

Проблемы здравоохранения

УДК 616-006.85-053

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОБЛАСТОМ У ДЕТЕЙ

Н.М. Ростовцев, В.Г. Поляков, М.П. Нехорошкова

Челябинская областная детская клиническая больница, г. Челябинск

Для достижения лучших результатов в хирургическом лечении нефробластомы (опухоль Вильмса) у детей необходимо проведение химиоэмболизации почечной артерии и фотодинамической терапии брюшины и ложа удаленной опухоли. Доказана эффективность химиоэмболизации почечной артерии в исследовании 82 пациентов. Успешная фотодинамическая терапия проведена 7 пациентам.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, химиоэмболизация.

Актуальность проблемы. Злокачественные новообразования у детей относятся к категории социально значимой патологии в связи с высоким уровнем инвалидизации и смертности. В последние годы в России, как и во всем мире, отмечается отчетливая тенденция увеличения заболеваемости и смертности от этой патологии [2].

Современная концепция лечения онкологического больного основана на комплексном подходе, включающем хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию. При этом в основе радикального лечения лежит чаще всего полное удаление злокачественной опухоли оперативным путем.

Морфогенез любой злокачественной опухоли предполагает диссеминацию и метастазирование как в ходе ее естественного роста, так и под влиянием травмы пораженного органа. Поэтому выполнение прижизненной биопсии и нефрэктомии может способствовать появлению имплантационных метастатических очагов. В этой связи чрезвычайно важным становится применение абластического метода в хирургическом лечении опухолей, в том числе и нефробластомы. Метод интраоперационной химиоэмболизации почечной артерии в сочетании с предоперационной химиотерапией, которая способствует уменьшению размеров опухоли, улучшает возможности радикального оперативного лечения, предупреждает раннее метастазирование и существенно повышает эффективность лечебного комплекса.

Важными этапами в профилактике распространения опухолевых эмболов из удаляемой почки, пораженной опухолью Вильмса, является перевязка проксимально расположенных сосудов, ревизия почечной вены и нижней полой вены [1].

Более безопасным методом профилактики распространения опухолевых эмболов является химиоэмболизация сосудов. В качестве химиче-

ского агента наиболее хорошо себя зарекомендовал сульфакрилат как по своей эффективности, так и по отсутствию осложнений при его применении. Этот метод применяется в лечении самых различных состояний (почечно-клеточный рак и др.).

Также известно, что во многих случаях после резекции солидных образований остаются микроскопические очаги рака, которые могут привести к развитию рецидива или даже метастазов. В зависимости от формы рака и его локализации часто для снижения риска местного рецидива в послеоперационном периоде применяется лучевая терапия. Доза облучения ограничена толерантностью здоровых тканей.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – адьювантная местная терапия после хирургического удаления опухоли, и, в большинстве случаев, возможен лишь один курс терапии. Теоретически идеально применять ФДТ в ходе хирургического вмешательства, поскольку максимальная открытость позволяет эффективно доставить свет к тканям с высоким риском рецидива, а также адекватно оценить дозу светового облучения [1, 3, 4].

Также крупные образования (нефробластомы) можно удалить хирургически, но удаление микроскопических очагов маловероятно. Местные рецидивы или скорее персистенция – наиболее частая причина неудач при хирургических вмешательствах. ФДТ – исключительно локорегиональная терапия, нацеленная на местные проявления заболевания. ФДТ избирательно разрушает раковые клетки и не повреждает нормальные здоровые ткани.

ФДТ – двухкомпонентный метод лечения. Одним из компонентов является фотосенсибилизатор, накапливающийся в опухоли и задерживающийся в ней дольше, чем в нормальных тканях. Другим – световое, обычно лазерное, воздействие. При локальном облучении светом определенной

длины волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, в опухоли начинается фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и свободных кислородных радикалов, оказывающих токсическое действие на опухолевые клетки. Опухоль резорбируется и постепенно замещается соединительной тканью.

Материалы и методы. Объектом исследования в эффективности интраоперационной эмболизации почечной артерии явились 82 пациента, получавших лечение по поводу нефробластомы в 1979–2009 гг.

Все больные были разделены на 3 группы. Формирование групп проводилось с учетом характера проводимой терапии. Основная группа включала 22 больных, лечившихся в отделении с 1992 по 2009 гг. У этих пациентов была выполнена нефрэктомия с эмболизацией почечной артерии после проведения химиотерапевтического лечения по протоколам SIOP. Первую группу сравнения составили 11 больных, у которых химиотерапия проводилась по протоколу SIOP без химиоэмболизации. Вторую группу составили 49 пациентов, находившихся в отделении до 1991 года, у которых лечение осуществлялось в соответствии с принципами детской онкологии того времени, т. е. химиотерапия проводилась не по протоколу, либо была усеченной, или не проводилась совсем.

Проведенный объем исследования был продиктован необходимостью определения показаний для оперативного лечения. Клиническими проявлениями интраваскулярного распространения опухоли были: гематурия, альбуминурия, гепатоспленомегалия, асцит, варикоцеле, панцитопения и нарушение функции печени. Наличие кардиальных опухолевых тромбов проявлялось сердечным шумом, сердечной недостаточностью. Для решения вопроса о протяженности поражения сосудов опухолевыми эмболами проводили каваграфию.

Нефрэктомия осуществляли классическим методом. После лапаротомии проводили осмотр брюшной полости для выявления перитонеальных имплантантов, лимфо- и гематогенных метастазов. В первую очередь проводили ревизию здоровой почки. При осмотре опухоли обращали внимание на субкапсулярные кровоизлияния, кистозную дегенерацию или плотное сращение с окружающими тканями, чтобы предотвратить разрыв опухоли и диффузное распространение по брюшине при ее выделении. Осматривая сосуды висцеральной брюшины, проходящие над поверхностью опухоли, и полую вену, обращали внимание на венозную застой, наличие которого расценивалось как признак интраваскулярного распространения опухоли. Обязательно проводили биопсию лимфоузлов брыжейки тонкого кишечника и парааортальных лимфоузлов. Нефрэктомия при поражении левой почки начинали с разреза брюшины у основания брыжейки тонкой кишки и нижнего

края поджелудочной железы, обеспечивая доступ в забрюшинное пространство. Выделяли основание почечной вены в месте впадения в нижнюю полую вену, при этом выделялась только передняя стенка данного сосуда. Далее выделялась передняя стенка почечной артерии в области отхождения от брюшной аорты. Переднюю поверхность аорты и нижней полой вены освобождали от прилежащей лимфоидной и соединительной ткани.

Для предотвращения диссеминации опухолевых клеток в момент операции проводили химическую эмболизацию почечной артерии по разработанной нами методике (рационализаторские предложения № 190 от 12.04.2002 г., № 222 от 20.10.2004 г. и № 227 от 19.01.2005 г.), используя в качестве эмболизирующего средства новый препарат – сульфакрилат (сертификат соответствия данного препарата представлен в приложении № 4). Данный клей состоит из этил-альфа-цианакрилата (связующий клеящий компонент), бутакрилата (пластифицирующий компонент) и сульфоланметакрилата (противовоспалительный и антимикробный компонент). При контакте с живой тканью и водными растворами солей, спиртами и аминами сульфакрилат образует пленку, надежно удерживающую склеиваемые поверхности и обладающую бактерицидными и противовоспалительными свойствами. Время отверждения клея зависит от свойств и характера склеиваемых тканей и составляет 10–120 секунд. В зависимости от величины склеиваемых поверхностей клей может применяться как самостоятельно, так и в сочетании со швом или аутоотрансплантатом.

Для проведения химиоэмболизации сосудистую ножку предварительно фиксировали кольцом Л.П. Вербовецкого, благодаря чему прекращался кровоток в сосудах (рис. 1).



Рис. 1. Фиксация почечных сосудов пораженной почки кольцом Л.П. Вербовецкого

После этого в почечную артерию вводили шприцем 0,4–0,5 мл раствора сульфакрилата до начала всех манипуляций с органом (рис. 2).



Рис. 2. Введение сульфакрилата в почечную артерию

Химический тромб формировался через 20–30 секунд после введения препарата и полностью прекращал кровоток.

После эмболизации почечной артерии в пределах кольца проводили вскрытие просвета почечной вены с целью выявления пристеночных интраваскулярных опухолевых эмболов. В случае обнаружения последних, осуществлялась дополнительная ревизия подлежащей к почечной вене нижней полой вены (рис. 3). Опухолевый эмбол из нижней полой вены удалялся катетером Фогарти или прямой эмболэктомией. После ревизии стенка полой вены ушивалась сосудистым швом, а на проксимальный отдел сосудистой ножки накладывались шелковые швы. Опухолевые эмболы из дистальных отделов почечной вены также удалялись с помощью катетера Фогарти.

После мобилизации толстой кишки освобождалась пораженная почка. Выделялся мочеточник до мочевого пузыря и после обработки отсекался с прошиванием. Почка с опухолью удалялась (рис. 4).

Нефрэктомия при поражении опухолью правой почки начинали с мобилизации брюшины в области 12-перстной кишки. 12-перстная кишка



Рис. 3. Ревизия просвета почечной вены

мобилизовалась по Кохеру и отводилась медиально. Тупо и остро выделялись передняя и правая стенки нижней полой вены, очень осторожно выделяли переднюю стенку правой почечной вены и рядом идущую одноименную артерию. Данный доступ позволял без труда провести химиоэмболизацию почечной артерии и сделать ревизию почечной вены, а также просвета нижней полой вены.

С 2007 года у 7 пациентов операции заканчивались ревизией ложа удаленной почки, биопсией паранефральной клетчатки и обработкой ложа и брюшины фотодинамической терапией после введения фотосенсибилизатора – препарата второго поколения «Радахлорина» (рис. 5).

Препарат вводился внутривенно за 3 часа до проведения фотодинамической терапии. «Радахлорин» способен разрушать биологические субстраты после возбуждения светом с длиной волны 654–670 нм, чему соответствует эффективная глубина проникновения света в ткани до 7 мм.

В качестве источника излучения использовался российский, специально разработанный для этих целей диодный лазер «МИЛОН 662 СП».

Эффективность ФДТ оценивалась по данным рентгенологического, ультразвукового и клинического методов исследований. У всех 7 пациентов рецидивов и появление метастазов не наблюдалось.

Результаты и заключение. В качестве основного критерия оценки эффективности проводимого лечения мы использовали безрецидивную выживаемость детей через один год и пять лет. Достоверность различия между группами определяли непараметрическим методом.

Сравнительный анализ эффективности лечения в изучаемых группах показал, что при использовании в комплексном лечении химиотерапии по протоколу SIOP в сочетании с интраоперационной эмболизацией процент выживших детей в течение первого года после операции был выше, чем у больных первой группы сравнения, у которых



Рис. 4. Удаленная опухоль с почкой

Проблемы здравоохранения

была выполнена нефрэктомия без эмболизации почечной артерии, однако из-за малого количества наблюдений эти различия не достоверны ($p = 0,27$). Количество пациентов, выживших в первый год во второй группе сравнения, в процентном отношении было ещё меньше, чем в основной группе. Однако это отличие также было не достоверным ($\chi^2 = 3,09$, $p = 0,07$). В то же время необходимо отметить, что дети первой и второй группы сравнения в течение года после применения хирургического лечения без эмболизации почечной артерии выжили приблизительно в одинаковом проценте случаев: 66,7 и 61,2 % соответственно.

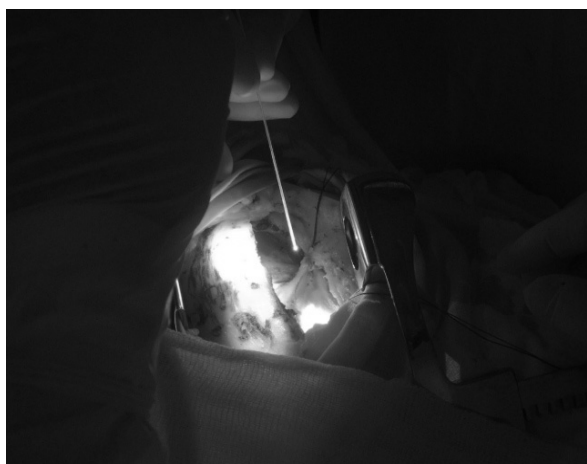


Рис. 5. Фотодинамическая терапия

Достоверно значимое различие в результатах лечения наблюдалось через пять лет. Процент выживаемости детей, у которых опухоль была удалена после эмболизации почечной артерии на фоне протокольной химиотерапии, через пять лет не изменился. Аналогичная картина отмечена и в первой группе сравнения, где у детей химиотерапия осуществлялась по протоколу SIOP, а нефрэктомия проводилась традиционным методом. В то же время доля выживших больных во второй группе сравнения уменьшилась до 42,8 %, так как

в течение пяти лет умерли 28 детей, что было достоверно ($\chi^2 = 8,73$, $p = 0,003$) хуже, чем в основной группе. Различия по выживаемости между первой и второй группами сравнения остались недостоверными ($\chi^2 = 0,45$, $p = 0,5$).

Таким образом, только применение интраоперационной эмболизации почечной артерии сульфакрилатом при нефрэктомии на фоне протокольной химиотерапии достоверно и существенно (в 2,1 раза) повысило 5-летнюю безрецидивную выживаемость детей с нефробластомой. Только двое детей из основной группы погибли от прогрессирования заболевания. При этом необходимо отметить, что у этих пациентов была IV стадия заболевания и метастазы поражали региональные лимфоузлы. Несмотря на то, что пораженные лимфоузлы были удалены, после прекращения химиотерапии развилось метастатическое поражение легких и печени. Данный факт еще раз подчеркивает необходимость не только комбинированного, но и своевременного лечения.

Фотодинамическая терапия с использованием лазерного диодного модуля с длиной волны 662 нм в сочетании с препаратами «Радахлорин, 0,35 %-ный раствор для внутривенного введения» дает полную резорбцию опухоли.

Литература

1. Ростовцев, Н.М. Интраоперационная эмболизация почечной артерии в комбинированном лечении детей с нефробластомой 3–4 стадии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.М. Ростовцев. – Томск, 2005. – 23 с.
2. Современное состояние рентгеноваскулярной хирургии в онкоурологии и перспективы ее развития / А.М. Гранов, М.И. Школьник, А.И. Горелов и др. // Новые технологии в радиационной медицине: тез. докл. науч. конф. – СПб., 1995. – С. 184–187.
3. Amyles, S. // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 18. – P. 2317–2318.
4. Stephenson, J. // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 18. – P. 2318–2319.

Поступила в редакцию 26 сентября 2011 г.