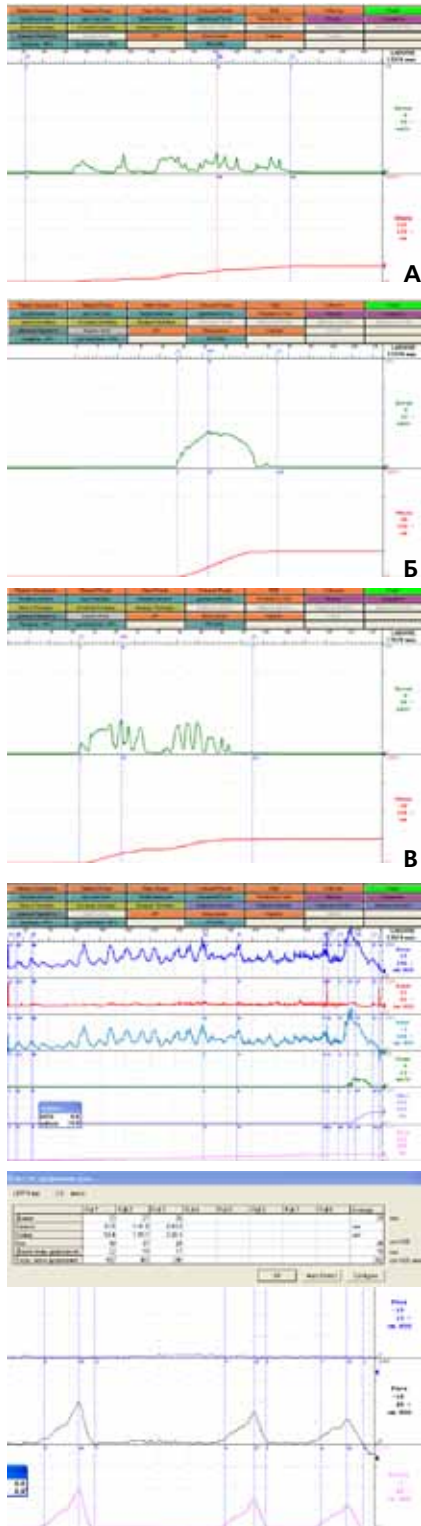


Рисунок 1. Уродинамические аспекты: объективизация и контроль

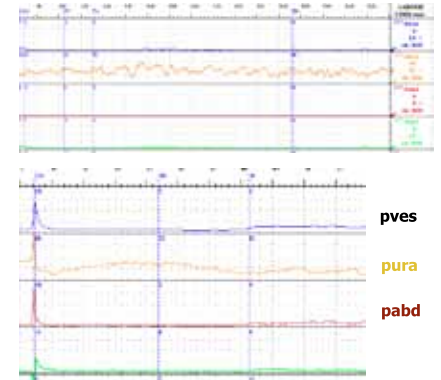
гировать именно как нейрогенное нарушение, а не как осложнение радикальной операции.

В данном случае широко применяется определение профильного внутриуретрального давления.

Пациентам, перенесшим про-

статэктомию, очень легко оценить и функциональную длину сфинктерной зоны и потери давления закрытия. Конечно, специалисты по уродинамике подобные сфинктерные нарушения связывают с самой операцией, так как, несмотря на нервосберегающую методику операции, так или иначе, в ходе ее выполнения пересекаются нервные пучки, иннервирующие сфинктер мочевого пузыря. Поэтому необходимо, в первую очередь, восстановить давление закрытия сфинктера, чтобы избавить пациента от недержания мочи.

В 2011 г. на конгрессе в Вене «вспомнили» термин нестабильности уретры. Речь идет об уретрогенной императивности (рисунок 2). Сначала нестабильные сокращения развиваются в уретре, а далее – в детрузоре. Конечно, уродинамика, оставаясь центральным моментом диагностики недержания мочи, все-таки является не единственным обязательным исследованием. Требованиям времени считается выполнение электромиографии. Оно может выполняться как в монорежиме, так и в сочетании с уродинамическими исследованиями (рисунок 3). В НИИ урологии эти исследования выполняются одновременно, благодаря чему возможно оценить скоординированность и силу сокращений мышц тазового дна. К ряду других обязательных диагностических исследований относятся: ультразвуковое исследование; дневник мочеиспускания, который является не только инструментом диагностики, но и важным элементом поведенческой терапии; тест с прокладкой; применение анкетирования и визуальных аналоговых шкал, что является необходимым для объективизации и учета эффектов лечения; проведение оценки тазового дна (рисунок 4). Следует отметить, что необходимым является оценка эректильной функции, осуществляемая при анализе реакции на визуальную стимуляцию.



«Уретра запускает urgency»

Рисунок 2. Уродинамические аспекты

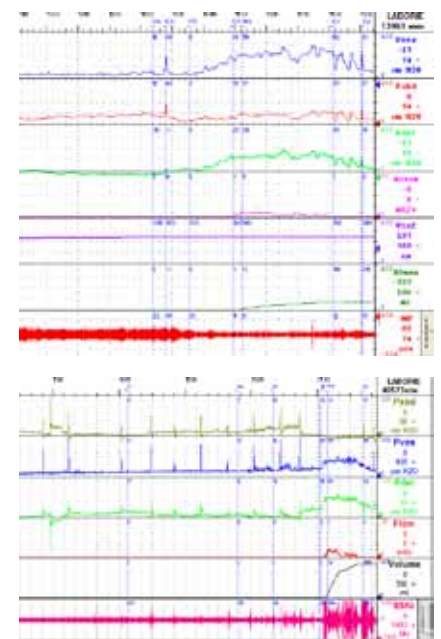


Рисунок 3. Диагностика - I

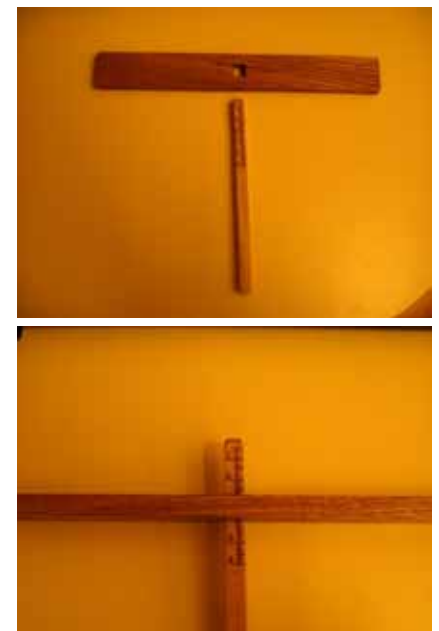


Рисунок 4. Диагностика - II

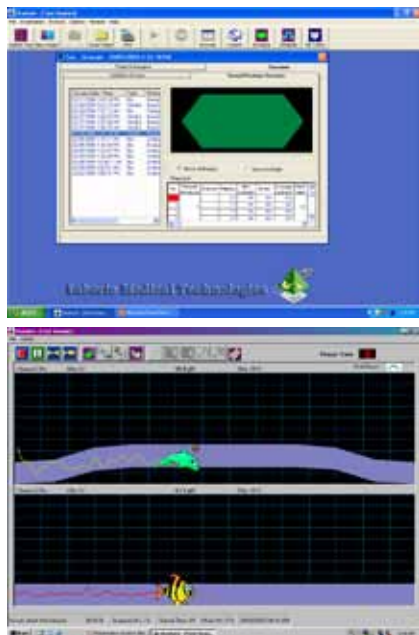


Рисунок 5. Лечебная программа

МЕТОДЫ НЕИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ И СНМП

В первую очередь это поведенческая терапия, подразумевающая нормализацию питьевого режима, отказ от алкоголя и кофеинсодержащих продуктов, регулярное заполнение дневников мочеиспускания в течение длительного времени. Во-вторых, это нормализация функции кишечника у пациента. Обязательным элементом консервативного лечения недержания мочи является выполнение упражнений для мышц тазового дна с помощью специальной аппаратуры для биологической обратной связи с электростимуляцией (рисунок 5). Упражнения могут выполняться как амбулаторно, так и в виде задания, которое пациент получает на дом.

К лекарственным методам лечения относится применение селективных антагонистов мускариновых рецепторов (холиноблокаторов); трициклических антидепрессантов ввиду их двойного действия: блокирование обратного захвата серотонина оказывает действие на сфинктер мочевого пузыря наряду с холинолитическим влиянием на детрузор.

Применение же альфа1-адреноблокаторов для лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии не является в настоящее время оправданным, так как вазодилирующие свойства этих препаратов весьма сомнительны. И, кроме того, не имеет смысла расслабление гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря, являющейся одной из зон удержания непроизвольного выделения мочи, а излишнее ее расслабление приводит только к усилению данного состояния.

МЕТОД БОС

Метод БОС основан на электростимуляции мышц тазового дна, как для их распознавания, так и для сокращения миофибрилл. Для этого используются достаточно высокие частоты, которые обладают стимулирующим, а не расслабляющим действием. Электростимуляция проводится до достижения порога болевой чувствительности, после чего поочередно тренируются периоды расслабления и сокращения. Дополнительно назначается холинолитическая терапия.

Данный метод лечения имеет определенные уродинамические цели:

- тренировка мышц тазового дна с целью увеличения давления «зоны удержания», т.е. максимальное увеличение внутриуретрального давления в зоне сфинктера;
- применение М-холиноблокаторов для снижения детрузорного давления с целью создания положительной разницы между уретральным и везикальным (за счет блокады холинорецепторов).

Показания к подобной терапии ограничены при расстройствах чувствительности, когда у пациента нет контроля над тазовым дном. Требуется определенный интеллектуальный уровень пациента (у каждого третьего мужчины нет управляемости мышцами тазового дна). Помимо сеансов в клинике назначаем «домашнее задание», как правило, не менее 500 сокращений в день. Не-

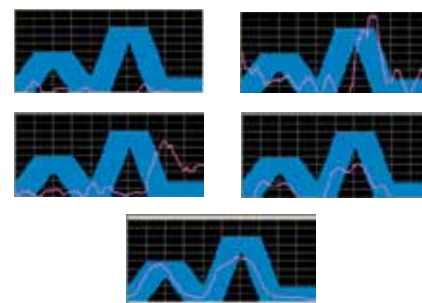
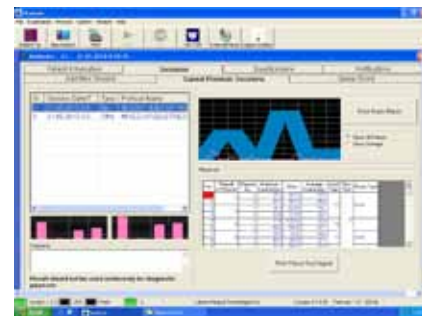


Рисунок 6. Диагностический потенциал БОС

обходим контроль эффективности не ранее, чем через шесть недель.

По данным НИИ урологии 2009 г. из 24 пациентов 83% сочли такое комбинированное лечение эффективным; сокращение эпизодов недержания мочи на 50% и более отмечено у 52% пациентов.

Важным моментом является прогнозирование недержания мочи:

- антропометрические данные;
- измерение толщины сфинктера с помощью ЯМРТ;
- изучение функций мышц тазового дна;
- использование метода БОС (рисунки 5, 6).

ВЫВОДЫ

Таким образом, тазовые расстройства после радикальной простатэктомии могут быть объективно оценены исключительно с позиций уродинамики. А биологическая обратная связь с электростимуляцией, в сочетании с поведенческой терапией, домашними тренировками, и, для некоторых групп медикаментозным лечением, является эффективным методом коррекции нарушений мочеиспускания после радикальной простатэктомии. ■

Эректильная функция у больных раком предстательной железы

Е.А. Ефремов

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Проблема эректильной дисфункции (ЭД) у больных раком предстательной железы (РПЖ) в настоящее время очень актуальна. По данным разных авторов, из ста больных, обращающихся к урологам с проблемой ЭД, в 3,5% случаях диагностируется высокий уровень простат-специфического антигена (ПСА), который практически всегда свидетельствует о наличии онкологического диагноза. В то время как одним из главных современных показателей качества жизни у больных раком предстательной железы является отсутствие ЭД (Burger B. et al., 1999; Singer P.A. et al., 1991).

СЕКСУАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПРИ РПЖ

Изменения в сексуальной сфере мужчины наступают сразу после начала обследования по поводу РПЖ. Процесс обследования всегда вызывает стресс и обеспокоенность по поводу результатов биопсии и дальнейших перспектив лечения, что, несомненно, оказывает существенное влияние на либидо и качество жизни (Visser, 2006).

Следует отметить, что бесплодие и ухудшение сексуальной

функции появляются уже сразу при обнаружении повышенных значений ПСА еще до биопсии (Katz, 2007; McGovern, 2004). А после верификации диагноза РПЖ большинство пациентов испытывают депрессию и отмечают снижение потребности в сексе (Turns, 2001). Психологические проблемы у многих пациентов основаны на канцерофобии (Fossa S.D., 1997; Schover L.R., 2002; Roos I.A.G., 2003).

Определение исходного уровня сексуальной функции по данным, полученным в период подготовки к оперативному лечению, в большинстве случаев неверно. Такой способ дает заниженные по отношению к истинному уровню показатели (Раднаев Л.Г., Пушкарь Д.Ю., 2011).

В настоящее время известно, что в зависимости от метода лечения РПЖ частота ЭД варьирует в диапазоне от 14 до 96% (Thüroff S. et al., 2000; Kao T., 2000; Stanford J.L., 2000; Schover L.R., 2002; Matthew A.G., 2005; Eastham J.A., 2008; Sanda M.G., 2008) (таблица 1).

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РПЖ

Что касается сохранности эректильной функции после примене-

Erectile dysfunction in patients with prostate cancer

E. Efremov

ния различных методов лечения РПЖ (рисунок 1), то минимально инвазивными являются дистанционная радиотерапия, позволяющая избежать ЭД в 78% случаев, брахитерапия (75%), андрогенная депривация (50%). Что же касается РПЭ и криотерапии, то, по данным Robinson J.W. et al., 2001, 29-30% больных остаются с сохранной эректильной функцией.

Осложнения после РПЭ – наиболее изученный вопрос по сравнению с другими методами лечения, учитывая богатый опыт использования этой методики в отношении больных с РПЖ.

Осложнения делятся на ранние и поздние. К ранним относятся: значительная кровопотеря, повреждение прямой кишки (< 1%), смертность (0,3%), тромбоз глубоких вен (1,1%), тромбоэмболия легочной артерии (1,3%), инфекционные осложнения (1,5%), лимфоцеле (3,4%). Среди поздних осложнений особое внимание следует обратить на не-

Таблица 1. Частота осложнений после применения различных методов лечения РПЖ

Метод	Свищи	Императивные позывы	Недержание мочи	ЭД
Радикальная простатэктомия	< 0,5-4%	6-16%	7-52%	14-96%
Дистанционная лучевая терапия	Нет данных	19-43%	0-15%	50-61%
Брахитерапия	0-3%	Нет данных	0-19%	14-66%
HIFU	< 0,5-5%	Нет данных	0-2%	28-30%
Криоабляция	0-0,5%	Нет данных	1-7%	47-95%

держание мочи и ЭД преимущественно нейрогенной и васкулогенной формы (таблица 2). Эти два осложнения, в основном, и определяют качество жизни пациентов.

Кроме того, эти мужчины психологически отягощены, поэтому нужно учитывать также и данные аспекты.

Частота встречаемости ЭД после РПЭ в зависимости от методики выполнения варьирует от 50 до 95% (Gralnek, 2000; Kao, 2000; Rabbani, 2000; Stanford, 2000; Thukral, 2000; Michl, 2001).

По данным российских исследований процент наличия эректильных расстройств в послеоперационном периоде практически равен 100 (Велиев Е.И., 2003; Алексеев Б.Я., 2003; Пушкарь Д.Ю., 2003).

Что касается вопроса восстановления эректильной функции после РПЭ, то очень интересным в этом плане является исследование, проведенное Б. Джаваном в 2006 г., в котором автор показал, что в сроки до двенадцати месяцев после выполнения РПЭ происходит реиннервация и реваскуляризация, на фоне чего эректильная функция постепенно несколько улучшается.

Briganti A. et al. (2006), Велиев Е.И. (2008) в своих работах показали, что ухудшение эрекции в раннем послеоперационном периоде после нервосохраняющей РПЭ связано с развитием нейропраксии, возникающей вследствие неизбежного повреждения кавернозных нервов.

A Shrader-Bogen C.L. (1997), Cooperberg M.R. (2003), Meyer J.P. (2003) обратили внимание на то, что при относительно удовлетворительном качестве жизни пациентов в послеоперационном периоде у 60,0% из них послеоперационная ЭД является причиной эмоциональных нарушений и конфликтов с половыми партнерами.

Особое внимание следует уделить прогнозу сохранения сексуальной функции в отношении всех методик, которые используются при

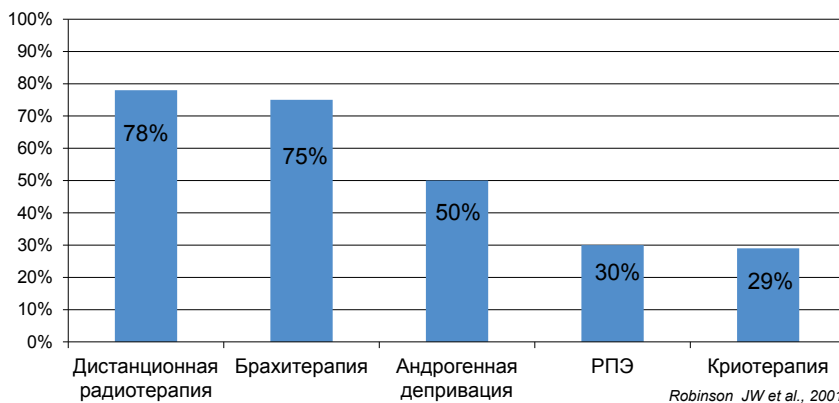


Рисунок 1. Сохранность эректильной функции после применения различных методов лечения РПЖ (n=1051, срок наблюдения 3 года)

Таблица 2. Частота ЭД после РПЭ

Автор	N	Наблюдение	Методика	% ЭД п/о
Gralnek, 2000	83	>12 мес.	NNSP	95 %
		>12 мес.	UNSP	61 %
Kao, 2000	887	>6 мес.	-	88 %
Rabbani, 2000	314	>36 мес.	BNSP (181), UNSP (107), NNSP (26)	50 %
Stanford, 2000	1291	>18 мес.	BNSP	56 %
			UNSP	59 %
			NNSP	66 %
Thukral, 2000	143	12 мес.	NSP (64%), NNSP (36%)	61 %
Michl, 2001	226	19 мес.	UNSP	84 %
			BNSP	54 %

Частота встречаемости ЭД после РПЭ в зависимости от методики выполнения варьирует от 50 до 95%

Таблица 3. Восстановление ЭФ после РПЭ

Срок наблюдения после БлНСРПЭ, билатеральной, нервосберегающей РПЭ	Сохранность эректильной функции без лечения
3 мес.	9-16%
6 мес.	21-29%
12 мес.	56-86%

Djavan B. et al., 2006

обследовании и лечении больных РПЖ. Разные авторы (Osterling J.E., 1997; Borghede G., 1997; Flanigan R.C., 1998; Eastham J., 2003; Hollenbeck V.K., 2003; Dubbelman Y.D., 2006; Giuliano F., 2008) выделяют определенные факторы, влияющие на прогноз сохранения эректильной функции при этом заболевании. К таким факторам относятся: метод лечения РПЖ, нервосбережение при РПЭ, стадия заболевания, возраст, отсутствие ЭД до операции, отсутствие недержания мочи в послеоперационном периоде, отсутствие рецидива РПЖ, хирургические навыки врача, отсутствие канцерофобии и тя-

желых форм депрессии, отсутствие «острых» осложнений, уровень ПСА менее 10 нг/мл, сумма Глисона менее 6, отсутствие пальпаторных признаков заболевания при пальцевом ректальном исследовании.

В зависимости от методики оперативного лечения, эффективность применения ингибиторов фосфодистеразы пятого типа (ФДЭ-5), как первой линии терапии в лечении ЭД после РПЭ располагается в диапазоне от 0 до 80%.

По данным НИИ урологии (2010) у 82% больных, которые перенесли РПЭ, отмечалась ЭД, в основном, в виде тяжелых форм (68%).

Таблица 4. Данные электромиографии полового члена у пациентов до и через 1 год после РПЭ (n = 62)

Показатели ЭМГ	До операции			После операции		
	Фаза покоя	Фаза тумесценции	Фаза эрекции	Фаза покоя	Фаза тумесценции	Фаза эрекции
Амплитуда (мкВ)	142,7±21,7	89,4±16,8	0	76,8±20,3	34,2±14,6	0
Частота потенциалов в минуту	5,2±1,8	15,2±3,8	0	4,8±1,2	12,6±3,4	0
Длительность (сек.)	9,2±3,3	1,2±1,8	0	6,9±2,1	3,8±1,2	0
Количество фаз	5,2±0,9	3,2±0,5	0	3,7±0,9	3,1±0,9	0

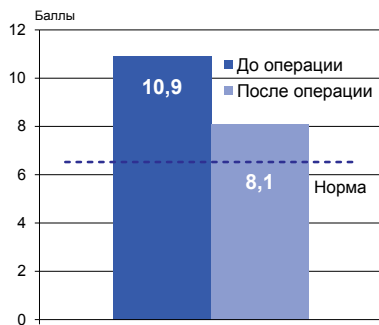


Рисунок 2. Анализ госпитальной шкалы депрессии и тревоги (сроки наблюдения 12 месяцев после РПЭ, n=62)

При рассмотрении динамики показателей эректильной функции в течение первого года после РПЭ отмечается резкое снижение эректильной функции сразу после операции. Но, в результате реваскуляризации, реиннервации и разрешиений нейропраксии улучшение эректильной функции наблюдается в сроки от 12 до 18 месяцев даже при отсутствии лекарственной терапии (таблица 3). Иная ситуация наблюдается после применения HIFU и брахитерапии – после операции практически в течение месяца отмечается незначительное снижение эректильной функции с последующим ее восстановлением до исходного уровня, но, в дальнейшем, в течение года эректильная функция постепенно снижается.

Особое внимание следует обратить на сочетание нейрогенного и васкулогенного компонента ЭД. При фармакодоплерографии сосудов полового члена диагностируется снижение скорости кровотока по пенильным артериям, а при мониторинге ночных пенильных тумесценций выявляется их урежение и снижение по амплитуде и времени.

При выполнении электромиографии в 75,8% наблюдений отмечаются изменения в виде нерегулярных потенциалов низкой частоты и амплитуды, а у 24,2% пациентов выявлено практически полное отсутствие электрической активности при сочетании с положительным фармакотестом, что расценивается как денервация кавернозной ткани в результате проведенной операции (таблица 4).

При проведении анализа данных госпитальной шкалы депрессии и тревоги было выявлено, что еще до выполнения РПЭ у 86% больных отмечалась депрессия. Через год после операции происходило снижение депрессивных расстройств не до нормы, но до субклинических ее проявлений (рисунок 2).

Что касается брахитерапии, которая позиционируется как неагрессивный метод лечения, в качестве осложнений после ее выполнения, кроме ЭД (14-49,5%) чаще всего встречаются симптомы нижних мочевых путей и симптомы поражения кишечника (Ash D. et al., 2007; Bottomley D. et al., 2007).

Причем существует достоверная корреляция между уровнем эректильной функции в до- и послеоперационном периоде (Merrick G.S., 2002; Fujioka H., 2004; Merrick G.S., 2005; Stock R.G., 2006). Также большое значение имеют величина радиационной дозы, использование адьювантной – неоадьювантной химиотерапии (прежде всего, гормональной терапии, андрогенной депривации) и возраст пациентов (Stock R.G., 2001; Valicenti R.K., 2002; Merrick G.S., 2005; Macdonald A.G., 2005).

ВЫВОДЫ

1. ЭД – часто встречаемое осложнение, возникающее в послеоперационном периоде при использовании любого метода лечения РПЖ.
2. Продолжительное использование ингибиторов ФДЭ-5, начатое в ранние сроки и на регулярной основе в качестве эффективного перорального препарата значительно повышает параметры, определяющие эректильную функцию и удовлетворение сексуальной жизнью пациентов при длительном наблюдении.
3. Сексуальная реабилитация пациентов может продолжаться долгое время (до 18-24 месяцев).
4. Методы коррекции могут варьировать от лекарственной, вакуум-констрикторной терапии, интракавернозного введения вазоактивных препаратов при интактной васкулярной системе вплоть до эндофаллопротезирования при грубых органических изменениях.

РПЖ – это специфическое заболевание, влияющее на психическую и соматическую функцию организма, в том числе на сексуальную функцию, степень нарушения которой зависит от множества факторов и оказывает негативное влияние на физическое, эмоциональное состояние пациента, так и на его социальный статус. Решение данной проблемы и улучшение качества жизни, независимо от возраста и стадии заболевания, должно включаться в план общей терапевтической стратегии и должно быть согласовано с больным изначально. ■

Ключевые слова: эректильная дисфункция, рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, брахитерапия, HIFU, криоабляция.

Keywords: erectile dysfunction, prostate cancer, radical prostatectomy, brachytherapy, HIFU, cryoablation.

Новые возможности фотодинамической диагностики и лечения рака предстательной железы и почки

И.В. Чернышев, Д.В. Алтунин, Ю.В. Самсонов, К.К. Каллаев

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

В онкоурологии постоянно ведется поиск новых методов лечения и усовершенствование старых методик. Одним из давно известных методов является фотодинамическая диагностика и фотодинамическая терапия. Еще 14 октября 1912 г. F. Meyer-Betz ввел себе внутривенно гематопорфирин и продемонстрировал солнечную фоточувствительность в виде отека и гиперпигментации кожи. В 1960 г. S. Schwartz получил фотосенсибилизатор с улучшенными свойствами – производный гематопорфина, который оказывает в 2 раза более высокое фотодинамическое действие. В 1992 г. в России начаты клинические испытания фотосенсибилизатора – Фотогем. В 1994–2001 гг. в России проведены систематические исследования производных хлорофилла А, в результате которых были созданы фотосенсибилизаторы второго поколения – Фотохлорин и Фотодитазин. С 90-х гг. прошлого века наша страна занимает одно из ведущих мест в разработке фотодинамических методов диагностики и лечения.

Перспективные направления применения фотодинамического эффекта в онкоурологии:

- флуоресцентная диагностика (ФДД) – флуоресцентная навигация при эндоскопических вмешательствах, контроль радикально-

сти лечения при эндоскопических, открытых и лапароскопических оперативных вмешательствах;

- фотодинамическая терапия (ФДТ) – первичное лечение опухолевых и воспалительных заболеваний, противорецидивное лечение, применение в комбинации или при неэффективности других методов лечения, паллиативная терапия с циторедуктивной целью.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ РАКА ПОЧКИ

Заболеваемость раком почки неуклонно растет: за последние десять лет она увеличилась на 33% и достигает 10 случаев на 100 тыс. населения (В.И. Чиссов, 2008). В странах Европы заболеваемость раком почки также постоянно увеличивается и составляет от 2 до 3% всех онкологических заболеваний.

«Золотым» стандартом лечения рака почки является радикальная нефрэктомия, но в последнее десятилетие все больше предпочтения отдается органосохраняющему лечению. Резекция почки может выполняться не только по абсолютным показаниям, как это было раньше (опухоль единственной почки, интеркуррентные заболевания, резкое снижение почечной функции и т.д.), но и во всех других ситуациях, когда это технически возможно. Органосохраняющее

Photodynamic methods of diagnostics and treatment of prostate and kidney cancer: new possibilities

I. Chernyshev, D. Altunin, U. Samsonov, K. Kallaev

лечение уже является стандартным в Европе и Америке.

Критериями эффективности органосохраняющего лечения являются частота местных рецидивов и отдаленная выживаемость. Причиной локального рецидива является радикальность выполненной резекции почки и мультифокальный рост опухоли. До 94% рецидивов проявляется в течение 1 года после оперативного вмешательства (Schlichter H. et al., 1998). Эти рецидивы не являются истинными, скорее, они связаны с неполным удалением опухоли во время операции. Это является одним из значимых негативных факторов органосохраняющего лечения. При больших размерах опухоли может наблюдаться ее прорастание вглубь паренхимы в виде «язычков», небольшие отсеивы, т. е. всегда остается опасность не определить визуально границы опухоли. Во многих рекомендациях есть указания на то, что при выполнении резекции необходима экспресс-биопсия из резецируемого участка хирургического ложа. Но, экспресс-биопсия не является точным критерием оценки радикальности операции, т. к. отсутствует возможность четкого



Лазерное воздействие с использованием лазерной установки ЛФТ 630/675-01 «Биоспек» и цилиндрического оптоволоконного световода TF-C20.

Рисунок 1. Фотодинамическая терапия

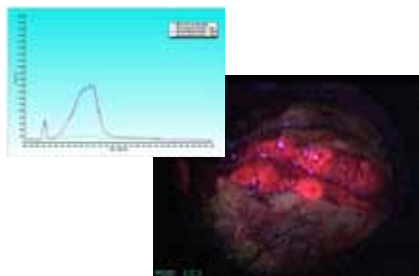


Рисунок 2. Фотодинамическая диагностика рака почки

определения опухоли в крае резекции. Поэтому в настоящее время очень актуальна разработка методик, позволяющих четко визуализировать опухоль и выполнять прицельную биопсию из подозрительных участков.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФДД ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

На базе НИИ урологии мы провели исследование по визуализации

опухоли почки с использованием фотосенсибилизаторов. В исследовании приняли участие 14 пациентов. Все они получили препарат Аласенс перорально по 1,5 г на 100 мл питьевой негазированной воды за 4 часа до операции. В качестве источника оптического излучения использовалась система спектральных измерений и анализа оптических свойств биотканей ЛЭСА-01-БИОСПЕК (рисунок 1). Методом ФДД исследовалась собственная флуоресценция с участков биологической ткани и флуоресценция экзогенных флуорохромов (красителей), в том числе фотосенсибилизаторов.

Нами проводились измерения и анализ спектральных свойств оптического сигнала, полученного от ткани. Система позволяет локально определять степень накопления фотосенсибилизатора в любых органах пациента, доступных для волоконно-оптического зонда.

В результате мы выяснили, что препарат Аласенс в значительной степени накапливается в опухолевой ткани (рисунок 2). По сравнению с нормальной почечной паренхимой интенсивность флуоресценции в опухолевой ткани значительно выше (рисунок 3). Метод позволяет определить радикальность выполненного оперативного лечения путем визуализации края резекции, что дает возможность

уменьшить частоту местных рецидивов и повысить показатели безрецидивной выживаемости в течение 1-2-х лет. Высокая диагностическая эффективность ФДД, подтвержденная патоморфологическими исследованиями, продемонстрирована в уточнении границ основного и выявлении дополнительных первичных очагов опухоли. Чувствительность метода составила 85-100%, специфичность –63-78%.

Таким образом, применение ФДД возможно непосредственно во время операции для контроля зоны резекции, определении ее объема, и, самое главное, оценки хирургического ложа после резекции, чтобы, в случае выявления остаточной опухоли выполнить срочную биопсию из конкретного участка. В настоящее время исследование продолжается. В течение ближайших 2-3 лет будут получены результаты по безрецидивной выживаемости больных, прооперированных с использованием фотодинамического контроля. Мы надеемся, что применение этих технологий позволит снизить вероятность местных рецидивов.

ФДД ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на многочисленные существующие ныне методы диагностики РПЖ, нужно признать, что они несовершенны. Их недостаточная чувствительность приводит к недооценке стадии рака почти в 50% случаев (Perrotti M., Han K-R., 1999). Частота положительного хирургического края после радикальной простатэктомии (РПЭ) достигает от 6 до 79% случаев (Ackerman D.A., Barry J.M., 1993), что обусловлено степенью распространенности опухоли, ее дифференцировкой, объемом и локализацией, предоперационным уровнем ПСА, опытом хирурга.

Такая статистика делает актуальными следующие задачи:

- разработать и внедрить в клиническую практику технологии, [иконка]

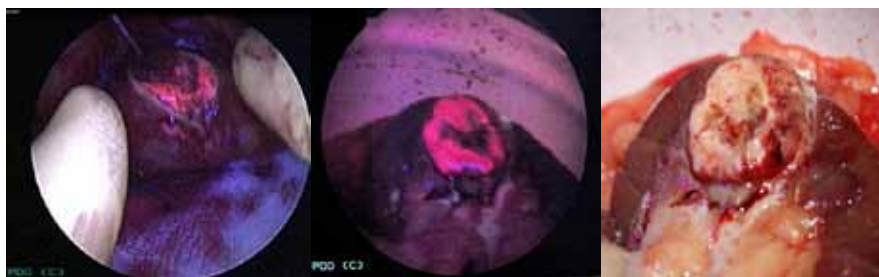


Рисунок 3. Фотодинамическая диагностика рака почки



Рисунок 4. Фотодинамическая диагностика рака предстательной железы

Таблица 1. Результаты ФДД рака предстательной железы

	Общая группа n = 45 (100%)	Лапароскопическая группа n = 15 (33%)	Открытая группа n = 30 (67%)
Ложно-положительное свечение	4 (9%)	2 (13%)	2 (6%)
Ложно-отрицательное свечение	6 (13%)	2 (13%)	4 (12%)
Чувствительность %	62	60	64
Специфичность %	86	80	90

Таблица 2. Результаты ФДД рака предстательной железы в зависимости от стадии

Клиническая стадия TNM	Число больных (n = 45)	Патоморфологическая стадия pTNM, количество несовпадений	Эффективность %
T1	6 (13,3%)	pT1 – 0 (0%)	100 (свечения нет)
T2	33 (73,5%)	pT3-4 – 11 (33%)	45
T3	6 (13,2%)	pT4 – 5 (84%)	100
Специфичность %	86	80	90



А. Рак полового члена T1-2N0M0
Б. Переходно-клеточный рак мочевого пузыря
Ta-1N0M0 (первичный, рецидивный)

Рисунок 5. Фотодинамическая диагностика в онкоурологии

позволяющие точно стадировать и выявлять опухоли предстательной железы;

- продолжить дальнейшее усовершенствование техники оперативных вмешательств в комбинации с методами, обеспечивающими большую радикальность операции;
- разработать методы интраоперационной диагностики опухолевой ткани (*in situ*) при выполнении РПЭ.

Последнюю задачу мы постарались решить с помощью интраоперационной ФДД остаточной опухолевой ткани. Метод позволяет определить группы пациентов с высоким риском местного рецидива и улучшить отдаленные результаты. Нами найдена одна работа, описывающая возможности ФДД с использованием 5-АЛК при РПЖ (С. Adam, G. Salomon, 2009).

На базе нашего института с января по декабрь 2010 г. проведено исследование с участием 45 пациентов с локализованной и местно-распространенной формами РПЖ, которым был осуществлен фотодинамический контроль РПЭ. Средний возраст больных составил $63,8 \pm 6,1$ года. Пациентам было выполнено 15 (33%) лапароскопических (экстраперитонеоскопиче-

ских) и 30 (67%) открытых позадилоночных простатэктомий. Средний уровень ПСА в обеих группах составил $11,9 \pm 5,64$ нг/мл, причем в группе открытой РПЭ – $13,47 \pm 6,9$ нг/мл, а в лапароскопической группе – $8,75 \pm 2,9$ нг/мл. Сумма баллов по шкале Глисона – 4-10.

Интраоперационно в синем свете через монитор оценивалась область ложа предстательной железы, шейки мочевого пузыря, задней уретры на предмет накопления фотосенсибилизатора, регистрировались зоны патологического свечения (рисунок 4).

Мы сделали вывод, что ФДД с применением 5-АЛК, во время радикальной простатэктомии может быть выполнимым и эффективным методом снижения частоты положительного хирургического края. Практически выполнение ФДД оказалось более удобным при лапароскопической РПЭ, нежели при открытых операциях.

Результаты исследования показали – у всех 6 пациентов с клинической стадией T1 не было отмечено позитивной флуоресценции, что было подтверждено результатами патоморфологических исследований (таблица 1).

Мы установили высокую диагностическую эффективность ФДД при уточнении локализации и границ опухоли стадий T2-T3. Препарат Аласенс в значительной степени накапливался в опухоли, по сравнению с нормальной тканью предстательной железы, и интенсивность флуоресценции в опухоли была значительно выше.

Метод позволяет повысить радикальность выполняемого оперативного лечения путем визуализации хи-

рургического края резекции. Чувствительность метода составила – 62%, специфичность – 86% (таблица 1).

Метод интраоперационного флуоресцентного контроля радикальной простатэктомии может быть с эффектом применен для визуализации положительного хирургического края на стадии РПЖ T2 и выше. Интраоперационная ФДД РПЖ является перспективным методом снижения частоты положительного хирургического края, что, как мы ожидаем, скажется на уменьшении частоты рецидивов заболевания (таблица 2).

ФДД может применяться как для локализованных, так и местно-распространенных форм РПЖ. Причем использование ФДД при местно-распространенном раке более оправдано ввиду высокого риска нерадикальности оперативного вмешательства, и как следствие, риска рецидива заболевания.

Высокую частоту ложно-положительных случаев на начальном этапе внедрения метода можно объяснить тенденцией хирургов классифицировать слабоинтенсивные области свечения в качестве позитивной зоны. По мере накопления опыта, согласно «кривой обучения», частота ложно-положительных случаев уменьшается.

Фотодинамическая диагностика применима при ряде других урологических заболеваний, как рак мочевого пузыря и рак полового члена (рисунок 5).

Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности и отработке метода ФДД. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, рак почки, фотодинамика.

Keywords: prostate cancer, kidney cancer, photodynamic methods.

Возможности методов визуализации в диагностике и мониторинге опухоли почки

Ю.Г. Аляев, Н.Д. Ахвледiani, Д.Н. Фиев, Н.В. Петровский

Кафедра урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Почечно-клеточный рак составляет около 3% от всех онкологических заболеваний человека (Матвеев Б.П., 2003 г). Вместе с тем, он характеризуется весьма агрессивным течением и склонностью к регионарному и отдаленному метастазированию, в связи с чем изучение вопросов своевременного и точного распознавания опухоли почки является одним из приоритетных направлений современной урологии. Эхографическая диагностика занимает безальтернативную лидирующую позицию при скрининговом обнаружении почечных новообразований (Аляев Ю.Г., Крапивин А.А., 2005). Внедрение ультразвуковой диагностики в 70-х годах прошлого века позволило к настоящему времени почти в два раза увеличить выявляемость бессимптомных опухолей почки, более 90% которых является почечно-клеточным раком. Имеющиеся диагностические возможности эхогра-

фии сделали ее менее зависимой от субъективного мнения исследователя. В настоящее время улучшенная визуализация тканей достигается с помощью современных технологических решений, одним из которых является ультразвуковая томография (Jespersen S.K., 1998). Данный режим основан на суммации эхосигналов основной плоскости сканирования с дополнительными изображениями, получаемыми с помощью небольшого углового отклонения исследующего луча в реальном масштабе времени. Ультразвуковая томография позволяет добиться эффекта пространственного наложения в два раза увеличивающего точность и контрастность визуализации почечных новообразований.

Разработка эхографии с регистрацией тканевой гармоник (Ascenti G., Gaeta M., 2004) значительно расширила возможности ультразвукового исследования, в особенности, при применении контрастных веществ. В основе гармонической ультрасонографии лежит эффект нелинейного взаимодействия ультразвуковой волны с биологической тканью. Очаг почечно-клеточного рака, при внутривенном введении микропузырьковой контрастирующей субстанции, становится более темным, с венчиком светлой псевдокапсулы.

Однако золотым стандартом уточняющей диагностики опухоли почки в настоящее время является мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием (Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., 2009). Ее применение позволяет получить

Possibilities of visualization methods in diagnostics and monitoring of kidney tumors

Y. Aliaev, N. Akhvlediani, D. Fiev, N. Petrovskiy

информативное мультипланарное и трехмерное построение, опираясь на которое, можно судить о точных размерах, расположении и распространенности опухоли, моно- или мультифокальности последней, состоянии магистральных и почечных сосудов. При этом также возможна оценка состояния региональных лимфатических узлов. Единственным, но весьма значимым недостатком данного метода является получение разобщенных сведений по артериальной, венозной, паренхиматозной и экскреторной фазам визуализации (рисунок 1).

При попытке получить совмещенное изображение, с применением стандартного программного обеспечения компьютерного томографа, возникает необходимость в повторном введении дорогостоящего рентгеноконтрастного препарата с дополнительной лучевой нагрузкой на организм пациента. При этом совместить более двух фаз обычно не представляется возможным, что делает применение данного метода в клинической практике малорентабельным и нецелесообразным. Имеющаяся разобщенность сведений по четырем фазам контрастного компьютерного исследования не позволяет судить об истинной, внутриорганной анатомии опухолевого процесса, так как при рассмотрении стандартных мульт-



Рисунок 1. Разобщенность информации при стандартной мультиспиральной компьютерной томографии, обусловленная фазностью визуализации

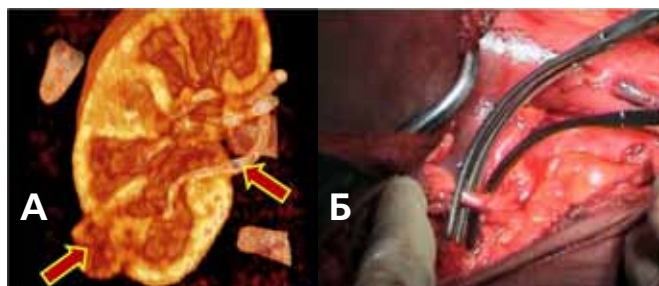


Рисунок 2. Компьютерная модель опухоли нижнего сегмента правой почки, питаемая отдельной нижнесеgmentарной ветвью почечной артерии (А). Интраоперационно произведено выделение и изолированное пережатие последней, что позволило выполнить «бескровную» резекцию почки (Б).

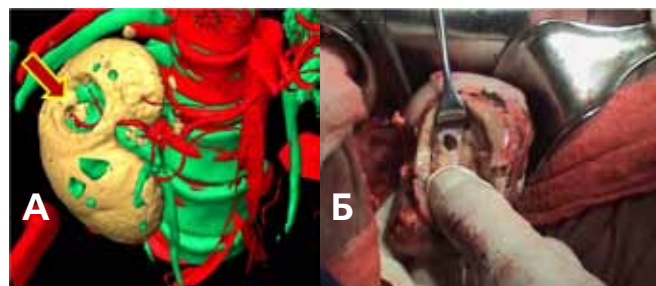


Рисунок 3. Компьютерная модель правой почки с опухолью на границе верхнего и среднего сегментов, после ее виртуального удаления. Визуализируется дно плоскости резекции, на котором определяются элементы чашечно-лоханочной системы, в связи с чем прогнозировано повреждение последней. (А). Интраоперационно после резекции почки определяется поврежденная верхняя чашечка, что было спрогнозировано при моделировании. Дефект чашечно-лоханочной системы ушит, во избежание формирования мочевого свища (Б).

тиспиральных томограмм не всегда представляется возможным сделать окончательный вывод о взаимоотношении опухоли с крупными сегментарными сосудами и элементами чашечно-лоханочной системы. Особенную важность данная информация имеет при органосохраняющих операциях. Но даже при планируемой нефрэктомии хирургу важно детально изучить особенности почечного кровоснабжения, внутриорганной архитектоники органа, а также соотношение между новообразованием и крупными внутрпочечными сосудами, чтобы не допустить фатального кровотечения во время операции.

Исходя из вышеизложенного, становится очевидной необходимость в новых методах визуализации и постпроцессинговой обработки, получаемых при томографии графических данных. В последнее время разработка этой темы активно велась на кафедрах урологии и лучевой диагностики Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. В результате исследований в клиническую практику внедрен инновационный способ компьютерного моделирования, позволяющий без искажений, эффективно совместить все фазы визуализации на одном изображении, что дает исчерпывающую информацию об анатомических особенностях пораженного опухолевым процессом органа и помогает в планировании хода операции по поводу опухоли почки. При этом дополнительно стано-

вится возможным создать эффект послойно-тканевой прозрачности, что обеспечивает оперирующего хирурга уникальными данными о взаимоотношении новообразования с крупными внутрпочечными сосудами и элементами чашечно-лоханочной системы (рисунок 2А, 2Б). Также при планировании органосохраняющего вмешательства разработана методика виртуального удаления опухоли, что позволяет увидеть дно плоскости резекции (рисунок 3А, 3Б). Данный способ помогает предположить возможное повреждение сегментарного сосуда или чашечно-лоханочной системы, что обеспечивает оперирующего хирурга информацией, позволяющей предотвратить угрожающее жизни пациента кровотечение и исключить риск развития мочевого свища.

Получаемые изображения могут быть представлены в виде двухмерных построений произвольной плоскости виртуального среза, а также в статичных или динамично вращаемых 3D-моделях. Следует отметить полную идентичность интраоперационных ситуаций с данными моделирования патологического процесса при опухоли почки. С учетом перечисленных возможностей в мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансная томография сегодня применяется преимущественно по специальным показаниям. Неоценимую помощь при выявлении инвазии рака почки за пределы капсулы органа может оказать магнитно-резонансная томография в режиме

подавления сигнала жировой ткани (Григорьев Н.А., 2004). Кроме того, при оценке наличия распространения опухоли почки в почечную или нижнюю полую вену, наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает магнитно-резонансная венокаваграфия (Григорьев Н.А., 2004).

После проведенного оперативного лечения опухоли почки большую роль имеет правильное мониторингирование пациентов (Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., 2009). Оптимальным является выполнение традиционного ультразвукового исследования каждые три месяца первого года наблюдения за пациентом, каждые шесть месяцев осуществляется компьютерная томография. Начиная со второго года, эхография проводится каждые 6 месяцев, а компьютерная томография выполняется один раз в 12 месяцев.

В заключении необходимо еще раз отметить широкие возможности современной диагностики опухоли почки. Благодаря ультразвуковому исследованию, магнитно-резонансной и компьютерной томографии, а также постпроцессинговому моделированию патологического процесса, в настоящее время является возможным своевременное диагностирование почечных новообразований, детализирование информации о них, что позволяет все чаще прибегать к органосохраняющим операциям. В связи с этим совершенно очевидно, что визуализирующие методы будут занимать в ближайшей перспективе лидирующие позиции в диагностике опухоли почки. ■

Ключевые слова: рак почки, УЗИ, МРТ, КТ, компьютерное моделирование.

Keywords: kidney cancer, US, MRI, CT, computer simulation.

Биопсия опухолей почек: мнение «За»

А.Д. Каприн, А.А. Костин

Кафедра урологии с курсом онкоурологии РУДН, ГКБ №20, Москва

Об актуальности темы биопсии почки, говорит большое количество публикаций в зарубежной и отечественной литературе и постоянное возобновление дискуссии на различных урологических мероприятиях. Тем не менее, в продолжающейся полемике в отношении биопсии опухоли почки существуют законодательные акты, которые определяют ее место. Тогда как в рекомендациях Европейской ассоциации урологов достаточно обтекаемо говорится о показаниях к выполнению биопсии опухоли почки, то в приказе Минздрава РФ от 1 декабря 2005 г. биопсия почки под контролем ультразвукового исследования является стандартом медицинской помощи больным со злокачественными образованиями почек.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ БИОПСИИ ОПУХОЛЕЙ ПОЧЕК

Все лучевые методы диагностики опухолей почек имеют достаточно высокую эффективность – от 40 до 90%, в зависимости от локализации и размеров опухоли. Так, например, эффективность ультразвукового исследования составляет 52-79%, компьютерной томографии – 61-100%, ангиографии – 40-72%, МРТ – 76-100%.

Биопсия опухоли почки имеет чувствительность и специфичность 96-98%. При этом существуют относительные недостатки методов

лучевой диагностики, которые могут быть как организационного, так и экономического характера: не секрет, что в большинстве клиник существует очередь на высокотехнологичные методы лучевой диагностики. Экономический аспект: средняя стоимость компьютерной диагностики с контрастным усилением в Москве составляет от 6000 рублей, стоимость МРТ колеблется от 4000 до 9000 рублей, ангиография стоит в среднем 5000 рублей, при этом ультразвуковое исследование с биопсией почки не превышает 3000 рублей.

Несколько слов о деонтологических аспектах биопсии почки. Основной онкологический постулат гласит, что необходимо морфологическое подтверждение диагноза до начала любого лечения. При этом детальная морфологическая характеристика новообразования с установлением гистогенеза и степени злокачественности полностью может удовлетворить клиницистов по обоснованному выбору тактики лечения. При этом внедрение в последнее время в широкую клиническую практику морфологического исследования позволило в значительной степени уменьшить количество возможных диагностических и, связанных с ними, лечебно-тактических ошибок. Несомненно, основная задача биопсии и подтверждение наличия опухоли почки, и определение ее морфологической структуры; но, тем не менее, биопсия почки может ответить не только

Biopsy of renal tumors: an opinion “pro”

A. Kaprin, A. Kostin

на вопрос, лечить или не лечить, но и на вопрос, как лечить. При этом при опросе пациентов с опухолью почки, согласятся ли они на предоперационную биопсию, подавляющее большинство (более 90%) дает положительный ответ.

Методы выполнения биопсии общеизвестны – биопсия с открытым доступом, минидоступом, чрескожным, лапароскопическим. Два последних доступа полностью вытеснили открытый и минидоступ: наиболее часто выполняется чрескожная биопсия почек под ультразвуковым наведением. Несомненно, биопсия опухолей почек наиболее значима при опухолях малых размеров: существует значительное количество публикаций, которые говорят о корреляции характера опухоли от ее размеров. Так, Frank I., на основании результатов 2770 резекций, делает вывод, что до 13% всех опухолей было доброкачественными, причем, в зависимости от размера опухоли, в следующих пропорциях: до 25% всех опухолей размером менее 3 см представляют доброкачественные, 30% – для опухолей размером менее 2 см и 44% – для опухолей размером менее 1 см. Причем, по составу 70% составляли онкоцитомы, 18% – ангиомиолипомы, папиллярная аденома – 4%,

метанефральная аденома – 1%. Видимо, на основании этих данных большинство диагностов считают опухоли менее 4 см доброкачественными, и эти больные зачастую подвергаются динамическому наблюдению.

Значение чрескожной биопсии возрастает и в связи с тем, что методы лучевой диагностики постоянно совершенствуются, и в последние годы отмечается значительный рост выявляемости малых и сверхмалых опухолей почек. Недалек тот день, когда часто будут выявляться опухоли 5 мм, которые без морфологического подтверждения, возможно, будут подвергаться только динамическому наблюдению. Что мы сможем предложить пациенту с опухолью 5 мм? Разумеется новые, совершенные методы лучевой визуализации – тонкослойные мультидетекторные КТ и МРТ в сочетании с биопсией.

При этом абсолютное большинство исследователей считает, что динамика роста опухоли не говорит о потенциале малигнизации опухоли почки: при этом динамическое наблюдение при неустановленном морфологическом диагнозе является игрой со здоровьем и жизнью пациента в «русскую рулетку», при высокой себестоимости и низкой эффективности. Эффективность методов лучевой диагностики при малых опухолях значительно снижается: УЗИ – 45-59%, КТ – 56-81%, МРТ – 76-89%, при сохранении высокой диагностической значимости биопсии до 95-97%.

В арсенале урологов появились новые аблятивные методики лечения опухоли почек: криоабляция, термоабляция и радиочастотная абляция. Для этих методов лечения предоперационная биопсия является обязательной, так как отсутствует возможность получения послеоперационной гистологии. Также биопсия является методом постоперационного наблюдения,

когда после операции мы можем судить об эффективности проведенного лечения не только по данным лучевого обследования, но и по данным биопсии. При первично множественных опухолях биопсия почки должна проводиться у пациентов с образованием почки и выявленной злокачественной опухоли экстраренальной локализации. В этих случаях при биопсии в 57% случаев выявляется почечно-клеточный рак, в 37% – метастазы рака и в 6% – доброкачественные образования. Необходимо сказать, что при биопсии почки, кроме морфологического исследования, возможно и цитологическое исследование, которое позволяет в наиболее короткие сроки получить диагноз, когда на биопсию приглашается патоморфолог, и при нативном окрашивании препарата на стекле через 5-6 минут в подавляющем большинстве случаев мы получаем диагноз. Иммуногистохимическое и цитогенетическое исследования повышают эффективность морфологических исследований практически до 100% и имеют значение при дифференциальной диагностике сложных форм доброкачественных и злокачественных опухолей (рисунок 1).

На основании собственного опыта, полученного на базе кафедры урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН и ГКБ №20, мы утверждаем, что биопсия почки достаточно безопасна. В нашей практике мы не получили ни одного повреждения соседних органов, ни одного имплантационного метастаза, но имели место гематомы в области пункции в 5,5% случаев, макрогематурия в 1,5% случаев. Противопоказаниями к биопсии почки служили отсутствие безопасного доступа для введения иглы и крайней тяжелое состояние больного.

Выводы

Биопсия опухоли почки характеризуется:

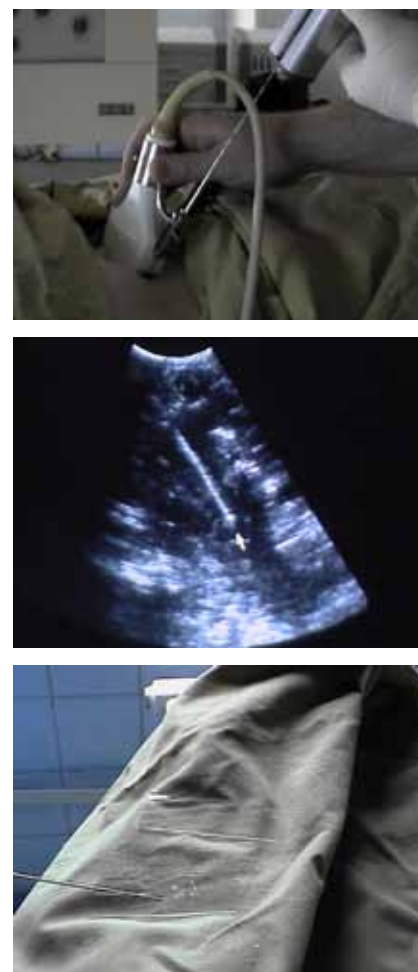


Рисунок 1. Срочное патоморфологическое исследование при биопсии опухоли почки

- универсальностью;
- полной визуальной оценкой очага, вплоть до его структурных особенностей;
- постоянным визуальным контролем во время манипуляции;
- коротким временем исследования;
- возможностью выполнения в амбулаторных условиях;
- возможностью избавить пациента от дорогостоящих компьютерной и магнитно-резонансной томографии;
- низкой себестоимостью.

Пятнадцатилетний опыт применения биопсии позволяет нам рекомендовать этот метод к широкому применению у больных с новообразованием почек при наличии показаний. ■

Ключевые слова: рак почки, биопсия почки.

Keywords: kidney cancer, kidney biopsy.

Биопсия опухолей почек: мнение «скорее, против»

А.А. Качмазов

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет около 2% всех опухолей у взрослых (Parkin, 2005). В США ПКР был диагностирован у 36 000 пациентов (22 000 мужчин и 14 000 женщин) (Jemal, 2005). С 1973 по 1997 гг. количество вновь зарегистрированных случаев ПКР в США возросло на 43%, а смертность увеличилась на 16%. В Европе смертность от ПКР росла до 1990-х гг. С середины 90-х гг. XX века уровень смертности стабилизировался. Наибольшее снижение наблюдалось в Германии, Норвегии и Нидерландах (Levi, 2004). В России рак почки диагностируется примерно у 15 000 людей в год. В общей структуре онкологических заболеваний рак почки занимает 3% от всех злокачественных опухолей (Bray F., 2003, Levi F., 2004).

Биопсия является важным методом верификации опухолевого процесса и стратегического определения лечебной тактики. Однако не во всех клиниках с целью определения

показаний к оперативному лечению у пациентов с опухолями почек выполняется биопсия.

Это обусловлено несколькими факторами:

- сегодня в урологии имеется много достоверных высокоспецифичных, высокочувствительных, эффективных и доступных методов диагностики: УЗИ, КТ, МРТ;
- специфичность этих методов исследования не зависит от размера опухоли;
- широкое развитие и внедрение в клиническую практику нефронсберегающих методик лечения почечно-клеточного рака, в том числе и лапароскопии;
- возможные осложнения биопсии;
- себестоимость исследования.

Возникает дилемма: мы действительно активно выступаем «за» биопсию, когда это касается опухоли мочевого пузыря или простаты, и почему-то игнорируем биопсию при опухолях почки.

Сегодня наша хирургическая ак-

Biopsy of renal tumors: an opinion "rather con"

A. Kachmazov

тивность очень высока – мы оперируем пациентов с любой стадией по TNM опухоли почки, любой степени сложности (таблица 1).

Следует отметить тот факт, что благодаря высокой чувствительности и специфичности лучевых методов диагностики все больше увеличивается процент выявления маленьких опухолей, которые выделены в отдельную стадию T1a. Лечение маленьких опухолей почки стало второй по важности проблемой после лекарственной резистентности при поздних стадиях заболевания. Для опухолей размером менее 3 см была выявлена тенденция к медленному росту и редкому метастазированию. В связи с этим, бытует мнение о целесообразности проведения биопсии перед хирургическим лечением с целью оценки реальной необходимости хирургического вмешательства в данный

Таблица 1. Количественное распределение опухолей почек по гистологической структуре

Распределение новообразований почек по нозологии у прооперированных больных Ставропольского района и г. Тольятти за период с 1997 по 2001 гг.	1997	1998	1999	2000	2001	Итого
Всего прооперированы	44	42	46	45	72	249
Неклассифицируемый рак	5	1	3	0	10	19
Папиллярный рак 1-го и 2-го типов	1	1	3	3	3	11
Онкоцитомы	0	1	3	3	4	11
Ангиомиолипома	0	6	2	2	8	18
Хромосомный рак	0	1	1	1	1	4
Мультилокулярная кистозная нефрома	0	0	1	1	1	3
Светлоклеточный рак	38	32	33	35	45	183

конкретный момент. Если опухоль является низкодифференцированной, хирургическая операция имеет смысл именно в данное время. В скором времени, несомненно, появятся новые геномные и другие методы анализа биопсийного материала, которые позволят прогнозировать целесообразность лечения.

В настоящее время лучевые методы диагностики являются основными в обнаружении опухолей почек. Компьютерная томография позволяет верифицировать диагноз практически в 100% случаев, поэтому мы не задумываемся о необходимости биопсии. К сожалению, процент выявления запущенных стадий опухолей почек остается высоким: в стадии T3 – до 39%, T4 – до 40% случаев (Kavashima A. et al., 2004).

Неоспорим тот факт, что все лучевые методы диагностики позволяют нам верифицировать диагноз практически в 100% случаев, поэтому мы не задумываемся о необходимости биопсии.

В середине 50-х годов прошлого века впервые появился метод ультразвукового исследования (УЗИ), благодаря ему количество случайно выявленных опухолей почек выросло с 10% в 1970-х гг. до 68% в 1998 г. Если при рутинном УЗИ обнаруживается киста почки, относящаяся к третьему типу по классификации Bosniak, то биопсия должна выполняться обязательно. Однако надо отметить тот факт, что при сочетанном использовании компьютерной томографии (КТ) с УЗ-диагностикой диагноз рака почки возможно достоверно установить и без биопсии.

Ангиомиолипомы – это тоже одна из проблем, наиболее часто встречающихся в амбулаторной практике в виде случайной находки при УЗИ (рисунок 1). Если при ангиомиолипоме выполнять биопсию, чтобы исключить злокачественный компонент опухоли, то можно столкнуться с определенным процентом осложнений. В данном случае сочетание УЗИ и КТ-диагностики также

достаточно, чтобы установить диагноз ангиомиолипомы и не подвергать больного биопсии (Nelson C.P., 2002, Oesterling J.E., 1986).

Еще один метод визуализации, применяющийся для диагностики опухолевого процесса – магнитно-резонансная томография (МРТ). Ценность и доступность МРТ в стадировании опухолевого процесса, оценке инвазии фиброзной капсулы почки, поражению лимфоузлов, – неоспорима, но этот диагностический поиск все равно приведет нас к осознанию необходимости операции.

Информативность МРТ и КТ также стремится к 100%, причем это касается любой стадии заболевания (Палко А., 1991) (рисунок 2).

Итак, вопрос о биопсии особенно остро стоит для маленьких опухолей почек, определения дальнейшей тактики в отношении пациентов – активное наблюдение или хирургическое лечение? В результате проведенных исследований доказано, что даже при небольших опухолях почек имеется риск метастазирования: не существует безопасных размеров опухоли. При размерах опухоли меньше 2 см, опухольассоциированная смертность составляет 4,3%, менее 4 см – 6,2%; а частота метастазирования при таких размерах опухоли – 5,2% (Tsui К.Н., 1997). Поэтому, даже, несмотря на маленькие размеры опухоли, невозможно гарантировать пациенту отсутствие метастазирования. Даже опухоли, которые называются доброкачественными, являются условно-доброкачественными.

С деонтологической точки зрения ситуация также неоднозначна. Предложим пациенту с маленькой опухолью почки на выбор две ситуации. Первая – предложить биопсию опухоли и при отсутствии злокачественного процесса рекомендовать динамическое наблюдение. Вторая – предложить сразу выполнить лапароскопическую операцию (например, резекцию почки) или абля-



Рисунок 1. УЗИ. Ангиомиолипома

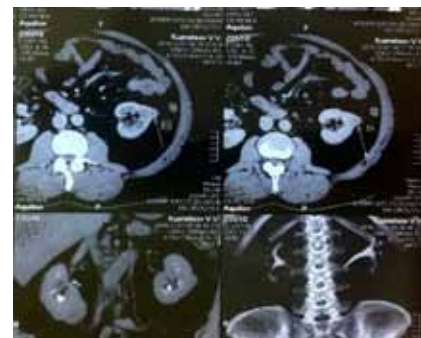


Рисунок 2. КТ в диагностике опухолей почек

тивную методику (криоабляцию) образования в почке. Если пациента информировать о возможном ложноотрицательном результате биопсии, который, в среднем, встречается в 5% случаев (Peters С., 2005), ее возможных осложнениях, и об условно-доброкачественном характере опухоли, то, скорее всего, он сразу выберет операцию.

Биопсия, как и любая инвазивная процедура, может иметь осложнения, которые или требуют дополнительного вмешательства, или делают биопсию неинформативной (таблица 2). Это такие осложнения, как неадекватный биоптат (до 10%), микро- и макрогематурия (5-9%), бессимптомная паранефральная гематома (до 90% случаев), крово-

Таблица 2. Частота и структура осложнений биопсии почек

Осложнения	Частота (%)
Неадекватный биопат	2-3-5-10
Микрогематурия	100
Макрогематурия	5-9
Бессимптомная перинефральная гематома	90
Симптоматическая перинефральная гематома	< 20
Кровотечения, требующие гемотрансфузии	< 3
Кровотечения, требующие хирургического вмешательства	< 0,2
Травма прилегающих органов	< 1,0
Инфицирование (при отсутствии пиелонефрита)	< 1,0
Не требующие вмешательства артериовенозные фистулы	15-18
Требующие вмешательства артериовенозные фистулы	< 1,0
Нефрэктомия	0,02-0,06
Летальные исходы	< 0,1

Таблица 3. Осложнения биопсии

Центр	Количество пациентов с серьезными осложнениями	Количество биопсий	Процентная доля серьезных осложнений
1	4	54	7,4
2	4	28	14,3
3	0	12	0
4	3	110	2,7
5	5	25	20
6	8	71	8,8
7	0	36	0
8	8	26	30,8
9	10	36	27,8
10	6	24	25
11	7	89	7,9
Всего	55	531	10,4

F. Hussian, M. Mallik, 2009

Таблица 4. Опыт НИИ урологии

Операции	2009 год	2010 год
Радикальная нефрэктомия	48	72
Лапароскопическая нефрэктомия	6	25
Нефруретерэктомия	3	11
Резекция почки	10	24
Лапароскопическая резекция почки	-	2
Всего	67	134
Гистологически – рак	66	133
Ангиомиолипома	1- 1,49%- 1,56%	1- 0,75%- 0,8%

течения, требующие гемотрансфузии, травма соседних органов (Tang S., 2002, Cluzel P., 2000). В самых серьезных случаях биопсия опухоли почки может закончиться хирургическим вмешательством, вплоть до нефрэктомии.

Так все же где место для биопсии? Нельзя категорически утверждать, что биопсия не нужна при опухолях почек. Однако, благодаря

тем методам диагностики, которые сегодня имеются в арсенале урологов, биопсии почки, как дополнительной инвазии, сопряженной с осложнениями, в большинстве случаев опухолей почки можно избежать (таблица 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

• Возможно, биопсия опухоли почки нужна пациентам, кото-

рым планируются аблятивные методы хирургического лечения: криоабляция, HIFU-терапия, термоабляция, РЧА. Но и в этом случае биопсию экспресс-методом можно выполнить в момент проведения операции.

- Пациенты с неопределяемыми лучевыми методами образованиями почек достаточно редки; однако, проводя комплексное обследование таких пациентов, удается поставить диагноз без биопсии.
- Пациентам, отказывающимся от оперативного лечения, возможно, следует рекомендовать выполнить биопсию опухоли. Если по результатам гистологического заключения будут обнаружены злокачественные клетки, то есть шанс, что пациент более благосклонно отнесется к предложенному оперативному лечению.
- Пациенты с метастатической болезнью в крайне тяжелом состоянии и/или неоперабельные больные – это пациенты, которым надо верифицировать диагноз с помощью биопсии и определиться с проведением химиотерапии, таргетной терапии.

Хотелось бы поделиться и собственным опытом, полученным на базе НИИ урологии (таблица 4). В 2010 г. нами выполнено 72 открытых радикальных нефрэктомий, 25 лапароскопических нефрэктомий, 24 открытых и 2 лапароскопические резекции почек, 11 нефруретерэктомий, всего – 134 операции. По результатам гистологического заключения из 134 операций в 133 случаях выявлен рак почки. У одного больного диагностирована ангиомиолипома, что составляет 0,8% случаев.

Поэтому, сегодня, обладая самыми современными методами визуализации, в своей практике по отношению к опухолям почки мы не находим места для проведения рутинной биопсии. ■

Ключевые слова: рак почки, биопсия почки.

Keywords: kidney cancer, kidney biopsy.

Идеальный пациент для лапароскопической и открытой резекции почки

И.В. Чернышев, Д.В. Перепечин

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Космическая программа СССР и США позволила по-другому взглянуть на науку и технику не только в плане новых технологий и материалов, но и в понимании стратегии их внедрения в повседневную практику. Прогресс в космической отрасли дал серьезный импульс развитию науки и техники, в том числе медицинской. Новые материалы, новая техника позволили проводить оперативные вмешательства на принципиально новом уровне. Необходимо отметить, что видеоэндоскопические операции в урологии давно интересовали людей. Но если первый осмотр уретры с помощью примитивнейшей видеоэндоскопической техники стал возможен еще в 1806 г., то путь до первой лапароскопической нефрэктомии составил почти 200 лет (Clayman, 1991г.).

ЗАДАЧИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ

При проведении оперативного вмешательства с помощью лапароскопической техники, робота или открытым доступом, основными задачами хирургического лечения остаются: радикальное удаление опухоли, вмешательство на лимфатическом аппарате, стремление к органосохраняющему лечению при онкологическом радикализме, улучшение 5-, 10- и 15-летней выживаемости, достижение хороших кос-

метических результатов (Петерсон Б.Е., 1980, Трапезников Н.Н., 1992, Чиссов В.И., 2008). Внедряя новую технологию, мы должны рассматривать ее, прежде всего, с точки зрения достижения всех заданных пунктов.

В настоящее время по данным многочисленных мета-анализов и клинических исследований Европейское общество урологов выработало следующие рекомендации по тактике ведения пациентов. Если опухоль почки имеет размеры до 4 см, то онкологические результаты резекции сходны с радикальной нефрэктомией, что делает резекцию почки наиболее предпочтительным методом. Если размеры опухоли от 4 до 7 см, то в этом случае возможно проведение открытой резекции в специализированных центрах, имеющих подобный опыт. Резекция опухоли размерами более 7 см возможна, однако, в большей степени выполняется в научных центрах в рамках работ по органосохранному лечению у специально отобранных пациентов при строгом динамическом наблюдении (European Association of Urology, 2009).

Почему же мы так боремся за органосохранное лечение? До сих пор в рекомендациях Европейского общества урологов сохранение органа, при наличии здоровой контралатеральной почки является лишь элективным показателем. После нефрэктомии контралатеральная почка не во всех случаях может взять на себя функцию удаленной, несмотря на широкие возможности компенсации.

Ideal patient for laparoscopic and open partial nephrectomy

I. Chernyshev, D. Perepechin

У больных после нефрэктомии серьезно изменяется обмен веществ. Примером может служить нарушение белкового обмена, который влияет на состояние противопухолевого иммунитета. Уровень общего белка до 5 лет не меняется, через 5-20 лет обнаруживается тенденция к снижению уровня белка, особенно у лиц старше 50 лет, снижается альбумин, увеличивается уровень $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, γ -глобулинов, уровень β -глобулинов не меняется (Люлько А.Н., 1980). У пациентов отмечается гепатопатия различной степени выраженности, что подтверждено в эксперименте еще в начале XX века. Отмечается повышение билирубина у больных старше 50 лет, повышение уробилина особенно после физической нагрузки, относительное повышение уровня трансаминаз у больных старше 60 лет, викарное усиление функции печени. При поражении печени функция единственной почки ухудшается, по сути, мы имеем почечно-печеночную недостаточность (Пытель А.Я., 1936, Ратнер Н.А., 1945, Люлько Н.В., 1980, Гришин М.А., 1973). Необходимо отметить, что изменение метаболизма негативно влияет на последующий противопухольный иммунитет, повы-

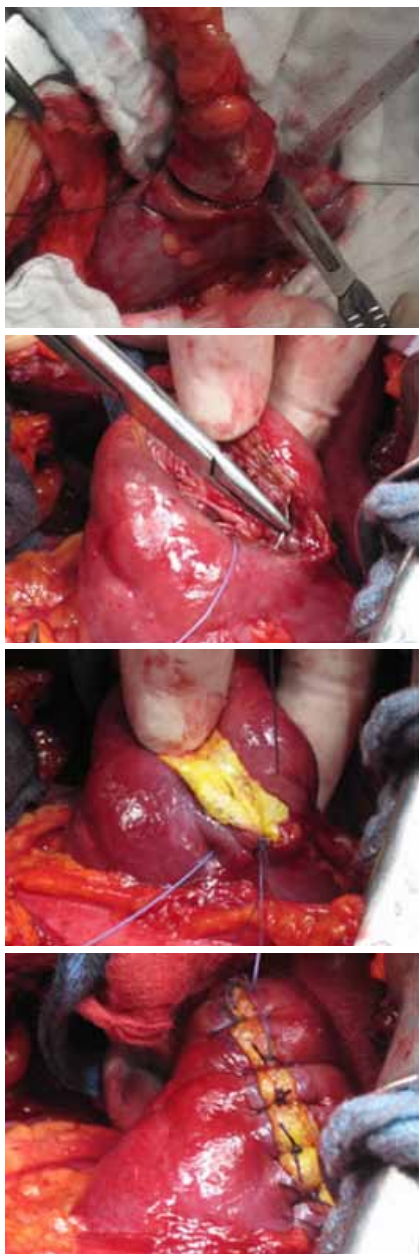


Рисунок 1. Этапы резекции почки

шает смертность от других причин.

Эксперты EAU говорят о том, что предположительно, результаты открытой или лапароскопической резекции идентичны, широкомащтабных исследований, доказывающих этот факт, пока не существует. Поэтому лапароскопическая резекция рекомендована при опухолях почки небольших размеров, располагающихся на периферии (Рекомендации EAU, 2009г.).

Лапароскопическое вмешательство должно проводиться только в том случае, если возможно соблю-

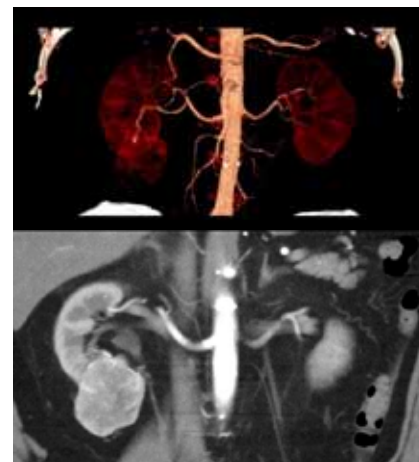
дение основных положений при резекции почки:

- удаление опухоли в пределах здоровых тканей;
- контроль за почечными сосудами;
- минимализация времени ишемии (максимально до 30 мин.) (Ward J.P., 1975);
- герметичное ушивание вскрытой собирательной системы почки;
- тщательный гемостаз;
- укрывание дефекта почечной паренхимы тканевым лоскутом или гемостатическим материалом;
- минимальное перемещение органа;
- достаточный доступ к почке.

Однако ряд авторов говорят о достоверно более длительном времени ишемии, большем проценте интра- и послеоперационных осложнений (Rassweiler J., 2003, Mahoul B., 2004, Wile A.H., 2004). Время ишемии почки достоверно выше на 9 минут, вероятность осложнений выше в 2,54 раза (Lane B.R., 2008). При этом не существует крупномасштабных исследований, доказывающих идентичность отдаленных результатов лапароскопических и открытых резекций почки (Рекомендации EAU, 2009 г.).

Выводы

Резюмируя все сказанное, необходимо отметить, что при выборе тактики лечения пациента со злокачественной опухолью почки необходимо стремиться к органосохраняющему лечению во всех случаях (Belldegrun A., 1999). При диссеминированном процессе, пусть даже дискутабельным, доводом в пользу органосохраняющего лечения является сохранение функционирующей паренхимы для облегчения проведения последующей лекарственной терапии. В том случае, когда стоит вопрос об открытой резекции почки или лапароскопической нефрэк-



Опухоль 4 см в диаметре, расположенная по периферии в нижнем сегменте.

Применение лапароскопического доступа должно выполняться в специализированных центрах и у тщательно отобранных пациентов. Точная диагностика для предоперационного определения показаний к выполнению лимфаденэктомии и адреналэктомии.

Рисунок 2. «Идеальный» пациент для лапароскопической резекции

томии – вопрос однозначно должен решаться в пользу сохранения органа (рисунки 1, 2).

Таким образом, идеальным пациентом для лапароскопической резекции почки являются больные с размером опухоли до 4 см, располагающейся на периферии или экстра-ренально, предпочтительно в нижнем сегменте. При этом применение лапароскопического доступа должно проводиться в специализированных центрах, которые имеют большой опыт в проведении как лапароскопических, так и открытых вмешательств. Важно проводить точную диагностику, максимально исключив интраоперационные находки, которые могут потребовать расширения вмешательства, например, выполнения адреналэктомии.

Закончить доклад хочется словами Стюарта Бранда, американского писателя: «Когда на нас надвигается новая технология, тот, кто не стал частью парового катка, становится частью мостовой». Применение лапароскопической технологии является обязательной частью оказания помощи онкоурологическим больным, но ее внедрение должно быть максимально обоснованным. ■

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, лапароскопическая резекция почки.

Keywords: kidney cancer, partial nephrectomy, laparoscopic partial nephrectomy.

Робот-ассистированная резекция почки

Кришнанат Гайтонд

Медицинский колледж университета Цинциннати, США

Роль робот-ассистированной хирургии растет во всем мире, в том числе и в России. Области применения роботов неуклонно расширяются – в урологии робот-ассистированные операции наиболее часто выполняются при раке предстательной железы и раке почки.

Рак почки в мире составляет 2-3% всех онкологических заболеваний у взрослых. В США ежегодный прирост заболеваемости составляет те же 2-3%, но урологи задаются вопросом – является ли это реальным приростом или результатом улучшения диагностики. По данным Американского онкологического общества в 2010 г. подобная тенденция наблюдается практически повсеместно. Примерно 2/3 всех наблюдений составляют опухоли малого размера, выявленные случайно у пациентов, проходивших обследование по каким-либо другим причинам.



Рисунок 1. AESOP

Классическая триада симптомов рака почки – боль в боку, макрогематурия и пальпируемое образование – встречаются в наше время редко. Если подобная триада все-таки наблюдается, то это уже говорит о распространенности заболевания и такая находка может быть слишком запоздалой для радикального лечения.

Для стадирования рака почки применяется система TNM, известная всем урологам. Раньше в нашей клинике резекцию почки выполняли только при стадии T1a, теперь же резекция выполняется во всех случаях стадии T1. Это – эволюция хирургического мышления. Изначально мы выполняли радикальную нефрэктомия, потом – нефрэктомия с сохранением надпочечников, затем перешли к органосберегающим операциям, потом – к аблятивным технологиям и, наконец, – к активному наблюдению. Все началось с максимально агрессивного удаления органа с окружающими тканями и закончилось тем, что в определенных случаях допустимо простое наблюдение пациента.

Хирургические методы, применяемые при раке почки, также эволюционировали. Когда-то все начиналось с открытых вмешательств (радикальной нефрэктомии или резекции почки), затем доступ для этих операций стал выполняться лапароскопически или робот-ассистированно. В дальнейшем появились аблятивные методики с различными доступами (открыто, лапароскопически, перкутанно) при помощи различных физических факторов: криоабляция, радиочастотная абля-

Robot-assisted partial nephrectomy

K. Gaitonde

ция. В последние годы появилась новая нехирургическая опция – активное наблюдение.

Почему же мы стараемся выполнять именно органосохраняющие вмешательства, например, резекцию почки? Есть две причины, которые заставляют стремиться сохранить орган: онкологическая и функциональная. С онкологической точки зрения, согласно последним данным канцер-специфическая выживаемость после радикальной нефрэктомии и резекции почки с опухолями от 4 до 7 см примерно одинакова. То есть, удалена вся почка или же только часть ее с опухолью, специфическая выживаемость будет одинаковой. Это подтверждают несколько публикаций пионера в этой области доктора Novak с результатами долгосрочных наблюдений сначала пациентов с опухолями меньше 4 см, затем – с опухолями до 7 см. В чем же состоит смысл функциональной причины? В последние годы опубликовано несколько статей относительно развития почечной недостаточности после нефрэктомии и резекции почки. Основной вывод, сделанный в данных статьях, заключается в том, что пациенты после радикальной нефрэктомии более подвержены риску почечной недостаточности, чем пациенты после резекции почки, т.е. у пациентов с сохраненным органом реже развивается почечная недостаточность, что, в свою очередь, сни-

жает риск осложнений и увеличивает выживаемость.

Какие же малоинвазивные методы доступны сегодня для лечения рака почки? Это: лапароскопия, робот-ассистированная хирургия, аблятивные методы и активное наблюдение. Преимущества малоинвазивных методов известны всем: пациент подвергается меньшей травматизации, испытывает меньше болевых ощущений, быстрее восстанавливается. Преимущества для хирурга: улучшение визуализации, уменьшение кровопотери. К недостаткам малоинвазивных методов можно отнести длительное время обучения, увеличение себестоимости лечения и увеличение времени операции, особенно на этапе становления методики.

Вернувшись к истории метода, можно упомянуть, что первая лапароскопическая процедура была выполнена в начале XX века с использованием цистоскопа. В 1987 г. была выполнена первая лапароскопическая холецистэктомия. А теперь настало время роботической революции. Первым роботом был AESOP, который, по моему мнению, был «истинным» роботом, одобренным FDA (рисунок 1). Его функция состояла в управлении камерой на основании голосовых команд. Современный робот Da Vinci, на самом деле не «истинный» робот, так как его работа пассивна. Если обратиться к происхождению слова «робот», то на самом деле это означает рабский труд. Первым человеком, сконструировавшим робота, был Леонардо да Винчи. Поэтому первый прототип для робот-ассистированной хирургии назвали Моной, в честь Моны Лизы. Система FDA 2000 в дальнейшем была названа Da Vinci. Есть интересное высказывание о роботах: «Роботы помнят все, но не придумывают ничего нового. Они могли бы быть хорошими университетскими профессорами».

Что представляет собой система Da Vinci? Это компьютер-опосре-

дованная система по типу «хозяин-раб». Это «истинный» робот, поскольку на самом деле инструменты следуют движениям хирурга, у которого есть удобная консоль управления с 3D изображением, и манипуляторы, которые в отличие от прямых лапароскопических инструментов, подвижны более чем кисть человека и обладают 7-ю степенями свободы движения, могут снижать тремор пальцев, увеличивая точность манипуляций. Другим новшеством в робот-ассистированной хирургии является система TILE PRO, когда можно накладывать диагностические изображения в реальном времени на изображения хирургического поля. Первым роботом 1999 г. был Da Vinci, потом появился Da Vinci S, последней версией является Da Vinci SI. Последняя модель более компактна, построена на цифровых технологиях и имеет ряд преимуществ – возможность подключения двух консолей управления, которые используются во время подготовки специалистов (рисунок 2).

Каковы же основные преимущества робота перед лапароскопией для хирурга? Это меньшая физическая нагрузка, меньшее время на обучение, большая эргономичность, улучшенное 3D изображение, легкость манипуляций, уменьшение времени операции за счет упрощения наложения швов, возможность оперирования в более сложных случаях. Поэтому почти все публикации говорят о преимуществах робот-ассистированной резекции почки перед лапароскопической.

Показания к органосберегающей операции:

- опухоли меньше 7 см при нормально функционирующей контралатеральной почке;
- единственная функционирующая почка;
- почечная недостаточность;
- системные заболевания, которые в дальнейшем могут вызвать снижение функции почек (сахарный диабет, мочекаменная болезнь).



1-е поколение 1999 – Стандарт



2-е поколение 2006 – DaVinci S



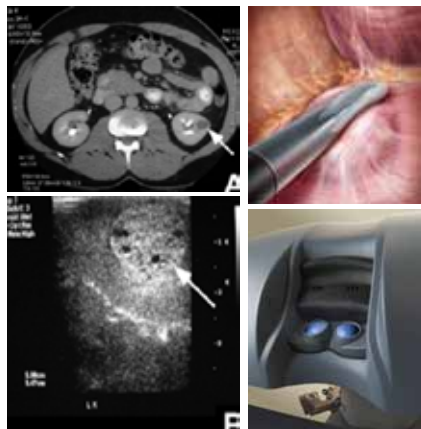
3-е поколение 2006 – DaVinci SI
Двойная консоль

Рисунок 2. Хирургическая система DaVinci



Рисунок 3. Роботическая резекция опухоли почки: эффективное применение 4-й руки

Робот-ассистированную резекцию почки можно выполнять трансперитонеально или ретроперитонеально. В нашей клинике такие операции выполняются трансперитонеально, так как при этом создается большее рабочее пространство, а исследования показывают отсутствие разницы в сроках восстановления после таких операций. ■



Интраоперационная ультразвуковая визуализация опухоли



TILE PRO image guidance

Рисунок 4. Роботическая резекция почки – техника

Большинство пациентов выписываются в течение следующих 24-48 часов.

Технические особенности: четвертый манипулятор, которым можно фиксировать почку при операции (рисунки 3, 4). Доступ к почечным сосудам осуществляется манипуляторами. С целью экономии времени я использую зажим Сатинского для пережатия всей почечной ножки. После выделения ножки производится маркировка опухоли под ультразвуковым контролем. При этом ультразвуковое изображение выводится на окуляры пульта (TILE PRO). Можно одновременно наблюдать манипуляции ассистента и УЗ-изображение. После маркировки границ опухоли на сосуды накладывается зажим Сатинского или «бульдоги» (рисунок 5). При иссечении опухоли трехмерное изображение улучшает визуализацию. После иссечения опухоли производится ушивание ложа в два слоя (рисунок 6). При ушивании нижнего слоя, прежде всего, обращают внимание на со-

суды, питающие опухоль. Здесь можно использовать SurgiCell. Потом ушивается капсула почки, т.е. соблюдаются те же хирургические принципы, как и при открытой операции. С целью экономии времени в нашей клинике мы используем реабсорбируемые клипсы и клей SurgiFlo для дополнительного гемостаза перед ушиванием капсулы. Также применяем нить V loc, которая фиксирует сама себя, шов не распускается, благодаря специальным насечкам на нити, и скользящую клипсу Hem-O-Lok, которая также накладывается на нить V loc с двух сторон и не дает шву распускаться. Самым главным преимуществом данной техники является то, что можно затягивать шов, сдвигая клипсу.

Возможные осложнения операции:

- кровотечение, раннее и отсроченное;
- положительный хирургический край (вопрос о тактике при обнаружении положительного хирургического края вызывает больше всего дискуссий);
- длительная тепловая ишемия;
- подтекание мочи при повреждении собирательной системы;
- конверсия;
- нефрэктомия.

Много вопросов вызывает время ишемии. При малых опухолях можно не перекрывать кровотоки совсем или открыть кровоток после ушивания первого слоя ложа опухоли. В любом случае следует стараться придерживаться 30-минутных рамок ишемии. Можно использовать различные агенты для гемостаза, а также микроволновой инструмент, который срезает ткани без существенной кровопотери.

Еще одним преимуществом робота является возможность манипулирования под разными углами. При этом время ушивания ложа удаленной опухоли снижается при робот-ассистированной операции за счет подвижности манипуля-

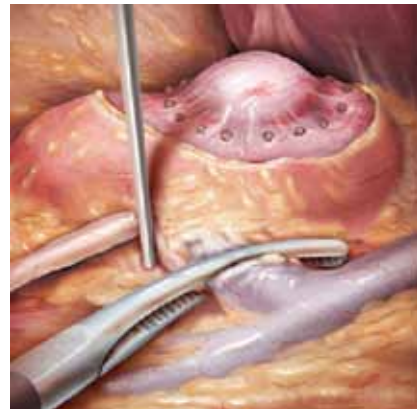


Рисунок 5. Роботическая резекция почки

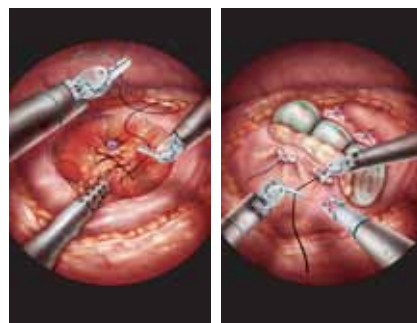


Рисунок 6. Ушивание ложа опухоли

торов и лучшего угла обзора, что опять же уменьшает время ишемии.

Что же касается стоимости робот-ассистированных операций, то в США Da Vinci стоит 1,5 млн долларов, инструменты на одну операцию – 1000 долларов. Конечно, это немало, но в плане стоимости улучшения результатов – бесценно.

Каков же основной посыл данного сообщения? Выполнять органосберегающие операции при стадии T1, в любых возможных ситуациях, вне зависимости от методики (открыто, лапароскопически, при помощи робота). В США только 20% опухолей почки удаляются с помощью резекции, что же касается нашей клиники, то в 70% случаев мы выполняем органосберегающие операции. Резекция почки в настоящее время недооценена, поскольку легче выполнить нефрэктомию, чем резекцию.

Как говорится в одном изречении: «...не будь первым, кто испытывает новое, но и не последним, кто откажется от старого». Мы должны расти в ногу со временем и развивающимися технологиями. ■

Ключевые слова: рак почки, робот-ассистированная хирургия, радикальная нефрэктомия, резекция почки.

Keywords: kidney cancer, robotic surgery, radical nephrectomy, partial nephrectomy.

Криоабляция опухоли почки

А.А. Жернов, А.В. Корякин

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Впервые применение крио-процедуры описал Джеймс Арнотт, который еще в 1845-1851 гг. использовал аппликации солевых растворов, смешанных со льдом, при лечении некоторых заболеваний кожи, матки и молочной железы. Температура при этом достигала -24°C (Arnott J., 1891, Bird H., 1949). С открытием эффекта Джоуля-Томпсона, который заключается в том, что газ, выходя через небольшое отверстие и расширяясь, изменяет свою температуру, метод криоабляции получил дальнейшее развитие. Сначала для криопродур применяли жидкий углекислый газ, который при переходе в газообразное состояние охлаждался и образовывал так называемые «хлопья снега». Полученный «снег» из замершего CO_2 спрессовывался в специальные аппликаторы и

применялся при лечении заболеваний кожи. Такая методика сохранялась вплоть до 1960-х годов (Soanes W.A., 1966). В последующем в криотерапии широкое применение нашел жидкий азот, температура аппликатора которого составила -196°C .

КРИОАБЛЯЦИЯ В УРОЛОГИИ

В урологии первые попытки применения криохирургии были осуществлены в 60-х годах XX века с целью лечения рака предстательной железы. Однако первые процедуры криоабляции были несовершенны – громоздкая конструкция криомашины, толстые криозонды, отсутствие контроля за проведением процедуры. Поэтому методика не получила широкого развития (Loening S.A., 1984). Сейчас аппаратура подверглась значительным усовершенствованиям – появились крио-

Cryoablation of kidney tumors

A. Zhernov, A. Koryakin

машины III поколения, которые используются в операционных ведущих клиник. С целью криоабляции используются газы аргон и гелий (аргон, расширяясь, способен охладиться до -85°C , а гелий, расширяясь, наоборот, нагревается). Также используются тонкие, диаметром 17G иглы, что сравнимо с иглой для биопсии (рисунок 1). Для того чтобы выполнить криоабляцию опухоли почки, достаточно достичь температуры -40°C . Физическое и биологическое воздействие криоабляции заключается в чередовании фаз замораживания и оттаивания, которое вызывает следующие эффекты.

1. Цитотоксический эффект – при достижении температуры -15°C в межклеточном пространстве образуются кристаллы льда. Это повышает осмолярность межклеточного пространства и способствует выходу в него внутриклеточной жидкости. Во внутриклеточном пространстве, наоборот, развивается гиперосмолярность. При дальнейшем понижении температуры до -40°C кристаллы льда начинают образовываться и во внутриклеточной жидкости, что ведет к разрушению мембран органелл клетки и самой клеточной мембраны. До 90% клеточных мембран необратимо разрушаются уже после первой заморозки. При последующем оттаивании, клетки с гиперосмолярным содержимым, чьи мембраны еще

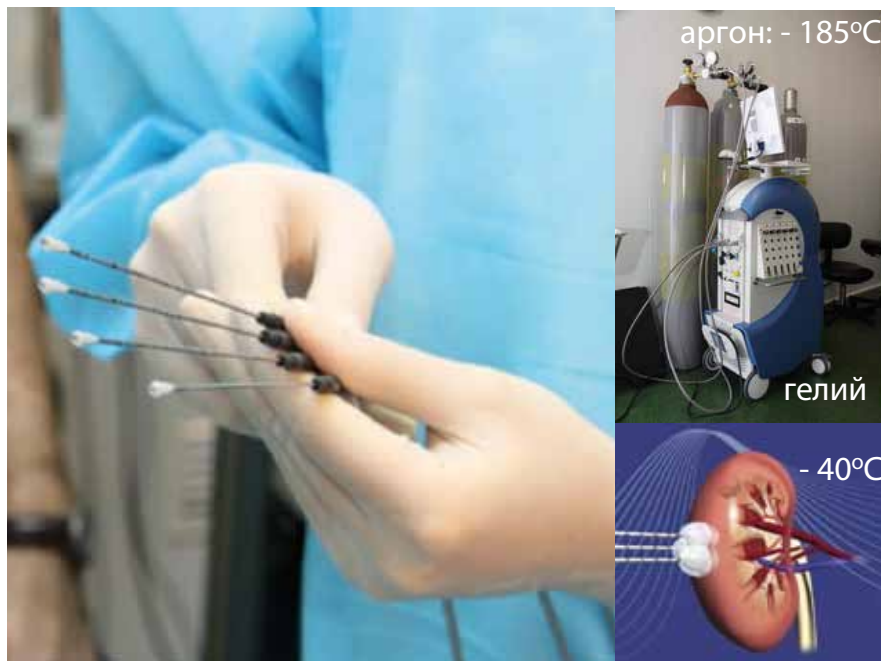


Рисунок 1. Аппаратура для проведения криоабляции – III поколение

Таблица 1. Число рецидивов после криоабляции (сводные данные)

Источник	Доступ	Число пациентов	Среднее время наблюдения (мес.)	% рецидивов (число пациентов)
Matin et al., 2006	лапароскопический	204	24	3,9% (8)
Hegarty et al., 2006	лапароскопический	164	36	1,8% (3)
Lawatsch et al., 2006	лапароскопический	59	26,8	3,3% (2)
Gill et al., 2007	лапароскопический	60	72	6,7% (3)
Turro et al., 2007	лапароскопический	119	39,7	0,8% (1)
Miki et al., 2006	перкутанный	13	35	15% (2)
Pormpongkosol et al., 2006	перкутанный	21	12,3	9,5% (2)

Таблица 2. Общая выживаемость после криоабляции (сводные данные)

	Год	Средний размер опухоли	Число больных	Наблюдения (месяцы)	%
Davol et al.	2006	2,5	40	36	88
Bandl et al.	2007	2,5	78	15	94
Cestari et al.	2004	2,6	35	20	97
Schwartz et al.	2006	2,6	55	10	98
Aron et al.	2008	2,3	88	> 60	93
Silverman et al.	2005	2,6	26	14	92
Gupta et al.	2006	2,4	16	6	94

способны к транспорту воды, набирают жидкость, и разрушаются либо под воздействием гипергидратации, либо от формирования внутриклеточного льда в следующем цикле заморозки. Таким образом, температура -40°C является летальной, причем особенно цитотоксический эффект выражен именно у опухолевых клеток, так как для них характерен более высокий обмен веществ. Такие сосудистые реакции, как повышенная отечность тканей и стаз с последующим тромбозом мелких сосудов, приводят к дальнейшему некрозу тканей и индуцированию апоптоза (Baust J.G., 2005).

2. Сосудистые реакции. Впервые корреляцию между замораживанием и повреждающей сосудистой реакцией выявил Sohnheim в 1877 г.

Он предположил, что некроз в замороженной, а затем оттаявшей ткани был вызван тромбозом после оттаивания. Позднее, его предположения были подтверждены Lewis (1926 г.) и другими учеными, доказавшими, что именно такие явления, как повышенная отечность тканей, стаз и дальнейший тромбоз мелких сосудов приводят к некрозу после цикла заморозки/оттаивания

опытного образца ткани.

L. Marzella на экспериментах с замораживанием ушей кроликов обратил внимание на важную роль холодового повреждения эндотелия в развитии дальнейшей сосудистой реакции (Marzella L., 1989). Эндотелий разрушался при заморозке, а при оттаивании отмечалась медленная тромбоцитарная агрегация, одновременно с которой начиналось накопление межклеточной жидкости и активация нейтрофилов. Через 6 часов начиналась экстравазация эритроцитов, а через сутки – расслоение эндотелия.

3. Активации иммунной системы (ИС) в результате криоабляции. Первая теория активации ИС – это образование антител к опухоли в результате высвобождения внутриклеточных антигенов, которые захватываются антиген-представляющими клетками иммунной системы и запускают трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, а также хемотаксис нейтрофилов и макрофагов (Grana L., 1969).

Другая теория предполагает развитие иммунной реакции посредством индуцирования цитотоксических Т-лимфоцитов. Предпола-

гается, что замораживание тканей сенсбилизирует цитотоксические Т-лимфоциты, или усиливает презентацию антигенов (Eskandari H., 1982).

Третья теория описывает стимуляцию *natural killer* клеток в результате действия сверхнизкой температуры, хотя корреляция между этими процессами еще не достаточно исследована (Matsumura K., 1982).

Криоабляция уже давно не является экспериментальной методикой. Американская урологическая ассоциация (AUA) исключила криоабляцию из списка экспериментальных методов в 1996 г., а в 2009 г. к этому мнению присоединилась Европейская ассоциация урологов.

Криоабляция может проводиться различными доступами – лапароскопически, перкутано под контролем УЗИ или КТ и открытым способом (таблица 1).

Показанием для криоабляции опухоли почки является размер опухоли не более 4 см, отсутствие региональных и отдаленных метастазов, множественные опухоли почек, единственная почка или снижение функции почек, двустороннее поражение. Также криоабляции могут подлежать пациенты с высоким

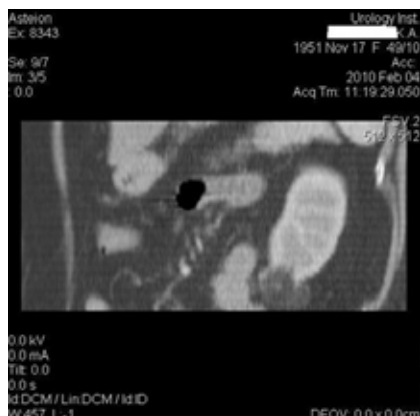


Рисунок 2. Клинический случай.
 Диагноз: «Ангиомиолипома нижнего сегмента левой почки»



Рисунок 3. Выполнение лапароскопической криоабляции опухоли левой почки



Рисунок 4. Контрольное КТ-исследование на 6-е сутки после выполнения лапароскопической криоабляции

риском хирургического вмешательства, либо пациенты, которые временно воздерживаются от открытого оперативного вмешательства. Криоабляция может рассматриваться в качестве паллиативного, циторедуктивного лечения при метастатических опухолях почек.

Противопоказанием являются опухоли ворот почки или центральной зоны (близкое расположение сосудов), контактирующие с лоханкой

или в/3 мочеточника, наличие метастазов, кроме случаев, когда криоабляция проводится с паллиативной целью, пациенты, получающие антикоагулянтную терапию, которую нельзя отменить (Kunkle D.A., 2008).

Если сопоставить открытую резекцию почки, парциальную нефрэктомия и остальные методы, то при достаточно большом количестве пациентов, участвующих в исследовании, несколько авторов показали относительно небольшое количество местных рецидивов, даже по сравнению с радиочастотной абляцией (РЧА) – 4,6% и 11,8% соответственно (Kunkle D.A., 2008, Stephen Jones, 2010). Необходимость повторных процедур при криоабляции составляет 1,3%, при РЧА – 8,5%, что говорит об абсолютном преимуществе криоабляции в отношении местных рецидивов и необходимости повторных лечебных процедур. Получены данные об общей выживаемости – от 88 до 98% (таблица 2). Процент безрецидивной выживаемости составляет 90,6%, при среднем наблюдении 19,5 месяцев (Stephen Jones, 2010). Процент канцерспецифической выживаемости составляет 95% при среднем периоде наблюдения 20 месяцев.

Самое главное преимущество криоабляции по сравнению с другими малоинвазивными методами – это наибольшая сохранность функции почки. Процент снижения почечной функции при криоабляции опухоли почки составляет 6%, при радиочастотной абляции – 13% и открытой резекции – 26% (AUA Guidelines, 2009).

Криоабляция характеризуется невысоким количеством осложнений. Осложнения, требующие конверсии, составляют не более 3,5% случаев. Другие серьезные осложнения, но не требующие конверсии, встречаются не более чем в 2% пациентов. Осложнения в виде болей в месте оперативного вмеша-

тельства, инфекций мочевыводящих путей, инфицирования раны, наблюдаются чаще, но они не имеют существенного значения (AUA Guidelines, 2009).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 59 лет с диагнозом «Ангиомиолипома нижнего сегмента левой почки» (рисунок 2). В 2002 г. была выявлена ангиомиолипома размерами 2 см, однако в течение 2010 г. был отмечен быстрый рост до 4 см. Мы выполнили лапароскопическую криоабляцию данной опухоли (рисунок 3). После окончания процедуры у пациентки отмечалось кровотечение из места вколов игл, купированное местным применением гемостатической губки «Тахокомб». Послеоперационный период протекал без особенностей. Дренаж удален на 3-и сутки. На 6-е сутки пациентка выписана. Перед выпиской сделано контрольное КТ-исследование – в области ранее расположенной ангиомиолипому определяется участок с наличием «вакуум»-дефекта размером 3,1 × 1,8 см, с наличием тонкостенных перегородок (рисунок 4). Наружные стенки образования утолщены на отдельных участках до 0,7 см. Экскреторная функция почки сохранена. ЧЛС и мочеточник не расширены.

Спустя год после операции в области ранее расположенной ангиомиолипому визуализируется рубцовая ткань.

ВЫВОДЫ

Криоабляция – это малоинвазивная процедура, имеющая достаточно высокую эффективность и низкий риск осложнений. Ее можно проводить повторно, она является методом выбора для больных с тяжелой сопутствующей патологией и оказывает, по сравнению с другими малоинвазивными методами, минимальное влияние на функцию почки. ■

Ключевые слова: криоабляция, рак почки.

Keywords: cryoablation, kidney cancer.

Радиочастотная интерстициальная термоабляция (РЧА) рака почки

А.Ю. Павлов, А.А. Клименко, Б.К. Момджан, С.А. Иванов

РНЦРР Минздравсоцразвития РФ, Москва

В мире рак почки (РП) составляет 2-3% в структуре всех злокачественных новообразований. Ежегодный прирост этого заболевания составляет до 6%. В странах Европейского союза в 2006 г. было выявлено больше 63 тыс. новых случаев рака почки, умерло 26 тыс. пациентов.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России РП составляет 3,6%. Абсолютное число впервые в жизни диагностированного РП в России с 1998 по 2008 гг. выросло с 7 до 9 тыс. случаев. Прирост больных РП на 100 тыс. населения также с 1998 по 2008 гг. составил: среднегодовой – 3,5%, общий прирост – 41%. Сейчас РП занимает первое место среди всех злокачественных заболеваний (И. Чиссов, 2008).

МЕСТО МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ ПОЧЕК

«Золотым стандартом» лечения рака почки является нефрэктомия или парциальная нефрэктомия. В ведущих клиниках в последнее время применяются, в основном, лапароскопические методы лечения. Однако, в силу более активно выявления РП в последние годы, увеличилось количество пациентов с опухолями малых размеров. Это подвигло урологов искать и применять малоинвазивные методы лечения, альтернативные общепри-

нятым. Эффективность и безопасность некоторых методов (HIFU-терапия, криоабляция, термоабляция) были подтверждены Европейской ассоциацией урологов.

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ РЧА ОПУХОЛЕЙ ПОЧКИ

Абляция – это методика прямого направленного разрушения тканей, которая достигается путем термического либо химического/электрохимического воздействия. К термической абляции относятся: лазерная, микроволновая, радиочастотная, ультразвуковая и криодеструкция. Химическая (электрохимическая) абляция ассоциирована с инъекциями этанола, уксусной кислоты, электрохимическим лизисом.

Преимуществами абляции является малая инвазивность, сравнительно недорогое оборудование, хороший объективный терапевтический эффект, малый койко-день и практически отсутствие противопоказаний.

Показаниями к проведению данной методики являются небольшой размер опухоли до 5 см, рак единственной почки при невозможности ее резекции, билатеральный рак и сопутствующая патология, которая является противопоказанием к проведению радикального лечения.

Опухоли почек могут располагаться по отношению к органу экзофитно, центрально и иметь смешанное расположение. Лучшие результаты РЧА получены при экзофитном

Radiofrequency interstitial thermoablation (RFA) of kidney cancer

A. Pavlov, A. Klimenko, B. Momdzhian, S. Ivanov

расположении опухоли, когда более 25% диаметра опухоли находится в паранефральной клетчатке. Радиочастотная абляция выполняется чрескожным, лапароскопическим и лапаротомным доступами. Методика представляет собой введение атравматического электрода в опухоль и воздействие на последнюю током частотой 450-500 КГц. В результате опухолевая ткань разогревается до температуры 90°C, при которой происходят необратимые изменения в клетках, и ткань некротизируется.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЧА

Безрецидивная выживаемость пациентов после абляции зависит от размеров опухоли. Чем меньше размеры опухоли, тем выше безрецидивная выживаемость.

Частота осложнений при чрескожной радиочастотной абляции почек, по литературным данным, составляет до 10%. Основными осложнениями являются: повреждение верхних мочевых путей с образованием урином, проксимальные стриктуры мочеточников; паранефральная или субкапсулярная гематома и травмы органов брюшной полости (Gervais D.A., 2005, Farrell M.A., 2005, Matsumoto E.D., 2005).

ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ РЧА В РНЦРР МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ

В РНЦРР Минздравсоцразвития РФ в 2010 г. был создан внутренний протокол по лечению рака почки. При наличии противопоказаний к проведению хирургического лечения в объеме резекции почки или нефрэктомии, рекомендовано проведение минимально-инвазивного альтернативного лечения – радиочастотной абляции опухоли почки.

В нашем центре с 2006 г. по настоящее время пролечено 22 больных раком почки, из них: 12 женщин и 10 мужчин. Средний возраст составил 62 года. Размеры опухолевых узлов колебались от 1 до 6 см, средний размер опухолей составил 3,2 см. Рак левой почки имел место у 15 больных, рак правой – у 7. У всех больных была стадия T1. Процедура проводилась под УЗИ-контролем на аппарате «Метатом-2». Монополярным электродом. Было проведено 6 процедур, биполярным – 16. Среднее время процедуры составляло 20 минут. Экзофитных опухолей было 19, центральной или смешанной локализации – 4. Разрушение опухоли в результате РЧА по оценкам КТ и УЗИ имело место в 100% случаев. В последующем пациенты наблюдались амбулаторно, каждые три месяца приходили на приемы, на которых им проводились контрольные исследования: УЗИ органов брюшной полости каждые три месяца с лабораторными исследованиями, КТ-диагностика выполнялась 1 раз в 6 месяцев (рисунок 1). По данным компьютерной томографии уменьшение размеров опухоли на 30% было отмечено у 55% больных и стабилизация размеров опухоли у 45% больных. При проведении нефросцинтиграфии объем функционирующей паренхимы почек у всех пациентов после проведения абляции уменьшался, а индекс интегрального захвата остался прежним у 16 больных и значительно уменьшился только у

4 больных, и, в среднем, составлял 78-89 единиц при норме от 92 до 140 единиц (рисунок 2). В нашем центре были зафиксированы осложнения в виде ожога первой степени у 15 пациентов в месте введения датчиков, подкапсулярная гематома была у 3 больных, однако, серьезных осложнений, потребовавших дополнительного лечения, не было. Время наблюдения за этими пациентами составляет не больше года, поэтому безрецидивная выживаемость пока у всех 100%, отдаленных результатов пока также нет.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент 1947 года рождения (рисунок 3).

Диагноз: Первично-множественный синхронный рак: 1. Рак правой почки T1NoMo, 2. Рак левой почки T1NoMo.

Опухоль правой почки занимала практически 2/3 всего органа, а в левой почке было два очага: один – 3 см, другой – 2 см. Первый очаг располагался в верхнем сегменте, второй в среднем сегменте левой почки.

Пациенту было проведено комплексное лечение: нефрэктомия справа – июнь 2010 г., РЧА – июль 2010 г. опухоли верхнего сегмента левой почки, РЧА – сентябрь 2010г опухоли среднего сегмента левой почки. В настоящее время данных за рецидив и продолженный рост не выявлено.

ВЫВОДЫ

Данное наблюдение убедительно показывает, что эффективность метода радиочастотной абляции при лечении опухолей почек может быть достоверно высокой (Gervais D.A., 2005, Mahnken A.H., 2005). На частоту некрозов опухолей почек при радиочастотной абляции влияет локализация и размеры опухолевых узлов, способ навигации, количество аппликаций и личный опыт хирурга. ■

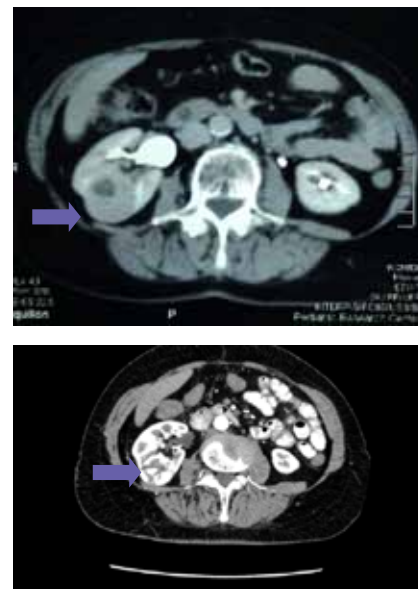


Рисунок 1. Результаты РЧА опухолей почек

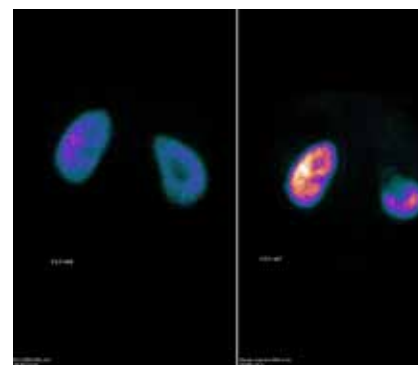


Рисунок 2. Результаты статической скинтиграфии (данные РНЦРР)

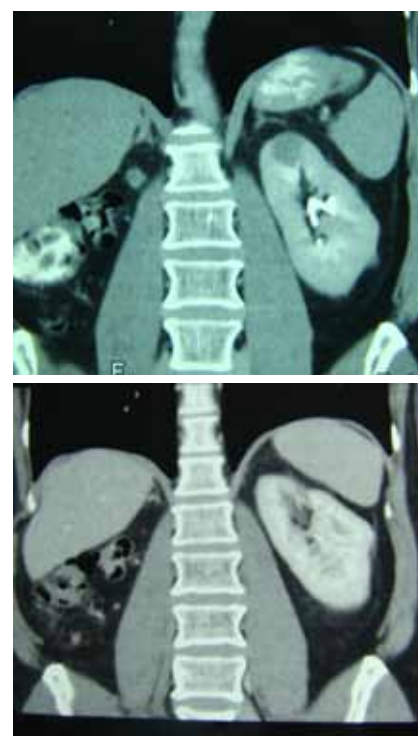


Рисунок 3. Клинический пример

Ключевые слова: рак почки, радиочастотная термоабляция.

Keywords: kidney cancer, RFA.

Вторая линия таргетной терапии больных с метастатическим раком почки

И.Г. Русаков

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва

Заболеваемость раком почки ежегодно увеличивается на 2,5-3%. Средний возраст выявления рака почки в США составляет 66 лет, в России – 61 год. В настоящее время есть различные формы рака почки, в частности, светлоклеточная форма, которая очень тесно связана с так называемым генным белком Ван Хиппель-Линдау. Другие формы рака почки ассоциируются с рядом других молекулярных белков, которые имеют менее важное значение по сравнению с белком Ван Хиппель-Линдау.

При локализованных формах рака почки, как правило, удается выполнить радикальное вмешательство. Однако уже при местно-распространенном процессе, когда рост опухоли продолжается за пределы органа, из 100% больных 35-40% будут нуждаться в проведении курсов химиотерапии. Кроме того, в России отсутствует статистика стадийного распределения рака почки: нет достоверных данных о количестве больных первой, второй, четвертой стадий. В среднем, таких больных около 30-35%. Та-

ким образом, в России около 10 тыс. людей в год нуждаются в дополнительной терапии помимо хирургического лечения.

ПАЛЛИАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЧКИ

Существующие в настоящее время паллиативные методы лечения рака почки, в основном, не отвечают поставленным перед ними задачам. Так, дистанционная лучевая терапия не является эффективной, так как рак почки относится к радиерезистентным заболеваниям. Применение антиэстрогенов приводит к малой эффективности и большому количеству побочных эффектов: изменения в гормональном фоне, развитие метаболических расстройств и т.д. Среди препаратов неспецифической иммунотерапии определенным эффектом в лечении обладают интерфероны и интерлейкины. Специфическая иммунотерапия аутологичной вакциной Онкофаг показана только при опухолях промежуточного прогноза. Однако данная вакцина применялась более шести лет назад и в настоящее время разработки по этой теме

Second-line target therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma

I.G. Rusakov

приостановлены. Следует отметить, что эффективное применение иммунотерапии возможно, как правило, только у пациентов с метастатическим поражением легких (количество метастазов не имеет большого значения), причем размер метастазов не должен превышать двух сантиметров. В противном случае иммунотерапия не дает своего эффекта. Но процент подобных больных, в целом, не более 10-12. Поэтому частота объективного ответа не превышает 15%.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПОЧКИ

Что же сегодня можно предложить пациентам? Речь идет, конечно, о таргетной терапии.

В 1977 г. Бишоп и Вермут показали, что опухолевая клетка не является для организма абсолютно чужеродной. Для того, чтобы стать опухолевой, клетка должна получить на мембрану метаген-

ный сигнал, который через ряд рецепторов и белков, являющихся переносчиками сигнала, достигает клеточного ядра, начинается транскрипция, создание аминокислот, в результате которых в дальнейшем происходит деление этой клетки. Эта «схема» в корне изменила представление об онкологии вообще и о раке почки в частности.

Для существования опухолевой клетки необходимы определенные белки, причем в гораздо больших количествах, чем для здоровой клетки. Одним из таких агентов является тирозин-киназа – это целый класс белков, без которых не осуществляется определенный ряд процессов в опухолевой массе. В частности, не происходит процесс ангиогенеза, без которого опухоль не может развиваться. Для этого необходимы определенные белки, так называемые, факторы эндотелиального роста сосудов. Этим факторов не так много, но все они регулируются именно тирозин-киназами.

Что же касается непосредственно белкового комплекса Ван Хиппель–Линдау, его основная функция в организме – это регуляция фактора, индуцирующего гипоксию. Этот фактор включается в организме, когда необходимо дополнительное снабжение последнего кислородом. Но если белковый комплекс разрушается, то фактор индуцируемой гипоксии становится неуправляемым, и начинает, в первую очередь, активизировать факторы, влияющие на ангиогенез, усиливая действие тромбоцитарного фактора роста (стимуляция паракринного роста опухоли), и трансформи-

рующего фактора роста (стимуляция пролиферации опухоли). Таким образом, происходит усиленный рост клетки, уже имеющейся в организме человека. Встает вопрос о возможности прерывания такой порочной цепочки. Эту функцию могут выполнить препараты, являющиеся ингибиторами тирозин-киназы.

Например, препарат Сутент, действующий через тирозин-киназы на все сосудистые факторы роста – на тромбоцитарный фактор, на белок цикит, необходимый для роста опухоли. В результате происходит ингибирование процессов ангиогенеза в опухоли и ее постепенная гибель. При сравнении безрецидивной выживаемости больных после лечения данным препаратом и без лечения им отмечается увеличение последней более чем в 2 раза (с 5 до 11 месяцев). Причем эти данные получены у пациентов с очень высоким риском, с множественными метастазами, в том числе и в кости. Таким образом, первая линия таргетной терапии рака почки представлена препаратами, являющимися ингибиторами тирозин-киназы.

Если препараты первой линии неэффективны, необходимо переходить на следующую линию, чтобы получить еще один дополнительный эффект. На сегодняшний день имеются шесть таргетных препаратов для терапии рака почки. К препаратам первой линии, кроме Сутента, относятся Нексавар и Авастин. Каждый из них имеет свой профиль токсичности и побочные эффекты. Так, Авастин может вызывать желудочно-кишечные кровоте-

чения вследствие его сильного влияния на сосудистый эндотелиальный фактор роста опухоли и, поэтому, его нельзя применять при язвенной болезни. В то же время, Сутент противопоказан пациентам с выраженной сердечной недостаточностью с изменением фракции выброса, и таким больным можно дать Авастин в первой линии. Таким образом, можно избежать многих нежелательных реакций.

Еще одним препаратом второй линии является Эверолимус или Афинитор (незапатентованное название Эверолимуса). Этот препарат разработан на основе специфического белка, имеющегося в организме человека. Эверолимус влияет на метаболизм опухолевой клетки: на синтез белка в ней, на ее рост и пролиферацию, а также на ангиогенез. Таким образом, механизм действия данного препарата еще шире, чем у ингибиторов тирозин-киназы. Следует отметить, что предварительные результаты исследования Эверолимуса как препарата второй линии таргетной терапии при раке почки весьма обнадеживающие. Отмечено увеличение средней продолжительности жизни пациентов при его приеме приблизительно в 3 раза по сравнению со стандартной терапией.

ВЫВОД

Таким образом, в настоящее время таргетная терапия – это метод выбора лечения пациентов с метастатическим раком почки, дающий возможность увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество у данной категории больных. ■

Ключевые слова: рак почки, таргетная терапия, белок Ван Хиппель–Линдау.

Keywords: kidney cancer, target therapy.

Инструкция для авторов журнала «Экспериментальная и клиническая урология»

Журнал публикует статьи по вопросам экспериментальной и клинической урологии, смежным и пограничным медицинским дисциплинам (андрология, онкоурология, урогинекология, детская урология, туберкулез мочеполовых органов и др.).

В журнале публикуются оригинальные и дискуссионные статьи, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, методические рекомендации, новые медицинские технологии, другие методические материалы.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в 2-х экземплярах, напечатанных стандартным шрифтом *Times Roman* 12 через 1,5 интервала на одной стороне листа А4 с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Рукопись статьи должна иметь:

- титульный лист;
- резюме на русском языке (объемом 1800 знаков, включая пробелы);
- ключевые слова;
- введение;
- материал и методы;
- результаты;
- обсуждение;
- заключение/выводы;
- таблицы;
- подписи к рисункам;
- иллюстрации;
- библиографию (не более 20 наименований для оригинальной статьи и 50 – для литобзора).

Страницы должны быть пронумерованы.

Все материалы представляются также на электронном носителе в редакторе Microsoft Word (не ниже 93-97 версии) на адрес: 105425, Москва, 3-я Парковая ул., 51, Организационно-методический отдел, или направляться по электронному адресу: esuro@yandex.ru.

К рукописи должно прилагаться официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись руководителя, заверенная печатью учреждения. На последней странице – подписи всех авторов. Все представленные статьи рецензируются и обсуждаются на редакционной коллегии.

Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, инициалы, место работы всех авторов;
- полное наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, номера телефона и e-mail автора, ответственного за контакты с редакцией.

Резюме печатается на отдельной странице, должно содержать не менее 1800 знаков, включая пробелы. Там же должны помещаться «ключевые слова».

Текст. Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, объем клинических наблюдений – 3-4-х страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

Введение. В нем формулируется цель и задачи исследования, кратко сообщается о состоянии вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся характеристики материалов и методов исследования.

Результаты. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Рисунки и фотографии рекомендуются представлять в цветном изображении, фотографии – в формате jpg с разрешением 600 dpi. Материал должен быть подвергнут статистической обработке.

Подписи к иллюстрациям печатаются на той же странице через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из названия и объяснений. В подписях к микрофотографиям необходимо указать степень увеличения. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через 1,5 интервала и должна иметь название и порядковый номер, соответствующий упоминанию в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты исследования и по возможности сопоставлять их с данными других авторов.

Заключение. Должно отражать основное содержание и выводы работы.

Библиографические ссылки в статье обозначаются номерами в порядке цитирования в квадратных скобках. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 и печатается на отдельном листе через 1,5 интервала. Порядок составления списка следующий:

- для книг – фамилия и инициалы автора (авторов), полное название, место и год издания, издательство, общее количество страниц;
- для глав в книгах и статей в сборниках – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название статьи, «В кн.: « или «In:», полное название книги, фамилию и инициалы редактора (редакторов), место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц;
- для журнальных статей – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название статьи, название журнала, том издания, номер, номера первой и последней страниц. Если число авторов больше трех, вначале пишется название статьи, затем все авторы и далее название журнала, том издания, номер, номера первой и последней страниц;
- для диссертаций – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.

Редакция оставляет за собой право представлять комментарии к публикуемым материалам.

Если статья не принимается к печати, то рукопись не возвращается и автору отсылается аргументированный отказ.



«Только тогда, когда автор сам охвачен своей идеей полностью и становится ее фанатиком, его яркая, определенная вера и убежденность творят создания действительно великие, будь то в искусстве или науке. Эта собственная глубокая вера отличает истинных оригинальных творцов от копировальщиков и подражателей уже отживших образцов и устарелых идей».

Юдин С.С. (1891-1954 гг.)



Москва 2011
www.euro.ru

