

Позитронная эмиссионная томография в онкоурологической практике

А.М. Гранов, М.И. Карелин, Д.В. Рыжкова, Н.А. Костеников, М.И. Школьник,
М.С. Тлостанова, А.А. Станжевский, Д.Г. Прохоров

Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт МЗ СО РФ, Санкт-Петербург

Clinical application of positron emission tomography in urologic oncology

A.M. Granov, M.I. Karelin, D.V. Ryjkova, N.A. Kostenikov, M.I. Shkolnik, M.S. Tlostanova, A.A. Stanzhevsky, D.G. Prokhorov

Central Research Institute of Roentgenology and Radiology, Saint-Petersburg

The positron emission tomography (PET) is a valuable in a clinical oncology as a highly sensitive method of diagnostics. However, PET possibilities in diagnostics of genitourinary tract tumors are less investigated. 61 patients with genitourinary lesions aged 18 to 78 years were examined. Diagnosis was verified by data of histological analysis in all cases. 18F-FDG PET («Ecat Exact 47» and «Ecat Exact HR +») was performed in whole body mode. Results of our studies show high diagnostic accuracy of 18F-FDG PET at abundance definition of neoplasms and coincident with literature data. Most perspective 18F-FDG PET application is a definition of tumors follow-up efficacy. However diagnostic possibilities show poor efficacy at a hypernephroid cancer determination due to low level of a glycolysis in kind tumors.

Неуклонное развитие ядерной медицины в последние годы обусловлено появлением нового поколения радиодиагностической техники и новых радиофармацевтических препаратов (РФП). В этой связи особое значение в онкологии приобретает метод лучевой диагностики — позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). В основе его лежат особенности метаболизма злокачественных клеток, что позволяет адекватно оценить происходящие в организме метаболические процессы в отличие от других способов визуализации — компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии. Радиофармацевтические препараты, используемые для ПЭТ-исследований в онкологии, предназначены для оценки различных путей метаболизма злокачественных клеток: 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) является маркером углеводного обмена, 11С-L-метионин и 11С-тирозин — отражают белковый обмен, 11С-тимидин — синтез нуклеиновых кислот, который пропорционален скорости пролиферации атипичных клеток. Злокачественные опухоли и метастазы при ПЭТ визуализируются на фоне здоровых тканей как «горячие» очаги. В доброкачественных новообразованиях, как и в неизмененных тканях, повышенного накопления вышеперечисленных РФП не наблюдается. Исключение составляют кора головного мозга и миокард, в которых в норме наблюдаются интенсивные обменные процессы.

Наиболее широко в онкологической практике применяется аналог нативной глюкозы — 18F-ФДГ. В основе захвата 18F-ФДГ опухолевой тканью лежит более интенсивный гликолиз в опухолевых клетках по сравнению с интактной тканью, обусловленный увеличением числа переносчиков глюкозы в клеточной мембране и активностью основных ферментов гликолитического каскада. Продолжительный период полураспада радионуклида 18F (109 мин) и длительная ретенция 18F-ФДГ в тканях позволяют проводить исследования всего тела («Whole body»). Ме-

тод исследования «Whole body» состоит в последовательном сканировании одинаковых по размеру анатомических зон с последующим соединением их в единое изображение всего тела. Эта методика дает возможность определять распространенность злокачественного процесса и имеет большое значение для корректного стадирования опухолей, выбора адекватного метода лечения. Проведение ПЭТ с 18F-ФДГ с этой целью возможно при любой локализации опухоли.

К настоящему времени накоплен большой опыт по применению ПЭТ с 18F-ФДГ для диагностики первичных опухолей различных локализаций, определения распространенности метастатического поражения и оценки эффективности проводимого лечения. Однако сведения об использовании ПЭТ с 18F-ФДГ в онкоурологической практике немногочисленны, а полученные результаты противоречивы [1—4].

Целью нашей работы является анализ результатов ПЭТ-исследований с 18F-ФДГ у онкоурологических больных, выполненных в нашем институте.

Материал и методы

Обследовано 65 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет с объемными образованиями мочевыделительной системы. Распределение больных в зависимости от диагноза представлено в таблице. Как видно из этой таблицы, ПЭТ выполняли пациентам со злокачественными опухолями и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, гипернефroidным раком почки, а также герминогенными опухолями и доброкачественными новообразованиями яичка. Во всех случаях диагноз был морфологически верифицирован.

ПЭТ выполнялась в режиме «Whole body» на томографах «Ecat Exact 47» и «Ecat Exact HR+» фирмы «Siemens» (Германия) с РФП 18F-ФДГ, которую вводили внутривенно струйно в дозе 200 МБк/м² (370-420 МБк на исследование) в зависимости от

площади поверхности тела пациента. С целью снижения уровня фоновой активности все исследования выполняли натощак (6-часовое голодание), с пероральной нагрузкой — 0,8—1,0 л воды в течение 1 ч после введения РФП. Сканирование проводили через 70—90 мин после введения РФП и начинали сразу после естественного опорожнения мочевого пузыря или после предварительной установки мочевыводящего катетера с мочеприемником. Время сканирования составляло от 40 до 60 мин в зависимости от размеров исследуемой зоны и роста пациента (10 мин на 1 зону). Некоторым пациентам с подозрением на рак предстательной железы для улучшения качества визуализации органов малого таза дополнительно выполняли отсроченное сканирование через 4 ч после введения РФП с предварительным пероральным введением мочегонного средства (40 мг фуросемида). Обработка информации включала стандартную реконструкцию с Zoom=1,5 и Hanning-фильтром

0,5. Оценку полученных изображений проводили по срезам толщиной 0,75 см в трех проекциях. Для полуколичественной интерпретации результатов определяли коэффициент дифференциального накопления (КДН) РФП опухоль/фон (неизменная ткань). Статистическую обработку проводили с помощью стандартного пакета программы Statistica for Windows 95/NT v.577. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm m$) с использованием стандартного квадратичного отклонения (σ). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении выборок и z-критерию Манна—Уитни при отсутствии нормального распределения выборки. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Рак предстательной железы. По данным литературы, применение ПЭТ с 18F-ФДГ для ранней диагностики первичного опухолевого узла у больных раком предстательной железы (РПЖ) малоэффективно, в большинстве случаев в аденокарциноме предстательной железы наблюдается пониженный уровень углеводного обмена, что влечет за собой низкий захват 18F-ФДГ клетками новообразований

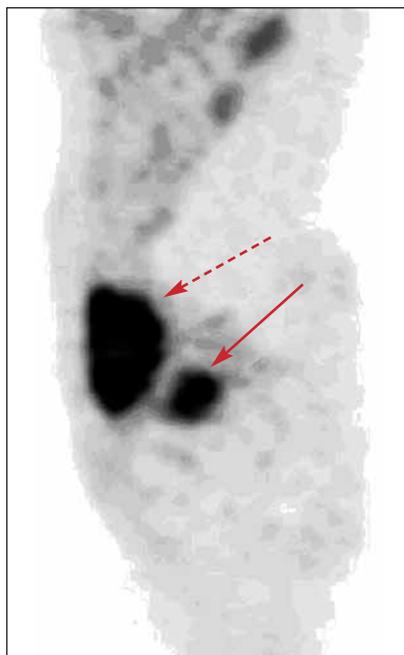


Рис. 1. ПЭТ с 18F-ФДГ (сагиттальный срез) у больного РПЖ Т3N0M0. В проекции предстательной железы выявляется однородный очаг гиперфиксации РФП неправильной формы размером 4,2 см (стрелка), КДН — 8,9. Физиологическое накопление РФП в мочевом пузыре (стрелка-пунктир)

в этом органе. Отмечено высокое накопление РФП в опухолях с высокой степенью градации по Глиссону, что дает возможность оценивать прогноз заболевания и подбирать адекватное лечение [5]. Еще одна из проблем визуализации новообразований в предстательной железе связана с экскрецией 18F-ФДГ почками и как следствие — высоким накоплением РФП в мочевом пузыре. Поэтому некоторые исследователи для улучшения визуализации первичного очага предлагают использовать катетеризацию мочевого пузыря во время исследования, а также прием мочегонных препаратов для быстрого выведения РФП [3]. Эта процедура усложняет исследование, но не устраняет основную проблему — низкий захват 18F-ФДГ в опухолях предстательной железы.

Ряд авторов отмечает высокую специфичность метода в диагностике регионарных и отдаленных метастазов РПЖ [6, 7]. Так, в исследовании Hellicapell R. и соавт. [6] 17 больным проводили предоперационную ПЭТ ма-

лого таза с последующей гистологической оценкой интраоперационного материала, при этом метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было выявлено у 4 из 6 пациентов. Ложноотрицательные результаты были обусловлены малым размером метастатического очага (< 5 мм). Ложноположительных результатов в исследовании не наблюдалось. В других работах, выполненных на многочисленных группах из 11—12 пациентов, чувствительность метода ПЭТ составляла не более 50%, а специфичность — до 90% [7].

В то же время сведения, касающиеся возможностей ПЭТ с 18F-ФДГ для диагностики отдаленных метастазов РПЖ, также противоречивы. Seltzer M. и соавт [8] исследовали 45 пациентов с повышенным титром простатспецифического антигена (ПСА). Всем больным проводили лечение первичного очага (оперативное, лучевое или криотерапия). Методом ПЭТ были выявлены отдаленные метастазы у 50% больных с уровнем ПСА > 4 нг/мл и только у 4% с низким уровнем ПСА. В более позднем исследовании Nunez R. и соавт. [9] сравнивали традиционные методы лучевой диагностики и ПЭТ для диагностики отдаленных метастазов у 12 пациентов с повышенным титром ПСА после проведенного лече-

ния. В исследовании Sung J. и соавт. [10] было обнаружено, что у пациентов, получающих специфическую гормональную терапию и имеющих низкий уровень ПСА, накопление 18F-ФДГ в опухолевых очагах отсутствует, что значительно снижает чувствительность метода. Авторы делают вывод, что ПЭТ с 18F-ФДГ имеет высокую диагностическую ценность лишь у пациентов с высоким уровнем ПСА в плазме крови, не получающих гормонотерапию. Чувствительность ПЭТ для определения органных метастазов составила 48%, костных — 34%. В то же время исследования Schirrmeyer H. и соавт. [11] показали, что ПЭТ в 2 раза чаще выявляет костные метастазы малого размера по сравнению со скинтиграфией скелета.

В нашей клинике обследовано 26 пациентов с объемными образованиями предстательной железы. В 9 наблюдениях при гистологическом исследовании был диагностирован РПЖ, а в 17 — доброкачественная гиперплазия. У 8 из 9 пациентов с РПЖ при ПЭТ определялись очаги гиперфиксации

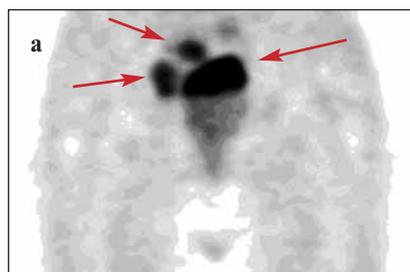


Рис. 2. Результаты ПЭТ с 18F-ФДГ (фронтальный срез) у больного РПЖ с метастатическим поражением костей (позвонки, подвздошные и седалищные кости). Повышенное накопление РФП в позвоночнике и костях таза КДН — 6,4—12,2

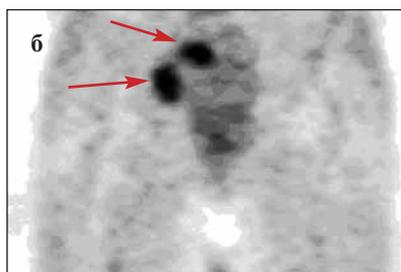


Рис. 3. Результаты раннего ПЭТ-сканирования, выполненного через 70—90 мин после введения 18F-ФДГ (а) и отсроченного ПЭТ-сканирования, выполненного через 4 ч после введения 18F-ФДГ (б) (фронтальные срезы), у больного РПЖ после простатэктомии с метастатическим поражением подвздошной группы лимфатических узлов. Повышенное накопление РФП в правых подвздошных лимфатических узлах, КДН — 6,2 — 7,3 (стрелка). Физиологическое накопление РФП в мочевом пузыре на раннем скане (стрелка-пунктир)

ции РФП (рис. 1), совпадающие по локализации с объемными образованиями, выявленными при проведении УЗИ. Анализ ПЭТ-данных показал, что среднее значение КДН опухоль/фон у пациентов с РПЖ составляло $9,66 \pm 2,78$. Один ложноотрицательный результат был обусловлен малыми размерами опухолевого очага (0,2 см), находящимися за пределами разрешающей способности метода.

При доброкачественных новообразованиях в области предстательной железы имело место фоновое накопление РФП с деформацией задней стенки мочевого пузыря за счет ее сдавления извне. В 1 наблюдении отмечен ложноположительный результат, связанный с репаративным процессом в предстательной железе после выполнения ее трансуретральной резекции по поводу доброкачественной гиперплазии.

Выполнение отсроченного сканирования после приема мочегонного препарата значительно улучшило качество визуализации опухолевых очагов вследствие устранения остаточной радиоактивной мочи из мочевого пузыря (рис. 2). У 4 из 8 больных РПЖ, помимо первичного очага, определялись регионарные и отдаленные метастазы, которые визуализировались при ПЭТ как зоны патологической гиперфиксации 18F-ФДГ (рис.3). У этих больных с отдаленными метастазами также визуализировались «горячие» очаги в губчатых костях и у 1 пациента — в легких. У 2 больных, обследованных после простатэктомии, выявлялись метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 1 — отдаленный метастаз в тело поясничного позвонка.

Таким образом, полученные результаты согласуются с данными литературы, что ПЭТ с 18F-ФДГ может применяться для определения первичного очага, но главным образом используется для диагностики регионарных и отдаленных метастазов.

Рак почки. Сведения литературы об информативности ПЭТ с 18F-ФДГ для диагностики рака почки немногочисленны и крайне противоречивы. Ряд авто-

ров [4, 12] отмечает высокую чувствительность и специфичность ПЭТ с 18F-ФДГ в выявлении первичного опухолевого очага и местного рецидива при гипернефроидном раке. Ramdave S. и соавт. [4] сопоставляли результаты ПЭТ с 18F-ФДГ и КТ при почечно-клеточном раке. Диагностическая точность ПЭТ с 18F-ФДГ и КТ была одинаковой и составляла 94%. В исследовании Vachor R. и соавт. [13] чувст-

вительность ПЭТ с 18F-ФДГ при этой патологии составила 77%. Ложноотрицательные результаты наблюдались в 6 случаях. Для выяснения причины ложноотрицательных результатов ПЭТ с 18F-ФДГ Wahl R. и соавт. [14] сопоставляли данные ПЭТ с морфологической и гистохимической структурой опухолей. Высокое накопление 18F-ФДГ наблюдалось лишь в низко дифференцированных опухолях с большой степенью экспрессии рецепторов GLUT-1, являющихся мембранными переносчиками глюкозы. К тому же из-за высокой концентрации 18F-ФДГ в моче визуализация первичного опухолевого очага, особенно малых размеров, была затруднена, а в ряде случаев невозможна. Поэтому большинство авторов [10] считают, что применение ПЭТ с 18F-ФДГ у больных раком почки мало информативно.

Но с другой стороны, необходимо отметить, что имеются данные о высокой диагностической точности ПЭТ с 18F-ФДГ для оценки распространенности рака почки [15–17]. В исследовании Safaei A. и соавт. [16] чувствительность метода для определения регионарных и отдаленных метастазов составила 87%, а специфичность — 100%. Кроме того, выявлено преимущество ПЭТ с 18F-ФДГ по сравнению с остеосцинтиграфией для диагностики костных метастазов [17].

В нашей клинике ПЭТ проведена 15 пациентам с различными стадиями почечно-клеточного рака (ПКР), из них 5 после нефрэктомии. У 5 (50%) из 10 пациентов с первичным опухолевым узлом визуализировались очаги гиперфиксации РФП в опухоли с высоким значением КДН — от 4 до 12 (рис. 4). У оставшихся 5 пациентов наблюдались ложноотрицательные результаты.

В 87,5% наблюдениях ПЭТ позволила выявить регионарные и отдаленные метастазы. Ложно-



Рис. 4. Результаты ПЭТ с 18F-ФДГ (фронтальный срез) у больной с гипернефроидным раком левой почки (стрелка), КДН — 7,4

отрицательный результат отмечен у пациента с одиночным метастазом ПКР в тело поджелудочной железы, верифицированного при гистологическом исследовании послеоперационного материала.

По нашим предварительным данным, диагностическая эффективность ПЭТ с 18F-ФДГ у больных раком почки недостаточна, так как только в 5 из 10 случаев был выявлен первичный опухолевый очаг, в то же время информативность метода для оценки распространенности метастатического процесса была высокой.

Рак яичка. По данным литературы [1, 18–20], наиболее эффективно ПЭТ с 18F-ФДГ применяется для выявления первичного опухолевого очага, оценки распространенности и эффективности лечения у больных ра-

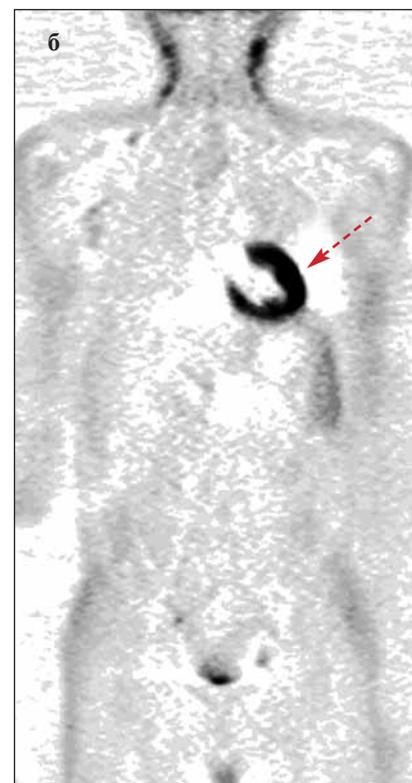
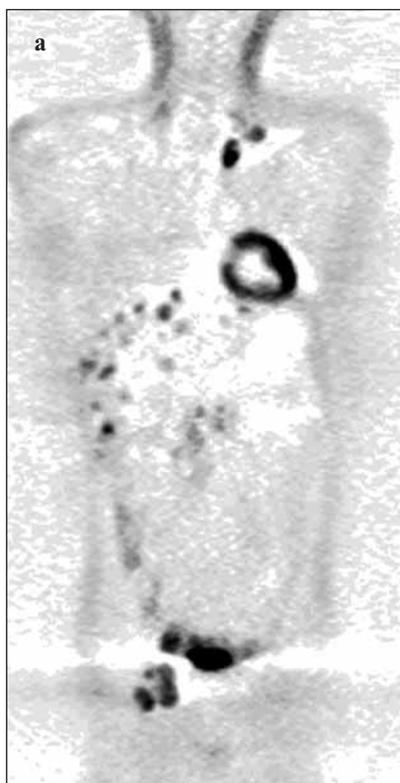


Рис. 5. Данные ПЭТ с 18F-ФДГ (фронтальные срезы). Множественные метастазы хорионэмбрионального рака яичка в печень, паховые, парааортальные и подключичные лимфатические узлы (КДН — 2,8–8,4) до лечения (а); после проведенного лечения метастазы в печени, левой подключичной, парааортальной и правой паховой областях не визуализируются. Физиологическое накопление РФП в миокарде левого желудочка (стрелка-пунктир; б)

Распределение обследованных пациентов в зависимости от диагноза

Нозологическая форма	Число больных абс.	%
РПЖ	9	13,8
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	17	26,1
Рак почки	15	23,6
Герминогенные опухоли яичка	20	30,7
Доброкачественные новообразования яичка	4	6,1
Всего	65	100

ком яичка. Более высокая информативность метода наблюдалась у пациентов с несеминомными опухолями яичка, тогда как для диагностики семинома и тератом чувствительность ПЭТ с 18F-ФДГ была значительно ниже [13]. ПЭТ с 18F-ФДГ успешно применяется для оценки распространенности метастатического поражения [1, 14, 18, 20]. Однако в исследовании Stemerius U. информативность ПЭТ с 18F-ФДГ и КТ в выявлении метастатического поражения лимфатических узлов оказалась одинаковой [1]. В многочисленных исследованиях было показано преимущество ПЭТ с 18F-ФДГ перед традиционными методами лучевой диагностики для оценки эффективности химиотерапевтического и лучевого лечения, потому что именно ПЭТ позволяет дифференцировать жизнеспособную опухолевую ткань от постлучевого фиброза или остаточной некротической ткани после химиотерапии [1, 21—24]. В исследовании Vadjorin D.F. и соавт. [19] более чем у 40% больных по данным КТ наблюдались ложноположительные результаты из-за сохраняющегося после лечения объемного образования, которое не содержит опухолевых элементов. Пациентам этой группы проводилось оперативное вмешательство для уточнения наличия резидуальной опухолевой ткани. Метод ПЭТ с 18F-ФДГ решает подобную задачу неинвазивным способом.

Нами выполнено ПЭТ-сканирование 24 пациентам (19—46 лет) с объемными образованиями яичка: у 11 (45,8%) был хорионэмбриональный рак яичка, у 9 (37,5%) — семинома и у 4 (16,7%) — воспалительные инфильтраты. У 2 пациентов из этой группы исследование было проведено уже после удаления первичного очага. Диагноз ставили на основании клинических данных, КТ или МРТ, а также гистологического исследования.

Исследования показали, что у всех 11 больных с хорионэмбриональным раком яичка и 7 больных с семиномой на ПЭТ-сканах выявлялись участки патологического накопления 18F-ФДГ (КДН опухоль/фон >2,5), соответствующие по расположению первичному опухолевому очагу. У 2 пациентов с се-

миномами и во всех наблюдениях с хроническими воспалительными заболеваниями яичка захват 18F-ФДГ соответствовал фоновому уровню (КДН $\leq 1,2$; $p < 0,05$). У 15 (62,5%) пациентов были обнаружены фокусы патологической гиперфиксации 18F-ФДГ (КДН опухоль/фон >2) в проекции увеличенных паховых, парааортальных лимфатических узлов и лимфатических узлов клетчатки малого таза, обнаруженных традиционными методами лучевой диагностики (КТ или МРТ). У 1 пациента, помимо поражения регионарных лимфатических узлов, определялись отдаленные метастазы в малом сальнике, легких и головном мозге.

Также нами изучены диагностические возможности ПЭТ с 18F-ФДГ в оценке эффективности полихимиотерапии (ПХТ) у пациентов со злокачественными опухолями яичка. С этой целью 18 больным с герминогенными опухолями яичка ПЭТ выполняли после оперативного удаления первичного опухолевого очага и 2—3 курсов полихимиотерапии. При повторной ПЭТ у 10 пациентов первичный очаг и метастазы не выявлялись (рис. 5). Фоновое накопление 18F-ФДГ в опухолевых узлах и метастазах при контрольной ПЭТ расценивали как отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток, что свидетельствовало об эффективности лечения.

Таким образом, ПЭТ с 18F-ФДГ оказалась высокочувствительным методом диагностики злокачественных несеминомных опухолей яичка, распространенности метастатического процесса, а также оценки эффективности лечения.

Выводы

Внедрение в клиническую практику новых методов лучевой диагностики во многом определяет успех раннего выявления злокачественных новообразований. ПЭТ с 18F-ФДГ позволяет не только определять первичные опухолевые очаги, но и оценивать распространенность метастатического поражения, проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными новообразованиями, в ранние сроки судить об эффективности лечения.

Ранее проведенные исследования [12, 25] показали, что ПЭТ с 18F-ФДГ не обладает высокой чувствительностью в диагностике злокачественных новообразований почек (77%) и предстательной железы (65%). Низкая плотность рецепторов-транспортеров глюкозы на мембранах клеток гипернефроидного рака обуславливает малый захват 18F-ФДГ, что в свою очередь ограничивает диагностические возможности метода [14]. По данным литературы, наиболее частой причиной получения ложноотрицательных результатов у больных РПЖ является пониженный уровень углеводного обмена в опухолевых клетках, что влечет за собой низкий уровень захвата 18F-ФДГ. Однако относительно высокое накопление РФП, которое наблюдается в опухолях с высокой степенью градиации по Глиссону, позволяет корректно оценивать прогноз заболевания и проводить адекватную терапию. Недовлетворительная визуализация новообразований предстательной железы также связана с экскрецией 18F-ФДГ почками и как следствие — с высоким накоплением РФП в мочеточниках, мочевом пузыре, мочеиспускательном канале. Сканирование с применением предварительного естественного опорожнения мочевого пузыря оказалось эффективным в плане определения опухолевых очагов, локализованных в области малого таза. Тем не менее исследования, проведенные без использования мочевыводящего катетера, также были информативными, особенно в оценке распространенности заболевания.

Нами была отмечена высокая информативность ПЭТ с 18F-ФДГ в диагностике первичного

очага при злокачественных несеминозных опухолях яичка, что полностью согласуется с данными зарубежной литературы [18, 20].

ПЭТ с 18F-ФДГ обладает высокой диагностической эффективностью в выявлении регионарных и отдаленных метастазов РПЖ, гипернефроидного рака и злокачественных опухолей яичка, что необходимо для правильного стадирования заболевания и оценки его прогноза.

Наиболее перспективным представляется применение метода ПЭТ в онкоурологии для оценки результатов лучевого, хирургического и химиотерапевтического лечения, особенно в сложных клинических ситуациях: высокий уровень опухолевых маркеров, трудности в дифференциальной диагностике между рубцовой тканью и продолженным ростом, постлучевым некрозом и рецидивом опухоли. Использование традиционных методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) основано на анатомической оценке объема опухоли, изменение которого происходит медленно, что вызывает трудности в определении чувствительности опухоли к лечению. ПЭТ с 18F-ФДГ уже через 2—3 нед после окончания лечения позволяет предсказать эффективность химиотерапии, т.е. задолго до того, как уменьшение объема новообразования будет выявлено другими методами. Это важно для раннего определения резистентности опухоли к проводимой терапии, исключения токсического воздействия химиопрепаратов и выбора другого метода лечения.

Литература

1. Cremerius U., Effert P.J., Adam G. et al. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumour // *J. Nucl. Med.* — 1998;39:815—822.
2. Hoh C.K., Seltzer M.A., Franklin F.J. et al. Positron emission tomography in urologic oncology // *J. Urol.* — 1998;159:347—356.
3. Liu I.J., Zafar M.B., Lai Y.H. et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer // *Urology.* — 2001;57:108—111.
4. Ramdave S., Thomas G.W., Berlangieri S.U. et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 2001;166:825—830.
5. Oyama N., Akino H., Suzuki Y. et al. The increased accumulation of 18[F]fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 1999;29:623—629.
6. Heicappell R., Muller-Mattheis V., Reinhardt M. et al. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[(18)F]-2-deoxy-D-glucose // *Eur. Urol.* — 1999;36:582—587.
7. Sanz G., Robles J.E., Gimenez M. et al. Positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer // *Br. J. Urol.* — 1999;84:1028—1031.
8. Seltzer M.A., Barbaric Z., Belldregun A. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography, and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer // *J. Urol.* — 1999;162:1322—1328.
9. Nunez R., Macapinlac H.A., Yeung H.W. et al. Combined 18F-FDG and 11C-methionine PET Scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer // *J. Nucl. Med.* — 2002;43:46—55.
10. Sung J., Espiritu J.I., Segall G.M. et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically advanced prostate cancer // *BJU International.* — 2003; 92:24—27.
11. Schirmeister H., Guhlmann A., Elsner K. et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET // *J. Nucl. Med.* — 1999;40:1623—1629.
12. Hoh C.K., Figlin R., Belldregun A. Evaluation of renal cell carcinoma with whole body FDG PET // *J. Nucl. Med.* — 1996;37:141P.
13. Bachor R., Kotzerke J., Gottfried H.W. Positron emission tomography in diagnosis of renal cell carcinoma [German].— *Urologe A.* — 1996;35:146—150.
14. Weber W.A., Avril N., Schwaiger M. Relevance of Positron Emission Tomography (PET) in Oncology // *J. Strahlenther Onkol.* — 1999; № 8, Vol. 175. — P.356—373
15. Kocher F., Grimm S., Hautmann R. et al. Preoperative lymph node staging in patients with kidney and urinary bladder neoplasm // *J. Nucl. Med.* — 1994;35(suppl):233P.
16. Safaei A., Figlin R., Hoh C.K. et al. The usefulness of F-18 deoxyglucose

whole-body positron emission tomography (PET) for re-staging of renal cell cancer // Clin. Nephrol. — 2002;57:56—62.

17. Seto E., Segall G.M., Terris M.K. Positron emission tomography detection of osseous metastases of renal cell carcinoma not identified on bone scan // Urology. — 2000;55:286.

18. Albers P., Bender H., Yilmaz H. et al. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors // Urology. — 1999;53:808—811.

19. Badjorin D.F., Herr H., Motzer R.J. et al. Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors

Semin oncol 19. — 1992: P. 148—158.

20. Cremerius U., Wildberger J.E., Borchers H. et al. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients // Urology. — 1999;54:900—904.

21. Ganjoo K.N., Chan R.J., Sharma M. et al. Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma // J. Clin. Oncol. — 1999;17:3457—3460.

22. Nuutinen J., Leskinen S., Elomaa I. Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET. // Eur. J. Cancer. — 1997;33:1234—1241.

23. Puc H.S., Heelan R., Mazumdar M. et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center // J. Clin. Oncol. 1996;14: 454—460.

24. Schultz S.M., Einhorn L.H., Conces D.H. Jr. et al. Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience // J. Clin. Oncol. — 1989;7:1497—1503.

25. Shreve P.D., Grossman H.B., Gross M.D. et al. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose // Radiology. — 1996. — № 199. — P. 751—756.

Иммунотерапия метастатического почечно-клеточного рака

Л. Геман, С. Жоньо, Х. ван Поппель

Department of Urology
Leuven, Belgium

The use of immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma

L. Goeman, S. Joniau, H. Van Poppel

The incidence of renal cell carcinoma accounts for about 3% of all solid tumors. The incidence is increasing (1). The primary management of renal cell carcinoma is surgical. Most of the time metastases are already present at the time of diagnosis in more than half of the tumors. Once metastatic disease is present, the response rate of any treatment is low (15-20%) and the cure rate is only 6 to 8% (2-5). Factors which adversely influence prognosis are a high tumor stage, the histologic subtype, age, and co-morbidity factors. The histologic subtype of the tumor indeed plays an important role. It is well known that the conventional (clear cell) subtype is the only subtype that reacts to immunotherapy. The described spontaneous regression of metastases after nephrectomy or after an inflammatory syndrome, and the earlier successes with immunotherapy (and also due to the low success of chemotherapy) have resulted in an increased interest in the development of specific immunotherapy.

На долю почечно-клеточного рака (ПКР) приходится 3% всех новообразований, заболеваемость ПКР неуклонно увеличивается [1]. Первым этапом лечения ПКР является хирургическое вмешательство. В большинстве случаев к моменту установления диагноза более чем у половины больных уже имеются метастазы. Частота ответа метастазирующих опухолей на любую схему лечения низкая (15—20%), а показатель эффективности лечения — всего 6—8% [2—5]. На прогноз при ПКР влияют стадия болезни, гистологический тип опухоли, возраст больного и сопутствующие факторы. Очень большое значение имеет гистологический тип опухоли. Известно, что среди вариантов ПКР к иммунотерапевтическому воздействию чувствителен только обычный (светлоклеточный). Описанные случаи спонтанной регрессии метастазов после нефрэктомии или воспалительного синдрома, а также успехи иммунотерапии (равно как и низкая эффективность химиотерапии) обусловили повышенный интерес исследователей к специфической иммунотерапии.

ПКР как иммунологическая проблема

Если в организме возникает новообразование — это результат отсутствия иммунного ответа

на опухоль, т. е. толерантности иммунной системы к новообразованию. На поверхности опухолевых клеток имеются уникальные антигены, против которых теоретически может развиваться иммуноспецифическая реакция и на которые можно получить иммунологический ответ. Было изучено несколько иммунологических подходов к воздействию на опухоль. В основе одних из них лежит нарушение функции специфических Т-лимфоцитов [6—8], других — дисфункция дендритных клеток [9], третьих — поиск специфических опухолевых антигенов, против которых может быть направлена специфическая иммунотерапия [10]; есть также попытки создания вакцин для преодоления толерантности.

Нефрэктомия и ее роль в иммунотерапии

Опухоль отрицательно влияет на иммунную систему. Нефрэктомия можно считать первым этапом иммунотерапевтического воздействия. До применения иммунотерапии у больных метастатическим ПКР был очень плохой прогноз — 1-летняя выживаемость составляла 26%, а 3-летняя — 4% [11]. В этих случаях нефрэктомия не слишком улучшала прогноз