

№ **3**

ОНКОУРОЛОГИЯ

(2009)

- **Новые возможности терапии метастатического рака почки: ингибиторы mTOR**
- **Молекулярно-генетические факторы прогноза при раке мочевого пузыря**
- **Латентный рак предстательной железы: клиничко-морфологические особенности**
- **Хирургическое лечение местно-распространенного рака предстательной железы: отдаленные результаты**

**IV КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА
ОНКОУРОЛОГОВ
состоится в Москве
1—2 октября 2009 г.**

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

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

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Основан в 2005 г.

ОНКОУРОЛОГИЯ

3 ' 2009

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместители главного редактора:

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

Ответственный секретарь

проф., докт. мед. наук Б.Я. Алексеев

Редакторы от стран СНГ:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

*докт. мед. наук Б.В. Бухаркин (Москва)
проф., докт. мед. наук Е.И. Велиев (Москва)
проф., докт. мед. наук А.З. Винаров (Москва)
проф., докт. мед. наук Р.Х. Галлеев (Казань)
проф., докт. мед. наук С.П. Даренков (Москва)
проф., докт. мед. наук А.В. Зырянов (Екатеринбург)*

В.П. Изгейм (Тюмень)

*проф., докт. мед. наук А.Д. Каприн (Москва)
канд. мед. наук П.А. Карлов (С.-Петербург)
проф., докт. мед. наук М.И. Коган (Ростов)*

В.О. Магер (Екатеринбург)

*проф., докт. мед. наук В.Б. Матвеев (Москва)
проф., докт. мед. наук В.М. Моисеенко (С.-Петербург)
проф., докт. мед. наук С.Б. Петров (С.-Петербург)*

канд. мед. наук А.Н. Понукалин (Саратов)

*проф., докт. мед. наук С.А. Тюлядин (Москва)
проф., докт. мед. наук К.М. Фигурин (Москва)*

канд. мед. наук Ю.Н. Хризман (Уфа)

проф., докт. мед. наук Л.В. Шапльгин (Москва)

Адрес редакции:

125009, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж, «АБВ-пресс»

Тел./факс: 8(499) 929-96-19

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, проф.
Б.П. Матвееву

e-mail: roou@roou.ru
www.netoncology.ru

Зав. редакцией **Е.В. Колесникова**
Редактор-координатор **Б.Ш. Камолов**
Редактор **Н.В. Черножукова**
Корректор **А.Ф. Матвейчук**
Дизайн и верстка **А.В. Амаспор**
Служба подписки и распространения
С.А. Горбунова: abv@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного
наследия 30 декабря 2004 г. ПИ № ФС 77-19283
ISSN 1726-9776. Онкоурология. 2009. №3. 1—88.

© ООО «АБВ-пресс», 2009

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкоурология» обязательна
Подписной индекс
в каталогах: «Почта России» — 12312
«Пресса России» — 42169

Отпечатано в типографии ЗАО «Д-графикс»

Тираж 2000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский

Новые возможности таргетной терапии метастатического рака почки 8

М.Н. Тилляшайхов, Н.М. Рахимов

Роль лимфодиссекции в хирургическом лечении почечно-клеточного рака 13

Рак мочевого пузыря

А.Н. Абизгильдин, А.Д. Фазлетдинов, В.З. Галимзянов

Спасительная цистэктомия в лечении рака мочевого пузыря с урологическими осложнениями 16

*А.Ю. Бабаян, С.В. Башкатов, О.Б. Карякин, А.А. Теплов,
М.П. Головащенко, В.В. Шкарупо, Д.В. Залетаев, М.В. Немцова*

Молекулярно-генетические маркеры как факторы прогноза течения поверхностного рака мочевого пузыря 19

Рак предстательной железы

Е.Н. Горбунова, В.Н. Крупин, Д.А. Давыдова, А.А. Артифексова

Простатическая интраэпителиальная неоплазия: гистологические ассоциации 25

О.Б. Лоран, Е.И. Велиев, С.В. Котов

Онкологические результаты радикального хирургического лечения пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы 29

Н.И. Тарасов, А.В. Важенин, И.В. Корнев

Радионуклидные исследования с применением туморотропного радиофармпрепарата в диагностике рака предстательной железы 35

К.В. Федосенко, П.А. Карлов

Клинико-морфологические особенности латентного рака предстательной железы 40

К.А. Павленко, А.В. Кочин, Т.В. Волков

Непрерывный цистоуретроанастомоз при позадилонной радикальной простатэктомии 44

Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, В.М. Шелепова, Ю.Л. Демидко

Факторы костного обмена, определяющие эффективность Зометы у больных диссеминированным раком предстательной железы 48

М.Э. Григорьев, В.Б. Матвеев, В.А. Конорев, А.А. Аксенов, А.Д. Рыжков

Анализ концентрации остазы в сыворотке крови больных раком предстательной железы 52

И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко

Гормональная терапия препаратом лейпрорелин (Люкрин-депо®) у больных раком предстательной железы 56

Резолюция совещания группы экспертов по диагностике и лечению рака предстательной железы. Москва, 12 мая 2009 г. 61

ОБЗОРЫ

А.С. Калпинский, Б.Я. Алексеев

Эффективность Сунитиниба в таргетной терапии метастатического рака почки 63

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Б.Г. Гулиев, А.И. Новиков, Р.А. Серов

Длительная реабилитация пациентки с ангиолипоматозом почек (болезнь Бурневилля — Прингла) 68

Я.В. Гриднева, В.Б. Матвеев, Д.В. Перлин, Р.Г. Фу, В.В. Алешин, Д.А. Белов

Возможности хирургического лечения диссеминированного рака почки: описание клинического случая 71

*Д.А. Тимофеев, М.И. Генералов, П.В. Балахнин, А.Д. Белов,
М.И. Школьник, Ю.В. Суворова, М.И. Карелин, П.Г. Таразов*

Чрескожно имплантируемые инфузионные системы: расширение возможностей комбинированного лечения рака мочевого пузыря 74

МЕРОПРИЯТИЯ РООУ 79

C O N T E N T S

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal Cancer

B. Ya. Alekseyev, A.S. Kalpinsky

New capacities of targeted therapy for metastatic renal-cell carcinoma 8

M.N. Tillyashaikhov, N.M. Rakhimov

Role of lymphodissection in the surgical treatment of renal-cell carcinoma 13

Bladder Cancer

A.N. Abizgildin, A.D. Fazletdinov, V.Z. Galimzyanov

Sparing cystectomy in the treatment of bladder cancer with urological complications 16

A.Yu. Babayan, S.V. Bashkatov, O.B. Karyakin, A.A. Teplov,

M.P. Golovashchenko, V.V. Shkarupo, D.V. Zaletayev, M.V. Nemtsova

Molecular genetic markers as predictors of superficial bladder cancer 19

Prostate Cancer

E.N. Gorbunova, V.N. Krupin, D.A. Davydova, A.A. Artifeksova

Prostatic intraepithelial neoplasia: histological associations 25

O.B. Loran, E.I. Veliyev, S.V. Kotov

Oncological results of radical surgical treatment in patients with locally advanced prostate cancer. 29

N.I. Tarassov, A.V. Vazhenin, I.V. Korenev

Radionuclide studies using tumor-seeking radiopharmaceuticals in the diagnosis of prostate cancer. 35

K.V. Fedosenko, P.A. Karlov

The clinical and morphological features of latent prostate cancer 40

K.A. Pavlenko, A.V. Kochin, T.V. Volkov

Continuous cystourethral anastomosis in radical retropubic prostatectomy 44

Yu.G. Alyaev, A.Z. Vinarov, V.M. Shelepova, Yu.L. Demidko

Bone metabolic determinants of the efficacy of Zometa in patients with disseminated prostate cancer 48

M.E. Grigoryev, V.B. Matveyev, V.A. Konorev, A.A. Aksenov, A.D. Ryzhkov

Analysis of serum octase concentrations in patients with prostate cancer 52

I.G. Rusakov, B. Ya. Alekseyev, K.M. Nyushko

Hormonal therapy with leuprorelin (Lucrin-depot®) in patients with prostate cancer 56

Resolution of the Expert Group Meeting on the Diagnosis

and Treatment of Prostate Cancer. Moscow, May 12, 2009 61

REVIEW

A.S. Kalpinsky, B. Ya. Alekseyev

Efficacy of Sunitinib in targeted therapy for metastatic renal-cell carcinoma 63

CLINICAL NOTES

B.G. Guliyev, A.I. Novikov, R.A. Serov

Long-term rehabilitation of a female patient with renal angioliomatosis (Bourneville's disease) 68

Ya.V. Gridneva, V.B. Matveyev, D.V. Perlin, R.G. Fu, V.V. Aleshin, D.A. Belov

Possibilities of surgical treatment for disseminated renal cancer: description of a case 71

D.A. Timofeev, M.I. Generalov, P.V. Balakhnin, A.D. Belov,

M.I. Shkolnik, Yu.V. Suvorova, M.I. Karelin, P.G. Tarazov

Transcutaneous infusion systems:

extension of the capacities of multimodality treatment for urinary bladder cancer 74

MEASURES OF THE RUSSIAN SOCIETY OF ONCOUROLOGISTS 79

Новые возможности таргетной терапии метастатического рака почки

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский

МНИОИ им. П.А. Герцена

NEW CAPACITIES OF TARGETED THERAPY FOR METASTATIC RENAL-CELL CARCINOMA

B. Ya. Alekseyev, A.S. Kalpinsky

P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology

The efficacy and tolerability of temsirolimus are considered in patients with metastatic renal-cell carcinoma. The drug has been found to have a high antitumor activity and a good tolerability in patients with disseminated renal-cell carcinoma with a very poor prognosis and to cause few side effects.

Key words: metastatic renal-cell carcinoma, mTOR inhibitors, Temsirolimus

Почечно-клеточный рак (ПКР) представляет в настоящее время одну из наиболее важных проблем онкоурологии в связи с ежегодно возрастающими показателями заболеваемости и смертности от данного злокачественного новообразования. Каждый год в мире диагностируют около 210 000 новых случаев ПКР, что составляет приблизительно 2% в структуре онкологической заболеваемости [1]. ПКР занимает 3-е место по уровню заболеваемости среди опухолей мочеполовой системы. В России в 2007 г. выявлено 16 770 больных со злокачественными новообразованиями почки. В структуре злокачественных новообразований ПКР составляет 4,13% у мужчин и 2,87% — у женщин. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России среди опухолей мочеполовой системы ПКР устойчиво занимает 2-е место (43,9%), уступая только раку предстательной железы. Ежегодно в России от ПКР умирают 8193 человека, что составляет 2,87% в структуре смертности от злокачественных новообразований [2].

Рост заболеваемости ПКР обусловлен улучшением ранней диагностики на основе ультразвукового исследования и компьютерной томографии. В настоящее время у 60% первичных больных диагностируют локализованный ПКР и у 25% по-прежнему выявляют местно-распространенный ПКР с отдаленными и/или регионарными метастазами.

Радикальная нефрэктомия является основным методом терапии больных ПКР на стадии локализованного и местно-распространенного процесса, позволяющим излечить значительную часть пациентов. Однако после хирургического лечения больных с локализованной и местно-распространенной стадиями заболевания вероятность возникновения рецидива и метастазов составляет 20—30% [1, 3, 4]. Показатели общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим ПКР разочаровывают: 5-летняя выживаемость составляет не более 10%, поэтому проб-

лема лечения данной группы больных крайне актуальна [5].

Как известно, ПКР нечувствителен к лучевой (ЛТ), химио- (ХТ) и гормонотерапии (ГТ). Применение гормональных и химиопрепаратов не приводит к улучшению результатов лечения, и общий ответ составляет <5%. ЛТ используют только у больных ПКР с нерезектабельными метастазами в головной мозг и для снижения болевого синдрома, обусловленного костными метастазами [6—8].

Отсутствие эффективного и безопасного метода лечения диссеминированного ПКР послужило причиной дальнейшего поиска новых вариантов и подходов к лечению.

Возникновение спорадического ПКР в 65% случаев связано с биаллельной инактивацией опухоли-супрессорного гена von Hippel—Lindau (VHL) посредством делеции, мутации или метилирования [9]. Гиперэкспрессия факторов роста и их рецепторов, возникающая в результате инактивации опухоли-супрессорного гена VHL, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и представляет собой потенциальную терапевтическую цель при распространенном ПКР [9—11].

В условиях нормоксии α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (HIF- α — Hypoxia-inducible factor- α), гидролизует, что позволяет ей закрепиться на белке-продукте гена VHL, провоцирующем деструкцию HIF- α по протеосомному пути (рис. 1). При отсутствии нормального гена VHL гидроксигированный HIF- α аккумулируется и становится способным к гетеродимеризации с HIF- β , что приводит к активации транскрипции серии элементов, индуцированных гипоксией, и гиперэкспрессии факторов роста: сосудисто-эндотелиального — VEGF (vascular endothelial growth factor), тромбоцитарного — PDGF (platelet-derived growth factor) и трансформирующего — TGF- α и β (transforming growth factor). Ги-

перэкспрессия VEGF, PDGF и TGF- β активирует расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Клеточная пролиферация и ангиогенез активируются посредством передачи сигнала через тирозинкиназные рецепторы VEGF и PDGF, поэтому гиперэкспрессия этих тирозинкиназных рецепторов также является одним из механизмов роста и ангиогенеза опухоли. Рост сосудов способствует увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие [10, 11].

Наибольшего успеха удалось добиться в понимании значения управляемого гипоксией пути, включающего фактор, индуцированный гипоксией — HIF, и сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF. Кроме того, новый взгляд на случаи резистентности и использование в течение долгого времени препаратов, действующих через HIF/VEGF-путь, привели к поиску альтернативных путей. Другим важным первичным или альтернативным путем развития ПКР стал путь mTOR (mammalian target of rapamycin — мишень рапамицина у млекопитающих).

Путь mTOR участвует в ангиогенезе и опосредован через путь PI-3-киназ (phosphatidylinositol 3-kinase); mTOR регулирует трансляцию 4EBP1-связывающего белка (4EBP1 — eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein) и S6K1-рибосомной киназы (S6K1 — ribosomal S6 kinase 1). mTOR не только находится под контролем PI-3-киназы со всеми вытекающими реакциями, но и участвует в стабилизации этого пути. mTOR активизирует ангиогенез при ПКР, вырабатывая VEGF, способствующий пролиферации эндотелиальных клеток через активацию Akt сывороточных/треониновых киназ и антиапоптотических механизмов (рис. 2). PI-3-киназы стимулируют активацию Akt, которая ингибирует комплекс белков TSC1 и TSC2 (TSC — tuberous sclerosis complex) от активизации mTOR. Кроме того, mTOR способен ингибировать PI-3/Akt-путь [12, 13].

По данным литературы, путь mTOR существенно изменен при светлоклеточных вариантах ПКР, низкодифференцированных опухолях и опухолях с плохим прогнозом.

Мутация или делеция гена-супрессора опухоли PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome Ten) встречается у большого многообразия более агрессивных солидных опухолей. PTEN дезактивирует Akt-путь. Исследования экспрессии

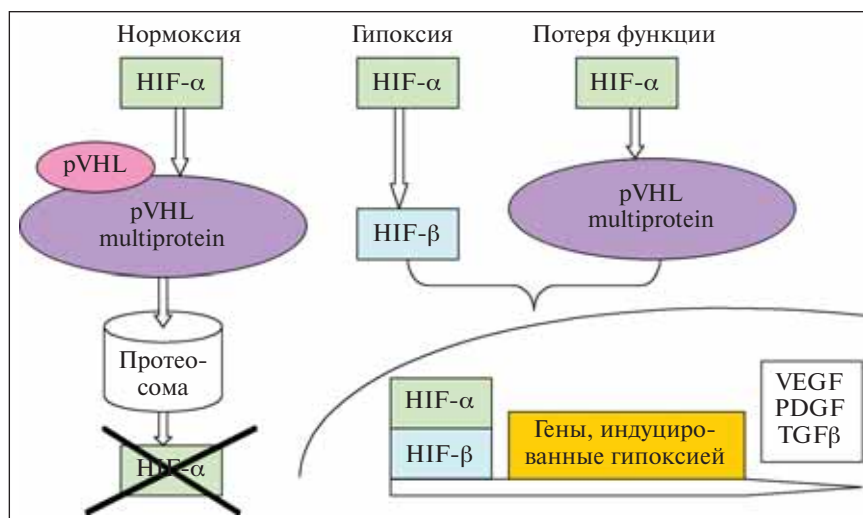


Рис. 1. Путь HIF [11]

белка PTEN при ПКР доказали, что в гистологических препаратах нормальной почечной ткани была высокая экспрессия PTEN, в то время как при ПКР его экспрессия уменьшается до 10% [13, 14].

Таким образом, прогресс в понимании молекулярной биологии привел к открытию новых препаратов для лечения метастатического ПКР, подавляющих опухолевую пролиферацию и ангиогенез: сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб, темсиролимус, эверолимус и др. [15–17].

Во многих клинических исследованиях убедительно доказано влияние ряда прогностических параметров на результаты лечения и выживаемость больных ПКР. Стратификацию пациентов по группам прогноза в исследованиях проводят на основании прогностической модели Memorial Sloan

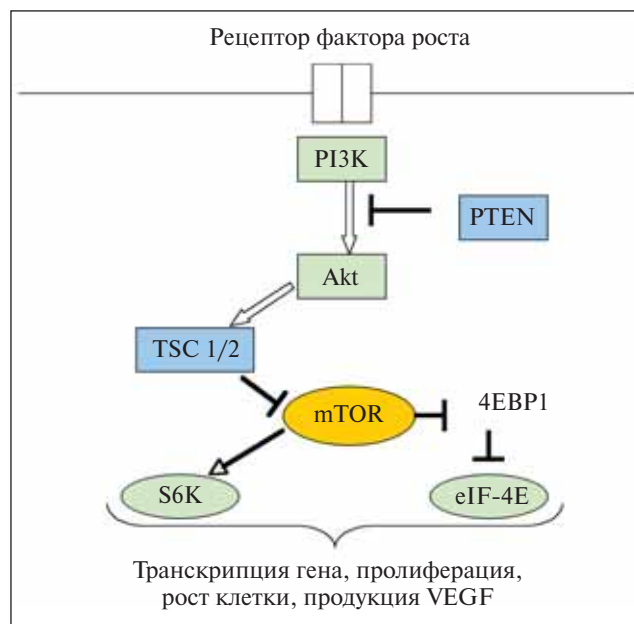


Рис. 2. Путь mTOR [11]

Kettering Cancer Center (MSKCC), включающей 5 независимых неблагоприятных прогностических факторов: соматический статус по шкале Карновского <80%, повышение более чем в 1,5 раза по сравнению с нормой уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл), уровень гемоглобина <13 г/дл и отсутствие в анамнезе нефрэктомии. На основании этих факторов риска выделяют 3 прогностические группы: группа благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов), группа с промежуточным прогнозом (1 или 2 фактора), группа неблагоприятного прогноза (≥3 факторов риска) [18, 19].

Опыт применения ингибиторов тирозинкиназ продемонстрировал высокую их эффективность у больных метастатическим ПКР и увеличение ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) при умеренно выраженной токсичности. Однако, по данным большинства международных многоцентровых рандомизированных исследований, в группе больных с неблагоприятным прогнозом была отмечена низкая эффективность ингибиторов тирозинкиназ, действующих на звенья HIF/ VEGF-пути. Так, в международном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы, сравнивающим сунитиниб с интерфероном-α (ИФН-α) в качестве 1-й линии лечения у 750 больных метастатическим ПКР, сунитиниб продемонстрировал значительное преимущество во всех прогностических группах модели MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования для пациентов, принимавших сунитиниб, составила 14,9 мес против 8,4 мес в группе ИФН-α. В группе промежуточного и неблагоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования оказалась ниже, но также более продолжительной у больных, принимавших сунитиниб, чем у пациентов, получавших ИФН-α, — 10,8 мес против 3,8 мес и 3,9 мес против 1,2 мес соответственно [20—22].

При анализе результатов лечения препаратами, действующими на альтернативный путь развития ПКР mTOR, отмечена противоопухолевая активность темсиrolимуса у больных распространенным ПКР с крайне неблагоприятным прогнозом [23].

Темсиrolимус — препарат, относящийся к группе ингибиторов mTOR. Темсиrolимус, ингибируя тирозинкиназные пути mTOR опосредованно через Akt-сигнальные пути, снижает уровни HIF и VEGF. Темсиrolимус — растворимый сложный эфир рапамицина, натуральный продукт, который был первоначально разработан как противогрибковый, а затем как иммуносупрессивный препарат с противораковой активностью. Рапамицин был выделен из почвенных бактерий *Streptomyces hygroscopicus*, найденных на острове Рапа Нуй (остров Пасхи) в 1975 г. В 1999 г. рапамицин был

зарегистрирован как иммунодепрессант и использовался для профилактики отторжения пересаженных органов, в частности почек. Лабораторное изучение рапамицина, начавшееся в 1980-х годах, показало противоопухолевую активность при некоторых солидных опухолях. В 1990 г. синтезировали производное рапамицина, обладающее противораковой активностью и получившее название темсиrolимус [24—26].

В начальных клинических исследованиях у больных различными злокачественными заболеваниями темсиrolимус вводили внутривенно (в/в), корректируя дозировку с учетом площади поверхности тела, а также оценивали переносимость, безопасность и фармакокинетику препарата. Наилучшую переносимость темсиrolимуса в широком диапазоне доз (7,5—165 мг/м²) отметили при проведении 30-минутной в/в инфузии 1 раз в неделю. Основным дозозамещающим побочным эффектом являлось развитие тромбоцитопении, а самыми частыми были сыпь, воспалительные изменения слизистых, стоматит. В исследованиях ранних фаз противоопухолевая активность препарата зафиксирована у пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом, в том числе у больных распространенным ПКР [23].

Несмотря на то что темсиrolимус — это не пролекарство, его главный метаболит, сиролимус, также ингибирует mTOR. Фармакокинетический анализ показал, что доза темсиrolимуса, скорректированная с учетом площади поверхности тела, не улучшает эффективность препарата. В исследовании II фазы включали больных диссеминированным ПКР, получавших иммунотерапию цитокинами, и тех, кому она не была показана. Согласно дизайну исследования пациентам в/в вводили 25, 75 или 250 мг темсиrolимуса в виде 30-минутной инфузии 1 раз в неделю. Несмотря на то что частота объективных ответов всей популяции исследуемых составила всего 7%, частота контроля над болезнью (достижение ремиссии или стабилизация в течение >24 нед) — 51%. По результатам исследования, показатели БРВ и ОВ выглядели многообещающе, особенно для группы больных с неблагоприятным прогнозом и пациентов, плохо ответивших на иммунотерапию цитокинами. Эффективность различных доз темсиrolимуса была сопоставимой, при эскалации дозировки достоверного влияния на БРВ и ОВ не выявили, и дозировка 25 мг была выбрана для дальнейших исследований [27].

Обнадеживающие результаты лечения больных ПКР неблагоприятного прогноза послужили поводом для набора пациентов в рандомизированное исследование III фазы (Global ARCC Trial) по изучению темсиrolимуса, ИФН-α или комбинации этих препаратов для ранее не леченных больных диссеминированным ПКР группы неблагоприятного прогноза MSKCC. Согласно дизайну исследования пациентам

в/в вводим темсиrolimus в дозе 25 мг 1 раз в неделю и делали подкожные инъекции ИФН- α в дозе 18 млн ЕД 3 раза в неделю или в/в темсиrolimus — 15 мг 1 раз в неделю и подкожные инъекции ИФН- α в дозе 6 млн ЕД 3 раза в неделю. В исследование включили 626 пациентов с неблагоприятным прогнозом метастатического ПКР. На фоне применения темсиrolimus в монорежиме отметили статистически достоверное увеличение показателей ОВ и БРВ по сравнению с ИФН- α ($p < 0,001$). Показатели ОВ больных ПКР, получающих комбинированную терапию темсиrolimusом и ИФН- α , оказались более продолжительными, но статистически недостоверными по сравнению с группой монотерапии ИФН- α , тогда как выживаемость без прогрессирования была достоверно выше в группе с применением комбинации препаратов. Медиана ОВ в группах темсиrolimusа, ИФН- α и их комбинации составила 10,9, 7,3 и 8,4 мес соответственно. Выживаемость без прогрессирования в этих же группах согласно независимой центральной оценке — 5,5, 3,1 и 4,7 мес соответственно, а согласно исследовательской оценке — 3,8, 1,9 и 3,7 мес. Частота объективных ответов составила 8,6, 4,8 и 8,1% для больных, получавших темсиrolimus, ИФН- α и их комбинацию. Доля пациентов с объективным ответом или стабилизацией > 6 мес была больше в группах темсиrolimusа (32,1%) и комбинированного лечения (28,1%), чем в группе ИФН- α (15,5%); $p < 0,001$ [28].

Переносимость темсиrolimusа в качестве монотерапии была лучше по сравнению с таковой у ИФН- α . Побочные эффекты III–IV степени тяжести чаще всего наблюдались в группе темсиrolimusа и включали: астению (11%), анемию (20%) и диспноэ (9%), лимфопению (16%). К наиболее часто встречаемым неблагоприятным явлениям всех степеней тяжести относили гипергликемию, гиперлипидемию и гиперхолестеринемию, зафиксированные в группах монотерапии темсиrolimusом и комбинации препаратов. В группе монотерапии ИФН- α данные явления имели место реже. Указанные побочные эффекты появлялись из-за ингибирования mTOR-регулируемого метаболизма глюкозы и жиров [28].

На основании доказанной эффективности темсиrolimusа в исследованиях III и II фазы препарат рекомендовано использовать в дозе 25 мг в виде 30-минутной в/в инфузии 1 раз в неделю независимо от площади поверхности тела. За 30 мин до введения препарата необходимо сделать премедикацию N₁-антигистаминным препаратом. При появлении серьезных побочных явлений III–IV степени тяжести (нейтропения) на фоне лечения темсиrolimusом возможно прекращение введения препарата, а при снижении нежелательных явлений до II степени токсичности — введение дозы, редуцированной на 5 мг/нед, но не < 15 мг/нед [23, 26, 27, 29].

В настоящее время темсиrolimus зарегистрирован в европейских странах и США в качестве препарата 1-й линии для лечения светлоклеточного метастатического ПКР неблагоприятного прогноза. В РФ темсиrolimus пока еще не зарегистрирован.

Вторым препаратом из группы ингибиторов mTOR, продемонстрировавшим эффективность при лечении метастатического ПКР, стал эверолимус. На сегодняшний день эверолимус зарегистрирован только в США. С учетом эффективности, доказанной в исследованиях II и III фазы, препарат рекомендовано использовать в качестве терапии 2-й линии для лечения светлоклеточного метастатического ПКР при неэффективности ингибиторов тирозинкиназ [30, 31].

Для увеличения ингибирования ангиогенеза ингибиторы mTOR комбинировали с другими антиангиогенными препаратами, тем самым воздействуя на различные пути неоангиогенеза.

Темсиrolimus и бевацизумаб использовали в стандартных дозировках в I фазе исследования: бемсиrolimus — 25 мг в/в еженедельно и бевацизумаб в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед в/в. Основными дозолимитирующими побочными эффектами были стоматит III степени и гипертриглицеридемия. У 8 из 12 включенных пациентов зафиксирован частичный ответ [32].

Также оценивали комбинацию темсиrolimusа и сорафениба. Тридцать три включенных пациента лечились с эскалацией непрерывных доз сорафениба (200 мг 2 раза в день и 400 мг 2 раза в день) и темсиrolimusа в/в еженедельно (15 и 25 мг). К основным дозолимитирующим побочным эффектам относили ладонно-подошвенный синдром, мукозит, сыпь, тромбоцитопению, нейтропению и повышение уровня креатинина III степени. Полная рекомендуемая доза обоих препаратов не применялась главным образом вследствие возможного развития мукозита [33].

Для прогнозирования течения метастатического ПКР обычно используют прогностическую модель MSKCC. Однако недостаточно информации о том, как идентифицировать пациентов, которые имеют хорошие шансы на положительный эффект от терапии ингибиторами тирозинкиназ и ангиогенеза. В этом отношении одно из основных исследований с применением сунитиниба в качестве терапии 1-й линии показывало, что уровень гемоглобина ниже нормы ($p = 0,004$), кальциемия > 10 мг/мл ($p = 0,001$), соматический статус по шкале ECOG > 0 ($p = 0,0005$), наличие более чем одного метастатического очага ($p = 0,0064$) и интервал между диагнозом и началом лечения < 1 года ($p = 0,0002$) являлись независимыми неблагоприятными прогностическими факторами [34].

В большинство клинических исследований включают больных с преимущественно светлоклеточными вариантами ПКР и сегодня нет перспек-

тивных данных относительно других гистологических вариантов этого заболевания, таких как папиллярный и хромофобный ПКР.

В III фазе исследования, сравнивающего темсиролимус и ИФН- α , 18% больных были с несветлоклеточными вариантами ПКР. Выживаемость без прогрессирования и ОВ больных с папиллярным ПКР составили 7 и 11,6 мес соответственно, в то время как при светлоклеточных вариантах ПКР — 5,5 и 10,6 мес [28].

Результаты, полученные в клинических исследованиях, еще раз подчеркнули важное значение ингибиторов mTOR в лечении ПКР и расширили диапазон больных, подходящих для терапии данной группой препаратов.

Заключение

Прогресс в молекулярной биологии привел к разработке новых препаратов для лечения метастатического ПКР, относящихся к группе ингибиторов ангиогенеза. По данным последних клинических исследований, ингибиторы mTOR продемонстрировали высокую эффективность, безопасность, переносимость, низкую частоту развития побочных эффектов и улучшение показателей ОВ и выживаемости без прогрессирования при лечении распространенного ПКР. Несомненным достоинством характеристик темсиролимуса является в/в введение, позволяющее врачу еженедельно контролировать наличие побочных эффектов и исключать влияние функции желудочно-кишечного тракта и приема пищи на биодоступность препарата.

Литература

- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74—108.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2008.
- Godley P.A., Taylor M. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2001;13:199—203.
- Ravaud A., Debled M. Present achievements in the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;31:77—87.
- US National Institutes of Health. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) cancer statistics review: kidney and renal pelvis cancer; 5-yr relative survival rates, 1996—2002. Available at http://seer.cancer.gov/cgi-bin/csr/1975_2003/search.pl#results
- Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology, 2009.
- National Comprehensive Cancer Network, Cancer- and Treatment- Kidney Cancer. Practice Guidelines in Oncology, 2009. v. 1.
- Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983—1993. *Semin Oncol* 1995;22:42—60.
- Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. *Eur Urol* 2008;(Suppl 7):579—84.
- Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2008;(2):82—7.
- Ravaud A., Wallerand H., Culine S. et al. Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;54(2):315—25.
- Hudson C.C., Liu M., Chiang G.G. et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 2002;22:7004—14.
- Hay N., Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18:1926—45.
- Pantuck A.J., Seligson D.B., Klatter T. et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer* 2007;109:2257—67.
- Patard J.-J. New treatment options for renal cell cancer critical evaluation. *Eur Urol Suppl* 2008;7(5):443—6.
- Eisen T., Christmas T. Clinical progress in Renal Cancer. London, 2007. p. 47—61, 173—91.
- Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601—9.
- Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530—40.
- Motzer R.J., Bacic J., Murphy B.A. et al. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289—96.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115—24.
- Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon- α (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):256. Abstr. 5024.
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Hutson T.E. Sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment of metastatic renal-cell carcinoma: updated efficacy and safety results and further analysis of prognostic factors. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:301. Abstr. 4509.
- Raymond E., Alexandre J., Faivre S. et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2336—47.
- Rini B.I. Temsirolimus, an Inhibitor of Mammalian Target of rapamycin. *Clin Cancer Res* 2008;14:1286.
- Peralba J.M., DeGraffenried L., Friedrichs W. et al. Pharmacodynamic evaluation of CCI-779, an inhibitor of mTOR, in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:2887—92.
- Brugarolas J., Lotan Y., Watumull L., Kabbani W. Sirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3457—60.
- Atkins M.B., Hidalgo M., Stadler W.M. et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:909—18.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271—81.
- Negrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Onc* 2008;19(8):1369—70.
- Jac J., Giessinger S., Khan M. et al. A phase II trial of RAD001 in patients (Pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC). *Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol* 2007;25:5107.
- Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449—56.
- Merchan J.R., Liu G., Fitch T. et al. Phase I/II trial of CCI-779 and bevacizumab in stage IV renal cell carcinoma: phase I safety and activity results. *Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol* 2007;25:5034.
- Patnaik A., Ricart A., Cooper J. et al. A phase I, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of sorafenib (S), a multi-targeted kinase inhibitor in combination with temsirolimus (T), an mTOR inhibitor in patients with advanced solid malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:3512.
- Motzer R.J., Figlin R.A., Hutson T.E. et al. Sunitinib versus interferon- α (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of prognostic factors [meeting abstracts]. *J Clin Oncol* 2007;25:5024.

Роль лимфодиссекции в хирургическом лечении почечно-клеточного рака

М.Н. Тилляшайхов, Н.М. Рахимов

Республиканский онкологический центр, Ташкент; Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан

ROLE OF LYMPHDISSECTION IN THE SURGICAL TREATMENT OF RENAL-CELL CARCINOMA

M.N. Tillyashaikhov, N.M. Rakhimov

National Oncological Centre, Tashkent Medical Academies, Tashkent, Uzbekistan

Background: to define interrelation of lymphdissection at radical nephrectomy in surgical treatment of renal cell carcinoma (RCC).

Materials and methods: 221 patients were investigated with RCC. The men — 119, women — 102. Middle age of patients has made 53,3 years. T1 stage in 16 patients (7.3 %), T2 — in 55 patients (24.8 %), T3-133 (60.2%), T4-17(7.7%) patients. N1 occurred in 22 (9.9 %) patients, N2 in 8 (3.6 %), N0 in 191 (86.5 %) patients. Patients were divided into 2 groups depending on volume of lymphdissection, with the period of supervision of 3 years.

Results: Group I. Simple nephrectomy was executed in 130 patients without removal of regional lymph nodes. Metastases during the post-operative period occurred in the remote organs in 25.1 % cases, loco-regional metastasis in lymph nodes in 3.8 % cases was revealed, relapse 3%. Average life expectancy has made 25,6 months (of calculation 3 years).

Group II. Nephrectomy with expanded lymphdissection from legs of a diaphragm to bifurcation of iliac arteries by midline approach was performed in 91 patients. On pathohistological research, metastases in regional lymph node was revealed in 15.3 % cases. Metastases during the postoperative period occurred in the remote organs in 6.6 % cases, metastasises in kept away lymph node in 1.08 % cases was revealed, relapse 3,2%. Average life expectancy has made 33,4 months (of calculation 3 years).

Conclusion: we have come to opinion on inexpediency of performance usual nephrectomy on RCC. Application expanded lymphdissection from from legs of a diaphragm to bifurcation of iliac arteries is improved by the remote results.

Key words: renal-cell carcinoma, lymphodissection, radical nephrectomy

Почечно-клеточный рак (ПКР) встречается в 2—3% случаев всех злокачественных новообразований у взрослых и составляет 85—95% всех опухолей почек у данной категории пациентов (с пиком заболеваемости на 6—7-й декаде жизни) [1, 2]. В Узбекистане за последние годы отмечена стабилизация заболеваемости раком почки — РП (1,1 на 100 тыс. населения) [3].

В 1969 г. С.С. Robson и соавт. [4] опубликовали сравнительно хорошие результаты хирургического лечения ПКР, заключавшегося в проведении радикальной нефрэктомии с лимфодиссекцией. Тогда 5-летняя выживаемость составляла: для I стадии — 66%, II — 64%, III — 42%, IV — 11% [5]. При местной распространенности опухоли 5-летняя выживаемость после проведенного радикального хирургического лечения, по данным различных авторов, не превышает 10—15% [6]. По сведениям О.Б. Карякина и соавт., прогноз при метастатических формах ПКР еще более неблагоприятен: средняя выживаемость не превышает 10 мес, 2-летняя — 20%, 5-летняя — 2%. Вероятность поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) при РП возрастает со стадией заболевания. Поражение ЛУ встречается в 6% случаев в стадии T1—T2, в 46% — в стадии T3; у 62% пациентов с наличием отдаленных метастазов и 67% — с отдаленными метастазами и вовлечением

в опухолевый процесс сосудов (почечная и нижняя полая вены). Пятилетняя выживаемость для всех больных РП составляет в среднем 60%, 2-летняя выживаемость пациентов с диссеминированным ПКР, по разным данным, колеблется от 0 до 20% [7]. Рак почки является опухолью, нечувствительной к системной химиотерапии [8].

Метастазирование большинства онкоурологических заболеваний начинается с регионарных ЛУ.

Регионарными ЛУ для правой почки являются: пара-, латеро-, ретро- и интераортокавальные, для левой — латеро-, пара- и ретроаортальные ЛУ. Это 5 латерокавальных и 8 ретрокавальных ЛУ справа, 10 латероаортальных и 10 ретроаортальных — слева. Ретроперитонеальные ЛУ, которые являются региональными для почек, могут дренироваться вниз и вверх через диафрагмальные ЛУ в грудной проток. Правый и левый коллекторы ограничиваются взаимодействием в области интераортокавального пространства, поэтому метастазы в ЛУ являются ипсилатеральными и не обнаруживаются на контралатеральной стороне [9].

Ведущая роль в лечении ПКР принадлежит хирургическому методу. «Золотым» стандартом лечения локализованных и местно-распространенных опухолей почки является радикальная нефрэктомия.

Материалы и методы

Проанализирована медицинская документация 221 больных РП (119 мужчин и 102 женщины), взятых на учет в период с 1996 по 2004 г. на базах кафедры онкологии Ташкентской медицинской академии и Ташкентского городского онкологического диспансера. Им было проведено 120 (54,3%) правосторонних и 101 (45,7%) левосторонняя нефрэктомий. Средний возраст больных составил 53,3 года. Патогистологическое строение опухолей было следующим: светлоклеточный рак — 196 (88,6%) случаев, папиллярный (хромофильный) — 9 (4,0%), хромофобный — 5 (2,3%), онкоцитомы — 1 (0,5%), неклассифицируемый — 10 (4,6%). T1 стадия процесса установлена у 16 (7,3%) больных, T2 — у 55 (24,8%), T3 — у 133 (60,2%), T4 — у 17 (7,7%). N1 имело место у 22 (9,9%), N2 — у 8 (3,6%), N0 — у 191 (86,5%) пациентов. Больных разделили на 2 группы.

В 1-ю группу вошли 130 пациентов, которым была выполнена обычная нефрэктомия без лимфодиссекции, 2-я — состояла из 91 больного, подвергшегося радикальной нефрэктомии с расширенной лимфодиссекцией. Всем пациентам проводилось комплексное урологическое обследование: ультразвуковое сканирование (УЗС), компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография, экскреторная урография, рентгенография грудной клетки, а также лабораторные исследования.

Результаты

Из 130 пациентов 21 выполнена нефрэктомия люмботомическим доступом. На первом году после операции у 2 (9,5%) больных, на втором году — у 4 (19%), на третьем году — у 2 (9,5%) выявлены отдаленные метастазы. У 1 пациента через 6 мес имел место рецидив заболевания. Средняя продолжительность жизни составила 23 мес (из расчета 3 года).

101 больному проведена простая нефрэктомия *парамедианным* доступом. В течение первого года после операции у 19 (18,8%) пациентов были обнаружены метастазы: 12 (11,9%) случаев — в отдаленные органы; 4 (4,0%) — в регионарные ЛУ; 3 (2,9%) — локорегионарные рецидивы. На втором году у 7 (6,9%) больных и на третьем году — у 3 (2,9%) выявлены отдаленные метастазы. Средняя продолжительность жизни составила 30,3 мес (из расчета 3 года).

У 8 пациентов была выполнена обычная нефрэктомия срединным доступом. На первом году жизни у 1 (12,5%) больного имел место метастаз в регионарные ЛУ, на втором году у 3 (37,5%) пациентов выявлены отдаленные метастазы. Средняя продолжительность жизни составила 23,5 мес (из расчета 3 года).

На основании вышеизложенных данных можно заключить, что у 14 из 130 больных в течение пер-

вого года после операции, у 14 — на протяжении второго года и у 5 — на третьем году зафиксировано развитие отдаленных метастазов. Рецидивы имели место у 4 больных, метастатические поражения регионарных ЛУ — у 5.

Таким образом, в 25,1% случаев отдаленные метастазы были обнаружены в течение 3 лет после операции. Рецидив составил 3%, метастазы в регионарные ЛУ — 3,8%. Средняя продолжительность жизни — 25,6 мес (из расчета 3 года).

Вторая группа состояла из 91 больного, которому была выполнена радикальная нефрэктомия с расширенной лимфодиссекцией. Операция осуществляется следующим образом: верхне- и среднесрединным лапаротомным доступом вскрывается брюшная полость. После ревизии для доступа в забрюшинное пространство разрезается задний листок брюшины по линии Тодта в латеральном канале. Мобилизуется толстый кишечник, укладываемый с петлями тонкой кишки медиальнее. Рассекается соединительная ткань над магистральными сосудами. Сначала раздельно перевязывается почечная артерия от места отхождения от аорты, затем почечная вена на месте вливания в нижнюю полую вену. Лимфодиссекция выполняется от диафрагмы до бифуркации аорты, далее со стороны поражения до внутренней подвздошной артерии. По ходу лимфодиссекции пересекаются гонадная вена и мочеточник. При этом обязательным компонентом является удаление интераортакавалных и в зависимости от стороны поражения ретро-, пара-, латероаортальных и ретро-, пара-, латерокавалных лимфатических коллекторов. Затем единым блоком удаляются почка с клетчаткой, мочеточник, регионарные ЛУ и материал отправляется на плановое патогистологическое обследование.

Метастатическое поражение регионарных ЛУ обнаружено в 14 (15,3%) случаях. Реактивные изменения в ЛУ имелись у 17 (18,6%) больных, которые трактовались на УЗС и КТ как метастатическое поражение регионарных ЛУ.

Двенадцати больным была проведена лапаротомия парамедианным доступом. На втором году после операции у 1 (8,3%) больного развился рецидив. Средняя продолжительность жизни составила 34 мес (из расчета 3 года).

У 79 пациентов была выполнена срединная лапаротомия. В течение первого года после хирургического вмешательства у 1 (1,2%) больного выявлено метастатическое поражение ЛУ, у 4 (5%) — отдаленные метастазы и у 2 (2,5%) зафиксирован рецидив. На втором году жизни у 2 (2,5%) пациентов определен метастаз в отдаленные органы. Средняя продолжительность жизни составила 32,8 мес (из расчета 3 года).

С учетом полученных данных установлено, что отдаленные метастазы были обнаружены в 6,6% случаях в течение 3 лет после операции. Рецидив составил 3,2%, метастазы в отдаленные ЛУ — 1,08%. Средняя продолжительность жизни — 33,4 мес (из расчета 3 года).

Выводы

На основании результатов исследования нами сделано заключение о нецелесообразности выполнения обычной (простой) нефрэктомии. Наиболее эффективным методом, улучшающим отдаленные результаты лечения, является проведение расширенной лимфодиссекции от уровня диафрагмы до бифуркации подвздошных артерий.

Лимфодиссекция не влияет на частоту развития послеоперационных осложнений, позволяет уточнить стадию заболевания, прогноз и выбор адекватного послеоперационного лечения. В связи с этим лимфодиссекция считается обязательным и необходимым компонентом радикального хирургического лечения при ПКР.

Нами также отмечено улучшение показателей при использовании срединного лапаротомного оперативного доступа по сравнению с люмботомическим или парамедианным доступами. Посредством срединного разреза можно проводить как комбинированные, так и сочетанные операции.

Литература

<p>1. Велиев Е.И., Богданов А.Б. Особенности метастазирования рака почки, хирургическое лечение рецидивов и метастазов. <i>Практ онкол</i> 2005;6(3).</p> <p>2. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение местно-распространенного и метастатического рака почки. М., 2002. с. 35—6.</p> <p>3. Наврузов С.Н., Гафур-Ахунов М.А., Алиева Д. Перспективы развития и совершенствование онкологической службы в Узбекистане. В сб.: Проблемы</p>	<p>онкологии. Вып. 1. Ташкент, 2002. с. 3—8.</p> <p>4. Robson C.S., Churchill B.M., Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. <i>J Urol</i> 1969;101:297.</p> <p>5. Devita V.T. Principles and practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.</p> <p>6. Мавричев А.С., Суконко О.Г., Красный С.А. Научно-практическая конференция онкологов республики Беларусь: тезисы докладов. Минск, 1994.</p>	<p>7. Mikisch G.H.J. Lymph node dissection for renal cell carcinoma — the value of operation and adjuvant therapy. <i>Urology</i> 1999;38:326—31.</p> <p>8. Шер Х., Мотцер Р. Злокачественные опухоли почек и мочевых путей. В кн.: <i>Внутренние болезни</i>. Под ред. Т.Р. Харисона. М.: Практика, 2002. с. 710—6.</p> <p>9. Переверзев А.С., Шукин Д.В. Роль МРТ в диагностике забрюшинной лимфаденопатии при ангиолипоме и рака почки. <i>Онкология</i> 2000;2(4).</p>
---	---	--

Уважаемые читатели!

Напоминаем, что бесплатная рассылка журнала «Онкоурология» производится только по Российской Федерации. Чтобы сделать журнал доступным для всех специалистов на территории бывшего Союза, со второго полугодия 2009 г. предлагаем вариант платной подписки — через систему электронных платежей.

Ознакомиться с подробной информацией о подписке можно на сайте <http://urotoday.ru/>

Уважаемые коллеги!

Подписку на журнал «ОНКОУРОЛОГИЯ» на 2009 г. можно оформить в любом отделении связи.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12312

«Пресса России» — 42169

Спасительная цистэктомия в лечении рака мочевого пузыря с урологическими осложнениями

А.Н. Абизгильдин¹, А.Д. Фазлетдинов², В.З. Галимзянов²

¹Клиническая больница № 1, Стерлитамак; ²кафедра урологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа

SPARING CYSTECTOMY IN THE TREATMENT OF BLADDER CANCER WITH UROLOGICAL COMPLICATIONS

A.N. Abizgildin¹, A.D. Fazletdinov², V.Z. Galimzyanov²

¹Clinical Hospital № 1, Sterlitamak; ²Department of Urology of Bashkir State Medical University of Russian Public Health, Ufa

Bladder cancer (BC) accounts for 5 to 10% of all cancers and ranks fourth in the prevalence of male cancers. In Russia, its morbidity increases with age and amounts to 8.1–9.6 per 100,000 with the annual increase being 3.34%.

Objective: to assess the results of sparing cystectomy (CE) for BC in the presence of urological complications.

Subjects and methods. From February 1999 to December 2007, the study consequently included 196 patients receiving surgical treatment for the aggressive form of BC, of whom 101 patients received surgical treatment for CE with intestinal plastic repair. There were 33 (84.6%) males and 6 (15.4%) females. The patients' mean age was 69.4 (range 35–81) years; the duration of the disease averaged 1.4 years (range 6 months to 5 years). The proportion of the males who has undergone sparing CE was 48.5% of the total number of patients. There were no women who had been operated on.

Results. Examination of 101 patients with invasive CE revealed that 69 patients had the following types of complications: intractable bleeding, hydronephrosis, acute pyelonephritis, chronic renal failure, progressive cancer intoxication, and acute urinary retention. These patients were determined as having undergone sparing CE. Group 2 comprised 127 patients who had received organ-preserving therapy.

Conclusion. Physical examination, instrumental, and X-ray studies established a correlation of the tumor aggression with the severity of urological complications; sparing CE for urological involvement in patients with invasive UBC has an advantage over organ-preserving treatment (33.3% versus 4.7%) in providing 5-year survival. However, the early postoperative mortality from occurring complications was higher in Group 1 than that in Group 2 without radical treatment.

Key words: invasive urinary bladder cancer, sparing cystectomy, urological complications, survival

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет от 5 до 10% доли всех онкологических заболеваний и занимает 4-е по распространенности место среди злокачественных заболеваний у мужчин (после поражения предстательной железы, легких, желудочно-кишечного тракта) [1]. В России уровень заболеваемости увеличивается с возрастом и составляет 8,1–9,6 на 100 000 человек с ежегодным приростом 3,34% [2]. Среди факторов риска развития заболевания 1-е место принадлежит курению (>50%) [3].

В зависимости от инвазии в мышечный слой разделяют неинвазивный (Ta Tis T1) и инвазивный (T2–T4) РМП, что имеет наибольшее значение в выборе метода лечения, а также в прогностической оценке эффективности [4]. По данным авторов, до 30–50% впервые диагностированных опухолей мочевого пузыря — это инвазивный рак [5–7]. Наличие инвазии опухоли в мышечный слой сопровождается в 40–85% случаев появлением регионарных метастазов и прорастанием опухоли в окружающую клетчатку [4]. Статистические исследования показывают, что 25–33% диагностированных пациентов не проживают и 1 года [8].

Радикальное лечение является наилучшим выбором для пациентов с агрессивным РМП. Однако мышечная инвазия неразрывно связана с метастазами, что расширяет показания к проведению органосохраняющего лечения, направленного на терапевтическое воздействие и замедление прогрессирования патологического процесса.

Определены абсолютные показания к выполнению радикальной цистэктомии (ЦЭ) — риск прогрессирования заболевания и угроза декомпенсации состояния больного [9–11].

Цель исследования — оценить результаты проведения спасительной ЦЭ у больных инвазивным РМП.

Материалы и методы

С февраля 1999 г. по декабрь 2007 г. в исследование были последовательно включены 196 пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу агрессивной формы РМП, из которых 101 больному выполнена ЦЭ с кишечной пластикой. По половому признаку больные разделялись на 33 (84,6%) мужчины и 6 (15,4%) женщин. Средний возраст пациентов — 69,4 (35–81) года, анамнез заболевания — в среднем 1,4 года (6 мес — 5 лет).

Таблица 1. Характеристика больных РМП

Характеристика	1-я группа		2-я группа
	ЦЭ с кишечной пластикой	спасительная ЦЭ	
Возраст, годы	63,6	64,1	68,4
Пол			
муж.	32	69	96
жен.	0	0	31
Стадия заболевания:			
Т2b	27	17	24
Т3a	4	29	37
Т3b	1	23	42
Т4	—	—	34
Всего...	32	69	127

Доля мужчин, подвергнутых спасительной ЦЭ, составила 48,5% от общего числа больных. Среди женщин радикально оперированных не было.

Результаты

При обследовании 101 пациента с инвазивным РМП у 69 больных имелись следующие виды осложнений: некупирующееся кровотечение — 56,4% пациентов, диагностированный гидронефроз — 26,5%, острый пиелонефрит — 6%, хроническая почечная недостаточность (ХПН) — 19,5%, нарастающая раковая интоксикация — 31,7%, острая задержка мочеиспускания — 39,3%. Данные больные определены как подвергнутые спасительной ЦЭ.

Во 2-ю группу вошли 127 пациентов, которым была проведена органосохраняющая терапия. 23 больных перенесли секторальную резекцию, 73 — однократно выполнена трансуретральная резекция (ТУР), 13 — выведены уретерокута-неостомы, 42 — наложен надлобковый мочепузырный дренаж, у 85 пациентов наблюдалась компенсированная анемия средней тяжести, у 19 — признаки ХПН, у 32 — чаще односторонний гидронефроз II—III степени, у 8 мужчин в патологический процесс вовлечена шейка мочевого пузыря и предстательная железа, 75 пациентов поступили экстренно с клинической картиной острой задержки мочеиспускания на фоне тампонады мочевого пузыря (табл. 1).

Пациентам с отягощенным неврологическим анамнезом, болезнями сердца, инфарктом миокарда и дыхательными расстройствами было назначено не-радикальное лечение, в то время как больные сахарным диабетом,

гипертонической болезнью и с почечной недостаточностью I—II степени были одинаково распределены между двумя группами.

Морфологический диагноз подтверждался трансуретральной биопсией опухоли и цитологическим исследованием мочи. Стадию заболевания определяли с помощью ультразвукографии, экскреторной урографии, компьютерной томографии органов брюшной полости и таза, рентгенографии легких, лабораторных анализов. Клиническая стадия патологического процесса в 31,3% случаев усиливалась после гистологического исследования макропрепарата и регионарных лимфатических узлов. Внутри-венная урография выполнена 190 из 196 пациентов, что составило 97,2%. Гидронефроз выявлен в 26,5% исследований.

Трехмесячная и 5-летняя смертность после выполнения спасительной ЦЭ была 18,7 и 75%. У всех пациентов изучены характер и тяжесть осложнений (табл. 2).

Таблица 2. Причины смертности после спасительной ЦЭ

Показатель	Спасительная ЦЭ
Число пациентов	69
Смертность, %	
3-месячная	18,8
5-летняя	68,1
Причины смерти:	
кишечный свищ	12 (17,4)
эвентрация кишечника	12 (17,4)
острая кишечная непроходимость	7 (10,1)
дыхательные осложнения	—
сердечные осложнения	7 (10,1)
уросепсис	12 (17,4)
уретерокишечный свищ	7 (10,1)
почечная недостаточность	7 (10,1)
множественные раковые опухоли	23 (33,3)

Примечание. В скобках — процент больных.

Таблица 3. Состояние больных за 5-летний период наблюдения

Состояние пациентов	1-я группа		спасительная ЦЭ		2-я группа	
	ЦЭ с кишечной пластикой абс.	%	абс.	%	абс.	%
Живы	12	37,5	23	33,3	6	4,7
Умерли от РМП	0	0	0	0	21	91,3
Умерли в раннем послеоперационном периоде	5	15,6	13	18,8	0	0
Умерли по другим причинам	20	62,5	47	68,1	1	4,3

Развитие абдоминальных осложнений являлось главной причиной ранней смертности после проведения спасительной ЦЭ. Формирование кишечного свища имело место в 17,4% случаев. Трехмесячная и 5-летняя смертность, связанная с лечением, для спасительной ЦЭ и органосохраняющей тактики — 18,8 и 68,1%, 8,6 и 95,3% соответственно. Большинство осложнений в позднем периоде было обусловлено вялотекущим пиелонефритом и кишечной непроходимостью.

В тех случаях, когда мочевого пузырь был сохранен, больным каждые 3 мес проводилось динамическое обследование и назначались поддерживающие курсы химиотерапии, симптоматическое лечение. В период первого года наблюдения 2 пациентам проведена частичная ЦЭ, 5 — выполнена двусторонняя уретерокутанеостомия, 4 — наложен надлобковый дренаж.

В период первого года наблюдения в 1-й группе 13 больных умерли от прогрессирования заболевания, 1 — от острой коронарной недостаточности.

Во 2-й группе от прогрессирования заболевания умерли 12 пациентов.

Данные о состоянии больных за 5-летний период наблюдения представлены в табл. 3.

По результатам проведения спасительной ЦЭ при урологических осложнениях у больных с инвазивным РМП можно сделать следующее заключение.

Выводы

1. На основании общеклинических, инструментальных и рентгенологических исследований не установлена зависимость степени агрессии опухолевого процесса от тяжести урологических осложнений.

2. Выполнение спасительной ЦЭ при урологических осложнениях у больных с инвазивным РМП обеспечивает преимущество 5-летней выживаемости перед органосохраняющим лечением — 33,3% к 4,7% соответственно. Однако в раннем послеоперационном периоде смертность от возникающих осложнений в 1-й группе выше, чем во 2-й, — группе без радикального лечения.

Литература

1. Dinney C.P.N. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *J Urol* 2006;67(3A):56—62.
2. Старцев В.А., Мовчан К.Н., Горелов С.И. Нерешенные проблемы оказания медицинской помощи мужчинам пожилого возраста при раке мочевого пузыря. В сб.: Мужское здоровье: материалы 2-й Всероссийской конференции 19—21 октября. М., 2005. с. 122.
3. Boring C.C., Squires B.A., Tong T. Cancer statistics, 1993. *Cancer J Clin* 1993;43:7—26.
4. Catto J.W.F., Rosario D.J. The road to cystectomy: who, when and why? *J Urol* 2005;3(3):118—29.
5. Карякин О.Б., Мардынский Ю.С., Гришин Г.Н. Комбинированное лечение местнораспространенного рака мочевого пузыря. *Урол и нефрол* 1996;(1):17—9.
6. Chahal R., Sundaram S.K., Fotman D.F. et al. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol* 2003;43(3):246—57.
7. Shipley W.U., Kaufman S.D., Prout G.R. Bladder-sparing treatment of invasive bladder cancer: urinary tract recurrences. *Semin Oncol* 1998;15(4):390—8.
8. www.cancerresearchuk.org/about-cancer/statistics
9. Манагадзе Л.Г., Чигогидзе Т.Г., Родионов И.А., Гондзе Д.Т. Методы надпузырного отведения мочи и цистопластики. *Урол и нефрол* 1994;(3):45—9.
10. Морозов А.В., Антонов М.И., Павленко К.А. Замещение мочевого пузыря сегментом кишечника (ортотопическая реконструкция мочевого пузыря). *Урол и нефрол* 2000;(3):17—22.
11. Хаутманн Р.Э., Де Петрикони Р., Готтфрид Х.-В. и др. Мочевой пузырь из подвздошной кишки: осложнения и функциональные результаты у 363 пациентов за 11 лет наблюдения. *Междун мед журн* 2000;(2): 48—69.

Молекулярно-генетические маркеры как факторы прогноза течения поверхностного рака мочевого пузыря

А.Ю. Бабаян^{1,4}, С.В. Башкатов², О.Б. Карякин², А.А. Теплов³,
М.П. Головащенко³, В.В. Шкарупо^{1,4}, Д.В. Залетаев^{1,4}, М.В. Немцова^{1,4}

¹НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова; ²МРНЦ РАМН, Обнинск;

³МНИОИ им. П.А. Герцена; ⁴Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

MOLECULAR GENETIC MARKERS AS PREDICTORS OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER

A.Yu. Babayan^{1,4}, S.V. Bashkatov², O.B. Karyakin², A.A. Teplov³,

M.P. Golovashchenko³, V.V. Shkarupo^{1,4}, D.V. Zaletayev^{1,4}, M.V. Nemtsova^{1,4}

¹Research Institute of Molecular Medicine, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy;

²Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk; ³P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology; ⁴Medical Genetic Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A system of clinical and morphological criteria is currently used to determine the pattern of superficial bladder cancer (SBC). However, this system does not completely reflect the clinical potential of SBC and needs additional markers. The purpose of this study was to search for and evaluate molecular genetic disorders as additional markers of the course of SBC. The diagnostic panel included the deletion of the loci 3p14, 9p21, 9q34, 17p13 (TP53), mutations of exon 7 of the FGFR3 gene, and hypermethylation of the promoter regions of the RASSF1, RARB, p16, p14, CDH1 genes. The study was made on 108 matched samples (tumor/peripheral blood) obtained from patients with SBC. The deletions of the loci 3p14, 9p21 and anomalous methylation of the RARB and p16 genes are markers of the worse course of SBC while FGFR3 gene mutation is a marker of better prognosis. In the context of estimation of the relapsing potential of a primary tumor, the 9p21 locus deletion is a marker associated with recurrence within the first year after malignancy resection. The group of molecular genetic markers determined by the authors for poor prognosis in combination with classical clinical and morphological criteria will specify the pattern of the course of the disease and its prognosis.

Key words: superficial bladder cancer, prognosis, molecular genetic markers

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 70% всех опухолей мочевого тракта и 4% случаев всех онкологических заболеваний [1]. На момент установления диагноза у 70–85% больных выявляется поверхностный РМП (ПРМП) [2]. К этой группе относят опухоли, ограничивающиеся слизистым и подслизистым слоем (pTa, pTis, pT1). Стандартная лечебная тактика при ПРМП заключается в трансуретральной резекции (ТУР) опухоли и внутривезикулярной химио- и иммунопрофилактике. Тем не менее до 85% ПРМП рецидивирует после лечения, причем 10–30% развивается в инвазивные и диссеминированные формы рака [3].

С целью определения адекватной тактики лечения РМП Европейским обществом по изучению и лечению рака (ЕОУР) была разработана система балльной оценки рисков рецидивирования и прогрессирования [4]. Основой данной системы служат клинико-морфологические параметры опухоли. Однако разделение опухолей по морфологическим характеристикам не полностью отражает клинический потенциал ПРМП,

поэтому в последние годы большое внимание уделяется поиску дополнительных факторов прогноза течения заболевания. Определение этих факторов должно привести к созданию цельной прогностической системы, использование которой в клинической практике позволит выделить опухоли с различным клиническим течением, предположить с высокой вероятностью прогрессирование, рецидивирование и метастазирование РМП. В подобную систему могут быть включены биохимические, иммуногистохимические, протеомные и транскриптомные маркеры. Одним из наиболее перспективных направлений является определение молекулярно-генетических изменений в наследственном аппарате клетки, лежащих в основе ее злокачественной трансформации, и использование их в качестве клинических маркеров, определяющих характер и прогноз заболевания.

Необходимость определения прогностического значения молекулярно-генетических маркеров послужила основанием для проведения данной работы.

Материалы и методы

В работе исследованы 108 парных образцов опухоль/периферическая кровь пациентов с установленным диагнозом ПРМП. Материал получен от пациентов отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра РАМН (Обнинск) и отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена.

Медиана возраста пациентов составила 58,5±11,5 года (26—75 лет); соотношение мужчины/женщины — 6/1.

Распределение больных в соответствии с клинико-морфологическими характеристиками опухоли представлено в табл. 1.

Категория pT и степень гистопатологической дифференцировки (G) опухоли окончательно определялись на основании заключений двух морфологов.

Средний срок наблюдения за пациентами составил 13,3 (интервал 3—30) мес. За время наблюдения у 12 (12,1%) больных возникли рецидивные опухоли. Из них 8 случаев — первый рецидив, развившийся в течение первого года после операции, у 3 пациентов наблюдалось повторно рецидивирующее течение РМП.

Диагностическая панель, исследуемая в опухолевом материале, включала анализ делеций хромосомных локусов 3p14, 9p21, 9q34, 17p13

(TP53), мутаций экзона 7 гена *FGFR3* и аномального метилирования генов *RASSF1*, *RARB*, *p16*, *CDH1*.

Геномную ДНК из ткани опухоли и лимфоцитов периферической крови выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [5]. **Анализ метилирования CpG-островков** исследуемых генов проводили методом метилчувствительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [6, 7]. Анализ делеций хромосомных локусов осуществляли на парных образцах ДНК из опухоли и лимфоцитов периферической крови с использованием STR-маркеров: D9S942, D9S169 и D9S2136 (9p21), D3S1234 и D3S1300 (3p14 — локус гена *FHIT*), D9S313 (9q34 — локус гена *LAMC3*), D17S1353 и IVS1 (17p13 — локус гена *TP53*). Условия ПЦР и последовательности праймеров взяты из базы данных UCSC (<http://www.genome.ucsc.edu>). **Мутации** в гене *FGFR3* определяли методами SSCP-анализа и прямого секвенирования. [8]. **Статистический анализ результатов** включал сравнение клинических групп с помощью двустороннего точного критерия Фишера (уровень значимости $\alpha=0,05$), вычисление показателя отношения рисков (ОР), соответствующих 95% доверительных интервалов (95% ДИ) и проведение анализа соответствий при помощи программы Statistica v. 6.0.

Результаты

Полученные нами результаты приведены в табл. 2.

Таблица 1. Распределение больных в соответствии с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. CIS — carcinoma in situ

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Категория pT:		
Ta	24	22,2
T1	84	77,8
Число опухолей:		
1	61	56,7
>1	45	41,7
нет данных	2	1,6
Размер опухоли, см:		
<3	81	75,0
>3	23	21,3
нет данных	4	3,7
Степень дифференцировки (ВОЗ, 1973):		
G ₁	41	38,0
G ₂	43	39,8
G ₃	13	12,0
нет данных	11	10,2
CIS уротелия:		
сопутствующая CIS	4	3,7
нет	93	86,1
нет данных	11	10,2

В рамках данной работы мы исследовали связь таких клинических факторов, как скорость рецидивирования, глубина инвазии, степень гистопатологической дифференцировки, размер и количество опухолей с молекулярно-генетическими изменениями, определяемыми в клетках опухоли. В результате проведенного исследования выявлено, что раннее появление рецидивов в группе первичного ПРМП ассоциировано с делецией локуса 9p21 ($p=0,049$; ОР 8,70; 95% ДИ 1,15—65,97), тогда как метилирование гена *RARB* достоверно чаще выявляется в группе опухолей, не рецидивировавших в течение ближайшего года после операции ТУР ($p=0,038$; ОР 11,49; 95% ДИ 0,61—217,66). В группе неинвазивных карцином (Ta) повышена частота активирующей мута-

Таблица 2. Результаты исследования

Показатель	Всего	17з13 (з53)	FGFR3	3p14	9p21	9q34	RASSF	RARb	p16	p14	CDH1
Рц за 1 год*	8	1/6	2/8	2/6	3/8	1/5	2/8	0/8	0/8	0/8	1/8
Б/рц за 1 год*	31	1/27	5/31	5/19	2/31	4/16	13/31	12/30	6/31	4/30	7/31
<i>p</i>					0,049			0,038			
Стадия:											
Ta	24	1/22	9/24	2/14	4/23	2/13	6/24	7/23	5/24	1/22	8/23
T1	84	9/69	9/84	11/45	11/78	10/45	23/82	18/82	8/82	7/69	15/81
<i>p</i>			0,004								
Степень дифференцировки:											
G ₁	41	3/33	6/41	2/22	8/39	4/15	13/51	5/41	5/41	3/37	7/38
G ₂	43	4/38	10/43	5/25	4/39	7/29	11/43	16/42	4/43	5/39	12/42
G ₃	13	2/11	0/13	4/8	3/12	1/8	4/12	3/12	4/12	0/11	2/13
<i>p</i>											
G ₁ /G ₂								0,01			
G ₁ /G ₃				0,029							
G ₂ /G ₃									0,058		
(G ₁ +G ₂)/G ₃				0,042					0,055		
G ₁ /(G ₂ +G ₃)								0,016			

Примечание. Рц — рецидивирование в течение первого года после операции, Б/рц — безрецидивное течение заболевания в течение первого года после операции. *При определении скорости рецидивирования в группы были включены пациенты с первичным РМП, у которых за время наблюдения (12 мес) развился или не развился рецидив. Указано число определенных изменений по отношению к числу информативных случаев в группе.

ции гена *FGFR3* (экзон 7) по сравнению с группой минимально инвазивных опухолей — T1 ($p=0,004$; ОР 5,00; 95% ДИ 1,70—14,69). При исследовании связи молекулярно-генетических изменений со степенью дифференцировки отмечено увеличение частоты встречаемости делеции локуса *3p14* при нарастании степени клеточной анаплазии, причем в группе G₃ частота делеция *3p14* поднимается до 50% по сравнению с объединенной группой — G₁+G₂ ($p=0,042$; ОР 5,71; 95% ДИ 1,51—28,36). Также в группах G₂—G₃ возрастает частота метилирования генов *RARb* [$p=0,016$; ОР 3,91; 95% ДИ 1,31—11,62 при сравнении G₁ против (G₂+G₃)] и *p16* [$p=0,055$; ОР 4,17; 95% ДИ 1,04—16,62 при сравнении (G₁+G₂) против G₃]. Нам не удалось обнаружить статистически значимых ассоциаций между молекулярно-генетическими изменениями и такими клинико-морфологическими параметрами, как размер и число опухолей.

Исследованная нами диагностическая панель включала 10 молекулярно-генетических изменений. Лишь для 5 из них (мутация *FGFR3*, делеции *3p14* и *9p21*, метилирование *RARb* и *p16*) удалось выявить связь с клиническими характеристиками опухоли, тогда как для остальных 5 изученных повреждений (делеции *9q34* и локуса *p53*, метилирование *p14*, *RASSF1A* и *CDH1*) подобные связи не обнаружены.

Таким образом, можно утверждать, что делеции локусов *3p14*, *9p21* и метилирование генов

RARb и *p16* являются неблагоприятными маркерами течения ПРМП, а мутация гена *FGFR3* — прогностический признак, ассоциированный с более благоприятным течением заболевания. С точки зрения определения рецидивного потенциала первичной уротелиальной карциномы метилирование *RARb* является позитивным маркером, а делеция *9p21* — негативным.

Обсуждение результатов

Задача определения дополнительных маркеров прогноза при РМП крайне актуальна в настоящее время. С этой целью в различных отраслях медицины и биологии активно исследуются многочисленные изменения, происходящие с клеткой в процессе ее злокачественной трансформации. Однако не все исследуемые маркеры имеют высокую прогностическую ценность. Для определения прогностической значимости выбранных нами молекулярно-генетических маркеров был проведен многомерный разведочный анализ (анализ соответствий). Подобный анализ позволяет судить о взаимосвязи тестируемых клинических и молекулярных параметров. Объединение точек, соответствующих клиническим и молекулярным маркерам, в одной группе указывает на наличие тесной связи между ними и оказывает влияние на прогноз заболевания. Для проведения анализа соответствий молекулярно-генетические маркеры были закодированы следующим образом: кодировка «0» означает отсутствие изменения, «1» — его наличие.

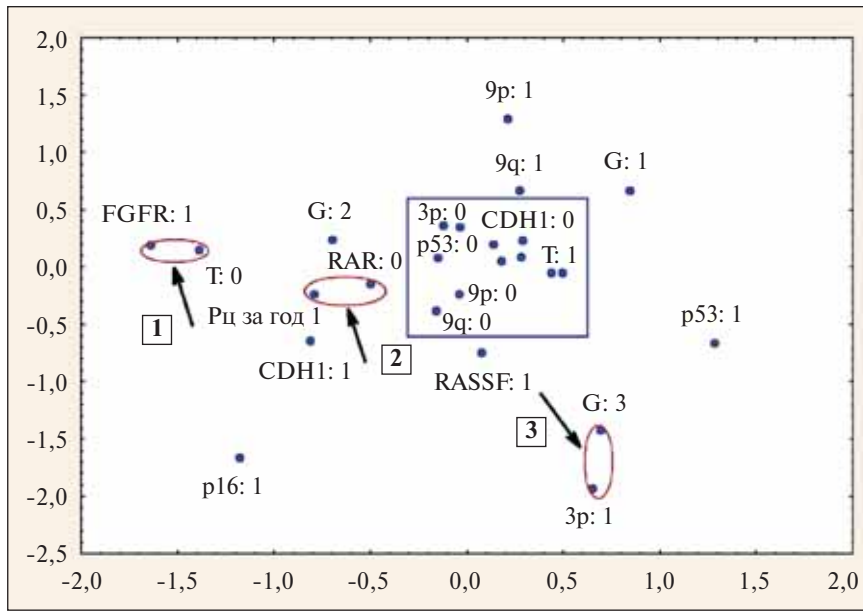


Рис. 1. Результаты анализа соответствий между клинико-морфологическими параметрами опухоли и молекулярно-генетическими изменениями в ее ткани

Для клинических параметров была использована следующая система: pT: 0 — Ta, 1 — T1; G: 1 — G₁, 2 — G₂, 3 — G₃. Рецидивирование в течение первого года: 0 — отсутствие рецидивирования, 1 — наличие рецидива. Результаты продемонстрированы на рис. 1. Для более детального рассмотрения плотного скопления точек в центре приведенного графика этот фрагмент был увеличен и представлен отдельно на рис. 2.

При внимательном рассмотрении обоих графиков можно выделить 5 областей, в которых группи-

руются точки, отражающие молекулярно-генетические маркеры и клинические признаки (области указаны стрелками с соответствующими цифрами). Первая область объединяет точки, соответствующие клиническому признаку Ta (T:0) и наличию мутаций гена *FGFR3* (FGFR:1), что указывает на наличие тесной связи между этими параметрами. Вторая область включает точки, отражающие повышенную скорость рецидивирования — рецидив в течение первого года (pц за год:1), и отсутствие метилирования гена *RARB* (RAR:0). Третья группа представляет собой ассоциацию между такими клиническими и молекулярными параметрами, как низкая степень дифференцировки опухоли G₃ (G:3) и делеция локуса *3p14* (3p:1). В четвертую группу вошли точки, отражающие признаки безрецидивного течения заболевания (pц за год:0) и метилирования гена *RARB* (RAR:1). Пятая группа показывает связь между признаками T1 (T:1) и отсутствием мутации гена *FGFR3* (FGFR:0).

Полученные при анализе соответствий результаты подтверждают приведенные выше данные статистического анализа, выполненного с использованием критерия Фишера, и отражают большую роль таких молекулярно-генетических повреждений, как мутация в экзоне 7 гена *FGFR3*, делеции локусов *3p14* и *9p21* и гиперметилирование генов *p16* и *RARB* как дополнительных маркеров течения ПРМП.

Выбранные нами в качестве основы для диагностической панели 10 молекулярно-генетических изменений являются, по данным литературы, ключевыми событиями, происходящими на разных этапах развития ПРМП [9, 10]. Однако из 10 параметров исследуемой панели, по нашим данным, только 5 (мутации *FGFR3*, делеции *9p21* и *3p14*, метилирование *p16* и *RARB*) связаны с клиническими характеристиками опухоли и, возможно, влияют на клиническое течение заболевания.

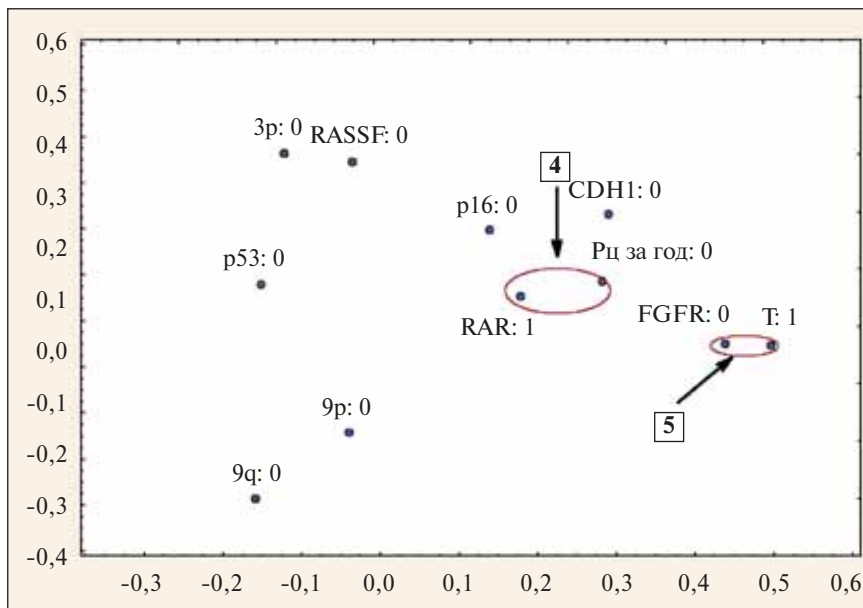


Рис. 2. Увеличенное изображение фрагмента, выделенного синим квадратом на рис. 1

Таким образом, в результате проведенного нами исследования к классическим клинико-морфологическим критериям можно добавить молекулярно-генетические маркеры (рис. 3), определение которых в биопсийных или операционных образцах опухоли позволит выявить группу пациентов с повышенным риском рецидивирования и, следовательно, нуждающихся в более интенсивной терапии и тщательном наблюдении. Исследование указанных маркеров возможно не только в опухолевой ткани, но и в плазме крови и моче пациентов с ПРМП. Подобные методики лежат в основе создания систем ранней неинвазивной диагностики.

Заключение

Поверхностные формы РМП обладают выраженной тенденцией к рецидивированию. Показано, что рецидивы ПРМП развиваются с высокой частотой даже после 3 лет безрецидивного течения болезни и могут характеризоваться возрастающим злокачественным и метастатическим потенциалом [11]. В связи с этим одной из ключевых проблем, с которой сталкивается врач при лечении больных ПРМП, является адекватная оценка риска развития рецидива у данного пациента. Во многих исследованиях показана недостаточная прогностическая ценность отдельных клинико-морфологических критериев из рекомендованных EORTC для суммарной системы оценки рисков [12–15]. Считается, что одну из ведущих ролей в определении выживаемости больных играет глубина инвазии новообразования [16]. Однако, несмотря на объединение T_a (неинвазивной) и T₁ (минимально инвазивной) карцином в одну группу поверхностного РМП, разница между ними чрезвычайно важна, поскольку в группе T_a-опухолей прогрессия считается относительно редким событием, тогда как T₁-опухоли даже на ранних стадиях потенциально высокозлокачественны [17]. Тем не менее гистологическая диагностика минимальной инвазии обычно представляет сложности [17]. Часто на светооптическом уровне участки микроинвазии не выявляются, и этим может объясняться более агрессивное поведение группы уротелиальных карцином, классифицированных как неинвазивные [18]. Использование молекулярно-генетических маркеров может оказать помощь в более четком разделении опухолей на T_a- и T₁-

подгруппы [17]. Не менее остро стоит проблема выбора тактики лечения у пациентов с высоким риском прогрессии и рецидивирования (T₁G₃-группа) [19–23]. Эта проблема также может быть решена при создании системы дополнительных факторов прогноза, которая позволила бы отличать опухоли с высоким риском рецидивирования и прогрессирования от менее агрессивных новообразований и применять дифференцированный лечебный подход [16].

Помимо адекватной оценки клинико-морфологических параметров опухоли, важным аспектом успешной клинической практики является решение проблемы персонификации прогноза. Известно, что в процессе превращения нормальной клетки в злокачественную в ее генетическом аппарате накапливается большое количество различных изменений, как происходящих спонтанно, так и индуцированных канцерогенами, совокупность которых приводит к тому, что злокачественный потенциал опухоли у каждого конкретного пациента может значительно варьировать [14]. Вот почему «поведение» опухоли не может быть однозначно предсказано и описано лишь фенотипическими проявлениями, такими как размер, тип роста и т.д. Происходящие в процессе малигнизации изменения в геноме клетки являются первичным событием по отношению к приобретаемым ею злокачественным свойствам, поэтому обнаружение этих повреждений и установление связи между ними и клиническим поведением опухоли — приоритетное направление на современном этапе развития онкологии. Также очевидна необходимость внедрения их использования в клиническую практику с целью более тщательного и персонифицированного прогноза течения заболевания.

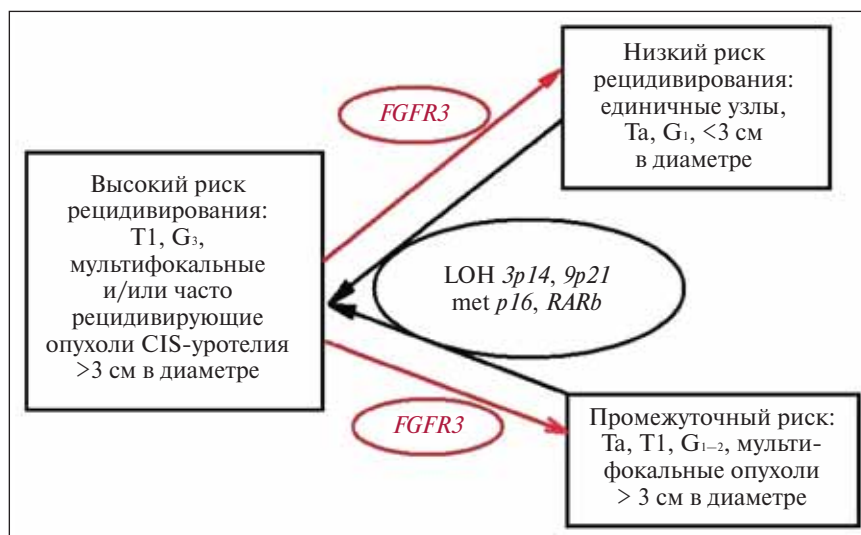


Рис. 3. Стратификации уровней риска при помощи дополнительных молекулярно-генетических маркеров

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). М., 2008.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.Н., Корякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001.
3. Heney N.M., Ahmed S., Flanagan M.J. et al. Superficial bladder cancer. *J Urol* 1983;130:1083–6.
4. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU), 2008.
5. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. 2nd ed. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989
6. Землякова В., Жевлова А., Стрельников В. и др. Аномальное метилирование некоторых генов-супрессоров при спорадическом раке молочной железы. *Мол Биол* 2003;37:696–703.
7. Кекеева Т., Жевлова А., Подистов Ю. и др. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста и микросателлитная нестабильность в предраковых состояниях шейки матки. *Мол Биол* 2006;40:224–30.
8. Van Rhijn B.W., Lurkin I., Radvanyi F. et al. The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res* 2001;61:1265–8.
9. Knowles M.A. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? *Carcinogenesis* 2006;27:361–73.
10. Mhawech-Fauceglia P., Cheney R.T., Schwaller J. Genetic alterations in urothelial bladder carcinoma. *Cancer* 2006;106(6):1205–16.
11. Akagashi K., Tanda H., Kato S. et al. Recurrence pattern for superficial bladder cancer. *Int J Urol* 2006;13(6):686–91.
12. Chapman E.J., Harnden P., Chambers P. et al. Comprehensive analysis of CDKN2A status in microdissected urothelial cell carcinoma reveals potential haploinsufficiency, a high frequency of homozygous co-deletion and associations with clinical phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5740–7.
13. Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo R., Salvador-Bayarri J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol (Baltimore)* 2000;163:68–7.
14. Ali-El-Dein B., Sarhan O., Hinev A. et al. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index. *BJU Int* 2003;92(4):393–9.
15. Tada Y., Wada M., Taguchi K. et al. The association of death-associated protein kinase hypermethylation with early recurrence in superficial bladder cancers. *Cancer Res* 2002;62:4048–53.
16. Карякин О.Б., Башкатов С.В., Немцова М.В. Клиническое значение молекулярно-генетических изменений в клетках уротелия при раке мочевого пузыря. *Онкоурология* 2006;3:54–58.
17. Sauter G., Mihatsch M.J. et al. Pussycats and baby tigers: non-invasive (pTa) and minimally invasive (pT1) bladder carcinomas are not the same! *J Pathology* 1998;185:339–41.
18. Effert P.J., Seifer P. Invasive potential of «noninvasive» human bladder carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2003;120:188–93.
19. Kulkarni G.S., Finelli A., Fleshner N.E. et al. Optimal management of high-risk T1G3 bladder cancer. A decision analysis. *PLoS Medicine* 2007;4(9):1538–49.
20. Thalmann G.N., Markwalder R., Shahin O. et al. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004;172(1):70–5.
21. Masood S., Sriprasad S., Palmer J.H., Mufti G.R. T1G3 bladder cancer—indications for early cystectomy. *Int Urol Nephrol* 2004;36(1):41–4.
22. Manoharan M., Soloway M.S. Optimal management of the T1G3 bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2005;32(2):133–45.
23. Metwalli A.R., Kamat A.M. Controversial issues and optimal management of stage T1G3 bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(8):1283–94.
24. Brandau S., Böhle A. Bladder cancer. I. Molecular and genetic basis of carcinogenesis. *Eur Urol* 2001;39(5):491–7.

Простатическая интраэпителиальная неоплазия: гистологические ассоциации

Е.Н. Горбунова¹, В.Н. Крупин¹, Д.А. Давыдова², А.А. Артифексова²

Кафедры ¹урологии и ²патанатомии НГМА, Нижний Новгород

PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: HISTOLOGICAL ASSOCIATIONS

E.N. Gorbunova¹, V.N. Krupin¹, D.A. Davydova², A.A. Artifeksova²

¹Department of Urology and ²Department of Morbid Anatomy, Nizhni Novgorod Medical Academy, Nizhni Novgorod

The authors determined the detection rates of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) in 2317 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PC); and those of chronic prostatitis and fibrosis in patients with PIN, BPH, or PC. There was no difference in median age between the groups. PC was found to be more concurrent with PIN 2 than with BPH. The severer inflammation or fibrosis is, more likely there is a concomitance with PIN 2 or PC. There is evidence for the theory of inflammation is a factor of carcinogenesis. Prostatic fibrosis may also initiate carcinogenesis.

Key words: benign prostate hyperplasia, prostate cancer, prostatic intraepithelial neoplasia, carcinogenesis

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является ведущей проблемой онкоурологии. Это обусловлено исключительно быстрым приростом заболеваемости РПЖ, достигающим в среднем 3% за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. [1].

Заболеваемость РПЖ в России составляет 10—15 на 100 тыс. человек, отмечается ее существенный прирост, составивший за 90-е годы почти 50% [1].

Смертность от РПЖ возросла с 2,7 тыс. в 1980 г. до 5,6 тыс. в 1996 г. [2]. С увеличением заболеваемости и смертности от РПЖ актуальной становится проблема его ранней диагностики (скрининга), хемотупревенции, а также выявления причинных факторов и предшественников и поиск мер профилактики этого заболевания [3].

Гистологические исследования РПЖ позволили установить те специфические повреждения, которые предшествуют его возникновению. Так, прямым предшественником инвазивной карциномы является простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) [1, 4]. ПИН характеризуется пролиферацией секреторного эпителия в просвете желез, выраженность которой показывает спектр цитологических изменений и представляет собой преинвазивный финал череды клеточных пролифераций внутри просвета протоков и ацинусов предстательной железы (ПЖ) [5]. Существенным отличием от ранней инвазии для ПИН любой степени выраженности является сохранение целостности базальной мембраны [1, 3, 6]. Впервые ПИН была описана в 1986 г. J.E. McNeal и D.G. Bostwick и названа «внутрипротоковой дисплазией» 3 степеней [2]. Термин «простатическая интраэпителиальная неоплазия» появился

позже, и классификация была сокращена до 2 степеней: низкая — ПИННС, ПИН 1 (ранее — 1) и высокая — ПИНВС, ПИН 2 (ранее 2 и 3) [2, 6]. Описано 4 основных варианта ПИНВС (в порядке убывания частоты): пучковый, микропапиллярный, крибриформный и плоский [3, 5, 7]. Пучковый вариант встречается в 59% случаев, микропапиллярный — в 34,3%, крибриформный — в 6,2% и плоский — в 0,5% [8]. Вариант ПИНВС не влияет на частоту выявления РПЖ в последующей биопсии ПЖ [3, 5, 7].

Высказывается предположение, что предраковыми изменениями ПЖ, кроме ПИНВС, являются ПИННС и фокусы атрофии [9]. В последнее время появилось множество мультидисциплинарных публикаций о возможной связи между хроническим воспалением и РПЖ [9—12].

Цель исследования — определить частоту выявления ПИН у пациентов с доброкачественной гиперплазией ПЖ (ДГПЖ) и РПЖ, признаков хронического простатита у больных ПИН, ДГПЖ без атипии и дисплазии и у пациентов с РПЖ, выявить частоту сочетания ДГПЖ, ПИН 1 и 2 и РПЖ с фиброзом ткани ПЖ по данным гистологического исследования.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 2317 историй болезни пациентов с ДГПЖ (1743 случая) и РПЖ (574 случая), которым в 2000—2006 гг. на базе урологической клиники ГУЗ НОКБ им. Н.А. Семашко выполнялись операции на ПЖ.

Возраст пациентов составил от 40 до 89 лет. Рассмотрено повозрастное распределение пациентов (рис. 1). Доминируют возрастные группы 60—69 и 70—79 лет. В группах не отмечено существенных отличий в частоте ДГПЖ, ПИН 1, 2 и РПЖ. Средний возраст пациентов составил при ДГПЖ 68, 49

года, при ПИН 1 — 68,36, при ПИН 2 — 68,59 и при РПЖ — 68,13.

Для анализа отбирались истории больных РПЖ без предшествующего гормонального или лучевого лечения, что дало возможность оценить гистологическую картину ПЖ без влияния антиандрогенов или лучевой терапии. В 185 из 574 случаев РПЖ для гистологического анализа была доступна периферическая ткань ПЖ.

Рассмотрено распределение пациентов по операциям: 18% выполнялась биопсия ПЖ, 25% — чреспузырная аденомэктомия, 57% — трансуретральная резекция (ТУР) ПЖ. Максимальное число биопсий ПЖ осуществлено с последующим гистологическим диагнозом РПЖ, максимальное число чреспузырных аденомэктомий проведено при ДГПЖ. В 37 случаях из 574 диагноз РПЖ установлен после чреспузырной аденомэктомии, выполнявшейся у пациента без подозрения на РПЖ, что составило 6,31% от общего числа аденомэктомий.

По результатам гистологического исследования, ДГПЖ определена в 1379 (59,52%) случаях, ПИН 1 на фоне ДГПЖ — в 106 (4,57%), ПИН 2 — в 258 (24,77%) и РПЖ в — 574 (24,77%).

В нашей работе применялась двухступенная градация ПИН.

РПЖ сочетался с ПИН 1 и 2, фиброзом стромы ПЖ, хроническим простатитом различной степени выраженности.

Результаты и обсуждение

Высокий уровень вариабельности результатов у разных исследователей при ПИННС ограничивает ее клиническую полезность, и патологи рутинно не сообщают о ПИННС, за исключением протоколов исследований; в настоящее время обсуждается только ПИНВС, имеющая значение предракового процесса [2—4]. Нами рассмотрена как ПИН 2, так и ПИН 1.

Частота ПИН различается в зависимости от изучаемой популяции мужчин. Меньшая вероятность — у мужчин, участвующих в скрининге про-

статспецифического антигена и исследованиях раннего выявления РПЖ (Metzlin и соавт., 1991; Feneley и соавт., 1997; Hoedemaeker и соавт., 1999), с частотой ПИН при биопсии от 0,7 до 20% [3]. По Lee и соавт. (1989), Bostwick и соавт. (1995), Langer и соавт. (1996), Wills и соавт. (1997), Feneley и соавт. (1997), O'Dowd и соавт. (2000), Fowler и соавт. (2001), у мужчин, попадающих в поле зрения урологов, ПИН диагностируется в 4,4—25% образцов биопсий [3]. По данным Gaudin и соавт. (1997), Pacelli и Bostwick (1997), Skjorten и соавт. (1997), у больных, подвергшихся ТУР ПЖ, имеется наибольшая вероятность обнаружения ПИН — от 2,8 до 33% [3].

Группа наших пациентов относится к «урологическим», нескрининговым, больным. При анализе гистологических препаратов нами сравнивалось сочетание ДГПЖ и РПЖ с ПИН 1 и 2. ПИН 1 определяется при ДГПЖ чаще, чем при РПЖ, соответственно в 6,08 и в 1,62% случаев, в то время как ПИН 2 практически в 3 раза чаще сопутствует РПЖ, чем ДГПЖ, — 42,70% случаев против 14,80% соответственно (рис. 2).

Таким образом, при РПЖ с ПИН (ПИН 1 + ПИН 2) мы сталкиваемся в 44,32% наблюдений, причем явно преобладает ПИН 2 (96,34% от общего числа случаев ПИН при РПЖ, соотношение ПИН 1:ПИН 2 = 10:264), в то время как при ДГПЖ это соотношение 10:24.

В последнее время появилось множество мультидисциплинарных публикаций о возможной связи между хроническим воспалением и РПЖ [9—12].

Рецидивирующее или хроническое воспаление ответственно за развитие ряда раковых заболеваний человека, включая рак пищевода, желудка, печени, толстой кишки и мочевого пузыря. Считается, что воспаление независимо от этиологии провоцирует канцерогенез, вызывая целлюлярные и геномные повреждения, стимулируя обновление клеток, создавая тканевое микроокружение, богатое цитокинами и факторами роста, которые стимулируют клеточное деление, ангиогенез и обновление ткани [12]. В нескольких ретроспективных исследованиях установлена связь между клиническим простатитом и РПЖ [12, 13].

Эпидемиологические исследования простатита и РПЖ ограничены трудностью классификации простатита по анамнезу, так как определенная доля простатитов не имеет клинической картины [12]. Последние метаанализы продемонстрировали незначительное увеличение относительного риска развития РПЖ у пациентов с анамнезом клинического, т.е. симптоматического, простатита [12, 13].

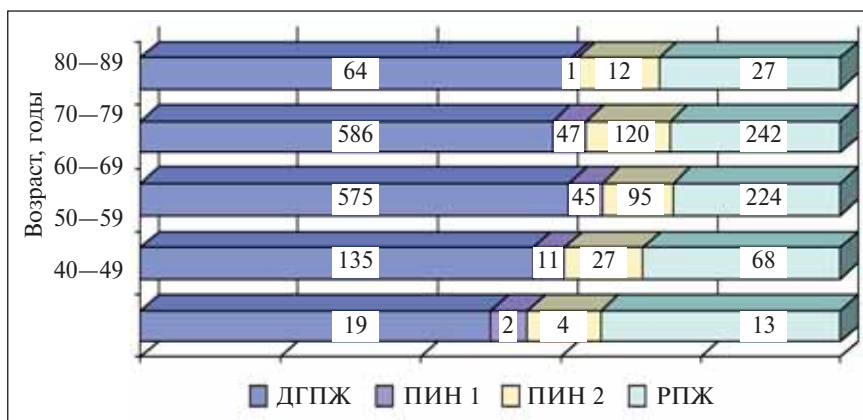


Рис. 1. Повозрастное распределение пациентов с ДГПЖ, ПИН 1, 2, РПЖ

S. Sutcliffe и соавт. [14] на основании эпидемиологического исследования с участием большого числа пациентов не смогли статистически достоверно выявить связь клинического простатита и РПЖ, но сделали интересное заключение о снижении среднего возраста возникновения РПЖ у мужчин, перенесших простатит в молодом возрасте, на 10%. Воспаление ПЖ также провоцирует развитие РПЖ у крыс [11, 12].

Простатит является поводом почти для 2 млн амбулаторных визитов в год в США, в том числе 8% всех визитов к урологу и 1% — визитов к врачам общей практики [15, 16]. Симптоматическим простатитом (категории I—III NIH) страдают около 9% мужчин в возрасте 40—79 лет с вероятностью иметь простатит к 79 годам 1:11 [11, 12]. Простатит категории III — хронический абактериальный простатит/хроническая тазовая боль — наиболее часто встречающаяся форма простатита, насчитывающая >90% случаев [12, 15], его распространенность неизвестна. По данным B.S. Carver и соавт. [17], J.E. McNeal [18], C. Terrone и соавт. [19], он имеет место у 1/3 взрослых мужчин (32—44%). Текущие данные о связи рака и простатита основаны только на категориях простатита I—III. В настоящем исследовании учитываются лишь гистологические характеристики простатита, т.е. учтены все группы по классификации NIH. Воспаление в серии аутопсий в ПЖ выявляется при наличии или без заболеваний ПЖ у 5—15,3% мужчин старше 60 лет [20]. J.E. McNeal обнаружено воспаление ПЖ в 44% аутопсий [18]. По данным J.A. Maxem и соавт. [21], воспаление встречалось в 45% случаев биопсий, выполненных по поводу подозрения на РПЖ. По нашим данным, простатит диагностирован в 63,64% гистологического материала.

В нескольких исследованиях, изучающих связь воспаления и РПЖ, не было найдено четкой взаимосвязи [22—24]. Например, P.I. Karakiewicz и соавт. [25] на большом числе пациентов показали, что хроническое воспаление чаще сочетается с ДГПЖ, нежели с ПИНВС и РПЖ. Тем не менее J. Igani и соавт. [26] установили, что пациенты с высокой интенсивностью воспаления, окружающего злокачественные железы в образцах после радикальной простатэктомии (РПЭ) имели значительно большую вероятность послеоперационного биохимического рецидива, чем больные с воспалением низкой интенсивности.

Мы рассмотрели зависимость гистологической картины ПЖ от выраженности хронического воспаления. Интенсив-

ность воспалительного процесса может быть различной, в нашем исследовании хронический простатит разделен по выраженности гистологических изменений в препаратах. Гистологически термин «простатит» подразумевает наличие патологической инфильтрации ПЖ клетками воспаления [27]. В настоящее время нет принятой повсеместно гистологической классификации хронического простатита. Нами использовалась гистологическая классификация простатических воспалительных инфильтратов, разработанная методом обзора литературы и обсуждения группой North American Chronic Prostatitis Collaborative Research Network и International Prostatitis Collaborative Network в 2001 г.: по степени выраженности воспаления (морфологическое описание, плотность типичных воспалительных клеток, клетки/мм²) — легкая степень (единичные воспалительные клетки, разделенные отчетливыми промежуточными зонами — <100 клеток/мм²), умеренная (сливающиеся поля воспалительных клеток без тканевой деструкции и/или лимфоидной узелковой/фолликулярной формации — 100—500 клеток/мм²), выраженная (сливающиеся поля воспалительных клеток с тканевой деструкцией и/или лимфоидной узелковой/фолликулярной формацией — >500 клеток/мм²). Если в одной локализации присутствует более чем одна степень воспаления, то дается доминирующая и более тяжелая [27].

В табл. 1 представлены варианты сочетания ДГПЖ, ПИН 1 и 2 и РПЖ с простатитом. Получено, что ДГПЖ, как и ПИН 1, чаще сочетается с легким воспалением, в то время как ПИН 2 и РПЖ — с выраженным простатитом, а процент сочетания с легким воспалением незначителен. Максимально взаимосвязь с интенсивностью хронического воспаления выражена все же у ПИН 2, чем у РПЖ: ПИН 2 более чем в половине случаев обнаружена при выра-

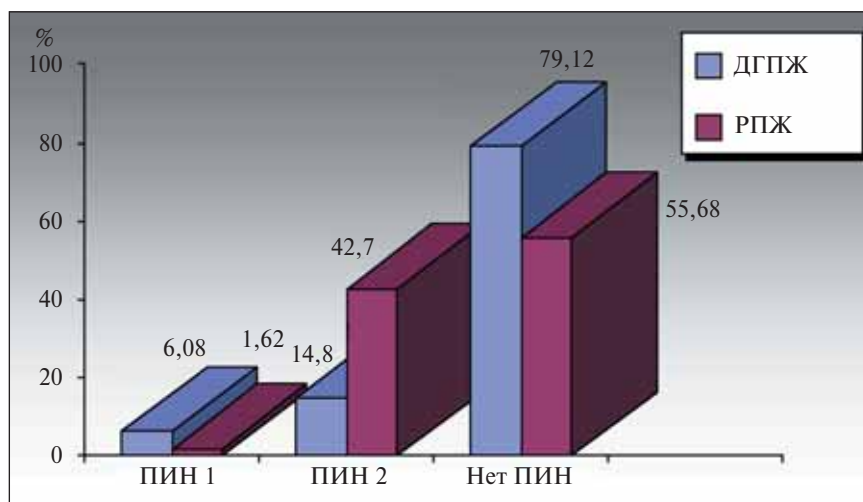


Рис. 2. Распределение пациентов с ПИН при ДГПЖ и РПЖ (%)

Таблица 1. Хронический простатит при различных гистологических картинах ткани ПЖ

Диагноз	выраженный	Простатит умеренный	легкий	Нет	Итого
ДГПЖ без ПИН	61 (4,42)	185 (13,42)	681 (49,38)	452 (32,78)	1379 (100)
ПИН 1	1 (0,94)	38 (35,85)	17 (16,04)	50 (47,17)	106 (100)
ПИН 2	87 (33,72)	89 (34,50)	11 (4,26)	71 (27,52)	258 (100)
РПЖ	31 (16,76)	15 (8,12)	11 (5,95)	128 (69,19)	185 (100)

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент).

Таблица 2. Фиброз стромы при различных гистологических картинах ткани ПЖ

Диагноз	выраженный	Фиброз умеренный	легкий	Нет	Итого
ДГПЖ без ПИН	22 (1,6)	43 (3,12%)	21 (1,52)	1293 (93,76)	1379 (100)
ПИН 1	1 (0,94)	19 (17,93)	3 (2,83)	83 (78,3)	106 (100)
ПИН 2	45 (17,44)	27 (10,47)	1 (0,39)	185 (71,7)	258 (100)
РПЖ	41 (22,16)	5 (2,7)	0 (0)	139 (75,14)	185 (100)

женном или умеренном простатите (68,22%), сумма же этих признаков при РПЖ составляет 24,88%.

Дополнительной характеристикой ткани ПЖ служит интенсивность разрастания соединительной ткани в строме ПЖ (фиброз стромы). Нами рассмотрен фиброз стромы различной интенсивности (выраженный, умеренный, легкий) в отношении к картине ДГПЖ, ПИН 1, 2 или РПЖ. Полученные данные представлены в табл. 2. При ДГПЖ, не сопровождавшейся клеточной атипией, фиброз выявлен только в 6,24% случаев. При ПИН 1 выраженный фиброз встречался лишь в 0,94% наблюдений, однако чаще выявлялся умеренный и легкий фиброз (17,93 и 2,83% соответственно). ПИН 2 и РПЖ сочетались с выраженным фиброзом примерно одинаково (17,44 и 22,16% соответственно). Легкий фиброз ни разу не был зафиксирован в сочетании с РПЖ. Таким образом, чем выраженнее фиброз, тем больше вероятность выявления на этом фоне ПИН 2 или даже РПЖ. На основании полученных нами данных можно предполагать, что фиброз ткани ПЖ является дополнительным фактором, провоцирующим диспластические изменения в эпителии ацинусов ПЖ и, вероятно, фактором риска развития РПЖ через этап ПИН 2.

Заключение

Средний возраст пациентов с ДГПЖ, ПИН 1, 2 и РПЖ не имеет существенных отличий и не является предиктивным фактором выявления в гистологическом материале ПИН или РПЖ.

Нами получены данные по сочетанию ДГПЖ и РПЖ с ПИН. В гистологическом материале РПЖ чаще сочетается с ПИН 2, чем ДГПЖ, что подтвер-

ждает факт предраковой природы ПИН 2.

Особенностью настоящего исследования, сравнивающего наличие и выраженность простатита при ДГПЖ, ПИН 1, 2 и РПЖ, является независимость оценки от клинической симптоматики простатита, таким образом, учтены не только I—III группы по ПИН, но и асимптоматический простатит IV группы, не определяемый клинически.

В настоящем исследовании показана зависимость выявления ПИН от активности хронического продуктивного воспаления ткани ПЖ, определяемого морфологически в гистологическом материале пациентов с ДГПЖ. Чем выраженнее воспалительный процесс, тем более вероятна ПИНВС, гиперплазия без атипии же преимущественно не ассоциируется с выраженным продуктивным воспалением. ДГПЖ и ПИН 1 чаще сочетаются с легким воспалением, в то время как ПИН 2 и РПЖ — с выраженным простатитом. Следовательно, мы получили подтверждение теории о хроническом воспалении как факторе канцерогенеза, т.е. вероятна этапность: выраженный простатит — ПИН 2 — РПЖ.

Кроме воспаления, нарушением нормальной архитектоники тканей является фиброз; чем он выраженнее, тем чаще сочетается с более тяжелой ПИН 2 или РПЖ; общая доля препаратов с фиброзом при ДГПЖ и ПИН 1 мала. Отсюда можно заключить, что данная патология также способна инициировать канцерогенез.

Дальнейшее изучение связи ПИН, простатита и РПЖ открывает новые перспективы для хемотерапии и лечения [12, 14].

Литература

1. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака предстательной железы. *Практ онкол* 2001;2(6):3—7.
2. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Монография. Харьков: Факт, 2004.
3. Bostwick D.G., Liu L., Brawer M.K., Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Rev Urol* 2004;6(4):171—9.
4. Zlotta A.R., Schulman C.C. Clinical evolution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1999;35(5—6):498—503.
5. Пожарисский К.М., Воробьев А.В. Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазии. *Практ онкол* 2001;2(6):17—23.
6. Bostwick D.G. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): current concepts. *J Cell Biochem Suppl* 1992;16:10—9.
7. Bostwick D.G., Amin M.B., Dundore P. et al. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993;24(3):298—310.
8. Bishara T., Ramnani D.M., Epstein J.I. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004;28(5):629—33.
9. Billis A., Magna L.A. Inflammatory atrophy of the prostate. Prevalence and significance. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(7):840—4.
10. MacLennan G.T., Eisenberg R., Fleshman R.L. et al. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year followup study. *J Urol* 2006;176(3):1012—6.
11. Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(4):366—81.
12. Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastian P.J. et al. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 2005;26(7):1170—81.
13. Dennis L.K., Lynch C.F., Torner J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60(1):78—83.
14. Sutcliffe S., Giovannucci E., De Marzo A.M. et al. Gonorrhoea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;5(11):2160—6.
15. Krieger J.N., Nyberg L. Jr., Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282:236—7.
16. Schaeffer A.J. Chronic Prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:1690—8.
17. Carver B.S., Bozeman C.B., Williams B.J., Venable D.D. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol* 2003;169:589—91.
18. McNeal J.E. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347—57.
19. Terrone C., Poggio M., Bollito E. et al. Asymptomatic prostatitis: a frequent cause of raising PSA. *Recenti Prog Med* 2005;96(7—8):365—9.
20. Moore R.A. Inflammation of the prostate gland. *J Urol* 1937;38:173—82.
21. Maksem J.A., Johanning P.W., Galang C.F. Prostatitis and aspiration biopsy cytology of prostate. *Urology* 1988;32:263—8.
22. McClinton S., Miller I.D., Eremin O. Immunohistochemical characterization of the inflammatory cell infiltrate in benign and malignant prostate disease. *Br J Cancer* 1990;61:400—3.
23. Presti B., Veidner N. Granulomatous prostatitis and poorly differentiated prostate carcinoma: their distinction with the use of immunohistochemical methods. *Am J Clin Pathol* 1991;95:330—4.
24. Zhang W., Sesterhenn I.A., Connelly R.R. et al. Inflammatory infiltrate (prostatitis) in whole mounted radical prostatectomy specimens from black and white patients is not etiology for racial differences in prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163:131—6.
25. Karakiewicz P.I., Benayoun S., Begin L.R. et al. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Int J Clin Pract* 2007;61(3):425—30.
26. Irani J., Goujon J.M., Ragni E. et al. High-grade inflammation in prostate cancer as a prognostic factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Pathologist Multi Center Study Group. Urology* 1999;54:467—72.
27. Nickel J.C., True L.D., Krieger J.N. et al. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int* 2001;87(9):797—805.

Онкологические результаты радикального хирургического лечения пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы

О.Б. Лоран, Е.И. Велиев, С.В. Котов

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, Москва

ONCOLOGICAL RESULTS OF RADICAL SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

O.B. Loran, E.I. Veliyev, S.V. Kotov

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

The authors consider and prove the efficiency of radical prostatectomy used in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer as monotherapy and as a component of multimodality therapy.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, relapse-free survival

Введение

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является эффективным методом лечения пациентов с локализованной формой рака предстательной железы (РПЖ) [1]. Оптимальный метод лечения больных местно-распространенным РПЖ по-прежнему остается предметом дискуссий. Ряд европейских и североамериканских клиник продемонстрировал эффективность проведения радикальной операции как в качестве монотерапии, так и I этапа мультимодальной терапии в достижении безрецидивной (БРВ) и раково-специфической выживаемости, как минимум сравнимую с другими методами лечения местно-распространенного РПЖ, а то и превосходящую их [2, 3]. Применение расширенной тазовой лимфаденэктомии позволило улучшить диагностические возможности и результаты выполнения РПЭ у больных из группы высокого риска прогрессии, пациентов с местно-распространенным РПЖ или наличием лимфогенных метастазов [4].

Сегодня мультимодальная концепция прочно вошла в практику радиологов при лечении пациентов из группы высокого риска прогрессии РПЖ. В исследованиях EORTC 22863 и RTOG 8531 продемонстрировано улучшение выживаемости при добавлении гормональной терапии (ГТ) к наружной лучевой терапии (НЛТ) [5, 6]. По данным M. Volla и соавт. [7], добавление к НЛТ гозерелина ацетата в дозе 3,6 г 1 раз в 4 нед на протяжении 3 лет привело к увеличению показателей 5-летней БРВ с 40% после только ЛТ до 74% — при комбинированной терапии. Если добавление гозерелина ацетата позволило улучшить результаты НЛТ, то применение ГТ после РПЭ, вероятно, способно улучшить результаты операции у пациентов с местно-распространенным РПЖ и/или наличием лимфогенных метастазов. E.M. Messing и соавт. [8] (исследование ECOG) продемонстрировали 7-летнюю БРВ, равную 77%, у пациентов с позитивными лимфатическими узлами (ЛУ) и перенесших РПЭ с последующим немедленным проведением ГТ. L.F. Da Pozzo и соавт. [9] получили 72, 61 и 53% 5-, 8- и 10-летней БРВ у пациентов с наличием лимфогенных метастазов после выполнения у них РПЭ с добавлением адьювантной ГТ или комбинации ГТ + НЛТ [9]. Сравнить вышеописанные результаты НЛТ+ГТ и РПЭ+ГТ трудно, поскольку пациенты с лимфогенными метастазами (pN1) имеют худший прогноз, чем больные из группы высокой прогрессии (cT1—2G₃ или T3—4G_{любой}), включаемые в протокол проведения ЛТ.

Целью лечения пациентов с местно-распространенным РПЖ является не только достижение онкологических результатов, но и отсутствие снижения качества жизни. Адьювантная терапия, особен-

но в случае ее длительного применения, может негативно отражаться на качестве жизни. В связи с этим все больше внимания уделяется результатам РПЭ у пациентов с местно-распространенным РПЖ, а альтернативой немедленной ГТ может служить отсроченная (при возникновении биохимического рецидива) или ГТ в интермиттирующем режиме. Ряд пациентов, перенесших РПЭ с расширенной лимфаденэктомией и наличием единичного позитивного ЛУ, могут быть излечены только благодаря выполнению радикальной операции.

Цель настоящей работы — оценка первичных 5-летних результатов РПЭ (БРВ и выживаемость без отдаленных метастазов) у пациентов с местно-распространенным РПЖ или наличием лимфогенных метастазов. Кроме того, нами были проанализированы прогностические факторы БРВ.

Материалы и методы

Ретроспективному анализу подверглись онкологические результаты 90 пациентов, перенесших РПЭ по поводу местно-распространенного РПЖ в период с 2003 по 2008 г. Критерием включения в исследование было наличие клинической или патологоанатомической стадии T3, лимфогенных метастазов или позитивного хирургического края после РПЭ. Диагноз устанавливался на основании трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы, выполнявшейся в связи с повышением уровня простатспецифического антигена (ПСА) и/или при выявлении патологических изменений при пальцевом ректальном исследовании. Для определения распространенности процесса проводилось физикальное обследование, оценивались предоперационный показатель ПСА крови, показатели биопсии предстательной железы (число пораженных опухолью биоптатов, их расположение и процент поражения опухолью биоптата, наличие перинеуральной инвазии), ультразвуковое исследование брюшной полости, мочеполовой системы, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, определение уровня щелочной фосфатазы крови. Для оценки состояния регионарных ЛУ выполнялась компьютерная или магнитно-резонансная томография малого таза и скинтиграфия костей скелета для выявления костных метастазов. РПЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией осуществлялась открытым позадилоном доступом. Осложнения во время РПЭ анализу не подвергались. В случае отсутствия адьювантной терапии или биохимического рецидива оценку уровня ПСА после операции рекомендовалось проводить каждые 3 мес в течение первого года после операции, далее 1 раз в 6 мес на протяжении 3 лет и затем 1 раз в год. Уровнем ПСА, указывающим на

наличие биохимического рецидива, считался показателем $\geq 0,2$ нг/мл.

Аналізу подверглись следующие показатели: возраст пациента, предоперационный уровень ПСА крови, клиническая и патологоанатомическая стадия TNM, дифференцировка опухоли по шкале Глисона (сумма и ее расшифровка), наличие неoadъювантной или адъювантной терапии, кинетика послеоперационного показателя ПСА крови.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью компьютерных программ Microsoft Excel (Microsoft office 2003, USA), STATISTICA 6.0 для Windows (StatSoft, USA) и GraphPad Prism Version 5,0 (USA, 2007). Распределение оценивалось с помощью критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения признаков данные представлялись в виде средних значений показателей (M) и среднеквадратических отклонений (SD). Оценка достоверности нормально распределенных признаков выполнена с помощью непарного критерия Стьюдента. В случае если распределение признаков отличалось от нормального, данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25% и 75% перцентиль или ранг), значимость различий определялась по U-критерию Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

БРВ оценивалась при помощи метода Каплана — Майера. Для оценки прогностических факторов использовался мультивариабельный регрессионный анализ Сох.

Результаты

Медиана (ранг) возраста пациентов составила 65 (43—75) лет, показателя ПСА — 13 (4,6—75) нг/мл. В табл. 1 представлена характеристика пациентов и опухоли.

Пятилетняя БРВ у 90 пациентов с местно-распространенным РПЖ составила 50,7% (рис. 1).

Пятилетняя безметастатическая выживаемость у 90 пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы составила 80,5% (рис. 2).

В анализ прогностических факторов биохимического рецидива были включены: предоперационный показатель ПСА, патологоанатомическая сумма баллов по шкале Глисона и стадия Т, наличие поражения ЛУ. Достоверно значимым прогностическим фактором служил предоперационный уровень ПСА ($p < 0,05$).

Обсуждение

Выбор метода лечения пациентов с местно-распространенным РПЖ по-прежнему является дилеммой для пациента и врача. Исторически эти больные являлись не лучшими кандидатами для радикального лечения в связи с высокой частотой массивного лимфогенного метастазирования и плохим прогнозом выживаемости. Сегодня с вне-

дрением скрининга РПЖ, возможности проведения дооперационной оценки статуса ЛУ, стал доступен отбор группы пациентов с местно-распространенным РПЖ для радикального оперативного

Таблица 1. *Характеристика пациентов и опухоли до и после выполнения РПЭ (n=90)*

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Предоперационный уровень ПСА, нг/мл		
<10	36	40,0
10—19,9	32	35,6
≥ 20	22	24,4
Клинический показатель суммы баллов по шкале Глисона		
4	15	16,7
5	28	31,1
6	17	18,9
7	23	25,6
(2+5)	1	1,1
(3+4)	15	16,7
(4+3)	7	8,9
8	5	5,5
9	2	2,2
Патологоанатомический показатель суммы баллов по шкале Глисона		
4	1	1,1
5	28	31,1
6	16	17,8
7	34	37,8
(2+5)	1	1,1
(3+4)	24	26,7
(4+3)	9	10,0
8	6	6,7
9	4	4,4
Лечебный патоморфоз	1	1,1
Клиническая стадия Т		
1	12	13,3
2a	10	11,1
2b	8	8,9
2c	32	35,6
3a	25	27,8
3b	3	3,3
Патологоанатомическая стадия Т		
2c	12	13,3
3a	52	57,8
3b	25	27,8
4	1	1,1
Неoadъювантная терапия		
Нет	87	96,7
ГТ	3	3,3
Поражение ЛУ		
pN0	71	78,9
pN1	19	21,1
Адъювантная терапия		
Нет	76	84,4
Немедленная (0—3 мес после РПЭ)	9	10,0
Спасительная (> 3 мес после РПЭ)	5	5,6
Всего ...	90	100

лечения как варианта монотерапии или первого компонента мультимодальной стратегии с достижением преимуществ в выживаемости перед другими методами лечения. Особенно это актуально для больных более молодой группы. Положительные стороны РПЭ при местно-распространенном РПЖ: радикальное удаление опухоли (pT3 при отрицательном хирургическом крае), точное стадирование показателя Т и состояния ЛУ, лечебный характер расширенной тазовой лимфаденэктомии, низкая частота грозных осложнений и короткий госпитальный период, простой мониторинг ПСА после операции, отсутствие отрицательного влияния на проведение последующей ЛТ или ГТ в рамках мультимодального подхода и, наконец, различия в выживаемости при стадиях pT3a и pT3b.

При анализе возраста нашей группы медиана последнего составила 65 (ранг 43—75) лет. При оценке анестезиологических рисков с использованием показателей шкал Чарльсона [10], ASA (Американская ассоциация анестезиологов) и МНОАР (Московское научное общество анестезиологов и реаниматологов) выявлено, что возраст не является противопоказанием к выполнению РПЭ даже при местно-распространенном заболевании.

При оценке предоперационной стадии РПЖ по классификации TNM 2002 г. показано, что наиболее распространенными стадиями были cT2c и cT3a, составившие 35,6 и 27,8% соответственно. Вместе со стадией cT3b доля пациентов, относящихся к группе высокого риска прогрессии РПЖ по показателю cT, составила 66,7%. После операции наиболее часто

встречающейся стадией стала pT3a и pT3b — 57,8 и 27,8% соответственно, что обусловлено критериями включения в анализ. Следует отметить, что у 13,3% пациентов произошла миграция клинической стадии Т3 в патологоанатомическую Т2. В литературе данный процент миграции составляет от 8 до 24% [11, 12]. Выполнение РПЭ позволило точно установить стадию Т у этих пациентов и отказаться от проведения им адъювантной терапии.

Медиана (ранг) предоперационного показателя ПСА равнялась 13 (4,6—75) нг/мл. Распределение пациентов в подгруппах согласно уровню ПСА <10, от 10 до 20 и ≥20 нг/мл было 40, 35,6 и 24,4% соответственно. Важно, что в исследовании 36 (40%) пациентов с местно-распространенным РПЖ имели уровень ПСА в так называемой серой зоне.

Из показателей клинической суммы баллов по шкале Глисона наиболее распространенными были 5 (31,1%) и 7 (25,6%). Последний показатель часто состоял из суммы «3+4» (n=15, 16,7%). После операции наиболее частой стала сумма 7 (37,8%), на втором месте — 5 (31,1%). Доля пациентов с низкодифференцированной опухолью и худшим прогнозом (суммы 7=4+3; 8 и 9) после операции составила 21,1%.

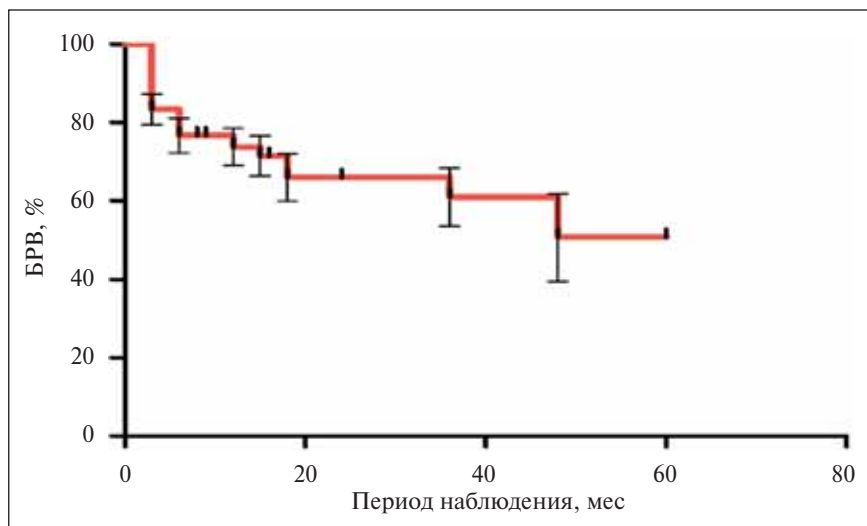


Рис. 1. Пятилетняя БРВ после РПЭ у пациентов с местно-распространенным РПЖ (n=90)

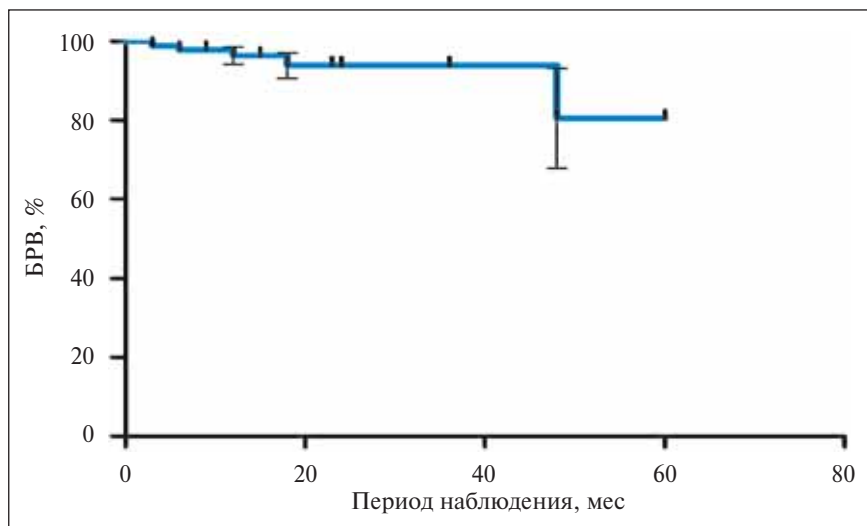


Рис. 2. Пятилетняя безметастатическая выживаемость после РПЭ у пациентов с местно-распространенным РПЖ (n=90)

При поступлении в клинику 3 (3,3%) пациента получали неадьювантную ГТ.

Наличие лимфогенных метастазов при местнораспространенном РПЖ составляет 8,5–41% [13]. Частота поражения ЛУ в нашей серии — 21,1% (n=19). При этом проведение адьювантной ГТ (обычно гозерелина ацетат) немедленно было назначено 10% пациентов. Несмотря на то что положительный эффект немедленной ГТ против отсроченной в отношении БРВ был продемонстрирован E.M. Messing и соавт. [8] в протоколе ECOG, необходимость немедленного назначения ГТ поддерживается не всеми урологами. Во-первых, пациенты, включенные в протокол ECOG, были оперированы в период с 1988 по 1993 г. — время, когда расширенная тазовая лимфаденэктомия не являлась рутинным этапом РПЭ. Во-вторых, сегодня продемонстрирован лечебный, а не только диагностический эффект расширения зон тазовой лимфаденэктомии у пациентов группы высокого риска прогрессии РПЖ [4, 14]. В-третьих, наряду с самим фактом наличия лимфогенных метастазов прогностически важным является число удаленных и пораженных ЛУ [15, 16]. В нашей клинике при стадии pN1 назначение адьювантной ГТ в постоянном или интермиттирующем режиме обычно происходит при наличии ≥3 пораженных ЛУ или низкодифференцированного процесса. В случаях поражения метастазами 1 или 2 ЛУ, при адекватно удаленном их количестве и отсутствии низкодифференцированного процесса, после обсуждения с пациентом рисков рецидивирования РПЖ и возникновения нежелательных явлений ГТ возможно динамическое наблюдение. В нашем анализе отсроченная (или спасительная) ГТ, которая

проводилась при появлении биохимического рецидива в интермиттирующем или постоянном режиме (аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, преимущественно гозерелина ацетат), была назначена 5 (5,6%) больным.

РПЭ демонстрирует приемлемую эффективность в лечении пациентов с местнораспространенным РПЖ. Это касается не только больных с заниженной стадией Т на дооперационном уровне (сТ2), но и пациентов с клинической стадией Т3. При этом положительное влияние РПЭ доказано как в виде монотерапии, так и в качестве первого компонента мультимодального подхода. Пятилетняя БРВ после РПЭ у пациентов с местнораспространенным процессом составляет 50–60%, 10-летняя — 40–50% (табл. 2). Раково-специфическая выживаемость спустя 5 и 10 лет после операции — 85–100 и 57–72% соответственно, общая выживаемость >75 и 60% соответственно [13].

Прогноз раково-специфической выживаемости определяется появлением отдаленных метастазов. В нашем анализе 5-летняя безметастатическая выживаемость составила 80,5%, т.е. к 5 годам после операции отдаленные метастазы были диагностированы у каждого 5-го пациента. При анализе прогностических факторов биохимического рецидива, в который были включены предоперационный показатель ПСА, патологоанатомическая сумма баллов по шкале Глисона и стадия Т, наличие поражения ЛУ, достоверно значимым прогностическим фактором явился предоперационный уровень ПСА (p<0,05). Это не совпадает с данными литературы. По данным некоторых исследований, прогностическим фактором служит наличие позитивного хирургического края

Таблица 2. Обзор данных литературы по использованию РПЭ как монотерапии у пациентов с местнораспространенным РПЖ

Автор	Стадия	Число больных	Выживаемость, %	
			5-летняя	10-летняя
S.J. Freedland и соавт. [11]	сТ3а	62	49	
C.-Y. Hsu и соавт. [12]	сТ3а	200	59,5	51,1
B.A. Lowe и соавт. [18]	pТ3	156	Гл<7; 66,1 Гл>7; 25,8	
A.H. Yamada и соавт. [19]	сТ3	57	45,5 (ПСА>0,4)	
D. Van der Ouden и соавт. [20]	сТ3	83	29 (ПСА>0,1)	
S.I. Martinez de la Riva и соавт. [21]	сТ3	83	59,8 (ПСА>0,3)	43
J.F. Ward и соавт. [22]		841	58 (ПСА>0,4)	
E. Xylinas и соавт. [17]	сТ3	100	45	
Наше исследование		90	50,7	

Примечание. Гл — сумма баллов по шкале Глисона.

[12, 18], количество позитивных ЛУ [9, 18] или послеоперационная сумма баллов по шкале Глисона [9]. Расхождения в нашем случае обусловлены недостатками ретроспективного анализа. Отсутствие в ряде гистологических заключений состояния хирургического края, числа удаленных и позитивных ЛУ, расшифровки суммы баллов по шкале Глисона явились проблемой, с которой пришлось столкнуться при ретроспективном анализе. Дальнейшее наблюдение за пациентами и включение новых сведений в проспективную оценку позволит нам более точно выделить прогностические факторы биохимического рецидива, раково-специфической и общей выживаемости.

Выводы

Доказана эффективность применения метода РПЭ при лечении больных местно-распространенным РПЖ как в качестве монотерапии, так и компонента мультимодальной терапии. Около 13% пациентов с клиническим диагнозом Т3 имеют локализо-

ванную форму РПЖ после РПЭ, и им не требуется назначение адъювантной терапии. У >50% больных местно-распространенным РПЖ биохимический рецидив спустя 5 лет после операции отсутствует. Эти пациенты также не нуждаются в проведении адъювантной терапии, что предотвращает негативное влияние на их качество жизни. В группе высокого риска прогрессии РПЖ (наличие позитивных ЛУ, низкодифференцированной опухоли, позитивные хирургические края и т.д.) показано проведение адъювантной терапии (ГТ или НЛТ). Около 80% больных местно-распространенным РПЖ после проведения РПЭ или мультимодальной терапии не имеют отдаленных метастазов на протяжении 5 лет после операции, что является одним из основным факторов, определяющих раково-специфическую выживаемость. Предоперационный уровень ПСА служит прогностическим фактором наступления биохимического рецидива спустя 5 лет.

Литература

- Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68—80.
- Schelin S., Madsen M., Palmqvist E. et al. Long-term follow-up after triple treatment of prostate cancer stage pT3. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(3):186—91.
- Zincke H., Bergstralh E.J., Blute M.L. et al. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. *J Clin Oncol* 1994;12(11):2254—63.
- Palapattu G.S., Allaf M.E., Trock B.J. et al. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term followup. *J Urol* 2004;172:1860—4.
- Bolla M., Gonzalez D., Warde P. et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295—300.
- Pilepich M.V., Caplan R., Byhardt R.W. et al. Phase III trial of androgen suppression using Goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of RTOG protocol 85—31. *J Clin Oncol* 1997;15:1013—21.
- Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103—8.
- Messing E.M., Manola J., Sarosdy M. et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *Engl J Med* 1999;341(24):1781—8.
- Da Pozzo L.F., Cozzarini C., Briganti A. et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy. The positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol* 2009;55(5):1003—11.
- Hsu C.Y., Joniau S., Oyen R. et al. Correlations between age, Charlson score and outcome in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Asian J Androl* 2009;11(1):131—7.
- Freedland S.J., Partin A.W., Humphreys E.B. et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109(7):1273—8.
- Hsu C.Y., Joniau S., Oyen R. et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121—8; discussion 128—9.
- Van Poppel H., Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(2):253—9.
- Bader P., Burkhard F.C., Markwalder R., Studer U.E. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003;169:849—54.
- Briganti A., Karnes J.R., Da Pozzo L.F. et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009;55:261—70.
- Schumacher M.C., Burkhard F.C., Thalmann G.N. et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:344—52.
- Xylinas E., Drouin S.J., Comparator E. et al. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int* 2009;103(9):1173—8.
- Lowe B.A., Lieberman S.F. Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy. *J Urol* 1997;158(4):1452—6.
- Yamada A.H., Lieskovsky G., Petrovich Z. et al. Results of radical prostatectomy and adjuvant therapy in the management of locally advanced, clinical stage T3, prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1994;17(4):277—85.
- Van der Ouden D., Hop W.C.J., Schroder F.H. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160:1392—7.
- Martinez de la Riva S.I., Lopez-Tomasety J.B., Dominguez R.M. et al. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up. *Arch Esp Urol* 2004;57:679—92.
- Ward J.F., Slezak J.M., Blute M.L. et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95:751—6.

Радионуклидные исследования с применением туморотропного радиофармпрепарата в диагностике рака предстательной железы

Н.И. Тарасов¹, А.В. Важенин², И.В. Корнев¹

¹Кафедра урологии и андрологии ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, Челябинск;

²Челябинский областной клинический онкологический диспансер

RADIONUCLIDE STUDIES USING TUMOR-SEEKING RADIOPHARMACEUTICALS IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

N.I. Tarassov¹, A.V. Vazhenin², I.V. Korenev¹

¹Department of Urology and Andrology, Urals State Medical Academy of Postgraduate Education, Russian Agency for Health Care, Chelyabinsk; ²Chelyabinsk Regional Clinical Cancer Dispensary

Object: to evaluate the efficiency of prostate scintigraphy in the prebiptic diagnosis of prostate cancer (PC).

Subjects and methods. Two hundred and two patients with suspected PC underwent comprehensive examination, including ^{99m}Tc-technetium prostate scintigraphy and a morphometric study of biopsy material columns. A computer program (official registration certificate No. 2007614475 dated October 24, 2007) was worked out and patented to calculate the intensity of accumulation of radiopharmaceuticals in different portions of the right and left prostate lobes.

Results and discussion. When the division index point «pathological focus/background», 1.5; ≤ 1.5, healthy; > 1.5 suspected prostate cancer was used, the sensitivity of prostate scintigraphy was 81.65%; its specificity was 87.1%; the diagnostic effectiveness was 84.37%.

Conclusion: The application of prostate scintigraphy can improve indicators for early detection of PC, due to the purposeful detection of the points, enhance the effectiveness of biopsy, and, having more grounds than the early ones, to exclude this disease at the prebiptic stage. The method is noninvasive and can be used to monitor patients with suspected PC.

Key words: prostate cancer, tumor-seeking radiopharmaceutical, scintigraphy

В России стандартизованный показатель заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) составляет 16,5 на 100 000 мужского населения [1]. В то же время число больных с впервые выявленными локализованными формами РПЖ равняется 33%, а с местнораспространенными и генерализованными формами опухолевого процесса 60—67% [2, 3]. Одной из важных причин запоздалой диагностики этого заболевания является низкая специфичность имеющихся онкомаркеров, что побуждает искать более эффективные методы добиопсийной диагностики РПЖ [4, 5]. Вместе с тем патофизиологический механизм накопления ^{99m}Tc-Технетрила в злокачественной опухоли достаточно специфичен и обеспечивается такой совокупностью характеристик, как усиленный кровоток в опухоли, более высокая клеточность и метаболизм, отличающие злокачественные опухоли от нормальной ткани [6]. Однако для диагностики РПЖ такая методика не изучена. В связи с этим целью настоящей работы явилась оценка эффективности сцинтиграфии предстательной железы (ПЖ) с туморотропным радиофармпрепаратом (РФП) в добиопсийной диагностике РПЖ.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 202 пациентов, у которых по данным предварительных исследований имелось подозрение на РПЖ. В ходе дальнейшего обследования морфологическим методом у 109 пациентов диагностиро-

ван рак, у 93 — доброкачественные заболевания ПЖ. Больные были разделены на 3 группы. Первая группа включала 60 пациентов с локализованным РПЖ, средний возраст больных составил 62,3 (48—75) года. Во 2-ю группу вошли 49 пациентов с местнораспространенным и генерализованным РПЖ, средний возраст — 64,5 (52—84) года. Третья группа состояла из 93 пациентов с доброкачественными заболеваниями ПЖ, средний возраст — 63,8 (50—83) года. Всем больным проводились стандартные добиопсийные обследования.

Радионуклидное исследование ПЖ выполнено у всех 202 пациентов на гамма-камере МВ 9200 (Венгрия) с системой компьютерной обработки Голдрада (Москва). Статическая сцинтиграфия ПЖ проводилась с использованием ^{99m}Tc-Технетрила в 2 проекциях (передняя и аксиальная) с матрицей 128×128×2. РФП вводили в кубитальную вену болюсом активностью 300 МБк. Радионуклидное исследование выполняли в течение 15 мин. Количество импульсов — 700 000. Для подсчета интенсивности накопления РФП в различных участках правой и левой долей ПЖ нами была разработана и запатентована программа для ЭВМ (свидетельство о ее официальной регистрации № 2007614475 от 24 октября 2007 г.) [7]. Интенсивность накопления РФП исследовали в 10 точках ПЖ на аксиальном срезе по сравнению с фоном. Точки бы-

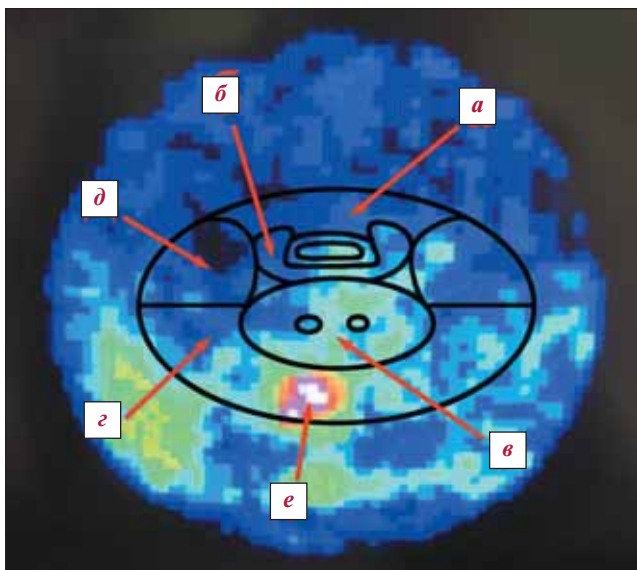


Рис. 1. Сцинтиграфия ПЖ при РПЖ:

а — фибромускулярная строма; б — переходная зона; в — центральная зона; г — задняя часть периферической зоны; д — передняя часть периферической зоны; е — место максимальной интенсивности накопления РФП, индекс «патологический очаг/фон» 5,7

ли выбраны на основании зональной анатомии ПЖ [8]. Для стадирования РПЖ магнитно-резонансная томография выполнена 82, компьютерная рентгеновская томография — 42 пациентам. Гистологическое исследование было проведено врачом-патологоанатомом, канд. мед. наук П.Г. Димовым у всех анализируемых больных. Материал получали при помощи трансперинеальной мультифокальной биопсии под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Стандартное патологистологическое заключение дополняли морфометрическим исследованием для каждого столбика-биоптата. Для последнего использовали планиметрический метод системной гистостереометрии [9]. Порядковые номера столбиков-биоптатов были распределены таким же образом, как и точки интенсивности накопления РФП.

Сравнение 3 групп пациентов по значениям максимальной интенсивности накопления РФП в ходе сцинтиграфии, интенсивности накопления РФП в опухолях различной степени дифференцировки проводили с помощью критерия Краскела — Уоллиса [10]. Связь между удельным весом опухоли по результатам морфологических исследований и интенсивностью накопления РФП по результатам сцинтиграфии оценивали в ходе линейного корреляционного анализа [10]. Поскольку в подавляющем большинстве случаев такая связь была сильной и высоко статистически значимой, также была определена зависимость интенсивности накопления РФП от удельного веса опухоли. Оценку диагностической эффективности метода сцинтиграфии проводили путем по-

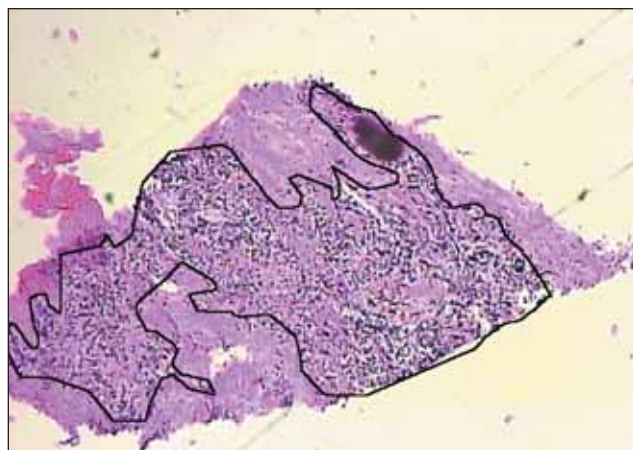


Рис. 2. Микрофотография аденокарциномы ПЖ. Увеличение 200. Окраска гематоксилин-эозин.

Непрерывной линией обведены участки среза, инфильтрированные опухолью. Затем с помощью планиметрического метода системной гистостереометрии определялся удельный вес площади, занятой опухолью, в общей площади каждого гистологического среза

строения характеристической кривой (ROC-кривая) и вычисления площади под ней [11]. При вычислении оптимального значения интенсивности накопления РФП для обеспечения максимальных чувствительности и специфичности метода сцинтиграфии руководствовались индексом Юдена [12]. Для выбранного значения интенсивности рассчитывали показатели диагностической эффективности метода сцинтиграфии [13]. Доверительные интервалы для оценок чувствительности и специфичности в анализе диагностической эффективности находили по Клопперу — Пирсону [13]. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при вероятности случайности результата $p \leq 0,05$, незначимыми — при $p > 0,1$; в промежуточных случаях ($0,05 < p < 0,10$) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции.

Результаты и обсуждение

Для анализа интенсивности накопления РФП использовали индекс «патологический очаг/фон». При этом подозрение на РПЖ считали обоснованным у пациентов со значением индекса $> 1,5$, которое положительно оценивалось для диагностики злокачественных опухолей других локализаций [6]. На рис. 1 максимальная интенсивность накопления РФП наблюдалась в задней части периферической зоны ПЖ. Индекс «патологический очаг/фон» равен 5,7. По данным гистологического исследования рак обнаружен именно в этой зоне (рис. 2). На рис. 3 в месте максимальной интенсивности накопления РФП индекс «патологический очаг/фон» составил 1,2. По данным гистологического заключения, у пациента диагностирована доброкачественная гиперплазия ПЖ (рис. 4).

Различия в результатах сцинтиграфии (максимальная интенсивность накопления РФП) для па-

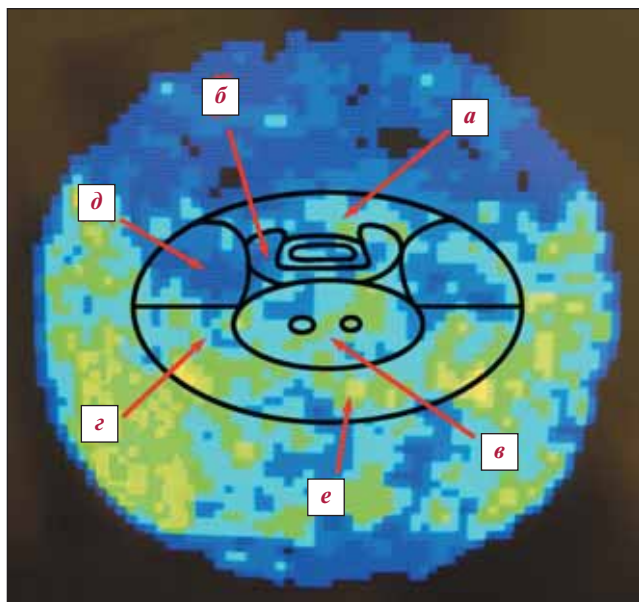


Рис. 3. Сцинтиграфия ПЖ при ДГПЖ:

а — фибромускулярная строма; б — переходная зона; в — центральная зона; г — задняя часть периферической зоны; д — передняя часть периферической зоны; е — место максимальной интенсивности накопления РФП, индекс «патологический очаг/фон» 1,2

циентов с РПЖ и доброкачественными заболеваниями ПЖ были высоко статистически значимыми: критерий Краскела — Уоллиса $H_{[3;202]} 111,32; p < 0,0001$ (см. таблицу).

Как видно из таблицы, при злокачественных опухолях накопление РФП происходит достоверно более интенсивно. Вместе с тем при локализованном и местно-распространенном раке наблюдались очень близкие между собой значения. Критерий Манна — Уитни $U_{[49, 60]} 1461; p = 0,959$. Аналогичные результаты были получены и при сравнении этих групп по среднему значению интенсивности накопления РФП: критерий Манна — Уитни $U_{[49, 60]} 1427,0; p = 0,959$. Связи между степенью дифференцировки опухоли, оцененной по сумме Глисона, и максимальным значением интенсивности накопления РФП не обнаружено: коэффициент корреляции Спирмена $R_s 0,152; p = 0,117$.

Для сопоставления результатов сцинтиграфического и морфометрического исследований использовали корреляционный анализ. Из рис. 5 видно, что для 8 из 10 проекций корреляция была статистически значимой, а в случае проекции 2 наблюдалась тенденция к связи. Слабая связь отмечена для проекций 1 и 2, которые соответствуют фибромускулярной строме ПЖ (коэффициенты корреляции r равны 0,240 и 0,165 соответственно). Наиболее тесная связь между

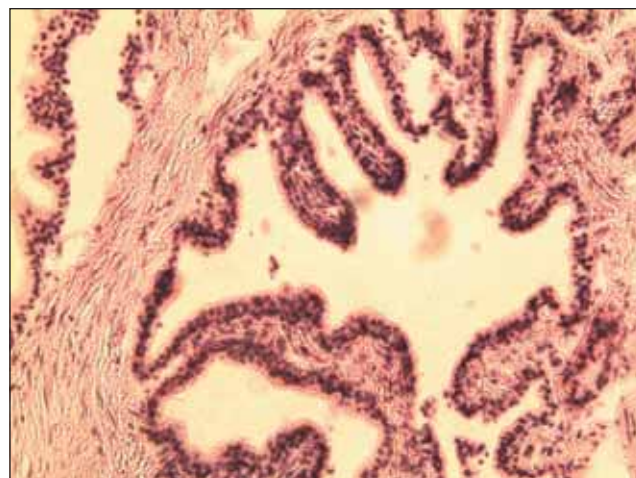


Рис. 4. Микрофотография ДГПЖ. Увеличение 200. Окраска гематоксилин-эозином

результатами сцинтиграфии и морфометрии отмечена для проекций 7 и 9, которые соответствуют периферической зоне ПЖ (коэффициенты корреляции r равны 0,805 и 0,864 соответственно). Для них также было минимальным число резко выделяющихся значений, и подавляющее количество наблюдений находилось в границах 95% доверительного корреляционного эллипса. Поскольку в проекциях 7 и 9 обнаружилось максимальное сходство результатов 2 диагностических методов, анализировать зависимость интенсивности накопления РФП от удельного веса опухоли имело смысл в первую очередь для них. Как видно из соответствующих уравнений регрессии, при отсутствии злокачественного опухолевого процесса в органе индекс «патологический очаг/фон» составлял в среднем около 0,8—0,9, а при наличии злокачественной опухоли происходило увеличение указанного выше индекса на 0,38—0,40, на каждые 10% от общей площади, занимаемой злокачественной опухолью в микропрепарате по данным морфометрического исследования.

Для оценки диагностической эффективности показателей средней и максимальной интенсивности накопления РФП был проведен ROC-анализ, построены характеристические кривые и вычислены площади под ними. Несмотря на несколько большую корреляцию с результатами морфометрического исследования опу-

Максимальная интенсивность накопления РФП при различных заболеваниях ПЖ

Заболевание	Число пациентов	Среднее ± стандартная ошибка
Все доброкачественные заболевания ПЖ	93	1,23±0,041
Локализованный РПЖ	60	3,07±0,186
Местно-распространенный и генерализованный РПЖ	49	3,03±0,196

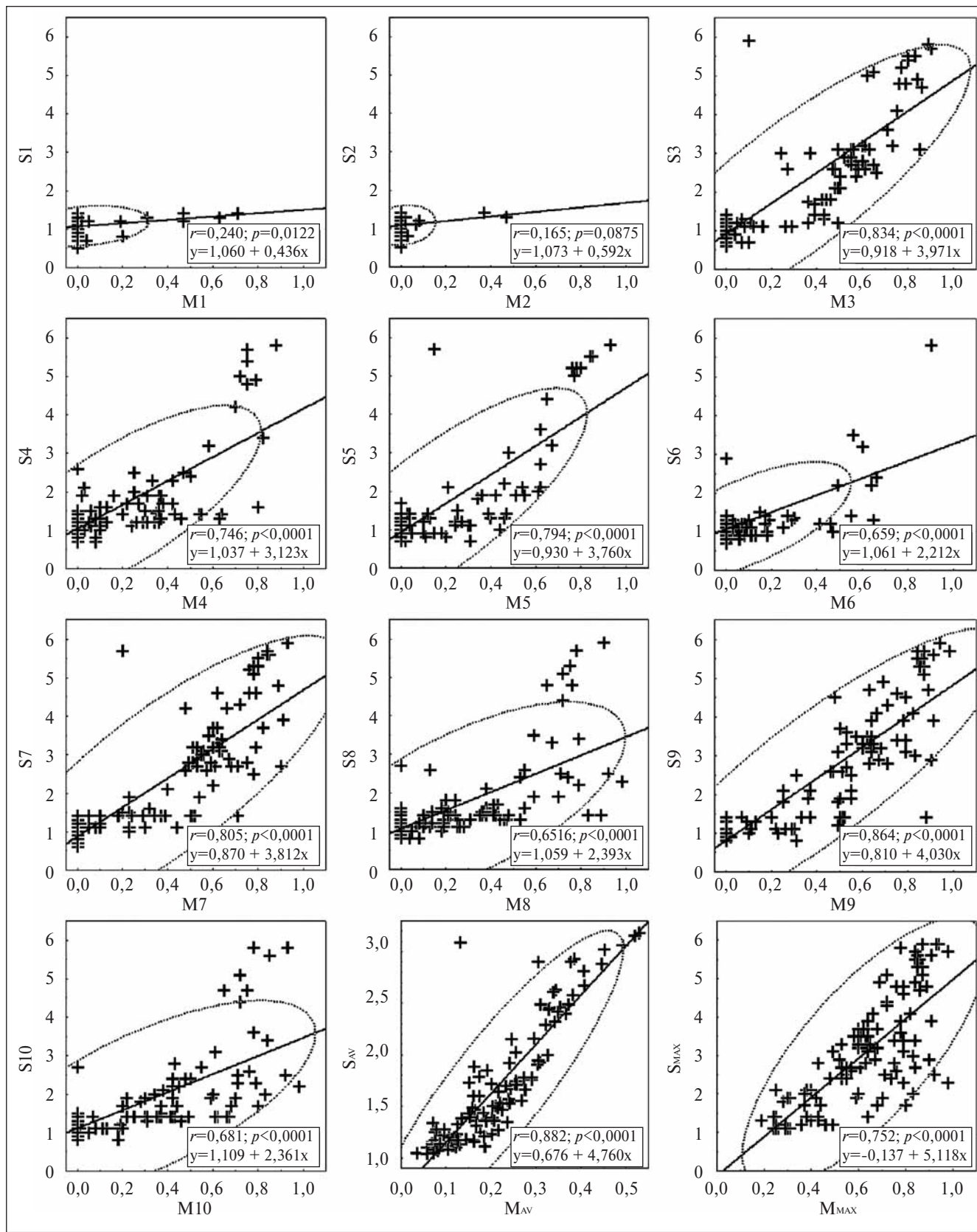


Рис. 5. Корреляционные и регрессионные соотношения между удельным весом опухоли по результатам морфометрии (M) и интенсивностью накопления РФП по результатам сцинтиграфии (S) для: 10 проекций (1–10), среднего значения по 10 проекциям (av) и максимального значения из 10 проекций (max)

холей (см. рис. 5), средняя интенсивность накопления РФП характеризуется меньшей диагностической ценностью по сравнению с максимальной интенсивностью. Эмпирические значения площади $A_{Wilcoxon}$ под ROC-кривыми для этих показателей составили, соответственно, $0,8888 \pm 0,0232$ и $0,9166 \pm 0,0200$ (рис. 6, а). После бинормального сглаживания ROC-кривой для максимальной интенсивности накопления РФП для ряда значений этого показателя был рассчитан индекс Юдена — интегральный показатель диагностической ценности метода. Как видно из рис. 6, б, максимальное значение индекса Юдена наблюдалось в зоне от 1,5 до 1,8 индекса «патологический очаг/фон». Следовательно, значение индекса «патологический очаг/фон» $>1,5$, который ранее применялся для выявления злокачественных опухолей других локализаций, может использоваться для выявления РПЖ.

При использовании точки разделения 1,5, 1,5 — здоров, $>1,5$ — подозрение на РПЖ, чувствительность сцинтиграфии ПЖ составила 81,65%, специфичность — 87,1%, диагностическая эффективность — 84,37%. В выявлении локализованных форм РПЖ чувствительность метода составила 83,33%, а в обнаружении местно-распространенных и генерализованных форм РПЖ — 79,59%. Более низкая частота выявления местно-распространенных и генерализованных форм РПЖ вероятнее всего связана с накоплением РФП в регионарных лимфатических узлах и парапростатической зоне, что снижает значение индекса «патологический очаг/фон» [6].

Сопоставляя данные собственного исследования о диагностической эффективности других методов ранней добиопсийной диагностики (пальцевое ректальное исследование — 49,34%, простатспецифический антиген — ПСА — 66,1%, ТРУЗИ — 67,34%, эходоплерография — 72,46%), а также данные литературы по этому вопросу [3, 15], можно сделать заключение о том, что сцинтиграфия среди них является наиболее информативным методом.

Оценивая результаты проведенного обследования, мы полагаем, что изменение интенсивности накопления ^{99m}Tc -Технетрила при РПЖ позволяет с большей вероятностью по сравнению с общепринятыми методами заподозрить наличие указанного заболевания и в более ранние сроки выполнить биопсию ПЖ или с большими основаниями воздержаться от нее. Разумеется, в скрининговых исследованиях сцинтиграфии должно предшествовать определение ПСА сыворотки крови. Однако сцинтиграфия с помощью разработанной нами программы для ЭВМ позволяет не только заподозрить наличие РПЖ, но и установить его локализацию, что особенно важно для проведения биопсии. Вместе с тем данный метод не может применяться для стадирования РПЖ, так как не выявлено различий в максимальной интенсивности накопления РФП при локализованном и местно-распространенном РПЖ. Кроме того, не получено различий в максимальной интенсивности накопления РФП в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

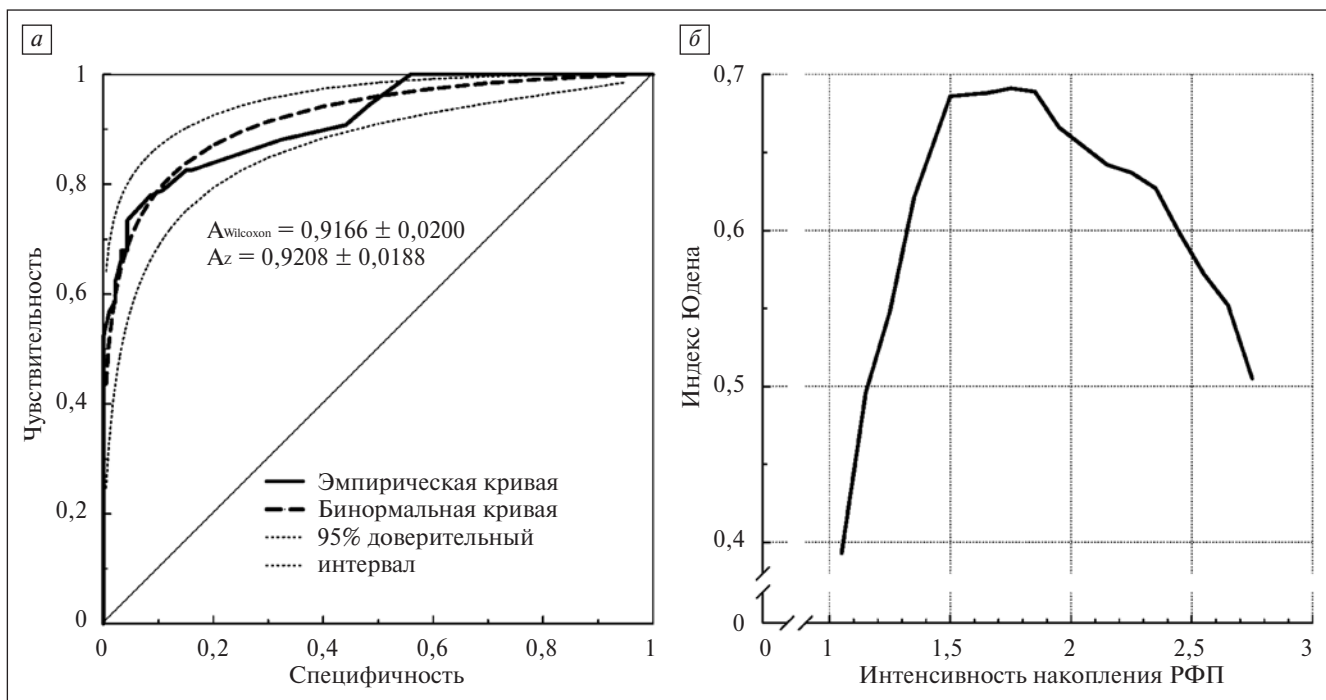


Рис. 6. Максимальная интенсивность накопления РФП: а — характеристическая кривая; б — поиск оптимальной точки разделения по величине индекса Юдена

Заключение

Таким образом, скintiграфия с опухолотропным РФП с использованием разработанной и запатентованной нами программы для ЭВМ является высокочувствительным и специфичным тестом предварительной диагностики РПЖ, поскольку позволяет не только заподозрить, но и установить локализацию подозрительных очагов, что подтверждено посредством морфометрического исследования и имеет важ-

ное значение при выборе точек для биопсии ПЖ. Следовательно, использование скintiграфии ПЖ дает возможность улучшить показатели раннего выявления РПЖ, благодаря целенаправленному выявлению точек — повысить эффективность биопсии, а также с большими, чем ранее, основаниями исключить данное заболевание на добиопсийном этапе. Метод неинвазивен и может применяться для мониторинга за больными с подозрением на РПЖ.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1):6—9.
2. Александров В.П., Карелин М.И. Рак предстательной железы. СПб.: СПБМАПО, 2004.
3. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Трапезникова М.Ф. Рак предстательной железы. М.: РАМН, 2002.
4. Лоран О.Б. Рак простаты: Современный взгляд на проблему. Материалы XI съезда урологов России, 6—8 ноября 2007 г. М., 2007. с. 5—13.
5. Roddam A.W., Duffy M.J., Hamdy F.C. et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2—10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2005;48:386—99.
6. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск: STT, 2004.
7. Чиглинцев А.Ю., Воронова С.В., Коренев И.В. и др. Скintiграфия простаты с опухолотропным радиофармацевтическим препаратом Технетрилом ^{99m}Tc. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007614475. Российская Федерация. Зарегистрировано 24 октября 2007 г.
8. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
9. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998.
11. Metz C.E., Herman B.A., Shen J-H. Maximum-likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously-distributed data. Statistics in Medicine 1998;17:1033—53.
12. Youden D. Index for rating diagnostic tests. Cancer 1950;3(1):32—5.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.
14. Хальд А. Математическая статистика с техническими приложениями. М.: ИИЛ, 1956.
15. Сивков А.В., Аполихин О.И. Рак предстательной железы. Материалы X Российского съезда урологов, 2002. М., 2002. с. 351—71.

Клинико-морфологические особенности латентного рака предстательной железы

К.В. Федосенко, П.А. Карлов

Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF LATENT PROSTATE CANCER

K.V. Fedosenko, P.A. Karlov

City Clinical Cancer Dispensary, Saint Petersburg

The purpose of the study was to provide a retrospective clinicomorphological assessment of the results of examining 70 patients with occult prostate cancer (PC). The findings show it expedient to identify latent prostate cancer as a special clinicomorphological form having a relatively good prognosis. According to the data, surgical or medical antiandrogen blockade had not caused a significant increase in the survival time up to 9 years in these patients and the cause of death was the development of intercurrent diseases rather than tumor progression. Latent cancer is characterized by the following signs:

- *detection of only single foci of malignization among a great deal of study tissue pieces) (a tumor in 1—3 out of 20—30 tissue fragments);*
- *a Gleason score not more than 4;*
- *detection of Ki-67 in more than 10% of tumor cells;*
- *the activity of nucleolar organizers up to 3.8;*
- *a strong reaction to androgen receptors in the majority of tumor cells;*
- *no p53 hyperexpression;*
- *a slight or moderate lymphoid or monocytic cell infiltration of the tissues adjacent to the tumor.*

The planning of PC management should involve in-depth morphological and molecular genetic analyses.

Key words: latent prostate cancer, diagnosis, treatment policy

Введение

Окультный (случайно обнаруженный) рак предстательной железы (РПЖ) выявляется в 3—15% случаях при операциях, выполненных по поводу аденомы [1—4]. По результатам исследования многопрофильной больницы МСЧ № 7 Санкт-Петербурга, проведенного в период с 1995 по 2004 г., среди всех оперированных пациентов РПЖ был обнаружен у 6%. Успехи современной диагностики и скрининга на основе динамической оценки простатспецифического антигена (ПСА) и широкого распространения мультифокальных биопсий предстательной железы позволили существенно снизить число операций типа аденомэктомии при окультном раке. Однако вопросы радикальности аденомэктомии, а также дальнейшей тактики ведения таких больных остаются открытыми [1, 5—9].

Цель исследования — ретроспективная клинико-морфологическая оценка окультного РПЖ.

Материалы и методы

Объектом исследования были 70 пациентов, оперированных с предоперационным диагнозом «аденоматозная гиперплазия», у которых при гистологическом исследовании была выявлена аденокарцинома предстательной железы. В группу сравнения вошли 30 пациентов с нодозной гиперплазией предстательной железы (НГПЖ). В работе были оценены выживаемость пациентов и прогрессия опухоли в зависимости от ее морфологии и проведенной терапии.

Из всех пациентов после операции 45 получали антиандрогенную терапию (терапевтическую и хирургическую), а у 25 — специфическая терапия не проводилась. На микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивался индекс по

шкале Глисона. Уровень экспрессии рецепторов андрогенов (РА), Ki-67, Vcl-2, p53 определялся иммуногистохимически с помощью первичных антител фирм «Dako» и «Novokastr». Активность ядерных организаторов (ЯО) оценивали по методу Хоуэлла и Блэка. В тканях, прилежащих к опухоли, исследовалось количественное взаимоотношение клеток стромы — фибробластов, эндотелиоцитов, макрофагов и лимфоцитов. По результатам морфологического исследования мы выделили 3 группы пациентов (см. таблицу). Первая группа — собственно окультный рак, или ЛР — включала 20 пациентов, стадия T1N0M0, у которых были выявлены 1—3 микрофокуса аденокарциномы среди 15—30 тканевых образцов. Вторую группу составили 25 больных со стадией T2N0M0 — распространенный РПЖ. При этом при гистологическом исследовании опухоль находили более чем в 50% исследованных кусочков ткани. В 3-ю группу были включены 25 пациентов со стадией T1 или T2, N0M0. В этой группе опухоль выявлялась в 10—40% исследованных образцов ткани. Морфологические особенности опухоли сравнивались с группой НГПЖ, а также с тканями, прилежащими к опухоли, — перитуморозной зоной (ПТЗ). Средний возраст больных в 1-й группе был 67±7, во 2-й — 64±5, в 3-й — 62±6 лет.

Характер прогрессирования опухоли оценивался на протяжении 3—7 лет после операции по выживаемости пациентов.

Результаты исследования

У 20 пациентов с ЛР предстательной железы после аденомэктомии в 8 случаях специфической терапии не проводилось. У 10 больных была использована терапевтическая и хирургическая антиандрогенная блокада, а в 2 наблюдениях применя-

Результаты исследования

Показатель	ЛР (n=20)	Распространенный РПЖ (n=25)	Промежуточная группа (n=25)
Выживаемость, годы	3—9 В среднем 5,8±1,8	2—5 В среднем 3,4±0,8	3—5 В среднем 3,9±0,8
Причины летальных исходов	Интеркуррентные заболевания — 100%	Прогрессирование опухолевого процесса — 100%	Интеркуррентные заболевания — 60%, прогрессирование опухолевого процесса — 40%
Индекс по шкале Глисона	2—4	3—9	3—9
Гиперэкспрессия мутантного гена p53	Отсутствует	20% наблюдений	Редко (не более 8%)
Ki-67	8,26±5,43	13,93±10,48	11,00±5,33 и 8,35±4,32
Vcl-2	5,41±0,71	4,95±2,27	4,88±0,22 и 4,75±0,43
ЯО	3,15±0,07	3,73±0,08	3,77±0,09 и 3,00±0,1
РА	Выявляются в 75% наблюдений	Выявляются в 80% случаев, реакция слабее, чем при ЛР	Выявляются в 72% наблюдений, реакция слабее, чем при ЛР

Примечание. ЛР — латентный рак.

лись эстрогены. Два пациента были живы в течение 7 и 9 лет после операции, 12 — умерли от прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) через 3—4 года. У 8 больных признаки прогрессирования РПЖ на протяжении 5 лет отсутствовали, а обращения в поликлинику были связаны с обострениями сердечно-сосудистых заболеваний — ИБС, цереброваскулярной болезнью (ЦВБ). Срок выживаемости в этой группе составил $5,8 \pm 1,8$ года. Таким образом, все пациенты в группе ЛР умерли не от прогрессирования рака, а от интеркуррентных заболеваний. Очаги опухоли у этих больных были представлены высокодифференцированной аденокарциномой. Индекс Глисона составил 2—4. В группе ЛР зафиксирована более высокая пролиферативная активность эпителия опухоли по сравнению с ПТЗ ЛР и с группой НГПЖ (экспрессия Ki-67 составила $8,26 \pm 5,43$, $3,77 \pm 0,22$ и $2,76 \pm 0,45\%$ соответственно). Следует отметить большую вариабельность экспрессии Ki-67 в опухолевой ткани (от 2,75 до 16,33%). Активность ЯО оказалась выше в микроочагах малигнизации по сравнению с прилежащими тканями и группой НГПЖ ($3,15 \pm 0,07$, $2,39 \pm 0,07$, $2,25 \pm 0,06$). Экспрессия маркера ингибции апоптоза — bcl-2 в ткани опухоли была ниже, чем в ПТЗ или при НГПЖ ($5,41 \pm 0,71$, $6,41 \pm 1,81$, $6,25 \pm 1,38$). Гиперэкспрессии мутантного белка p53 в ткани опухоли не обнаружено ни в одном случае. РА выявлялись в большинстве (от 40 до 90%) эпителиальных клеток. Умеренная и сильная реакция на РА была в 15 из 20 случаев ЛР. В ПТЗ отмечалось нарастание доли клеток лимфоидного и макрофагального ряда и снижение числа фибробластов и эндотелиальных клеток. Корреляционных взаимоотношений между морфологическими и иммуногистохимическими показателями состояния опухолевых клеток и выживаемостью больных обнаружить не удалось.

Из 25 больных РПЖ у 10 применялась антиандрогенная терапия, у 15 — терапии не было. 12 больных умерли в пределах 2 лет, 8 — через 3 года, 5 — через 5 лет после операции от генерализации опухолевого процесса. Выживаемость пациентов, получавших антиандрогенную блокаду, была выше, чем в группе без специфического лечения ($4,5 \pm 1,1$ и $2,9 \pm 0,9$ года соответственно). В среднем выживаемость составила $3,4 \pm 0,8$ года. Группа РПЖ была представлена опухолями различной степени дифференцировки. Индекс по шкале Глисона колебался от 3 до 9, преобладали опухоли с индексом 4—6 (выше, чем при ЛР). При РПЖ в ткани опухоли экспрессия Ki-67 и активность ЯО была выше, чем в 1-й группе ($13,93 \pm 10,48$ и $3,73 \pm 0,08$). Экспрессия bcl-2 в ткани опухоли была еще ниже, чем ЛР ($4,95 \pm 2,27$). У 5 из 25 пациентов с РПЖ выявлена

гиперэкспрессия p53. При распространенном раке в 10 случаях экспрессия РА была выраженной, в 10 — слабой, а в 5 — отсутствовала. В целом экспрессия РА при РПЖ была менее выраженной, чем при ЛР. Экспрессия Ki-67 ($3,35 \pm 0,37$) и активность ЯО ($2,52 \pm 0,06$) ПТЗ РПЖ была выше по сравнению с ПТХ микрофокуса рака (МФР) и НГПЖ. В тканях вблизи РПЖ нарастала доля лимфоцитов и макрофагов, снижалось число эндотелиоцитов и фибробластов по сравнению с МФР. Увеличивалось отношение количества лимфоцитов к макрофагам, особенно, их доля в сравнении с эндотелиоцитами и фибробластами. В группе РПЖ возросло число клеток макрофагального ряда по отношению к фибробластическим клеткам. Нами выявлены достоверные отрицательные корреляции между индексом Глисона, уровнем экспрессии Ki-67 опухоли, количеством лимфоцитов и макрофагов в ПТЗ и сроком выживаемости ($r = -0,73$, $p = 0,01$; $r = -0,67$, $p = 0,01$; $r = -0,7$, $p = 0,01$; $r = -0,8$, $p = 0,01$ соответственно). У больных с распространенным раком при применении антиандрогенного лечения корреляций между уровнем экспрессии РА в ткани опухоли и выживаемостью не выявлено, однако при высокой экспрессии андрогенов в ткани опухоли выживаемость пациентов оказалась выше ($3,9 \pm 1,2$ года), чем при низкой ($2,8 \pm 1,1$ года). Больные с высокой экспрессией Ki-67 ткани опухоли, высоким уровнем РА, большим числом макрофагов и лимфоцитов в ПТЗ клинически лучше реагировали на антиандрогенное лечение.

В 3-й группе были выделены 2 подгруппы — 1-я ($n = 10$), умершие от прогрессирования опухолевого процесса в течение 3—5 лет после операции, и 2-я ($n = 15$) — умерли от сопутствующих заболеваний — ИБС, ЦВБ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в промежутке до 5 лет после операции. Выживаемость составила $3,7 \pm 0,7$ и $4,2 \pm 0,9$ года соответственно, однако различия оказались недостоверными. Средняя выживаемость в группе — $3,9 \pm 0,8$ года. Индекс Глисона варьировал в больших пределах — от 3 до 9. В 1-й подгруппе по сравнению со 2-й индекс Глисона оказался достоверно выше: $6,7 \pm 1,8$ и $4,3 \pm 1,3$ ($p < 0,01$). Уровень экспрессии Ki-67, активность ЯО в ткани опухоли были выше в 1-й подгруппе по сравнению со 2-й (Ki-67 — $11 \pm 5,33$ и $8,35 \pm 4,32$, ЯО — $3,77 \pm 0,09$ и $3 \pm 0,1$ соответственно). По уровню экспрессии bcl-2 подгруппы не отличались между собой ($4,88 \pm 0,22$ и $4,75 \pm 0,43$) и группой РПЖ. Гиперэкспрессия p53 обнаружена в 2 наблюдениях у больных, умерших от прогрессирования опухоли. В ПТЗ в 1-й подгруппе наблюдалось большее число лимфоцитов и меньшее — эндотелиальных и фибробластических клеток. РА выявлялись в 18 из 25 случаев, иммуногистохимическое

окрашивание — умеренное или слабое. Между индексом Глисона и выживаемостью корреляция была отрицательной, а между другими морфологическими показателями и выживаемостью ее установить не удалось.

Обсуждение

Морфологическая характеристика опухоли и прилежащих тканей имеет большое значение для оценки прогноза и реакции опухоли на проводимую терапию. С учетом клинического течения, ответа на терапию (или отсутствия таковой) представляется целесообразным разделять собственно оккультный рак или ЛР и случайно выявленный распространенный РПЖ. Вероятнее всего, при ЛР возможно использование щадящих схем лечения или просто динамическое наблюдение. Аденомэктомию при таком раке можно расценивать как вполне радикальную операцию. Применение антиандрогенной блокады (хирургической или терапевтической), по нашим данным, не приводит к достоверному увеличению сроков выживаемости таких больных, которая может достигать 9 лет. При распространенном же раке (наличие множественных очагов малигнизации в операционном материале, высокий индекс по шкале Глисона, высокие показатели пролиферативной активности эпителия, клиническая стадия T2) проведение антиандрогенной блокады различными методами целесообразно и может увеличивать продолжительность и качество жизни больных. При наличии клинических показаний возможно выполнение простатэктомии. Распространенный рак отличается от ЛР худшим клиническим прогнозом и требует активного лечения.

Одним из самых ранних изменений ПТЗ, на фоне которых появляются очаги малигнизации в ткани предстательной железы, является нестабильность клеточной популяции эпителиоцитов, что, в частности, проявляется дефицитом РА. Клеточная популяция эпителиоцитов существует в условиях измененной реакции местного тканевого им-

мунитета. В ПТЗ увеличивается доля лимфоцитов и макрофагов, а доля клеток эндотелиального и фибробластического ряда, наоборот, снижается.

При прогрессировании опухоли (группа РПЖ) еще больше возрастает пролиферативная активность опухолевых клеток в условиях дефицита РА и снижения уровня апоптоза. В ПТЗ повышается число свободных клеток стромы, увеличивается отношение количества лимфоидных клеток к макрофагам. Еще больше, чем при ЛР, возрастает доля лимфоцитов и макрофагов. Исчезает естественная взаимосвязь между процессами пролиферации и элиминации эпителиальных клеток в условиях измененного стромального микроокружения.

Остается не вполне понятной тактика при переходе морфологическом диагнозе. Мы считаем, что при выявлении опухоли в небольшом количестве исследованных образцов ткани, наличии низких значений индекса Глисона, Ki-67, ЯО и уровня РА, отсутствии гиперэкспрессии p53 и наличии в прилежащих тканях умеренной инфильтрации лимфоидными и моноцитарными клетками более приемлема консервативная терапия. Такие опухоли следует расценивать как латентные.

Заключение

Полученные результаты указывают на целесообразность выделения латентного РПЖ как особой клинко-морфологической формы, имеющей относительно благоприятный прогноз. Из исследованных морфологических параметров прогностическое значение имеет индекс по шкале Глисона и, в меньшей степени, Ki-67, ЯО, p53, РА, характер клеточного инфильтрата прилежащей к опухоли стромы. Иммуногистохимические маркеры и состояние свободных клеток стромы обладают прогностической значимостью лишь при распространенном РПЖ.

При планировании тактики лечения РПЖ показано проведение углубленного морфологического и молекулярно-генетического анализа.

Литература

<p>1. Humphrey P.A., Prostate Pathology. Chicago: ASCP Press, 2003.</p> <p>2. Karube K. Study of latent carcinoma of the prostate in Japanese based on necropsy material. Tohoku J Exp Med 1961;74: 265—85.</p> <p>3. Sakr W., Permick N., Butler C. et al. The prevalence of high grade, clinically occult prostatic adenocarcinoma and its relationship to high grade PIN. Mol Pathol 2000;13:109A.</p> <p>4. Senderoi Z., Balogh F. Der Prostatakrebs. Verlag Theodor Steinkopff. Dresden und Leipzig, 1965.</p> <p>5. Amling C.L., Blute M.L., Lerner S.E.</p>	<p>et al. Influence of prostate specific antigen testing on the spectrum of patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy at a large referral practice. Mayo Clin Proc 1996;73:401—6.</p> <p>6. Bostwick D.G., Foster C.S. Predictive factors in prostate cancer: Current concepts from the 1999 College of American Pathologists Conference on Solid Tumor Prognostic Factors and the 1999 WHO International Consultation on Prostate Cancer. Semin Urol Oncol 1999;17: 222—72.</p> <p>7. Buchanan G., Irvine R.A., Coetzee G.A., Tilley W.D. Contribution of</p>	<p>the androgen receptor to prostate cancer predisposition and progression. Cancer Metastasis Rev 2001;20(3—4):207—23.</p> <p>8. Epstein J.I., Paull G., Eggleston J.C. et al. Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma: study of 94 cases with extended follow-up. J Urol 1994;151:1587—92.</p> <p>9. Hirano D., Werahera P.N., Crawford E.D. et al. Morphological analysis and classification of latent prostate cancer using 3-dimensional computer algorithm: analysis of tumor volume, grade, tumor doubling time, and life expectancy. J Urol 1998;159:1265—9.</p>
--	---	---

Непрерывный цистоуретроанастомоз при позадилоной радикальной простатэктомии

К.А. Павленко, А.В. Кочин, Т.В. Волков

Урологическое отделение ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

CONTINUOUS CYSTOURETHRAL ANASTOMOSIS IN RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY

K.A. Pavlenko, A.V. Kochin, T.V. Volkov

Department of Urology, A.I. Burnazyan Federal Medicobiology Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

Mini-invasive treatments, including radical laparoscopic retropubic prostatectomy, have recently enjoyed more increasing popularity. The precision performance of continuous cystourethral anastomosis under visual control is one of its indisputable advantages.

Key words: laparoscopic radical retropubic prostatectomy, continuous cystourethral anastomosis, catheterization

Введение

Несмотря на то что позадилоная радикальная простатэктомия (РПЭ) является «золотым» стандартом в лечении локализованного рака предстательной железы у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни свыше 10 лет [1], в последние годы все большую популярность приобретают минимально инвазивные методы лечения, в том числе лапароскопическая РПЭ (ЛРПЭ).

Одним из неоспоримых преимуществ ЛРПЭ является возможность прецизионного выполнения цистоуретроанастомоза под визуальным контролем. Наиболее часто в этой ситуации используется непрерывный шов, впервые описанный R.F. van Velthoven в 2003 г. [2].

Основным достоинством непрерывного цистоуретроанастомоза (как, впрочем, всякого другого непрерывного шва) является его герметичность. В нашем случае это качество непрерывного анастомоза позволяет удалять уретральный катетер в значительно более ранние сроки, т.е. на 4–7-е сутки, что уменьшает вероятность развития хронической

инфекции (часто госпитальной) мочевых путей, а также сокращает сроки пребывания больного в стационаре [3].

Традиционно при открытой РПЭ для выполнения цистоуретроанастомоза накладывается от 4 до 7 узловых швов и более [4–6]. Сроки катетеризации мочевого пузыря при этом имеют тенденцию к уменьшению, составляя, однако, не менее 10–14 дней [7, 8].

Главный принцип лапароскопической хирургии — принцип «удвоения», или переноса, приемов открытой хирургии в лапароскопическую. Накопленный лапароскопическими хирургами опыт позволил нам применить обратный прием, т.е. перенос приемов лапароскопической хирургии в открытую. Мы попытались внедрить в практику позадилоной РПЭ результаты применения непрерывного анастомоза при ЛРПЭ.

Материалы и методы

С июля 2008 г. по октябрь 2008 г. в отделении урологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России нами проведена позадилоная РПЭ у 27 пациентов. При этом у 24 больных цистоуретроанастомоз выполнен непрерывным монофиламентным швом (моносин 3/0). Трем пациентам осуществить непрерывный анастомоз не представлялось возможным из-за технических трудностей, обусловленных избыточной массой тела (вес больных 118, 120 и 130 кг).

Средний возраст пациентов составлял 63 года (46–76 лет). У всех была диагностирована клиническая стадия заболевания T1b–T3aNxM0. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) равнялся в среднем 9,48 (4,91–23,9) нг/мл (табл. 1).

Всем пациентам нами выполнена ретроградная позадилоная РПЭ. Вопрос о сохранении сосудисто-нервных пучков решался в каждом случае индивидуально с учетом клинической стадии заболевания, качества эректильной функции до операции. При по-

Таблица 1. Характеристика группы исследованных пациентов

Показатель	Характеристика
Возраст пациентов (лет)/средний	46–76/63
Уровень ПСА (нг/мл)/средний	4,91–23,9/9,48
Сумма баллов по шкале Глисона	2–7
Стадия	
T1a	0
T1b	1
T1c	16
T2a	4
T2b	2
T2c	3
T3a	1

дозрени на инвазию опухолью сосудисто-нервного пучка осуществлялось широкое его иссечение. Как правило, необходимости в резекции шейки мочевого пузыря не было. Резекция шейки мочевого пузыря была выполнена 3 пациентам с наличием опухоли в основании предстательной железы (по данным результатов биопсии и магнитно-резонансной томографии — МРТ).

В литературе описано выполнение непрерывного цистourethroанастомоза при позадилоной РПЭ 2 рассасывающимися нитями 3/0, начиная от 6 ч условного циферблата и, далее, по 2 полукружностям — как при ЛРПЭ [9]. На рис. 1 изображена схема осуществления непрерывного цистourethroанастомоза.

В нашей клинике уретростоманастомоз выполнялся одной нитью моносин 3/0 с 2 иглами 5/8. С целью улучшения визуализации тканей использовался налобный осветитель с бинокулярными лупами двукратного увеличения и фокусным расстоянием 420 мм фирмы «Heine», Германия (рис. 2).

Шейка мочевого пузыря прошивалась снаружи внутрь, а культя уретры — изнутри наружу, начиная с 5:30 и 6:30 ч до 3:00 и 9:00 ч условного циферблата соответственно. После этого в мочевой пузырь проводился уретральный катетер Foley №16—20, шов накладывался до 11:30 и 12:30 ч соответственно. Окончательная фиксация шва производилась путем завязывания концов нитей на мочевом пузыре в районе 12 ч условного циферблата. Баллон катетера наполнялся до 10 мл (рис. 3—7).

Оценка герметичности анастомоза проводилась как субъективно, интраоперационно — путем наполнения мочевого пузыря до 100 мл физиологическим раствором, так и объективно — посредством биохимического исследования отделяемого из страховых дренажей (на содержание уровня креатинина) в 1-е сутки послеоперационного периода.

Баллон катетера наполнялся до 10 мл.

Результаты

Среднее время РПЭ составило 180 (140—210) мин. При этом время выполнения непрерывного анастомоза сопоставимо или в некоторых случаях

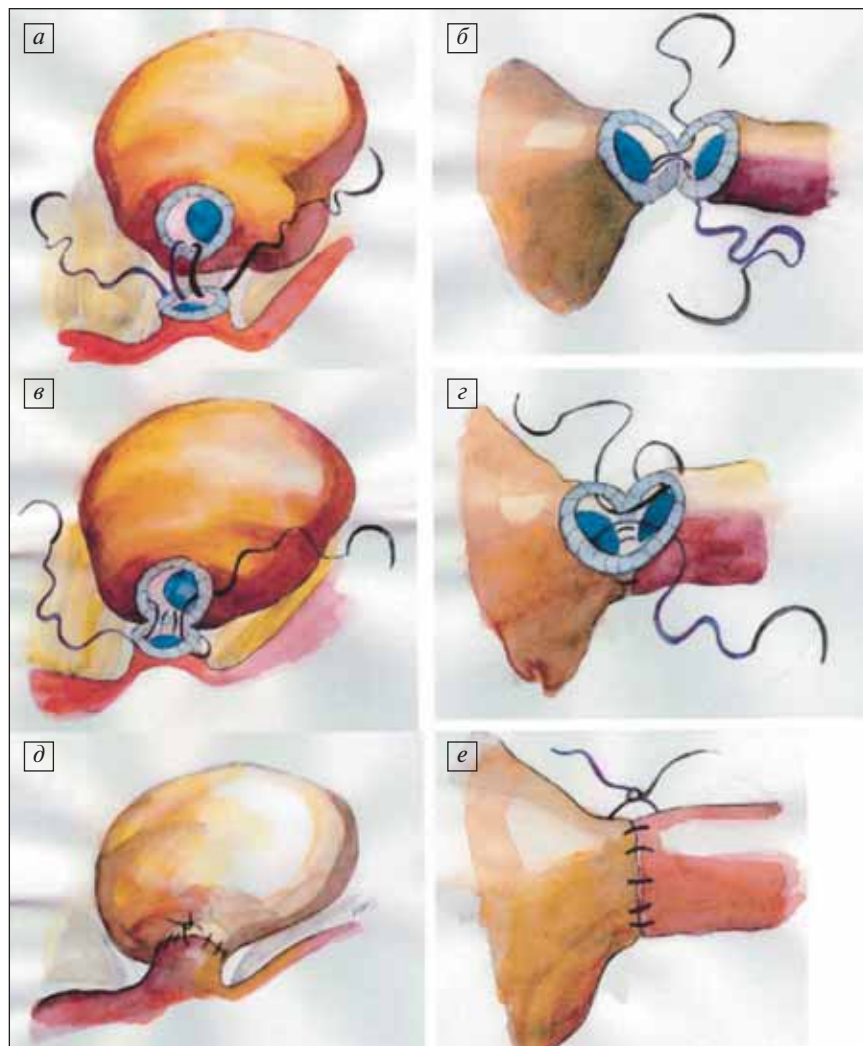


Рис. 1. Техника выполнения непрерывного анастомоза по R.F. van Velthoven

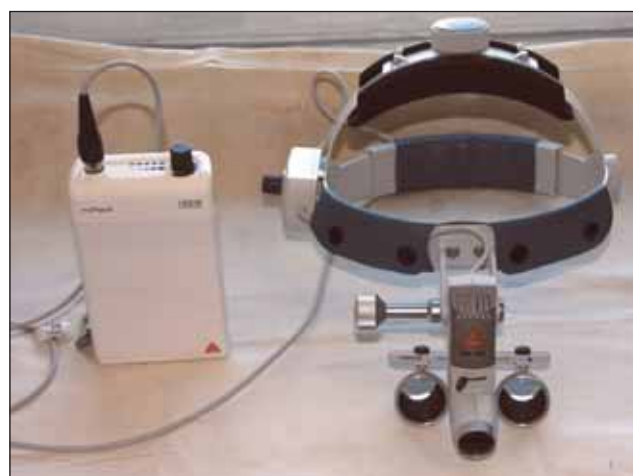


Рис 2. Налобный осветитель Heine 3S Led с бинокулярными лупами (2х, 420 мм)

меньше времени выполнения узлового анастомоза и равно в среднем 15—20 мин.

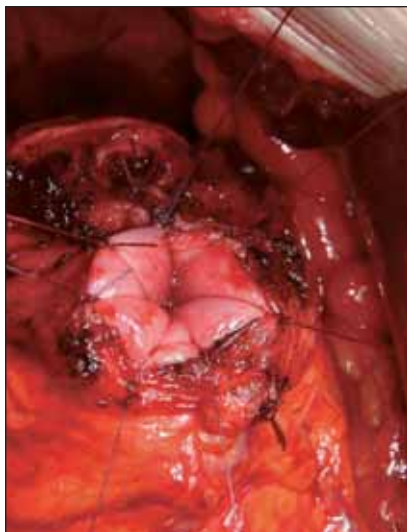


Рис. 3. Подготовка шейки мочевого пузыря



Рис. 4. Шов на 5.30 и 6.30 ч анастомоза

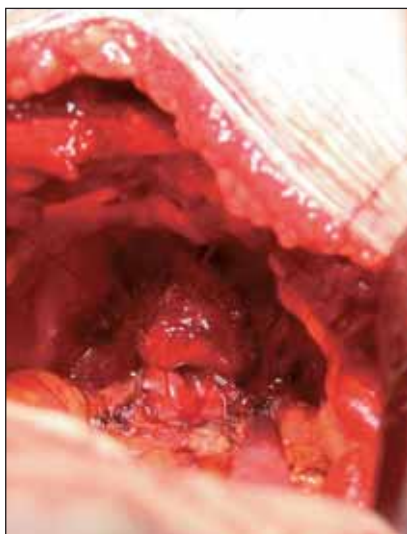


Рис. 5. Наложение швов на нижнюю полуокружность анастомоза

Уретральный катетер удалялся на 7-е сутки после операции. Рутинная цистография перед удалением катетера была выполнена 8 (33,3%) пациентам. У 2 больных отмечалась незначительная экстравазация контрастного вещества в области анастомоза, при этом уретральный катетер был удален на 7-е сутки и восстановлено адекватное мочеиспускание. У 1 пациента при выполнении цистографии имела место существенная экстравазация контрастного вещества, что потребовало более длительного дренирования мочевого пузыря (14 сут).

Некоторые исследователи подчеркивают, что выполнение цистографии целесообразно лишь при подозрении на несостоятельность анастомоза [9]. Следует отметить, что рутинно цистография выполнялась нами только тем пациентам, у которых интраоперационно при проверке герметичности анастомоза наблюдалось «подтекание» из зоны анастомоза или в 1-е сутки послеоперационного периода имелось повышенное содержание креатинина в отделяемом из страховых дренажей.

Острая задержка мочеиспускания возникла у 2 пациентов, что потребовало повторной катетеризации; в этих случаях катетер удалялся на 14-е сутки, после чего восстанавливалось нормальное мочеиспускание.

Контроль остаточной мочи (ультразвуковое исследование) проводился всем пациентам. У 6 (25%) больных зафиксировано наличие остаточной мочи в среднем объеме около 20 (от 10 до 60) мл. Следует отметить, что наибольшее количество остаточной мочи (60 мл) после удаления катетера было у пациентов, для дренирования мочевого пузыря которых использовались катетеры Foley № 6 или 18 Ch. Похожие результаты, т.е. большее количество остаточной мочи при применении катетера меньшего диаметра, описаны ранее [8].

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что раннее удаление уретрального катетера у пациентов, перенесших РПЭ, вполне оправдано и не сопряжено с развитием каких-либо значимых осложнений [10, 11].

При позадилоной РПЭ с применением типичного узлового шва доля раннего успешного удаления катетера (без возникновения осложнений) достигает, по оценкам разных авторов, 80% [12]. Вместе с тем некоторые авторы в настоящее время не рекомендуют удалять уретральный катетер ранее чем через 1 нед после выполнения РПЭ [13].

Н. Лерог и соавт. [11] провели исследование 179 пациентов, которым были выполнены позадилоная РПЭ и цистография в 1-е сутки по-

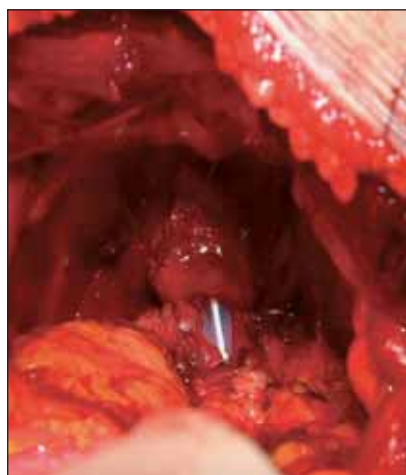


Рис. 6. Проведение катетера Foley в мочевой пузырь

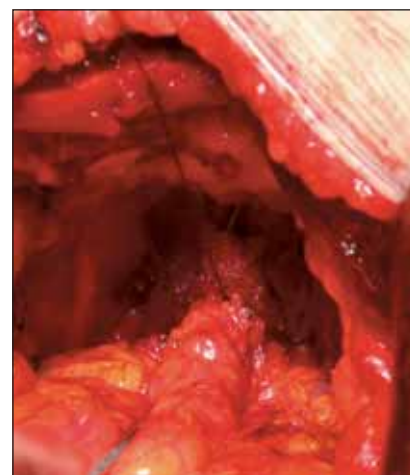


Рис. 7. Окончательный вид анастомоза

сле операции. По приведенным результатам, у 130 (73%) больных катетер удален на 7-е сутки. Острая задержка мочеиспускания возникла у 14%. Отмечено, что применение тамсулозина в послеоперационном периоде и увеличение интервала дренирования мочевого пузыря до 8 сут снижают число эпизодов острой задержки мочеиспускания.

При ЛРПЭ возможно удаление уретрального катетера на 2—4-е сутки после операции. По данным A. Nadu и соавт. [3], группе из 113 пациентов в эти сроки выполнялась рутинная цистография, при отсутствии экстравазации катетер удалялся (успешно — у 84,9%), после чего в течение 7 мес наблюдения у больных не отмечалось развития таких осложнений, как контрактура шейки мочевого пузыря, уринома, абсцесс малого таза.

С учетом общемировой тенденции к сокращению времени дренирования мочевого пузыря при ЛРПЭ за счет большей герметичности цистоуретроанастомоза проводились похожие исследования и при позадилонной РПЭ с применением техники непрерывного анастомоза. В исследовании L. Harpster и соавт. [9] после РПЭ уретральный катетер успешно удален на 7-е сутки у 72 (82%) пациентов, при этом наличие остаточной мочи наблюдалось у 13 (19%), а таких осложнений, как контрактура шейки мочевого пузыря и тазовый абсцесс, не выявлено (табл. 2).

В отечественной литературе также наблюдается стремление к сокращению сроков катетеризации мочевого пузыря до 9—10 сут после проведения РПЭ

с целью уменьшения риска развития инфекции мочевыводящих путей и сроков пребывания больного в стационаре [8].

Выполнение непрерывного уретроцистоанастомоза позволило нам удалять уретральный катетер на 7-е сутки после операции. При этом полное удержание мочи отмечалось у 17 (70,8%) пациентов, частичное — у 7 (29,2%).

Мы также полагаем, что удержание мочи в большей степени связано с тем, насколько атравматично выполнена апикальная диссекция предстательной железы в области наружного сфинктера и, возможно, с сохранением шейки мочевого пузыря.

Следует отметить, что мы не проводили сравнения полученных данных об удержании мочи с другими авторами в связи с небольшим сроком наблюдения за больными.

Небольшое количество остаточной мочи выявлено у 25% пациентов; скорее всего это связано с воспалительным отеком в области анастомоза, а также вероятной травмой детрузора в ходе фиксации мочевого пузыря в процессе операции. У пациентов, которым на 7-е сутки был удален, а затем установлен повторно катетер в связи с острой задержкой мочеиспускания, общее время катетеризации составило не более 14 дней, как и при типичной РПЭ с использованием узловых швов. Выявлено, что повторная катетеризация хоть и более безопасна, однако также может потребовать выполнения фиброуретроцистоскопии.

Таблица 2. *Время дренирования мочевого пузыря и число осложнений при различных методиках выполнения цистоуретроанастомоза*

Автор	Число пациентов	Анастомоз	Процент успешного удаления катетера (день)	Среднее время катетеризации	Контрактура шейки МП, % (число пациентов)	Тазовый абсцесс, % (число пациентов)
Dalton и соавт. [12]	55	Узловой	22 (8) 80 (14)	Нет данных	10 (18)	0
Little и соавт. [14]	33	Узловой	76 (6)	4,2	0	0
Coogan и соавт. [15]	58	Узловой	74 (6)	4,1	1 (1,2)	0
Souto и соавт. [16]	42	Узловой	58 (8)	Нет данных	0	1 (4)
Lepor и соавт. [11, 13]	179	Узловой	73 (7)	7	7	0
Koch и соавт. [17]	365	Узловой	72 (4)	3 или 4	4 (1,1)	2 (0,6)
Nadu и соавт. [3]	113	Непрерывный лапароскопический	76 (4) 100 (5)	4	0	0
Harpster и соавт. [9]	72	Непрерывный	71 (5) 78 (6) 82 (7)	3,4	0	0
Данные настоящего исследования	24	Непрерывный	87,5 (7)	7,8	Нет данных	0

Выводы

Несмотря на большую сложность выполнения непрерывного цистourethroанастомоза, данный анастомоз имеет ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с узловым швом:

1) герметичность, что значительно снижает вероятность экстравазации, приводящей к таким осложнениям, как стриктура анастомоза, тазовый абсцесс, уринома, и как следствие — возможность раннего удаления уретрального катетера;

2) более прецизионное выполнение анастомоза (под визуальным контролем) в отличие от узлового анастомоза, отдельные швы которого затягиваются, по сути, вслепую;

3) при необходимости непрерывный анастомоз позволяет без осложнений повторно установить

уретральный катетер (что особенно актуально в раннем послеоперационном периоде);

4) сокращение сроков катетеризации мочевого пузыря уменьшает вероятность инфицирования мочевыводящих путей;

5) экономически непрерывный уретроцистоанастомоз более обоснован: использование одной нити в отличие от 4 и более (6—7) при узловом шве; раннее удаление катетера (на 7-е сутки) позволяет значительно сократить пребывание больного в стационаре.

Таким образом, непрерывный уретроцистоанастомоз при РПЭ, несмотря на определенную техническую сложность его выполнения, обладает рядом перечисленных выше преимуществ и может быть рекомендован в качестве альтернативы узловому шву.

Литература

1. Prostate Cancer. EAU Guidelines, 2008.
2. Van Velthoven R.F., Ahlering T.E., Peltier A. et al. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis. The single knot method. *Urology* 2003;61:699—702.
3. Nadu A., Salomon L., Hoznek A. et al. Early catheter removal after laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2001;166:1662.
4. Walsh P.C. Radical retropubic prostatectomy. In: Campbell's Urology, 6th ed. Edited by P.C. Walsh, A.B. Retick, T.A. Tamey and E.D. Vaughn Jr. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
5. Hsu C.-Y., Joniau S., van Poppel H. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: technical aspects of radical prostatectomy. *EAU Update Series* 2005;90—7.
6. Graefen M., Walz J., Huland H. Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;49:38—48.
7. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
8. Велиев Е.И. Оптимизация хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2003.
9. Harpster L., Brien J. Initial results using a running vesicourethral anastomosis following open radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007;177:118—22.
10. Santis W.F., Hoffman M.A., Dewolf W.C. Early catheter removal in 100 consecutive patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2000;85:1067.
11. Lepor L., Nieder A.M., Fraiman M.C. Early removal of urinary catheter after radical prostatectomy is both feasible and desirable. *Urology* 2001;58:425.
12. Dalton D.P., Schaeffer A.J., Garnett J.E., Grayhack J.T. Radiographic assessment of the vesicourethral anastomosis directing early decatheterization following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1988;144:79.
13. Patel R.F., Lepor H. Removal of urinary catheter on postoperative day 3 or 4 after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003;61:156.
14. Little J.S. Jr., Bihrl R., Foster R.S. Early catheter removal following radical prostatectomy: a pilot study. *Urology* 1995;46:429.
15. Coogan L.C., Little S., Bihrl R., Foster R.S. Urethral catheter removal prior to hospital discharge following radical prostatectomy. *Urology* 1997;49:400.
16. Souto C.A.V., Teloken C., Souto J.C.S. et al. Experience with early catheter removal after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2000;163:865.
17. Koch M.O., Nayee A.H., Sloan J. et al. Early catheter removal after radical retropubic prostatectomy: long-term followup. *J Urol* 2003;169:2170.

Факторы костного обмена, определяющие эффективность Зометы у больных диссеминированным раком предстательной железы

Ю.Г. Аляев¹, А.З. Винаров¹, В.М. Шелепова², Ю.Л. Демидко¹

¹Клиника урологии ММА им. И.М. Сеченова; ²ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

BONE METABOLIC DETERMINANTS OF THE EFFICACY OF ZOMETA IN PATIENTS WITH DISSEMINATED PROSTATE CANCER

Yu.G. Alyaev¹, A.Z. Vinarov¹, V.M. Shelepova², Yu.L. Demidko¹

¹Clinic of Urology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy;

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

The efficacy of Zometa has been evaluated in the treatment of patients with disseminated prostate cancer. The use of Zometa as an inhibitor of bone resorption in the presence moderate changes in the activity of bone resorptive processes has shown the highest survival rates.

Key words: disseminated prostate cancer, bone involvement, bisphosphonates, Zometa

Костные осложнения служат основным признаком заболевания раком предстательной железы (РПЖ). Более 80% больных с поздними стадиями РПЖ имеют метастазы в кости, которые проявляются соответствующими симптомами (гиперкальциемия, боль, патологические переломы) [1]. Лечение антиандрогенами способствует развитию вторичного остеопороза, при котором повышается вероятность переломов и, возможно, влияет на распространение метастазов [2]. Большим достижением в лечении и профилактике клинических проявлений костных осложнений стало внедрение в практику ингибиторов костной резорбции — бисфосфонатов.

Бисфосфонаты применяют с середины XIX в. Эти соединения синтезированы в Германии в 1856 г. [3]. Они нашли применение в текстильной и масляной промышленности как вещества, способные связываться с малорастворимыми солями кальция и за счет этого смягчать воду. Приставка «бис» указывает на то, что 2 фосфатные группы не связаны между собой — в отличие от дифосфатов, где эти группы образуют цепочку типа X-P-P.

Бисфосфонаты — это синтетические аналоги пирофосфатов, природных ингибиторов костной минерализации со структурой P-O-P; таким образом, бисфосфонаты отличаются от пирофосфатов заменой центрального атома кислорода на углерод. Кроме того, в структуре бисфосфонатов имеются 2 радикала, обладающие разными функциями: 1-й — это обычно ОН-группа, которая увеличивает физико-химическое связывание бисфосфоната с гидроксипатитом, а 2-й определяет биологическое действие бисфосфоната на клетки [4].

Сходство бисфосфонатов с основным веществом костной ткани — гидроксипатитом делает их устойчивыми к химическому ферментативному гидролизу и способными адсорбироваться на поверхности гидроксипатитных кристаллов. Способность бисфосфонатов откладываться в местах образования новой кости имеет фундаментальное значение в действии этих препаратов.

Бисфосфонаты освобождаются с участков поверхности образующейся новой кости, которые доступны для внеклеточной жидкости, однако в местах, где новая кость построена, связь становится необратимой. Она сохраняется до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую, что составляет около 10 лет. Однако неизвестно, сохраняется ли при этом фармакологическая активность бисфосфонатов.

Основное биологическое свойство бисфосфонатов — это способность ингибировать резорб-

цию кости. Бисфосфонаты могут оказывать прямое действие на остеокласты и опосредованно воздействовать на клетки, моделирующие активность остеокластов. Прямое действие бисфосфонатов на остеокласты подтверждено данными морфологических исследований. Этот процесс характеризуется изменением экспрессии белков цитоскелета.

К настоящему времени известны 4 основных механизма действия бисфосфонатов на остеокласт [5]:

- 1) подавление созревания и дифференцировки предшественников остеокластов из пула многоядерных клеток;
- 2) ингибирование механизмов прикрепления остеокластов к поверхности кости;
- 3) сокращение периода жизни остеокластов;
- 4) ингибирование активности остеокластов.

Получено подтверждение того факта, что бисфосфонаты способны ингибировать адгезию некоторых клеток, в основном опухолевых.

Сокращение периода жизни остеокластов, вероятно, связано с токсическим эффектом бисфосфонатов. Имеются данные экспериментальных исследований, доказывающих способность бисфосфонатов индуцировать программированную клеточную смерть остеокластов как в норме, так и при повышенной резорбции кости. Неизвестно, прямое ли это действие препарата на остеокласты или опосредованное другими клетками. Подобный эффект имеет место у макрофагоподобных клеток *in vitro*.

Бисфосфонаты широко применяются в онкологии для лечения миеломной болезни, метастазов в кости рака молочной железы, предстательной железы, легкого, почки, других солидных опухолей, а также в терапии гиперкальциемии, ассоциированной со злокачественными новообразованиями [3]. В результате лечения снижается костная резорбция, что подтверждается сокращением уровня кальция и соответствующих костных маркеров, уменьшается боль в пораженных метастазами отделах скелета, улучшается качество жизни больных. Следует отметить длительное сохранение терапевтического действия, что позволяет вводить препараты с периодичностью 1 раз в 3—4 нед, а также их хорошую переносимость. Нежелательные эффекты бисфосфонатов преходящие и в большинстве случаев слабой или умеренной степени выраженности; чаще всего отмечаются повышение температуры тела непосредственно после введения препарата, транзиторная миалгия и артралгия; в редких случаях развивались анемия и тромбоцитопения, не требовавшие специального вмешательства [6, 7]. Достаточно редко встре-

чается такое осложнение, как остеонекроз челюсти, характерное для всей группы бисфосфонатов (как для внутривенных, так и для пероральных форм) [8].

На сегодняшний день накоплены результаты применения бисфосфонатов, в частности золедроновой кислоты, у онкологических больных [1, 3, 8—10]. В большом количестве клинических исследований показана способность препаратов уменьшать выраженность боли, снижать риск возникновения переломов и развития других осложнений метастазов в кости, улучшать качество жизни пациентов с метастазами кости различных солидных опухолей.

Анализ применения бисфосфонатов в онкологической практике позволил сделать определенные выводы [10]. Применение бисфосфонатов обеспечивает значительную поддержку многим больным с костными метастазами, но не увеличивает продолжительность жизни этих пациентов.

В нескольких клинических исследованиях продемонстрировано, что применение бисфосфонатов эффективно снижает частоту развития осложнений со стороны костей у больных РПЖ. Бисфосфонат 3-го поколения золедроновая кислота эффективен для лечения бластического типа метастазов РПЖ в кости в отличие от препаратов 1-го (клодронат) и 2-го (памидронат) поколения [1]. Наиболее частыми побочными эффектами золедроновой кислоты являются слабость, миалгия и лихорадка легкой или умеренной степени выраженности. Важной проблемой остается определение длительности лечения. Имеющиеся в настоящее время результаты крупных международных исследований свидетельствуют о целесообразности непрерывного лечения золедроновой кислотой в режиме 4 мг внутривенно каждые 3—4 нед метастазов РПЖ в кости в течение 24 мес, решение о продолжении лечения более 2 лет принимают индивидуально. Продолжается изучение возможностей применения бисфосфонатов для предупреждения и коррекции снижения плотности костной ткани, ассоциированной с терапией антиандрогенами, в частности при лечении антиандрогенами РПЖ. Слабо освещено применение бисфосфонатов для лечения остеопороза у мужчин, а это именно та категория пациентов, у которой частота выявления РПЖ максимальна.

Нами проанализирован опыт применения Зометы у 35 больных диссеминированным РПЖ, находившихся на лечении в клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова. Средний возраст паци-

ентов составил 67 (52—78) лет¹. По данным гистологического исследования, у 11 (31,4%) больных обнаружена низкодифференцированная аденокарцинома, а у 24 (68,6%) — умеренно-дифференцированная. Все пациенты получали гормональную терапию, которая включала хирургическую или медикаментозную кастрацию и нестероидные антиандрогены. У всех больных метастазы в кости сопровождались болью и были подтверждены при остеосцинтиграфии. Уровень простатспецифического антигена в среднем составил 35 (0,07—754) нг/мл.

Для уменьшения клинических проявлений метастазов в кости и предотвращения прогрессирования патологических изменений скелета все пациенты получали внутривенные инфузии Зометы в дозе 4 мг 1 раз в месяц.

Перед началом лечения у больных были исследованы маркеры костного обмена. Повышение показателей остеосинтеза (остеокальцина) и резорбции (β -cross-laps) отмечено у 85% пациентов.

При увеличении уровня остеокальцина, который составил $>36,2$ (31,9—37,8) нг/мл ($N < 26,3$ нг/мл), уровень β -cross-laps был повышенным у 93,8% пациентов. Этот факт также указывает на различное соотношение процессов костеобразования и резорбции, что, конечно, затрудняет анализ влияния костеобразования на выживаемость больных метастатическим РПЖ. В целом у пациентов с диссеминированным РПЖ наблюдалось преобладание процессов резорбции костной ткани.

Мы сравнили частоту и время наступления смерти больных, которые получали лечение Зометой в зависимости от исходного уровня маркеров костного обмена — остеокальцина и β -cross-laps (рис. 1, 2). Напомним, что выбор данного бисфосфоната обусловлен тем, что на сегодняшний день это самый мощный из доступных в клинической практике ингибиторов костной резорбции, активно применяющихся для лечения метастазов РПЖ в кости.

Поскольку бисфосфонаты в первую очередь подавляют костную резорбцию, именно показатели костного обмена должны реагировать на лечение [11], тем более что по сравнению с другими объективными данными (результаты остеосцинтиграфии, денситометрии) они быстрее всего изменяются. На сегодняшний день ввиду малого числа и сложности трактовки данных применение биохимических маркеров костного метаболизма в мониторинге больных, получающих лечение бисфосфонатами, не имеет рекомендательного характера [12].

¹Здесь и далее указана медиана, 5-й и 95-й перцентиль.

Медиана выживаемости пациентов с нормальным уровнем остеокальцина составила 9 мес, повышенный его уровень сопровождался увеличением выживаемости ($p=0,22$). По нашим данным, увеличение выживаемости отмечено при повышении маркера костеобразования $>42,1$ нг/мл¹ [13].

Средний срок наблюдения и лечения пациентов с исходным уровнем остеокальцина от 26,1 до 42,1 нг/мл составил 24 мес, а при повышении его $>42,1$ нг/мл — 36 мес.

Медиана выживаемости при исходно нормальном уровне маркера костной резорбции составила 7 мес, при его повышении $>0,88$ нг/мл — 12 мес, а при уровне от 0,3 до 0,88 нг/мл — 18 мес. Различие между группами было статистически значимым ($p=0,0001$).

Применение Зометы на фоне стандартных показателей костного обмена — нормальном уровне остеокальцина и β -cross-laps — медиана выживаемости составляет 7—8 мес. При повышении маркера костеобразования выживаемость увеличивается. При умеренном повышении костной резорбции, по нашим наблюдениям, до 0,88 нг выживаемость возрастает, а при прогрессировании этого процесса — резко падает.

Необходимо отметить, что в циклическом процессе обновления костной ткани обе составляющие — костеобразование и резорбция — тесно связаны, однако преобладание одной из них оказывало влияние на выживаемость, особенно на фоне использования самого мощного на сегодняшний день ингибитора костной резорбции — золедроновой кислоты.

Таким образом, применение Зометы обосновано у больных РПЖ с метастазами в кости. Следует помнить о реакции костного метаболизма на опухолевый процесс. Это может быть выраженное повышение обменных процессов в ответ на

появление метастазов или полное отсутствие каких-либо изменений. Исследование маркеров костного обмена позволит уточнить это состояние.

В наших наблюдениях применение Зометы в качестве ингибитора костной резорбции на фоне умеренных изменений активности резорбтивных процессов в кости сопровождалось наибольшей выживаемостью. Отсутствие реакции костной ткани или неконтролируемое повышение резорбции позволяет в первую очередь уменьшить симптомы поражения скелета метастазами.

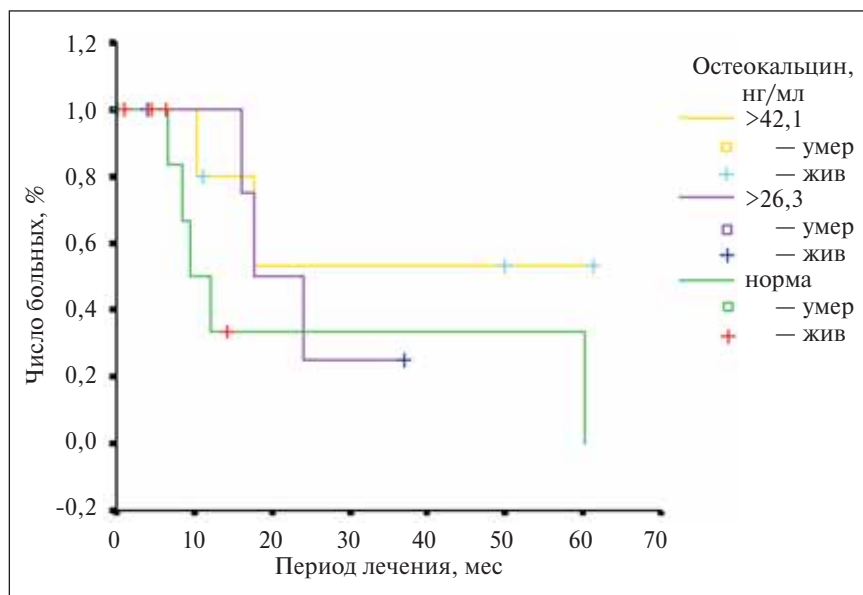


Рис. 1. Уровень остеокальцина и выживаемость больных диссеминированным РПЖ на фоне лечения золедроновой кислотой

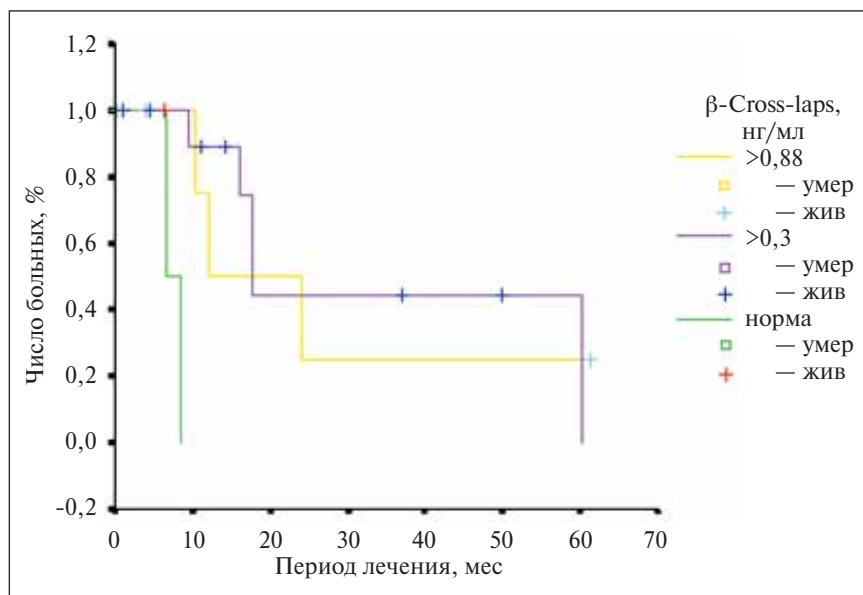


Рис. 2. Уровень β -cross-laps и выживаемость больных диссеминированным РПЖ на фоне лечения золедроновой кислотой

¹Применен критерий регрессии Кокса.

Литература

1. Оха У.К., Логью Дж. Рак простаты. М.: Рид Элсивер, 2009.
2. Мазо Е.Б., Григорьев М.Э., Коноров В.А. Диагностическая и прогностическая ценность маркеров костного метаболизма в мониторинге больных раком предстательной железы, получающих гормональную терапию. В сб.: Материалы 2-го Конгресса РООУ. М., 2007.
3. Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты и остеопороз. В кн.: Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.
4. Russell R.G., Croucher P.I., Rogers M.J. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999;9(Suppl 2): 66—80.
5. Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В. Бисфосфонаты в лечении метастазов рака предстательной железы в кости. В кн.: Рак предстательной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, Ю.Н. Соловьева, М.Ф. Трапезниковой. М.: РАМН, 2002.
6. Body J.J., Lortholary A., Romieu G. et al. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999;14(9):1557—61.
7. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N. et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88(5):1082—90.
8. Migliorati C.A., Siegel M.A., Elting L.S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7(6):508—14.
9. Матвеев Б.П., Карякин О.Б., Матвеев В.Б. и др. Зомета в лечении больных распространенным раком предстательной железы (результаты Российского многоцентрового исследования). *Совр онкол* 2004;6(3).
10. Hillner B.E., Ingle J.N., Chlebowski R.T. et al. Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(21):4042—57.
11. Brown J.E., Cook R.J., Major P. et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(1): 59—69.
12. Kyle R.A., Yee G.C., Somerfield M.R. et al. Clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25(17): 2464—72.
13. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.: МИА, 2007.

Анализ концентрации остазы в сыворотке крови больных раком предстательной железы

Поддержано грантом РФНФ № 08-06-00262а

М.Э. Григорьев¹, В.Б. Матвеев², В.А. Коноров¹, А.А. Аксенов³, А.Д. Рыжков²

¹Кафедра урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; ²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

³кафедра онкологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

ANALYSIS OF SERUM OCTASE CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER
Supported by Russian Humanitarian Research Foundation Grant № 08-06-00262a

M.E. Grigoryev¹, V.B. Matveyev², V.A. Konorev¹, A.A. Aksenov³, A.D. Ryzhkov²

¹Department of Urology, Russian State University Medical University, Russian Agency for Health Care;

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

³Department of Oncology, Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care, Moscow

Objective: to estimate the diagnostic value of octase in patients with prostate cancer (PC) to detect whether they have metastases to the skeleton.

Subjects and methods. To examine the impact of PC on the serum level of octase, the study included 58 PC patients who had received various treatment modalities and 8 control males without PC.

Results. Higher serum octase concentrations in PC patients receiving the maximum androgenic blockade allow one to suspect metastatic progression of a tumor to the skeleton, which necessitates osteoscintigraphy in these patients.

Discussion. The findings lead to the conclusion that octase may be used in the screening of PC patients receiving antiandrogen therapy in order to predict whether there will be bone metastases.

Key words: prostate cancer, metastases to the skeleton, octase

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль, занимающая 2-е место среди причин смерти мужчин от рака [1]. Максимальная андрогенная блокада (МАБ) является методом выбора для лечения местно-распространенного метастатического РПЖ. Данные литературы свидетельствуют о том, что МАБ достоверно замедляет рост опухоли и увеличивает показатели выживаемости у этой категории пациентов [2—4]. В то же время появляется все больше данных о негативном влиянии МАБ на метаболизм костной ткани [5—8]. Андрогенная блокада у больных РПЖ сопровождается уменьшением костной массы, остеопорозом и, как следствие, повышенной частотой патологических переломов [9—12]. С другой стороны, важной проблемой остается ранняя диагностика метастазов в кости скелета у больных РПЖ как на этапе стадирования заболевания, так и в ходе мониторинга пациентов, перенесших МАБ и/или другие методы лечения этого заболевания [13]. Несмотря на то что остеосцинтиграфия является «золотым» стандартом в диагностике костных метастазов, она имеет достаточно низкую разрешающую способность и позволяет выявлять очаги размером >1 см [14]. Таким образом, проблема раннего выявления метастазов в костную ткань представляет определенные трудности.

В настоящее время в диагностике метастазов РПЖ в кости скелета используют количественное определение уровня концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке крови, однако накопленный опыт позволяет говорить о низкой специфичности и чувствительности данного маркера [15, 16]. Все это диктует необходимость поиска новых, более специфичных для диагностики костных метастазов, маркеров костного метаболизма.

Анализ данных литературы показал, что перспективным является изучение костной фракции щелочной фосфатазы — остазы. Остаза синтезируется активно делящимися остеобластами. Доказана корреляция между уровнем остазы и скоростью формирования кости, эти данные подтверждаются инвазивными методами обследования — гистоморфометрией и кинетикой радиоактивного кальция в организме [17]. Повышение уровня остазы в сыворотке крови связывают с активностью процессов дифференцировки остеобластов, что имеет место в условиях ускоренного формирования кости и является характерным для костных метастазов РПЖ [18].

Целью исследования являлась оценка диагностической ценности остазы у больных РПЖ

с позиции выявления у них метастазов в кости скелета.

Материалы и методы

Исследования проводили в урологической клинике ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета (РГМУ) Росздрава на базе городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, а также на кафедре онкологии РГМУ Росздрава на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 2005 по 2008 г.

С целью изучения влияния РПЖ на уровень остазы в сыворотке крови в исследование были включены 58 больных РПЖ, перенесших различные виды лечения, а также 8 мужчин контрольной группы, не имеющих РПЖ. В зависимости от стадии заболевания и вида проводимой терапии все больные были поделены на 3 группы.

Первую группу составили 30 больных РПЖ в возрасте от 55 лет до 81 года, у которых по результатам проведенного комплексного обследования не было выявлено метастазов в кости скелета. В зависимости от характера проводимой терапии больные данной группы распределены на 4 подгруппы: в 1-ю вошли 6 больных РПЖ в возрасте от 55 до 80 лет, которые на момент определения уровня концентрации остазы не получали какой-либо противоопухолевой терапии. Вторую подгруппу составили 14 больных РПЖ в возрасте от 55 лет до 81 года, которым проводили адъювантную или неoadъювантную МАБ. Третью и четвертую подгруппы составили соответственно 5 пациентов в возрасте от 49 до 65 лет, подвергшихся радикальной простатэктомии (РПЭ), и 5 больных в возрасте от 67 до 79 лет, перенесших дистанционную лучевую терапию (ДЛТ), не получающие МАБ на момент определения у них уровня концентрации остазы в сыворотке крови.

Вторая группа была сформирована из 28 больных РПЖ в возрасте от 55 до 74 лет, у которых на момент скрининга уже были диагностированы метастазы в кости скелета. Данная группа была поделена на 3 подгруппы в зависимости от вида проводимого противоопухолевого лечения. Первую подгруппу составили 10 пациентов с РПЖ в возрасте от 50 до 86 лет, получающих терапию МАБ. Во 2-ю подгруппу вошли 3 больных в возрасте от 59 до 67 лет, перенесших РПЭ, которые на момент определения уровня концентрации остазы не получали МАБ. В 3-ю подгруппу были включены 15 больных в возрасте от 62 до 77 лет, прошедших курс ДЛТ и также не получавших МАБ.

Третью — контрольную — группу составили 8 мужчин в возрасте от 52 до 77 лет, не имеющих по данным проведенного комплексного обследования РПЖ.

Определение остазы в сыворотке крови проводили на иммуноанализаторе ACCESS™ фирмы «Beckman Coulter» с применением тест-системы Access Ostasa этой же фирмы. Необходимо отметить, что определение уровней концентрации остазы выполняли в одной лаборатории с использованием одного и того же набора, а нормальными считались значения от 15 до 41,3 ЕД/мл.

Результаты

Полученные результаты обследования больных РПЖ и здоровых мужчин контрольной группы представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, у 30 больных 1-й группы, не имеющих костных метастазов РПЖ, уровни концентрации остазы в среднем составили 23,8±8,7 ЕД/мл. При этом у 6 (20%) пациентов с РПЖ, не получающих противоопухолевого лечения, уровень концентрации остазы в среднем был равен 23,3±3,7 ЕД/мл, в то время как у 5 (16,6%) больных РПЖ, подвергшихся РПЭ, и у 5 (16,6%) перенесших ДЛТ средние уровни концентрации остазы были 23,5±3,1 и 22,9±8,7 ЕД/мл соответственно. Иными словами, достоверных различий уровней концентрации остазы в данной группе пациентов получено не было, что позволяет сделать вывод об отсутствии влияния вида проводимой терапии РПЖ на изменение уровня концентрации данного маркера.

Необходимо отметить, что в группе из 30 больных РПЖ, не имеющих данных, подтверждающих наличие костных метастазов, средний уровень концентрации остазы был выше у 14 (46,6%) пациентов, которым на момент обследования проводили МАБ. Диапазон значений концентрации остазы у этих больных составил от 8,66 до 48,39 (в среднем 25,4±11,7) ЕД/мл. Это связано с тем, что у 2 (6,6%) пациентов данной подгруппы уровень концентрации остазы был повышен и составил 43,25 и 48,39 ЕД/мл соответственно. Полученные результаты послужили основанием для повторного выполнения этим больным остеосцинтиграфии, выявившей у 1 пациента (уровень

концентрации остазы 48,39 ЕД/мл) очага гиперфиксации препарата в L₁₁ (при рентгенологическом обследовании этого больного обнаружена метастатическая прогрессия РПЖ). В результате выполненной второму больному (уровень концентрации остазы 43,25 ЕД/мл) остеосцинтиграфии данные о наличии у него очагов гиперфиксации препарата в костях скелета не подтвердились. Это, на наш взгляд, может быть связано с недостаточными изменениями в костной ткани и как следствие — с отрицательными данными остеосцинтиграфии.

Анализ результатов обследования 28 больных 2-й группы, у которых на момент включения в данное исследование по результатам проведенной остеосцинтиграфии уже были диагностированы метастазы РПЖ в кости скелета, показал, что средний уровень концентрации остазы в сыворотке крови у них был равен 24,8 ЕД/мл, что статистически достоверно не отличалось от показателей в 1-й группе больных РПЖ и являлось нормальным значением. При этом у 9 (32,1%) пациентов, перенесших РПЭ, уровень концентрации остазы в среднем составил 22,1±4,8 ЕД/мл, в то время как у 4 (14,2%) больных, которым в качестве лечения РПЖ была выполнена ДЛТ, средние уровни концентрации данного маркера были 30,5±5,1 ЕД/мл.

Однако следует отметить, что наиболее высокие уровни концентрации остазы в сыворотке крови выявлены у 15 (53,5%) больных 2-й группы, получающих МАБ. Подробные результаты обследования этих больных представлены в табл. 2.

Диапазон значений уровня концентрации остазы в сыворотке крови у этих больных составил от 10,28 до 150,77 (в среднем 55,5±52,2) ЕД/мл. При этом показатели остазы >41,3 ЕД/мл (верхняя граница нормы) отмечены у больных РПЖ с множественными очагами гиперфиксации препарата (по данным остеосцинтиграфии). У больных с выявленными единичными очагами, нуждающихся в дополнительном обследовании

Таблица 1. Уровни остазы в сыворотке крови больных РПЖ и мужчин контрольной группы

Стадия РПЖ	Число больных	Вид терапии	Остаза (ЕД/мл)
T1–4N0–1M0	6	Нет	23,3±3,7
	14	МАБ	25,4±11,6
	5	РПЭ	23,5±3,1
	5	ДЛТ	22,9±8,7
T1–4N0–1M1	15	МАБ	55,5±52,2
	9	РПЭ	22,1±4,8
	4	ДЛТ	30,5±13,5
Нет	8	Нет	26,6±8,6

Таблица 2. Результаты обследования 15 больных РПЖ

Стадия TNM	Сумма баллов по шкале Глисона	ПСА до лечения, нг/мл	МАБ, нг/мл	МПКТ	Число очагов МТС	Остазы 15—41,3 ЕД/мл
T2bN1M1	8	28	4	-2,5	1	17,66
T3bN0M1	7	68	6	-2,6	>15	65,38
T4N1M1	7	120,3	18	-2,8	>20	150,77
T4N1M1	6	70	20	-2,9	>20	147,91
T3bN1M1	7	184,3	4	-1,8	>20	80,45
T4N1M1	8	241,5	5	-2,1	>20	98,4
T4N1M1	9	256,7	4	-2,7	>20	148,86
T2bN0M1	6	67,2	8	-1,7	1	20,33
T2aN1M1	7	62,1	17	-2,6	2	10,28
T4N1M1	6	6091	14	-3,1	>20	97,83
T4N1M1	7	180	22	-3	>20	49,97
T3bN1M1	6	742,26	9	-2,1	>20	55,57
T2bN1M1	7	36	4	-1,1	2	17,3
T3bN1M1	9	22,5	5	-1,7	2	15,59
T3aN1M1	7	69	6	-2,2	1	16,76

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, МТС — метастазы.

(компьютерная, магнитно-резонансная томография), показатели данного маркера не всегда превышали верхнюю границу нормы.

Немаловажное значение имеет то, что в сыворотке крови 8 мужчин контрольной группы средние уровни концентрации остазы составили $26,6 \pm 8,6$ ЕД/мл, что статистически достоверно не отличалось от результатов обследования больных РПЖ без метастазов в кости скелета.

Обсуждение

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод о возможности использования остазы в скрининге больных РПЖ, получающих антиандрогенную терапию, с позиции прогноза костных метастазов.

Иными словами, повышение уровня концентрации остазы в сыворотке крови у больных РПЖ, получающих МАБ, позволяет заподозрить метастатическую прогрессию опухоли в кости скелета, что диктует необходимость выполнения этим пациентам остеосцинтиграфии. Отсутствие статистически достоверных результатов в других группах больных

РПЖ может быть связано с малым числом пациентов в группах. Следовательно, использование остазы в мониторинге больных РПЖ позволяет избирательно подходить к назначению остеосцинтиграфии, что имеет несомненную практическую и экономическую значимость.

Необходимо отметить, что нормальные уровни концентрации остазы в сыворотке крови больных РПЖ с единичными метастатическими очагами в костях скелета могут быть обусловлены низкой опухолевой активностью (холодный очаг) в костной ткани. Это обстоятельство в известной мере может быть положено в основу не только диагностики метастазов РПЖ в кости скелета, но и осуществление мониторинга больных с позиции оценки эффективности проводимой терапии костных метастазов (МАБ, лучевая терапия, бисфосфонаты). Тем не менее для подтверждения вышесказанного требуется проведение отдельного исследования с участием достаточного с точки зрения статистической обработки числа пациентов.

Литература

- Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15–36.
- Бухаркин Б.В. Современные методы лечения местнораспространенного и диссеминированного рака предстательной железы. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1995.
- Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003. с. 547–87.
- Fowler J.E., Bigler S.A., White P.C., Duncan W.L. Hormone therapy for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;168:546–9.
- Bruder J.M., Welch M.D. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen deprivation [abstract]. *J Bone Miner Res* 2002;17:411.
- Coates P.S., Wagner J., Ribich J., Trump D.L., Nelson J.B., Greenspan S.L. Acute androgen deprivation causes early rapid bone loss: a longitudinal study [abstract]. *J Bone Miner Res* 2002;17:155.
- Mittan D., Lee S., Miller E. et al. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3656–61.
- Preston D.M., Torrens J.I., Harding P. et al. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:304–10.
- Hatano T., Oishi Y., Furuta A. et al. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* 2000;86:449–52.
- Modi S., Wood L., Siminoski K. et al. A comparison of prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in men with prostate cancer on various androgen deprivation therapies: preliminary report [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20(Suppl B):167.
- Melton L.J., Alothman K.I., Khosla S. et al. Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol* 2003;169:1747–50.
- Oefelein M., Ricchiutti V., Conrad W. et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* 2001;166:1724–8.
- Sundkvist G.M., Algren L., Lilja B., Mattson S. Quantitative bone scintigraphy in prostatic carcinoma — long-term response to treatment. *Nuklearmedizin* 1993;32(5):231–5.
- Koizumi M. Bone scintigraphy in oncology. Tokyo: Mediculture, 2000.
- Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблемы остеопороза в ревматологии. М., 1997.
- Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002;2(8):563–72.
- Bettica P., Moro L. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis. *JIFCC* 1995;7(1):16–22.
- Withold W., Degenhardt S., Castelli D. et al. Monitoring of osteoblast activity with an immunoradiometric assay for determination of bone alkaline phosphatase mass concentration in patients receiving renal transplantats. *Clinica Chimica Acta* 1994;225:137–46.

Гормональная терапия препаратом лейпрорелин (Люкрин-депо®) у больных раком предстательной железы

И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко

МНИОИ им. П.А. Герцена

HORMONAL THERAPY WITH LEUPRORELIN (LUCRIN-DEPOT®) IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov, B.Ya. Alekseyev, K.M. Nyushko
P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology

Leuprorelin acetate (Lucrin-depot) is an efficacious and safe luteinizing hormone-releasing hormone analogue, the efficiency of which has been proven in a number of large clinical studies. The agent exhibits a sustained release, is easy-to-use and well-tolerated, and causes minimal side effects. Lucrin-depot may be recommended for use as alone and in combination with other hormonal agents in patients with prostate cancer if androgenic deprivation is indicated.

Key words: prostate cancer, luteinizing hormone-releasing hormone agonists, Lucrin-depot

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкологии, а также одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 000 новых случаев РПЖ. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом,

так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологической патологии. Так, по данным Национального института рака (National Cancer Institute) США в период с 1986 по 1992 г. показатель заболеваемости РПЖ для белых американцев вырос на 108%, для чернокожих — на 102% [1].

В России в 2007 г. зарегистрировано 20 223 новых случая РПЖ, стандартизованный показатель заболеваемости составил 23,85 на 100 тыс. мужского населения, среднегодовой прирост — 7,29%. Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение в ряде клиник мониторинга простатспецифического антигена (ПСА), заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2007 г. РПЖ IV стадии, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 19,8% больных. III стадия РПЖ диагностирована у 37,6% пациентов, I—II — у 40,3%. У 2,3% больных стадия заболевания не установлена [2].

Лечебная тактика у пациентов с РПЖ определяется стадией онкологического процесса. Наиболее распространенными методами лечения больных локализованным РПЖ (стадия T1—T2N0M0) являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ), которые обеспечивают сопоставимые результаты выживаемости пациентов. Основная проблема лечения местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ (стадии T3a—T3bN0—N1M0) — увеличение вероятности развития локо-регионарного рецидива или генерализации процесса. Целесообразность хирургического лечения местно-распространенных форм РПЖ остается спорной, так как при этом резко повышается вероятность нерадикального вмешательства и, как следствие, снижаются общая и безрецидивная выживаемость (БРВ) больных. У 5—26% больных локализованным РПЖ после РПЭ определяется метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (ЛУ) при плановом морфологическом исследовании. Пятилетняя БРВ данного контингента больных не превышает 25—30% [3—5]. Лимфогенно-диссеминированный РПЖ (N+) сопряжен с высоким риском дальнейшей генерализации процесса после проведенного лечения и требует применения системных подходов к терапии. Низкие показатели БРВ у больных местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ при изолированном применении РПЭ или ЛТ нередко требуют назначения адъювантной гормональной терапии (ГТ), в настоящее время являющийся основным методом лечения метастатического РПЖ. Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показал в своем исследовании С. Huggins и соавт. [6]. В своих работах они доказали, что рост и развитие как нормальных, так и злокачественных клеток предстательной железы зависят от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрировали эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ.

Билатеральная орхиэктомия до недавнего времени являлась «золотым» стандартом ГТ у больных РПЖ. Операция способствует снижению уровня общего эндогенного тестостерона, синтезируемого клетками Лейдига, на 80—95% и является эффективным и недорогим методом гормональной депривации. Тем не менее хирургическая кастрация имеет ряд серьезных недостатков, среди которых основные — необратимый характер гормонального воздействия, а также невозможность проведения интермиттирующей ГТ. Как известно, до 20% впервые диагностированных опухолей предстательной железы являются первично гормонорезистентными [7]. Выполнение хирургической кастрации у больных данной группы неоправданно. Кроме того, удаление яичек для большинства пациентов является серьезной психологической травмой.

Открытие А. Schally и соавт. в 1971 г. антигонадного действия агонистов лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ), а также синтез их искусственных аналогов привели к появлению новых возможностей для достижения медикаментозной кастрации у больных РПЖ. Основным показанием к назначению ЛГРГ-агонистов является наличие генерализованного РПЖ, однако в многочисленных работах продемонстрирована возможность применения ЛГРГ-агонистов и при терапии местно-распространенного процесса в комбинации с лучевым или хирургическим лечением [8—12]. Применение аналогов ЛГРГ служит альтернативой хирургической кастрации, а также имеет ряд преимуществ, таких как обратимый характер гормонального воздействия и возможность проведения интермиттирующей ГТ, что позволяет существенно снизить выраженность побочных эффектов терапии [13].

Нативный ЛГРГ по химической структуре представляет собой декапептид, состоящий из 10 аминокислотных оснований. В организме человека синтез ЛГРГ осуществляется в гипоталамусе в очень незначительных количествах. В ответ на ЛГРГ в гипофизе вырабатывается лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны, которые затем выделяются в кровь. При стимуляции ЛГ клеток Лейдига, локализующихся в яичках, синтезируется эндогенный тестостерон. Синтетические ЛГРГ по механизму действия напоминают природный ЛГРГ и поэтому называются агонистами или аналогами ЛГРГ. Синтетические аналоги ЛГРГ схожи по химической структуре с естественным гормоном, однако искусственное замещение нескольких аминокислотных остатков в молекуле протеина позволило в несколько десятков раз увеличить активность синтетических ЛГРГ-агонистов. В нормальных условиях синтез гипоталамусом ЛГРГ осуществляется цик-

лически. Постоянное воздействие на гипофиз синтетических аналогов ЛГРГ по принципу отрицательной обратной связи приводит к гипорегуляции и снижению экспрессии рецепторов ЛГРГ, что сопровождается уменьшением синтеза ЛГ и ФСГ, а впоследствии и тестостерона. При этом следует учитывать, что эффект от применения аналогов ЛГРГ развивается не сразу. В течение первых 2 нед с момента выполнения инъекции аналогов ЛГРГ происходит гиперпродукция тестостерона под воздействием больших количеств ЛГ, синтезируемого гипофизом в ответ на стимуляцию препаратом (эффект вспышки). Затем развивается феномен гипорегуляции, и через 2—3 нед с момента осуществления инъекции концентрация эндогенного тестостерона снижается до кастрационных значений [14].

Один из наиболее изученных ЛГРГ-агонистов — лейпрорелина ацетат (Люкрин депо®). Лейпрорелин является синтетическим аналогом естественного ЛГРГ, однако обладает большим периодом полураспада в организме за счет повышенной устойчивости к разрушению естественными пептидазами. В отличие от природного ЛГРГ в молекуле лейпрорелина существует ряд модификаций, таких как замена аминокислотного основания на глицин и присоединение к нему этиламидной группы в 6-й позиции, а также отсутствие аминокислоты глицин в 10-й позиции. По своим свойствам лейпрорелин в 80 раз более эффективен, чем нативный ЛГРГ [15]. Изначально в клинической практике использовали ежедневные инъекции препарата в дозе 1 мг, однако впоследствии разработали депо-формы с пролонгированным действием. Впервые препарат депо лейпрорелина появился на рынке в 1989 г. Впоследствии были синтезированы и изучены и другие депо-формы препарата. Развитие технологии полимерных резорбирующихся в организме микросфер позволило увеличить интервал времени между инъекциями препарата посредством пролонгирования деградации микросфер [16]. Ряд клинических исследований показал, что применение лейпрорелина в составе биодеградирующих микросфер приводит к адекватному высвобождению препарата в дозе, необходимой для поддержания тестостерона на кастрационном уровне. Кроме того, ежедневное равномерное высвобождение препарата из депо-формы позволило сократить его месячную дозу более чем в 8 раз по сравнению с ежедневными инъекциями. Депо-форма более удобна для пациентов, поскольку отсутствует необходимость в выполнении ежедневных инъекций [17].

Лейпрорелин (Люкрин-депо®) хорошо зарекомендовал себя как средство гормонального воздействия при лечении больных метастатическим и метастазо-распространенным РПЖ. Люкрин депо® про-

изводится во флаконах в виде порошка для приготовления суспензии для внутримышечного или подкожного введения. В одном флаконе содержится 3,75 мг лейпрорелина ацетата. Люкрин депо® является пролонгированной депо-формой лейпрорелина и вводится 1 раз в 28 дней.

В ряде работ подтверждена эффективность применения депо-форм препарата лейпрорелин при проведении ГТ у больных РПЖ. Так, в исследовании E.D. Crawford и соавт. [18] оценена эффективность 6-месячного депо лейпрорелина. Исследование показало, что среднее время, необходимое для достижения кастрационного уровня тестостерона (<50 нг/дл) составило 21 день. Через 12 мес после первой инъекции препарата у 99% пациентов концентрация тестостерона сыворотки не превышала 50 нг/дл. У 88% больных удалось достичь кастрационного уровня тестостерона <20 нг/дл. Средний уровень ПСА снизился с $39,8 \pm 21,5$ до $1,2 \pm 0,3$ нг/мл через 12 мес после начала ГТ. В работе U.W. Tunn и K. Wiedey [19] продемонстрированы эффективность и безопасность 3-месячного депо лейпрорелина в дозе 11,25 мг и 6-месячного депо в дозе 30 мг. Исследование показало, что обе формы препарата обладают одинаковыми эффективностью, профилем безопасности и выраженностью побочных эффектов, среди которых основными явились приливы. При оценке результатов терапии через 12 мес в обеих группах больных частота прогрессирования заболевания не превышала 10%. Концентрации тестостерона и ПСА существенно не отличались в группах после проведения ГТ.

R. Berges и U. Bello [20] оценили эффективность лейпрорелина депо в дозе 7,5 и 22,5 мг. Результаты исследования показали, что при использовании данных препаратов у больных РПЖ кастрационный уровень тестостерона ≤ 50 нг/дл отмечен у 100% пациентов. Содержание тестостерона, соответствующее таковому при выполнении хирургической кастрации, т.е. ≤ 20 нг/дл, наблюдалось у 98% больных. При этом обе формы препарата продемонстрировали минимальное число скачков тестостерона > 50 нг/дл в процессе проведения ГТ, а также обладали сходными показателями выраженности побочных эффектов. Так, наиболее частыми побочными эффектами после назначения препаратов были приливы, которые отмечаются при терапии и другими аналогами ЛГРГ; при этом у 98% больных данный побочный эффект соответствовал легкой или средней степени выраженности.

В последнее время все больше внимания уделяется методике проведения интермиттирующей ГТ у больных РПЖ. Интерес к данному режиму основан на стремлении снизить выраженность побочных эффектов и стоимость проводимой ГТ, а также, воз-

можно, удлинить время до развития гормонорезистентности. В основе метода интермиттирующей (прерывистой) ГТ лежит временное прекращение назначения гормональных препаратов до очередного повышения уровня ПСА. Обычно перерыв в лечении проводят после индукционного курса продолжительностью не менее 6 мес. Затем ГТ временно приостанавливают и оценивают динамику ПСА. При повышении уровня ПСА до определенных значений терапию снова возобновляют. К сожалению, до сих пор нет четких рекомендаций в отношении длительности индукционной фазы, а также дискриминационного уровня ПСА, при котором следует возобновлять терапию. Обоснованность концепции интермиттирующей терапии, а также ее эффективность при применении лейпрорелина продемонстрирована в ряде крупных исследований. Так, в работе U.W. Tunn и соавт. [21] 168 больных РПЖ с биохимическим рецидивом после РПЭ рандомизированы на группу интермиттирующей и постоянной ГТ. Для профилактики приливов больным назначали ципротеронацетат. Исследование показало, что выраженность побочных эффектов терапии была достоверно ниже ($p < 0,05$) в группе больных, получавших интермиттирующую ГТ. Время до прогрессирования заболевания и частота ответов на терапию в обеих группах существенно не отличались.

Проведен ряд работ по оценке эффективности применения леупролида в качестве неoadъювантной терапии у больных клинически локализованным РПЖ, которым планировалось выполнение РПЭ. М.Е. Gleave и соавт. [22] провели рандомизированное исследование, включившее 547 больных клинически локализованным РПЖ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й проводили неoadъювантную ГТ леупролидом в дозе 7,5 мг в комбинации с флутамидом — 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 3 мес до операции; больным 2-й группы назначали ГТ по такой же схеме на протяжении 8 мес до операции. РПЭ выполнена 500 пациентам. По результатам проведенного анализа уровень ПСА до операции составил $< 0,1$ нг/мл у 43,3% больных 1-й группы и у 75,1% — 2-й ($p < 0,0001$). Средний уровень ПСА был равен 0,12 нг/мл через 3 мес после ГТ и 0,052 нг/мл — во 2-й группе больных. Средний объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования до начала ГТ составил $40,6 \text{ см}^3$, через 3 мес после проведения ГТ — $25,4 \text{ см}^3$ ($p = 0,0001$) и через 8 мес после начала ГТ ($p = 0,03$) — $22,2 \text{ см}^3$. Положительный край резекции при плановом морфологическом исследовании верифицирован у 12% больных, получавших ГТ на протяжении 8 мес, и у 23% пациентов, которым неoadъювантную ГТ проводили в течение 3 мес ($p = 0,01$). Частота развития интраоперационных ос-

ложений существенно не отличалась в обеих группах ($p > 0,05$). Тем не менее приливы достоверно чаще отмечены в группе больных, получавших ГТ на протяжении 8 мес до операции — 87%, чем в группе пациентов с неoadъювантной ГТ на протяжении 3 мес — 72% ($p < 0,0001$). В другом исследовании, проведенном M.S. Soloway и соавт. [23] и включившем 282 больных клинически локализованным РПЖ, неoadъювантную терапию с использованием леупролида в комбинации с флутамидом на протяжении 3 мес до операции получали 138 больных. Только РПЭ выполнена 144 пациентам. За период наблюдения 5 лет БРВ составила 64,8% в группе неoadъювантной терапии и 67,6% — в группе больных, которым выполнена только РПЭ ($p = 0,663$). Другие многочисленные исследования также не подтвердили преимуществ неoadъювантной ГТ в увеличении показателей БРВ у больных РПЖ. По этой причине проведение неoadъювантной ГТ не показано у больных клинически локализованным РПЖ, которым планируется выполнение РПЭ.

Проведен ряд исследований, направленных на сравнение леупролида и других ЛГРГ-агонистов. В большинстве работ продемонстрированы одинаковая эффективность аналогов ЛГРГ при снижении концентрации тестостерона сыворотки, уровня ПСА, а также схожие показатели ответа на лечение. Так, в работе B.S. Montgomery и соавт. [24] показана равная эффективность гозерелина и лейпрорелина, а также отсутствие достоверных различий выраженности побочных эффектов терапии и местной реакции на введение препаратов. В другой работе, включившей 284 больных генерализованным РПЖ, проведена сравнительная оценка эффективности лейпрорелина и трипторелина [25]. Авторы также не выявили достоверных различий между группами по частоте ответа на терапию, концентрации тестостерона и ПСА сыворотки, а также качеству жизни больных.

В отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена проведено исследование по оценке эффективности Люкрина депо® у больных РПЖ. В исследование включено 10 больных, средний возраст которых составил $67,2 \pm 2,8$ года. У 6 (60%) пациентов обнаружен биохимический рецидив, развившийся после РПЭ. Средний уровень ПСА в данной группе до начала ГТ составил $2,8 \pm 2,4$ (0,8—5,2) нг/мл, средняя концентрация тестостерона сыворотки — $416,9 \pm 95,6$ (224—565) нг/дл. У 4 (40%) больных диагностирован лимфогенно-диссеминированный (N+) или генерализованный (M+) РПЖ. Средний уровень ПСА до ГТ Люкрином депо® в данной группе составил $75,3 \pm 67,2$ (19,4—488) нг/мл, средняя концентрация тестостерона — $463 \pm 99,1$ (315—601) нг/дл. ГТ Люкрином депо® в дозе 3,75 мг прово-

дили с интервалом 1 раз в 28 дней на протяжении 3 мес, после чего оценивали эффективность гормонального воздействия. Контроль уровня ПСА и тестостерона осуществляли до начала ГТ, через 1 и 3 мес и после инъекции Люкрин депо®. Кастрационный уровень тестостерона (< 50 нг/мл) отмечен у всех больных спустя 1 мес после начала ГТ Люкрином депо®. Ответ на лечение в виде снижения уровня ПСА также зафиксирован у всех пациентов через 1 мес после первой инъекции препарата. Через 3 мес с момента начала ГТ средняя концентрация тестостерона сыворотки составила 14,1±5,9 (12—21) нг/дл в группе больных с биохимическим рецидивом, развившимся после РПЭ, и 16,0±7,1 (11—28) нг/дл у пациентов с лимфогенно-диссеминированным и генерализованным РПЖ. Средний уровень ПСА через 3 мес после первой инъекции Люкрин депо®

составил 0,1±0,07 (0,0—0,2) и 3,7±2,9 (0,9—5,7) нг/мл в группах соответственно. Через 3 мес после начала лечения жалобы на приливы предьявляли 7 пациентов, все случаи были легкой степени выраженности и не требовали назначения дополнительной терапии.

Таким образом, лейпрорелина ацетат (Люкрин депо®) — результативный и безопасный аналог ЛПРГ, эффективность которого доказана в ряде крупных клинических исследований. Люкрин депо® является препаратом пролонгированного действия, удобен в использовании, оказывает минимальное побочное действие и хорошо переносится больными. Люкрин депо® может быть рекомендован для применения в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с другими гормональными препаратами у больных РПЖ при наличии показаний к проведению андрогенной депривации.

Литература

- Ries L.A.G., Kosary C.L., Hankey B.F. et al. SEER Cancer Statistics Review 1973—1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1998.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2009.
- Матвеев В.Б. Клиническая онкоурология. М., 2003. с. 525—70.
- Heidenreich A., Varga Z., Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2003; 169(3):1090.
- Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445—51.
- Huggins C., Hoges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941;385—402.
- Daneshgari F., Crawford E.D. Endocrine therapy of advanced prostate cancer. *Cancer* 1993;71:1089—97.
- Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360(9327):103—8.
- Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85—31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):937—46.
- Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86—10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1243—52.
- Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma — long-term results of phase III RTOG 85—31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285—90.
- Messing E.M., Manola J., Yao J. et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472—9.
- Seruga B., Tannock I.F. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(10):574—6.
- Labrie F., Belanger A., Dupont A. et al. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med* 1993;16(6):475—92.
- Chrisp P., Sorkin E.M. Leuprorelin: a review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. *Drugs Aging* 1991;1:487—509.
- Sharifi R., Ratanwong C., Jung A., et al. Therapeutic effects of leuprorelin microspheres in prostate cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;28:121—36.
- Togushi H. Formulation study of leuprorelin acetate to improve clinical performance. *Clin Ther* 1992;14:121—30.
- Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006;175:533—6.
- Tunn U.W., Wiedey K. Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuprorelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(1): 83—7.
- Berges R., Bello U. Effect of a new leuprorelin formulation on testosterone levels in patients with advanced prostate cancer. *Curr Med Res Opin* 2006;22(4):649—55.
- Tunn U.W., Kurek R., Renneberg H. et al. Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur Urol* 1999;35(Suppl 1):27—31.
- Gleave M.E., Goldenberg S.L., Chin J.L. et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166(2):500—6.
- Soloway M.S., Pareek K., Sharifi R. et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002;167(1):112—6.
- Montgomery B.S., Borwell J.P., Higgins D.M. Does needle size matters? Patient experience with luteinizing hormone releasing hormone analogue. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8: 66—8.
- Heyns C.F., Simonin M.P., Grosurin P. et al. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003;92(3):226—31.

Резолюция совещания группы экспертов по диагностике и лечению рака предстательной железы. Москва, 12 мая 2009 г.

Группа специалистов в области диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) обсудила ряд актуальных проблем, касающихся современных подходов к гормональному лечению местно-распространенной и метастатической форм этого заболевания, на основании данных проведенных исследований и собственного клинического опыта.

РПЖ относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям мужчин старшей возрастной группы, занимая в некоторых странах 1-е и 2-е места по заболеваемости мужского населения. В России РПЖ среди злокачественных опухолей у мужчин стоит на 4-м месте по заболеваемости (8,9%), уступая раку легкого, желудка и кожи. В 2007 г. в России выявлено 20 223 новых случая РПЖ, всего наблюдалось 75 888 больных. По темпам прироста заболеваемости РПЖ занимает 1-е место среди всех злокачественных новообразований у мужчин: в 1997—2007 гг. прирост показателя заболеваемости составил 130,84%.

У больных с **местно-распространенным процессом (Т3N0M0) стандартом** лечения является комбинация лучевой и гормонотерапии (ГТ) агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). При **диссеминированных формах** заболевания (Т1—4N+/-M+) в паллиативных целях ГТ используют как самостоятельный вариант. Основной темой совещания являлось определение оптимальной продолжительности и схемы ГТ у пациентов с рассматриваемыми стадиями заболевания.

Продолжительность курса ГТ зависит от многих факторов, начиная от точной диагностики стадии заболевания и заканчивая тщательным мониторингом критериев ответа на лечение и учетом наличия или отсутствия соответствующих прогностических показателей. **Диферелин® (Трипторелин) 3,75 мг (Ipsern)** — форма для внутримышечного введения с замедленным высвобождением в течение 28 дней — в настоящий момент является препаратом 1-й линии для гормонального лечения местно-распространенного или метастатического РПЖ в неoadъювантном, адъювантном

и самостоятельном режимах и входит в список по социальной программе обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС). Это подтверждено убедительными протоколами клинических исследований, включающих большое число наблюдений, в частности, 1432 пациента с местно-распространенным и метастатическим РПЖ, получивших лечение **Трипторелином** с 28-дневным (3,75 мг) и 3-месячным высвобождением (11,25 мг), и собственными клиническими наблюдениями.

С учетом того, что в большинстве случаев оптимальный срок назначения агонистов ЛГРГ составляет 3—6 мес, появление в России формы с 3-месячным высвобождением (**Диферелин® 11,25 мг**) позволяет решить **важную задачу**: достижение медикаментозной кастрации в течение 3 мес путем 1 внутримышечной инъекции, в течение 6 мес — посредством 2 инъекций соответственно.

С точки зрения клинической эффективности, переносимости и рисков развития побочных эффектов формы с 28-дневным и 3-месячным высвобождением являются эквивалентными, что доказано в соответствующих клинических испытаниях, при этом форма **Диферелина 11,25 мг** имеет ряд преимуществ:

- 1) уменьшение числа инъекций при достижении стойкой медикаментозной кастрации, что повышает качество жизни пациентов и снижает риск развития осложнений от инъекций;
- 2) внутримышечные инъекции тонкой иглой — изменился срок высвобождения препарата, но путь введения остался удобным и не требующим дополнительной анестезии;
- 3) некоторая экономия затрат на лечение.

Таким образом, применение **Диферелина 11,25 мг** с 3-месячным высвобождением представляет перспективную возможность для дальнейшей оптимизации гормонального лечения больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ, которое позволяет проводить эффективную терапию у этой категории пациентов с сохранением у них высокого качества жизни.

В связи с указанным участниками экспертного совета считают целесообразным:

- обоснованное применение **Диферелина 11,25 мг** для лечения местно-распространенного и метастатического РПЖ в составе 1-й линии неадъювантной, адъювант-

ной и самостоятельной противоопухолевой ГТ;

- включение **Диферелина 11,25 мг** в список **ОНЛС** в рамках государственного финансирования лекарственного обеспечения больных РПЖ.



Русаков И.Г.
д.м.н., профессор,
зав. отделением онкоурологии
МНИОИ им. П.А. Герцена



Матвеев В.Б.
д.м.н., профессор,
зав. отделением урологии
РОНЦ им. Н.Н. Блохина



Алексеев Б.Я.
д.м.н., ведущий
научный сотрудник
МНИОИ им. П.А. Герцена



Шаплыгин Л.В.
д.м.н., профессор,
зав. отделением урологии
Московского главного военного
клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко



Серегин И.В.
к.м.н., зав. отделением урологии
Центрального клинического военного
госпиталя ФСБ РФ



Камолов Б.Ш.
к.м.н., научный сотрудник
отделения урологии
РОНЦ им. Н.Н. Блохина



Костин А.А.
к.м.н., старший научный
сотрудник РНЦРР, профессор
кафедры онкоурологии РУДН



Бухаркин Б.В.
д.м.н., профессор,
ведущий научный сотрудник отделения
урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Эффективность Сунитиниба в таргетной терапии метастатического рака почки

А.С. Калпинский, Б.Я. Алексеев

МНИОИ им. П.А. Герцена

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Рак почки (РП) — одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируют около 210 000 новых случаев РП, что составляет 2% в структуре онкологической заболеваемости [1].

В России в 2007 г. выявлено 16 770 больных злокачественными новообразованиями почки. В структуре злокачественных новообразований РП составляет 4,13% у мужчин и 2,87% — у женщин. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России РП устойчиво занимает 3-е место (43,9%) после рака предстательной и щитовидной железы. Средний возраст больных почечно-клеточным раком (ПКР) — 61,3 года (60 лет у мужчин и 62,9 года у женщин). Ежегодно в России от РП умирает 8193 человека, что составляет 2,87% в структуре смертности от злокачественных новообразований. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки — 8,09 на 100 000 населения [2].

ПКР относится к агрессивным и непредсказуемым по своему течению злокачественным опухолям. При первичном обращении 25—30% больных имеют отдаленные метастазы, а после хирургического лечения пациентов с локализованным и местно-распространенным ПКР вероятность возникновения рецидива и метастазов составляет 20—30%. Наиболее часто метастатические очаги обнаруживают в легких (55%), лимфатических узлах (34%), костях (32%), печени (32%), надпочечниках (19%), контралатеральной почке (11%) и головном мозге (5,7%) [1, 3, 4].

Показатели общей выживаемости (ОВ) больных диссеминированным ПКР также разочаровывают: медиана ОВ редко превышает 13 мес, а 5-летняя выживаемость — не более 5%, поэтому проблема лечения данной группы больных крайне актуальна [1, 3].

Единственным эффективным методом лечения ранних стадий РП является хирургическое вмешательство. Как известно, ПКР нечувствителен к химио- (ХТ) и гормонотерапии (ГТ), что обусловлено наличием 1 гена множественной лекарственной устойчивости ПКР. Несмотря на присутствие эстрогеновых рецепторов в почечно-клеточных опухолях, использование гормональных препаратов не приводит к улучшению результатов лечения, и общий ответ на ГТ и ХТ составляет <5% [5, 6].

Лучевую терапию (ЛТ) применяют только у больных РП с нерезектабельными метастазами в головной мозг или костными метастазами. ЛТ костных метастазов значительно уменьшает болевой синдром и улучшает качество жизни [5].

Неспецифическая иммунотерапия (ИТ) прочно занимала ведущие позиции в лечении метастатического РП более 2 последних десятилетий. В настоящее время накоплен достаточный опыт применения препаратов интерферона- α_2 (ИФН- α_2) и интерлейкина-2 (ИЛ-2) как в монорежиме или сочетании друг с другом, так и в комбинации с различными химио- и гормонопрепаратами. Суммарный ответ на ИТ колеблется от 10 до 20%, при этом эффект лечения нестойкий, а частота побочных реакций остается высокой. По данным ряда исследователей, ИТ цитокинами эффективна только у строго отобранных групп больных [6, 7].

Во многих клинических исследованиях убедительно доказано влияние целого ряда прогностических параметров на результаты лечения цитокинами и выживаемость больных ПКР. В 1999 г. R.J. Motzer и соавт. [8] на основании многофакторного анализа выделили 5 независимых параметров, коррелирующих с выживаемостью 670 больных диссеминированным ПКР, наблюдавшихся в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) в период с 1975 по 1996 г. К неблагоприятным прогностическим факторам относили соматический статус по шкале Карновского <80%, уровень лактатдегидрогеназы в 1,5 раза и более превышающий норму, высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл), уровень гемоглобина <13 г/дл и отсутствие в анамнезе нефрэктомии. На основании этих факторов риска пациентов распределяли в 3 прогностические группы: группу благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов), группу с промежуточным прогнозом (1 или 2 фактора), группу неблагоприятного прогноза (3 фактора риска и более). Медиана ОВ для группы больных с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом, получавших ИТ, составила 26, 12 и 6 мес соответственно [8].

В 2002 г. R.J. Motzer и соавт. [9] усовершенствовали данную прогностическую модель и продемонстрировали ее эффективность в отношении 463 боль-

ных распространенным РП в качестве 1-й линии терапии. Медиана ОВ больных в группах неблагоприятного, умеренного и благоприятного прогноза составила 5, 14 и 30 мес соответственно.

Отсутствие эффективного и безопасного метода лечения диссеминированного ПКР послужило причиной дальнейшего поиска новых вариантов и подходов лечения.

Выделяют 2 варианта ПКР — наследственный и ненаследственный (спорадический). Возникновение спорадического РП в 65% случаев связано с биллельной инактивацией опухоль-супрессорного гена von Hippel—Lindau (VHL) посредством делеции, мутации или метилирования [10].

Гиперэкспрессия факторов роста и их рецепторов, возникающая в результате инактивации опухоль-супрессорного гена VHL, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и представляет собой потенциальную терапевтическую цель при распространенном ПКР [10, 11].

В условиях нормоксии α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (HIF- α — Hypoxia-Inducible Factor- α), связывается с белком-продуктом гена VHL, который стимулирует разрушение HIF- α по протеосомному пути. При мутации гена VHL HIF- α аккумулируется и активизирует транскрипцию элементов, индуцированных гипоксией. Это приводит к гиперэкспрессии сосудисто-эндотелиального (VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor), тромбоцитарного факторов роста (PDGF — Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующего фактора роста α и β (TGF- α и β — transforming growth factor), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Рост сосудов способствует увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие [10, 11].

Прогресс в молекулярной биологии привел к открытию новых препаратов для лечения метастатического РП, относящихся к группе ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза: сунитиниб (Сутент), сорафениб (Нексавар), темсиролимус (Торисел), бевацизумаб (Авастин), эверолимус (Сертикан) и др. Основ-

ным патогенетическим механизмом этих препаратов является антиангиогенный эффект, направленный на предотвращение неоангиогенеза опухоли [5].

В 2007 г. в России для лечения метастатического ПКР зарегистрирован препарат Сутент (сунитиба малат). Сутент — таблетированный ингибитор тирозинкиназ, который воздействует на все известные виды рецепторов к PDGF и VEGF (VEGFRs, PDGFR-a, PDGFR-b, c-KIT и FLT-3), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании.

Сунитиниб продемонстрировал эффективность в 2 многоцентровых исследованиях II фазы у пациентов с метастатическим ПКР, не получивших эффекта от терапии цитокинами — ИФН- α_2 (табл. 1). Дизайн обоих исследований II фазы был идентичным: включали больных метастатическим РП с прогрессированием после 1-й линии цитокиновой ИТ, наличием измеряемых очагов и соматическим статусом по шкале ECOG 0 или 1 (ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group). Сунитиниб назначали циклами по 6 нед (50 мг перорально 1 раз в день): 4 нед лечения с последующим перерывом 2 нед до прогрессирования заболевания, развития выраженных побочных эффектов или прекращения участия в исследовании по желанию пациента [12, 13].

В первое исследование II фазы вошли 63 (87%) больных преимущественно со светлоклеточным метастатическим ПКР. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 8,7 мес, в то время как медиана ОВ — 16,4 мес. У 25 (40%) из 63 пациентов зарегистрирован частичный ответ, а у 17 (27%) — стабилизация заболевания >3 мес. Побочные эффекты III и IV степени токсичности, связанные с лечением, чаще всего включали: нейтропению (13%), слабость (11%), диарею (3%), тошноту (3%) и стоматит (2%) [12].

Во второе исследование II фазы включили 106 больных со светлоклеточным метастатическим ПКР, перенесших предшествующую нефрэктомиию. На основании прогностической модели MSKCC были выделены 58, 39 и 4% пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом. Частичный ответ зарегистрирован у 36 (34%) из

Таблица 1. Результаты многоцентровых исследований II и III фазы у пациентов с метастатическим ПКР, получавших Сунитиниб [12—17]

Автор	Дизайн	Препарат	Число больных	Объективный ответ, %	Выживаемость без прогрессирования, мес	ОВ, мес
R.J. Motzer и соавт. [12—14]	II фаза	Сунитиниб	63 106	40 34	8,7 8,8	16,4 23,9
R.J. Motzer и соавт. [15—17]	III фаза, рандомизация	Сунитиниб ИФН- α	375 375	31* 6	11* 5,1	26,4 21,8

* $p < 0,001$.

105 больных и у 30 (29%) — зафиксирована стабилизация заболевания >3 мес. К наиболее часто встречаемым побочным эффектам со степенью токсичности >III относили нейтропению (16%), слабость (11%), кожные реакции на конечностях (7%), гипертензию (6%), стоматит (5%), диарею (3%) и в 2,4% случаев — снижение фракции выброса левого желудочка. По обновленным данным выживаемость без прогрессирования составила 8,8 мес, а медиана ОВ — 23,9 мес. 38 больных живы при медиане наблюдения 30 мес. По данным независимого центрального пересмотра данных, частота объективных ответов составила 33% [13, 14].

После получения этих обнадеживающих данных было инициировано международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее сунитиниб с ИФН- α в качестве 1-й линии лечения у 750 больных метастатическим ПКР. Согласно дизайну исследования в его состав вошли пациенты с гистологически подтвержденным светлоклеточным РП, с наличием измеряемых очагов, соматическим статусом по шкале ECOG 0 или 1 и отсутствием предшествующей системной терапии. В исследование включали преимущественно больных с благоприятным и промежуточным прогнозом на основании прогностической модели MSKCC. Группы были сбалансированы по основным демографическим и прогностическим критериям. Пациентов рандомизировали 1:1, по 375 человек в каждую лечебную группу, режим дозирования сунитиниба — 50 мг ежедневно в течение 4 нед, затем перерыв — 2 нед или ИФН- α подкожно 3 раза в неделю в дозе 3 млн ЕД на первой неделе, 6 млн ЕД — на второй неделе и 9 млн ЕД — впоследствии [15].

Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась существенно более продолжительной для больных, принимавших сунитиниб (11 мес), чем для тех, кто использовал ИФН- α (5,1 мес), $p < 0,000001$. Сунитиниб продемонстрировал значительное преимущество во всех прогностических группах модели MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования для больных, принимавших сунитиниб, составила 14,9 мес против 8,4 мес в группе ИФН- α . В группах промежуточного и неблагоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования оказалась также более продолжительной у больных, принимавших сунитиниб, чем у пациентов, получав-

ших ИФН- α : 10,8 мес против 3,8 мес и 3,9 мес против 1,2 мес соответственно [15—17].

Окончательный анализ в этом исследовании продемонстрировал, что медиана ОВ в группе сунитиниба составила >2 лет (26,4 мес) по сравнению с 21,8 мес в группе пациентов, получавших ИФН- α ($p=0,051$). Медиана ОВ после цензурирования больных, перешедших из группы ИФН- α в группу сунитиниба, равнялась 26,4 мес для пациентов, из группы сунитиниба, и 20 мес для пациентов, принимавших ИФН- α ($p=0,0362$). Согласно независимой центральной оценке, объективный ответ был выше в группе сунитиниба — 39%, чем в группе ИФН- α — 8% ($p<0,000001$), что отражено в табл. 2. Стабилизация заболевания наблюдалась у 146 (40%) пациентов, получавших сунитиниб, и у 165 (48%), использовавших ИФН- α [16, 17].

Среди побочных эффектов всех степеней тяжести в группе больных, получавших ИФН- α , оказались наиболее выраженными астенический синдром, утомляемость, повышение температуры тела, гриппоподобный синдром, миалгии [16, 18]. Для Сутента были более характерны такие побочные эффекты как диарея, повышенная утомляемость, тошнота, стоматит, рвота, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром [16, 18].

Побочные эффекты III и IV степени тяжести чаще встречались в группе больных, принимавших сунитиниб ($p<0,05$), чем в группе ИФН- α . Но при этом общая частота зарегистрированных побочных эффектов III и IV степени тяжести в группе сунитиниба была относительно низкой и составила не более 10%, а большинство из них были обратимы и не требовали прекращения приема препарата.

Таблица 2. *Уровень ответа (согласно критериям RECIST) после независимой центральной оценки по результатам многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего сунитиниб с ИФН- α в качестве 1-й линии лечения больных метастатическим ПКР [16, 17]*

Ответ (RECIST)	Число больных (%)	
	Сунитиниб (n=365)	ИФН- α (n=346)
Объективный	143 (39)	29 (8)
95% доверительный интервал	34—44	6—12
Полный	0	0
Частичный	143 (39)	29 (8)
Стабилизация	146 (40)	165 (48)
Прогрессирование	57 (15)	102 (27)
Нет данных	20 (5)	50 (13)

К клинически значимым негематологическим побочным эффектам III и IV степени тяжести были отнесены гипертония (8% против 1%), диарея (5% против 0%), ладонно-подошвенный синдром (5% против 0%) и рвота (4% против 1%). Среди гематологических побочных эффектов отмечены лейкопения (5% против 2%), нейтропения (12% против 7%) и тромбоцитопения (8% против 0%) ($p < 0,05$).

Тем не менее, прекращение лечения в связи с возникновением побочных эффектов чаще встречалось в группе больных, принимавших ИФН- α (23%), чем в группе сунитиниба (16%) [16, 18].

При необходимости дозировка Сутента может быть изменена с шагом 12,5 мг.

Сунитиниб выпускается в 3 дозировках — 50, 25 и 12,5 мг, что позволяет врачу гибко регулировать его применение в зависимости от выраженности токсических проявлений.

Эффективность сунитиниба также подтверждена благодаря опубликованным результатам нового исследования этого препарата с расширенными критериями включения, приближенными к реальным показателям в популяции пациентов с метастатическим ПКР. В исследование включали больных, не подходящих по критериям включения в предыдущие рандомизированные клинические исследования, а также пациентов из стран, где сунитиниб еще не одобрен для лечения ПКР. Дизайн исследования включал наличие гистологически подтвержденного метастатического РП с предшествующей цитокиновой терапией или без нее. В исследование также входили больные с неблагоприятным прогнозом, сделанным на основании прогностической модели MSKCC, в возрасте старше 65 лет, с несветлоклеточными вариантами РП, бессимптомными метастазами в головной мозг или пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG >2 . Сунитиниб применяли перорально по 50 мг ежедневно в течение 4 нед, затем делали перерыв — 2 нед. В исследование были включены 3997 больных, пролеченных в 52 странах. Анализ ОВ и выживаемости без прогрессирования проводили на группе пациентов с периодом наблюдения >6 мес с зарегистрированным прогрессированием или смертью [19].

Медиана выживаемости без прогрессирования для больных, получивших цитокиновую терапию, составила 9,6 мес, а для пациентов, которым такая терапия не проводилась, — 8,6 мес ($p = 0,0515$). Сунитиниб продемонстрировал эффективность в группе пациентов с предшествующей цитокиновой терапией во всех прогностических группах модели MSKCC: в группе благоприятного прогноза медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,5 мес, в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза она была менее продолжительной — 8,4 и 4,8

мес соответственно. Также отмечены хорошие эффективность и переносимость сунитиниба у больных в возрасте старше 65 лет с несветлоклеточными вариантами РП, соматическим статусом по шкале ECOG >2 и у пациентов с метастазами в головной мозг (медиана выживаемости без прогрессирования для этих групп составила 10,7, 7,3, 5,1 и 5,6 мес соответственно). Выживаемость больных с предшествующей цитокиновой терапией и без нее составляла около 6 мес у 81,8 и 84,7% больных и 12 мес — у 71 и 77,2% пациентов соответственно. Несмотря на то что медиана ОВ пока еще не достигнута, выживаемость >12 мес в этой смешанной популяции больных (68% из которых использовали терапию цитокинами) более продолжительная, чем после проведения 1-й линии цитокиновой терапии. Полученные результаты обнадеживают, поскольку сунитиниб продемонстрировал хорошие показатели эффективности и переносимости в популяции больных метастатическим ПКР, наиболее приближенной к реальным показателям, значительную долю которых составили пожилые (32% старше 65 лет) больные с неблагоприятным прогнозом (у 13% статус ECOG >2), с несветлоклеточными вариантами метастатического ПКР (14%) и в 7% случаев — с бессимптомными метастазами в головной мозг [19, 20].

Наиболее часто регистрируемые негематологические побочные эффекты всех степеней тяжести в этом клиническом исследовании, так же как и в предыдущих, были представлены диареей, утомляемостью, тошнотой, изменениями ротовой полости, рвотой, гипертонией и ладонно-подошвенным синдромом. В клиническом исследовании с расширенными критериями включения к наиболее часто встречающимся негематологическим побочным эффектам III и IV степени тяжести относили утомляемость (5,8%), астению (4,2%), ладонно-подошвенный синдром (4%), гипертонию (3,7%) и диарею (3,2%). При сравнении гематологической токсичности всех степеней частота нейтропении, анемии и тромбоцитопении в клиническом исследовании III фазы оказалась выше, чем в исследовании сунитиниба с расширенными критериями включения, несмотря на сходную частоту гематологических побочных эффектов III и IV степени тяжести, к которым относили нейтропению и тромбоцитопению и которые встречались у 3,7 и 5,3% пациентов соответственно. Прекращение лечения в связи с возникновением серьезных побочных эффектов зафиксировано у 5,6% больных [21].

По обновленным данным, переносимость сунитиниба в исследовании с расширенными критериями включения не зависит от характеристик групп больных. Частота наиболее распространенных побочных эффектов в этом исследовании была оди-

наковой среди различных подгрупп больных, включая пожилых пациентов, больных с неблагоприятным соматическим статусом и метастазами в головной мозг [19].

В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности последовательного применения сунитиниба после резистентности к другим антиангиогенным препаратам и ингибиторам тирозинкиназ. Испытание препарата продолжают в адъювантном режиме в 2 крупных международных исследованиях по изучению выживаемости без прогрессирования больных, принимавших сунитиниб, сорафениб или плацебо (ASSURE) и по использованию сунитиниба или плацебо у пациентов высокого риска с T3, T4 или N+ заболеванием (STRAC). Кроме того, проводится изучение эффективности сунитиниба у больных с несветлоклеточным вариантом опухоли почки и в сочетании с дру-

гими таргетными или химиотерапевтическими препаратами.

Заключение

Высокая эффективность, приемлимый профиль безопасности и переносимости, низкая частота побочных эффектов были подтверждены результатами нескольких многоцентровых исследований по изучению сунитиниба в качестве препарата 1-й и 2-й линии для лечения больных метастатическим ПКР. В настоящее время сунитиниб рекомендован Европейским и Американским обществами урологов как препарат 1-й линии терапии больных метастатическим РП в группах благоприятного и промежуточного прогноза. Сунитиниб занимает одно из ведущих мест в таргетной терапии пациентов с метастатическим ПКР, нередко являясь одним из альтернативных препаратов, применяемых при неэффективности предшествующего лечения (табл. 3).

Таблица 3. Алгоритм лечения метастатического ПКР [20]

Группа прогноза	1-я линия		2-я линия	
	стандарт лечения	альтернатива	стандарт лечения	альтернатива
Благоприятный	Сунитиниб или бевацизумаб + ИФН- α	ИЛ-2	Сорафениб (после ИТ цитокинами)	Сунитиниб
Промежуточный	Сунитиниб или бевацизумаб + ИФН- α	Сорафениб	Эверолимус (после терапии ингибиторами тирозинкиназ)	Ингибиторы mTOR?
Неблагоприятный	Темсиrolimus	Сунитиниб		

Литература

- Keane T., Gillatt D., Evans C. P., Tubaro A. Current and future trends in treatment of renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2007;6:374—84.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2008.
- Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2477—90.
- Hamdy F.C. Management of urologic malignancies. *N Engl J Med* 2002;247:325—9.
- Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on renal cell cancer. *Eur Urol* 2007;51:1502—10.
- Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983—1993. *Semin Oncol* 1995;22:42—60.
- Eisen T., Christmas T. Clinical progress in renal cancer. London, 2007.
- Motzer R.J., Masumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2530—40.
- Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289—96.
- Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. *Eur Urol Suppl* 2008;7:579—84.
- Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2008;(4):82—7.
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16—24.
- Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516—24.
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Rosenberg J. et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;178:1883—7.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115—24.
- Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon-alfa (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):256. Abstr. 5024.
- Motzer R.J., Michaelson M.D., Hutson T.E. Sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment of metastatic renal-cell carcinoma: updated efficacy and safety results and further analysis of prognostic factors. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:301. Abstr. 4509.
- Kollmannsberger C., Soulieres D., Wong R. et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Ass J* 2007;1(2 Suppl):41—54.
- Gore M., Szczylik C., Porta C. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary assessment of safety and efficacy in an expanded access trial with subpopulation analysis. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:299. Abstr. 4503.
- Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601—9.
- Roigas J. Clinical management of patients receiving tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2008;7:593—600.

Длительная реабилитация пациентки с ангиолипоматозом почек (болезнь Бурневилля — Прингла)

Б.Г. Гулиев, А.И. Новиков, Р.А. Серов

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

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев gulievbg@mail.ru

Туберозный склероз (ТС), или болезнь Бурневилля — Прингла, относится к группе заболеваний, характеризующихся поражением кожных покровов, нервной системы и внутренних органов. ТС был впервые описан в 1862 г. французским врачом D.M. Bourneville и в 1880 г. английским хирургом J. Pringle [1, 2]. Частота этой патологии, по данным литературы, составляет 1:30 000 [3—5]. Этиология ТС до конца не известна, многие авторы относят его к прогрессирующему наследственному заболеванию по аутосомно-доминантному типу с неполной генетической пенетрантностью мутантного гена [4, 6, 7]. Обычно ТС клинически проявляется развитием эпилептических припадков, нарушениями психики, изменениями со стороны глазного дна и кожи. Классической триадой симптомов, которые описал Н. Vogt [8], являются умственная усталость, приступы судорог и специфическая сыпь на лице. Наряду с неврологическими нарушениями и поражением сетчатки глаз, болезнь Бурневилля — Прингла проявляется поражением обеих почек ангиомиолипоматозными узлами, которое встречается в 50—80% случаев [5, 7, 9, 10]. Эти новообразования в 80% наблюдений симметричны, множественны, доброкачественны и не имеют склонности к малигнизации. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) или компьютерной томографии (КТ) почки обычно представлены узловыми образованиями различного диаметра, сдавливающими паренхиму и деформирующими полостную систему. Частыми осложнениями со стороны почек при болезни Бурневилля — Прингла являются кровотечения из ангиомиолипоматозных узлов с развитием забрюшинных гематом и обострение хронического пиелонефрита (ХП). Кроме того, опухолевые образования, локализованные в области почечного синуса, сдавливают пиелoureтеральный сегмент (ПУС) и прилоханочный отдел мочеточника, приводя к нарушению уродинамики и снижению функции почки.

В течение 14 лет нами ведется наблюдение за пациенткой с болезнью Бурневилля — Прингла, которая проявлялась частыми эпизодами кровотечения из ангиомиолипоматозных узлов и нарушением уродинамики, являющихся причиной воз-

никновения болевого синдрома и частых обострений ХП. За время наблюдения неоднократно проводились хирургические вмешательства, направленные на сохранение функции единственной правой почки.

Приводим данный клинический случай.

Больная, 31 год, наблюдается в нашей клинике с 1994 г., когда у нее впервые была диагностирована болезнь Бурневилля — Прингла, основным проявлением которой оказались изменения со стороны почек в виде их поражения ангиомиолипоматозными узлами. Пальпаторно определялись малоподвижные бугристые почки больших размеров. Вначале пациентка жаловалась только на тяжесть в области подреберья, и ей периодически выполнялось УЗИ. Значимых изменений со стороны почек не было до 1998 г., когда больная с выраженными болями в левом боку и лихорадкой до 39,0°C была госпитализирована в нашу клинику. При обследовании выявлено кровотечение из ангиомиолипоматозных узлов левой почки с развитием паранефральных гематом. Выполнены люмботомия с удалением сгустков крови и дренирование забрюшинного пространства. На фоне антибактериальной и дезинтоксикационной терапии состояние больной стабилизировалось, и она была выписана на амбулаторное лечение. После операции в течение года несколько раз госпитализировалась в стационар в связи с обострениями ХП. В динамике функция левой почки ухудшалась, что также усугублялось нарушением уродинамики. Дренирование верхних мочевыводящих путей обычным стентом было безуспешным из-за постоянного рефлюкса и обострения ХП. В 2001 г. вновь госпитализирована с повторным кровотечением и высокой лихорадкой, в связи с чем была выполнена нефрэктомия слева. В дальнейшем отмечалось ухудшение функции единственной правой почки, нарастание хронической почечной недостаточности (ХПН) на фоне нарушения уродинамики и воспалительных изменений. На экскреторных урограммах определялось несвоевременное контрастирование полостной системы правой почки, резкое расширение лоханки и всех групп чашечек, ПУС не визуализировался (рис. 1). С учетом невозможности осуществления пластики ПУС из-за сдавливающих его ангиомиолипоматозных узлов в зону сужения было решено установить нитиновый стент.

03.08.2004 г. под внутривенной анестезией проведено трансуретральное бужирование ПУС до 12 Шр и установлен эндопротез 8 Шр и длиной 10 см. В послеоперационном периоде выполнены обзорная рентгенограмма мочевыводящих путей и КТ брюшной полости: локализация стента хорошая. Больная на 3-и сутки в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение. При контрольном обследовании через 7 мес на экскреторных урограммах зафиксировано сравнительное уменьшение полостной системы почки (рис. 2). В течение 3 лет пациентка жалоб не предъявляла. В июле 2007 г. она стала отмечать тупые боли в области почки, в анализах наблюдалось нарастание уровня креатинина. По данным УЗИ выявлено расширение полостной системы почки, а по данным КТ — сдавление мочеточника ангиолипоматозными узлами ниже локализации ранее установленного протеза. Установка обычного стента привела к исчезновению болей, однако из-за рефлюкса наблюдались частые обострения ХП. В связи с этим был установлен дополнительный эндопротез ниже предыдущего в верхнюю треть мочеточника.

20.09.2007 г. выполнено эндопротезирование мочеточника, установлен второй нитиновый стент в поясничный отдел правого мочеточника. После выписки в течение 8 мес жалоб не было, однако в мае 2008 г. пациентку вновь стали беспокоить боли в области правой почки. При обследовании на компьютерной томограмме почки выявлен камень проксимального конца верхнего эндопротеза, нарушавший его проходимость (рис. 3). Попытка выполнения ретроградной уретероскопии гибким эндоскопом и контактной литотрипсии оказалась технически unsuccessful. Дистанционная литотрипсия из-за опасности травмы ангиолипоматозных узлов и кровотечения не проводилась. По этой причине была выполнена перкутанная нефролитотрипсия. 21.05.2008 г. больной проведена операция. При нефроскопии визуализируется камень размером 1,5 см в проксимальном участке стента. Произведена контактная ультразвуковая литотрипсия, извлечены фрагменты камня, восстановлена полная проходимость мочеточника (рис. 4), антеградно установлен обычный стент 6 Шр. Интраоперационных осложнений не было. Однако на 7-е сутки после перкутанной литотрипсии развилось кровотечение из парен-

химы почки и произошла тампонада ее полостной системы сгустками крови, которые плохо отмывались через нефростомический дренаж. Отмечались нарастание креатинина и лихорадка, продолжалось кровотечение со снижением гемоглобина до 50 г/л. В связи с этим возникал вопрос о экстренной нефрэктомии справа с подключением гемодиализа. Но в день операции решено было предварительно вы-



Рис. 1. Экскреторная урограмма больной, 31 год, с болезнью Бурневилля — Прингла. Выраженное расширение полостной системы единственной правой почки



Рис. 2. Экскреторная урограмма той же больной после эндопротезирования мочеточника. Сравнительное сокращение полостной системы правой почки



Рис. 3. КТ спустя 46 мес после эндопротезирования ПУС. Визуализируется камень проксимального участка верхнего эндопротеза



Рис. 4. Интраоперационное фото. Выполнена контактная литотрипсия, полностью восстановлена проходимость эндопротеза

полнить нефроскопию, попытаться удалить сгустки крови и остановить кровотечение. При нефроскопии визуализируется сгусток крови, занимающий всю полостную систему почки. Произведены его фрагментация и удаление, после чего выявлены кровоточащие сосуды паренхимы почки, которые коагулированы с помощью резектоскопа. Кровотечение было остановлено, установлен катетер Фолея, баллоном которого тампонирован свищевой ход. В дальнейшем проводилась антибактериальная терапия и гемотрансфузии. При антеградной пиелоуретерографии через 3 нед проходимость верхних мочевыводящих путей нормальная (рис. 5), при пережатии дренажа болей в области почки нет. Нефростома удалена, и больная выписана на амбулаторное лечение.

Таким образом, ангиолипоматоз почек при болезни Бурневилля — Прингла за счет сдавления про-

ксимального отдела мочеточника может осложниться нарушением уродинамики, снижением функции почки и развитием ХПН. Впоследствии такие пациенты становятся потенциальными кандидатами на трансплантацию почки. Выполнение пластических операций на ПУС при болезни Бурневилля —

Прингла маловероятно, а использование обычных стентов и пункционной нефростомии чревато развитием различных осложнений. Эндопротезирование мочеточника нитиловым стентом у больной, на наш взгляд, явилось единственным оправданным способом восстановления проходимости верхних мочевыводящих путей. Стент из монокристаллического титана препятствует компрессии мочеточника ангиолипоматозными узлами и надежно гарантирует адекватный отток мочи из почки в течение длительного времени. Однако необходимо учитывать такое осложнение данной операции, как инкрустация эндопротеза, которое можно ликвидировать эндоскопическим путем.



Рис. 5. Антеградная пиелоуретерограмма больной после нефроскопии и удаления сгустков крови из полостной системы почки. Удовлетворительная проходимость обоих протезов

Литература

1. Bourneville D.M. Sclerose tubereuse des circonvolutions cerebrales: idiotie et epilepsie hemiplegique. Arch Neurol 1880;1:81—91.
2. Pringle J.J. A case of congenital adenoma sebaceum. Br J Dermatol 1890;2:1—14.
3. Medley B.E., McLeod R.A., Houser O.W. Tuberosus sclerosis. Semin Roentgenol 1976;11:35—54.
4. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. М.: Медицина, 1999.
5. Бородин О.Ю. Туберозный склероз (обзор литературы). Журн невропатол психиатр им. Корсакова 1986;86:1249—56.
6. Серова Н.К., Соколова О.Н. К диагностике туберозного склероза. Вopr нейрохир им. Бурденко 1988;2:59—60.
7. Manuel R., Gomez M.D. Tuberosus sclerosis. New York, 1979.
8. Vögt H. Zur diagnostic der Tuberosen sklerose. Z Erforsch Behandl Jugendl Schwachsinn 1908;2:1—12.
9. Golji H. Tuberosus sclerosis and renal neoplasms. J Urol 1961;85:919—23.
10. Heilmann K. Untersuchungen fiber die Wirkung von Catepresan auf den intraocularen Druck. Klin Mbl Augenheilk 1970;156:71—6.

Возможности хирургического лечения диссеминированного рака почки: описание клинического случая

Я.В. Гриднева, В.Б. Матвеев, Д.В. Перлин, Р.Г. Фу, В.В. Алешин, Д.А. Белов
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Всеволод Борисович Матвеев vsevolodmatveev@mail.ru

Несмотря на возросшие возможности современных диагностических методов, число пациентов с распространенными формами рака почки (РП) не уменьшается. В недалеком прошлом результаты лечения больных местно-распространенным и метастатическим РП были неутешительными в связи с высокой частотой развития осложнений и летальностью после оперативных вмешательств. Однако совершенствование хирургической техники привело к пересмотру прежних представлений. При появлении метастазов в головной мозг прогноз крайне неблагоприятный, и без проведения специального лечения средняя продолжительность жизни с момента появления опухолевых очагов в центральной нервной системе составляет 1 мес. Еще недавно такие больные считались incurable. Хирургическое удаление метастазов РП из головного мозга позволяет быстро добиться хорошего паллиативного эффекта и увеличить продолжительность жизни этих больных, в том числе улучшить качество их жизни, что является немаловажным фактором для определения тактики лечения данных пациентов.

Ниже приведено клиническое наблюдение больной раком правой почки T2N0M0 с метастазами в левую почку и головной мозг.

Больная С., 52 лет, наблюдается в отделении онкоурологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1998 г. по поводу РП.

В 1998 г. по поводу почечно-клеточного светлоклеточного рака правой почки (II степень анаплазии) больной выполнена нефрэктомия справа.

В феврале 2004 г. при очередном контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ): в проекции правого надпочечника определяется объемное образование размером до 4 см; в единственной левой почке в верхнем полюсе узел размерами 4,2 × 3,5 см; в средней трети — 2 узла размерами 3 и 2,5 см в диаметре с наличием кровотока; мелкие множественные опухолевые узлы до 1 см в диаметре.

13.05.2004 г. выполнено плановое оперативное вмешательство в объеме нефрэктомии слева, экст-

ракпоральной резекции и гетеротопической ауто-трансплантации левой почки в правую подвздошную ямку, удаления культи правого надпочечника, аднексэктомии справа. Интраоперационно осуществлена резекция 12 пальпаторно определяемых опухолевых узлов размерами от 5 мм до 4 см в диаметре. Заключение гистологического исследования операционного материала: узловые образования левой почки в количестве 12 штук имеют строение почечно-клеточного (светлоклеточного) рака преимущественно II степени анаплазии с фокусами инвазии псевдокапсулы. Опухолевый узел надпочечника представлен разрастанием почечно-клеточного (светлоклеточного) рака (рис. 1).

В раннем послеоперационном периоде у больной возникла острая почечная недостаточность, в связи с чем проведено 27 сеансов гемодиализа.

24.05.2004 г. остро возникли общемозговые и очаговые неврологические симптомы: головная боль, тошнота, рвота, выпадение правого поля зрения, правосторонний центральный гемипарез. При КТ головного мозга выявлен участок кровоизлияния в затылочной области левого полушария размером 5 × 3 см, смещающий срединные структуры головного мозга вправо на 1 см и деформирующий задний рог бокового желудочка. В связи с этим 27.05.2004 г. выполнено экстренное опе-



Рис. 1. Удаленные из почки 12 опухолевых узлов

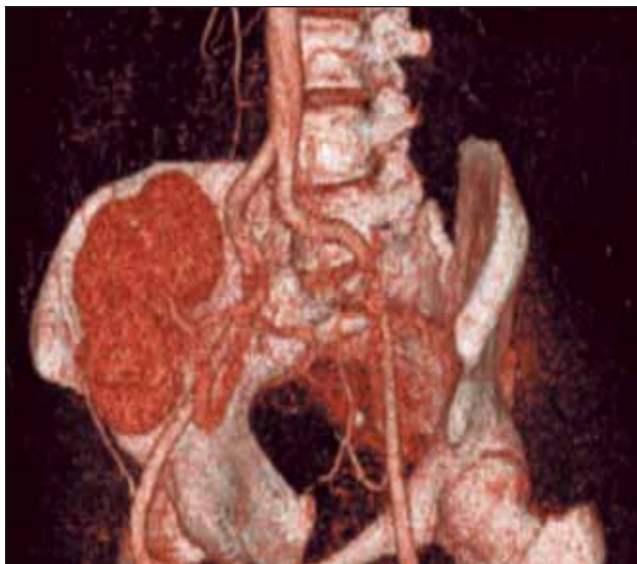


Рис. 2. КТ аутотрансплантированной единственной почки

ративное вмешательство в объеме опорожнения внутримозговой гематомы левой затылочной области через фрезевое отверстие. При гистологическом исследовании подтверждена гемолизированная гематома, опухолевых клеток не найдено.

06.08.2004 г. больная выписана из стационара в удовлетворительном состоянии: уровень креатинина 170 мкмоль/л, мочевины — 9 ммоль/л, клиренс креатинина — 35 (рис. 2).

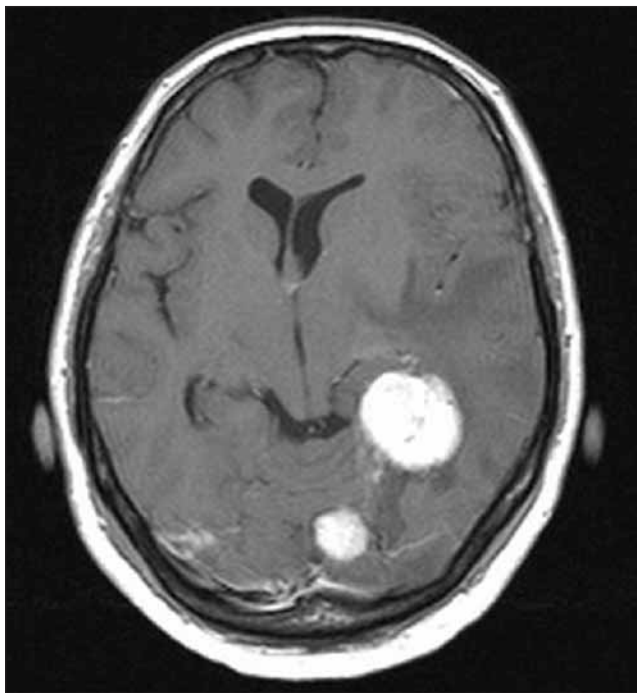


Рис. 3. Метастазы светлоклеточного почечно-клеточного рака в головной мозг

В середине апреля 2005 г. появились жалобы на сонливость, головную боль в затылочной области, ухудшение зрения, слабость в правой руке, нарушение походки. При неврологическом осмотре выявлены смешанная амнезия, афазия, аграфия, акалькулия, мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм при взгляде в стороны, центральный легкий правосторонний гемипарез, статическая атаксия, динамическая атаксия слева. При КТ и магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружены 2 метастаза: один — в левой теменно-височной области размерами до 4 × 3 см в поперечнике, другой — в левой гемисфере мозжечка диаметром до 2 × 1,5 см с выраженными зонами отека, деформацией левого бокового желудочка, смещением срединных структур вправо на 1 см. 04.05.2005 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме двуочаговой супрасубтенториальной трепанации черепа — в затылочной области слева и срединной в области задней черепной ямки, удаления 2 метастатических узлов из левой затылочной доли и левого полушария мозжечка. При патогистологическом исследовании операционного материала выявлены метастазы почечно-клеточного (светлоклеточного) рака в головной мозг (рис. 3).

После оперативного вмешательства общемозговые и очаговые неврологические симптомы исчезли, больная выписана домой в удовлетворительном состоянии.

При контрольном обследовании в марте 2008 г., через 3 года после последнего оперативного

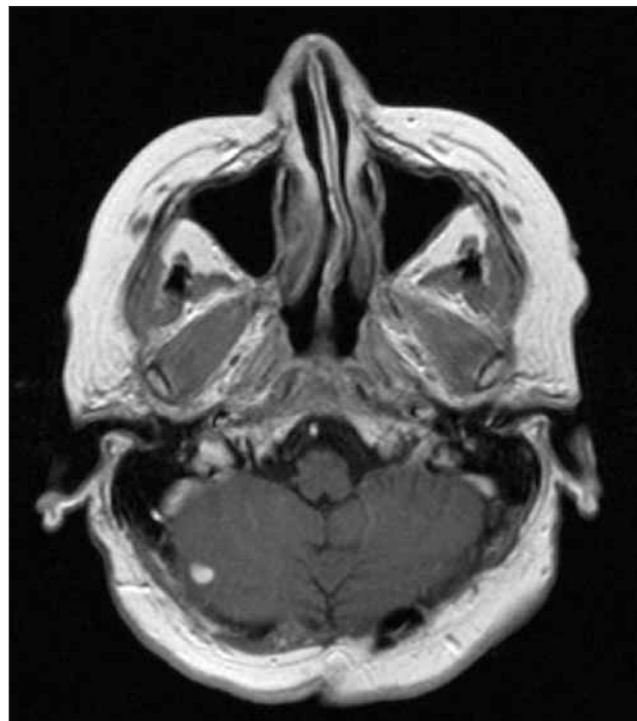


Рис. 4. Метастаз в правой гемисфере мозжечка

вмешательства, обнаружены опухолевые узлы в единственной трансплантированной левой почке. По данным КТ, УЗИ брюшной полости и грудной клетки (19.03.2008): в левой почке определяется 3 опухолевых узла — 2, 2,5 и 3 см в диаметре. Функция почки удовлетворительная. Печень обычных размеров и формы. Забрюшинные и тазовые лимфатические узлы не увеличены. Отдаленных метастазов нет.

15.06.2008 г. выполнена резекция почки с удалением 2 опухолевых узлов и радиочастотная абляция одного образования размерами 1,5 см в диаметре единственной ауто трансплантированной почки с целью сохранения ее паренхимы.

Абляция может быть рекомендована пациентам с маленькими опухолями, располагающимся в корковом слое паренхимы почки, имеющим противопоказания к хирургическому вмешательству, а также больным с множественными и/или двусторонними опухолями. Клиренс креатинина до операции 39 мл/мин, после — 25 мл/мин (объем суточной мочи 2200 мл).

При контрольном обследовании в декабре 2008 г. выявлен единичный метастаз в правую гемисферу мозжечка диаметром 2 см.

17.01.2009 г. выполнена прецизионная конформная дистанционная радиохирургия со стереотаксическим наведением на метастаз в правой гемисфере мозжечка (рис. 4, 5).

В апреле 2009 г. признаков прогрессирования заболевания не обнаружено, пациентка находится в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, срок наблюдения за больной С. после экстракорпоральной резекции и гетеротопической ауто трансплантации почки составил 59 мес, выживаемость без прогрессирования заболевания (метастазы в головной мозг) — 11 мес.

Метастазы выявляются у 25% пациентов на момент установления диагноза. Средняя продолжительность жизни этой категории больных составляет 6—12 мес, и только 10% из них переживают 2 года. Медиана общей выживаемости подобных пациентов составляет всего 9,3 и 18,4 мес соответственно. Показанием к хирургическому лечению метастазов РП в головной мозг служит наличие солитарного опухолевого узла, располагающегося вне жизненно важных зон. У больных с хорошим соматическим статусом возможно удаление и нескольких метастатических очагов из головного мозга. Наличие экстракраниальных метастазов при отсутствии признаков их бурного прогрессирования не является противопоказанием к удалению метастазов из головного мозга, так как последние представляют непосредственную угрозу для жизни, а до реализации экстракраниальных

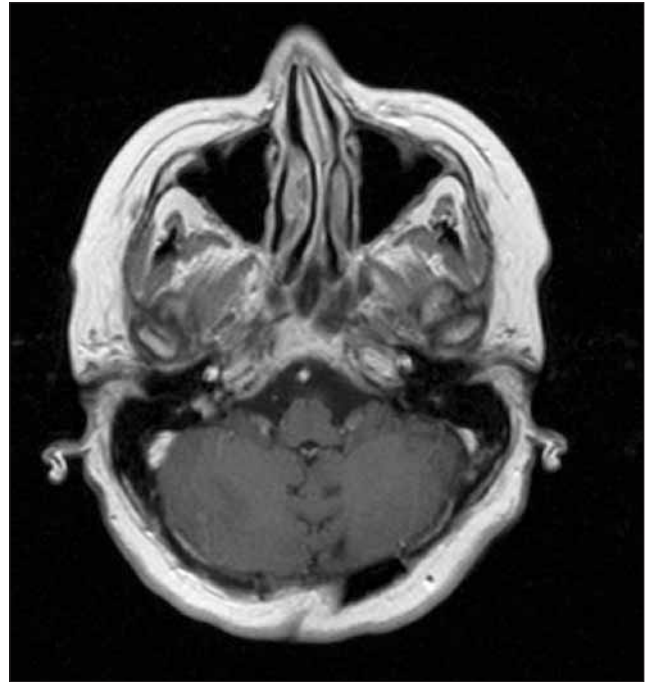


Рис. 5. Состояние после прецизионной конформной дистанционной радиохирургии со стереотаксическим наведением

очагов может пройти значительное время. Проведение повторных нейрохирургических вмешательств также оправдано, так как улучшает выживаемость при появлении рецидивов в головном мозге. На основании современного опыта хирургическое удаление метастазов РП в головной мозг — наиболее эффективный метод лечения, обеспечивающий повышение выживаемости и улучшение качества жизни по сравнению с лучевой и симптоматической терапией. Хирургическое удаление солитарных метастазов позволяет излечить ряд пациентов и увеличивает 5-летнюю выживаемость больных до 35—45%. Критерии отбора пациентов для хирургического лечения до конца не определены. Ввиду того что большинство больных с солитарными метастазами имеют множественные метастатические микрофокусы, решение о проведении хирургического лечения должно основываться на понимании того, что оно будет иметь скорее паллиативный характер и должно быть направлено не только на продление жизни, но и на улучшение ее качества. Таким образом, показания к хирургическому лечению во многом зависят от локализации поражений.

Пациентам, страдающим местно-распространенными формами заболевания, а также больным с солитарными или единичными метастазами показано хирургическое удаление всех определяемых опухолевых очагов. Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует, что метаста-

тическое поражение в данном случае носило распространенный характер. Безусловно, подобные хирургические вмешательства требуют комплексного диагностического подхода с применением рентгеноконтрастных методов визуализации, тщательного планирования объема и этапности хирургиче-

ского вмешательства, высококвалифицированной работы хирургов нескольких специальностей.

Радикальные операции при местно-распространенном РП, как правило, можно производить только в специализированных многопрофильных лечебных учреждениях.

Литература

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: Векрдана, 2003.
2. Fisher R.I., Rosenberg S.A., Sznol M. et al. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997;3: 70—2.
3. Gilboa E., Nair S.K., Lyster H.K. Immunotherapy of cancer with dendritic-cell-based vaccines. *Cancer Immunol Immunother* 1998;46:82—7.
4. Childs R., Chernoff A., Contentin N. et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogenic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:750—8.
5. Keane T., Gilatt D., Evans C.P. et al. Current and Future Trends in the Treatment of Renal Cancer. *Eur Urol Suppl* 2007;6:374—84.

Чрескожно имплантируемые инфузионные системы: расширение возможностей комбинированного лечения рака мочевого пузыря

Д.А. Тимофеев, М.И. Генералов, П.В. Балахнин, А.Д. Белов,
М.И. Школьник, Ю.В. Суворова, М.И. Карелин, П.Г. Таразов

ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Санкт-Петербург

Контакты: Михаил Иосифович Школьник michail@aeskol.ru

Введение

Заболеемость в России раком мочевого пузыря (РМП) неуклонно растет. Так, по данным Российского онкологического научного центра, в 2004 г. на 100 000 населения заболеваемость РМП составила 12, что на 5,3% выше, чем в 1999 г. В России данная патология занимает 8-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и 10-е — по величине прироста. В Санкт-Петербурге в 2004 г. заболеваемость РМП на 100 000 составила 15,9 у мужчин и 6,5 у женщин [1]. В структуре онкоурологических заболеваний РМП занимает 4-е место. До 30% впервые обратившихся больных имеют инвазивный характер роста опухоли.

На протяжении многих лет основными самостоятельными методами лечения РМП были операция, химиотерапия (ХТ) и облучение. В настоящее время во многих специализированных клиниках РФ приоритетным является комбинированное лечение, объединяющее указанные методы. Комбинация органосохраняющей операции (трансуретральная резекция — ТУР) с лучевой (ЛТ) или ХТ позволяет достичь 5-летней выживаемости у 36—44% больных [2].

Так, одним из этапов комбинированного лечения РМП является проведение неoadьювантной и адьювантной ХТ в сочетании с ТУР и ЛТ. Однако схемы ХТ, применяющиеся сегодня при лечении РМП, нередко сопровождаются побочными эффектами и осложнениями, в основном гематологическими. В связи с этим поиск метода, который позволил бы максимально снизить системную токсичность и усилить эффект лечения, сохраняет свою актуальность [3].

Методы интервенционной радиологии в лечении онкологических заболеваний стремительно развиваются. Это обусловлено тем, что при регионарной ХТ (РХТ) достигается максимальная концентрация препарата в опухоли и, соответственно, усиливается терапевтический эффект [4—7].

Описание клинического случая

Пациент Ц., 56 лет, обратился в Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (РНЦ РХТ) с жалобами на наличие примеси крови в моче. При обследовании по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) малого таза слева на задней стенке мочевого пузыря выявлено экзофитное опухолевид-

ное новообразование размерами 72×37×62 мм, инфильтрирующее предстательную железу и паравезикальную клетчатку (рис. 1). Цистоскопия подтвердила наличие опухоли. Гистологическое заключение щипковой биопсии: инвазивный переходноклеточный рак, G II. Установлен диагноз: РМП рТ4аN0M0 (IV стадия).

В качестве I этапа комбинированного лечения проведен курс системно-регионарной ХТ гемцитабином в дозе 1 г/м² и цисплатином — 75 мг/м². Введение препаратов осуществлялось по следующей схеме: в 1-й день гемцитабин и цисплатин во внутренние подвздошные артерии (ВПА), в 8-й и 15-й дни — гемцитабин внутривенно.

После первого курса ХТ по данным УЗИ отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения экзофитного компонента опухоли в 2 раза, размеры ее составили 41×13×24 мм (рис. 2). На основании результатов лечения решено провести еще 3 аналогичных курса. Пациенту выполнена повторная катетеризация ВПА и установлены чрескожные артериальные порты.

Техника установки чрескожно имплантируемых инфузионных систем

Процедуру осуществляли в рентгенооперационной, оснащенной ангиографическим комплексом «Angiostar» («Siemens», Германия). Катетеры установили контралатерально доступом из обеих бедренных артерий. Для имплантации использовали артериальные порты Celsite T302 («В/Вгаип», Германия). Установка чрескожно имплантируемых инфузионных систем (ЧИИС) состояла из следующих этапов:

1. Диагностическая ангиография. Под местной анестезией выполняли катетеризацию правой бед-

ренной артерии по методике Сельдингера. Катетер Pigtail 5F («Cook», США), 1F=1,3 мм, устанавливали над бифуркацией аорты и выполняли тазовую артериографию. Затем производили замену катетера на Cobra C2 5F («Cordis», США), осуществляли катетеризацию и селективную ангиографию левой ВПА.

2. Перераспределительная эмболизация ветвей ВПА. С целью исключения нецелевого попадания химиопрепаратов выполняли последовательную катетеризацию левых верхней и нижней ягодичных и левой запирающей артерии, осуществляя их окклюзию металлическими спиралями.

3. Установка постоянного катетера. Замену диагностического катетера на постоянный производили на проводнике Storq Super Soft («Cordis», США) установленном в верхней ягодичной артерии. Предварительно в постоянном катетере Cobra C2 5F («Terumo», Япония) вырезали боковое отверстие с таким расчетом, чтобы после установки катетера оно располагалось в стволе левой ВПА. Для окклюзии дистальной части катетера в него устанавливали фрагмент металлической спирали, который располагали между боковым и концевым отверстиями. Выполняли контрольную ангиографию, проверяя положение катетера.

4. Соединение постоянного катетера с силиконовым катетером артериального порта. Имплантируемый инфузионный катетер обрезали до необходимой длины и вводили в него металлическую канюлю диаметром 18G и длиной 1—1,2 см. После этого на проксимальную часть инфузионного катетера на длину 2—3 см надвигали силиконовый катетер 6,5 F, входящий в комплект артериального порта. Сверху, над канюлей, соединение фиксировали 2—3 лигатурами из нерассасывающегося шовного материала.

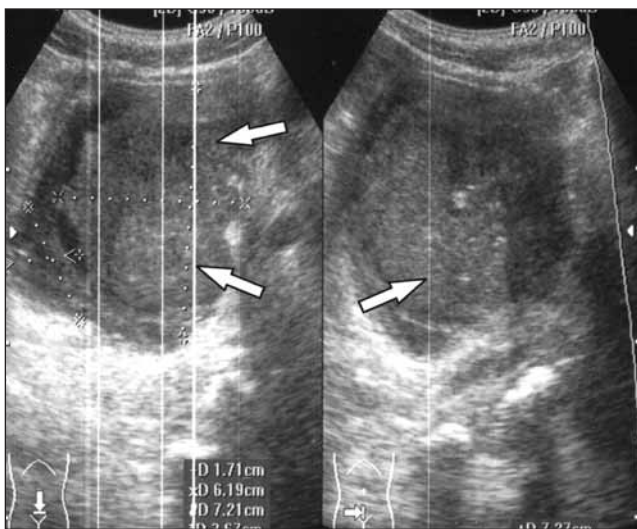


Рис. 1. УЗИ мочевого пузыря. Первичное обследование: определяется экзофитная опухоль размерами 72×37×62 мм, инфильтрирующая предстательную железу и паравезикальную клетчатку (стрелки)

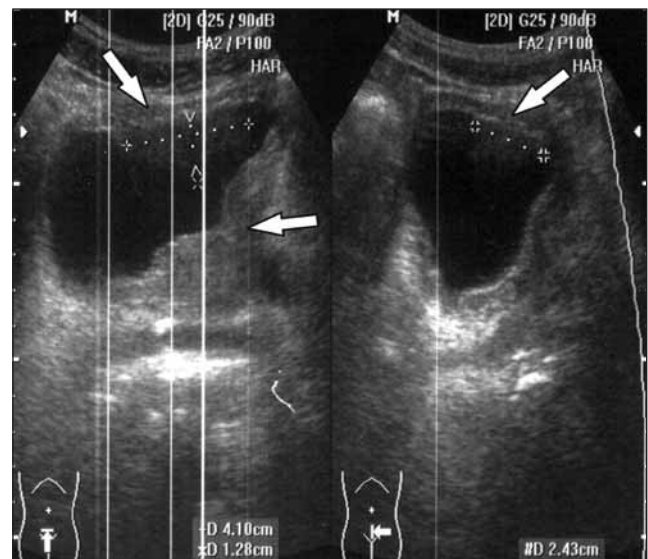


Рис. 2. УЗИ мочевого пузыря. Контрольное обследование после 1 цикла РХТ: отмечается уменьшение экзофитного компонента опухоли (стрелки)

5. *Имплантация под кожу камеры артериального порта.* Под местной анестезией на переднебоковой поверхности верхней трети левого бедра, в 10 см от паховой складки, производили разрез кожи длиной 6—7 см. В подкожной жировой клетчатке для порта подготавливали «карман» на глубине 0,5—1,5 см от поверхности кожи. Выполнив туннелизацию подкожной жировой клетчатки до места пункции бедренной артерии, выводили систему постоянного катетера — канюля — силиконовый катетер в рану на бедре. При этом осуществляли рентгеноскопический контроль положения дистального конца постоянного катетера для исключения его смещения. Далее всю систему и камеру артериального порта промывали физиологическим раствором. Обрезав проксимальную часть силиконового катетера до необходимой длины, на него надевали фиксирующую муфту, входящую в комплект порта. Катетер соединяли с портом и закрепляли соединение муфтой. Выполняли контрольную ангиографию. Убедившись, что катетер не перекручивается и не переламывается, артериальный порт устанавливали в подкожный «карман» таким образом, чтобы мембрана камеры порта находилась в стороне от кожного разреза. Рану зашивали однорядными узловыми швами. Камеру порта через кожу пунктировали иглой Surecan 22G («В/Враун», Германия) и осуществляли контрольную ангиографию. Перед удалением иглы всю инфузионную систему заполняли 2—3 мл раствора гепарина из расчета 500 ЕД/мл.

Далее осуществляли катетеризацию левой бедренной артерии по методике Сельдингера и выпол-



Рис. 3. Контроль положения камер артериальных портов, инфузионных катетеров, ангиографический контроль перфузии. Рентгенограмма: определяются титановые камеры портов, силиконовые катетеры, находящиеся в подкожной клетчатке (стрелки)

нили имплантацию инфузионной системы в правую ВПА по вышеописанным пунктам 2—5 (рис. 3—6).

На места пункций и области кожного разреза на 24 ч накладывали асептические наклейки и компрессионный бандаж. В первые 2 ч после операции на область раны устанавливали контейнеры со льдом.

В послеоперационном периоде назначали строгий постельный режим в течение 24 ч, антибактериальную (ципрофлоксацин — 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней *per os*) и антикоагулянтную терапию (трентал — 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней *per os*). Швы сняли на 10-е сутки.

После имплантации для оценки адекватности перфузии мочевого пузыря, исключения нецелевого попадания химиопрепаратов в соседние органы и определения индекса системной токсичности была выполнена скintiграфия таза на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе E.SAM («Siemens», Германия) с введением в порты 220 МБк ^{99m}Tc-макроагрегированного альбумина (рис. 7, 8).

Для проведения регионарной химиоинфузии камеры портов пунктировали специальными атравматическими иглами Winged Surecan 19G («В/Враун», Германия). Под контролем рентгеноскопии проверяли проходимость и герметичность систем. В палате с помощью стандартных соединений подключали к шприцевым насосам «Perfusor compact» («В/Враун», Германия) и проводили РХТ по схеме гемцитабин + цисплатин. Введение ХТ-препаратов осуществлялось в 1, 8 и 15-й дни.

Эффективность проводимой терапии оценивали по данным УЗИ, спиральной КТ, цистоскопии и гистологического исследования.

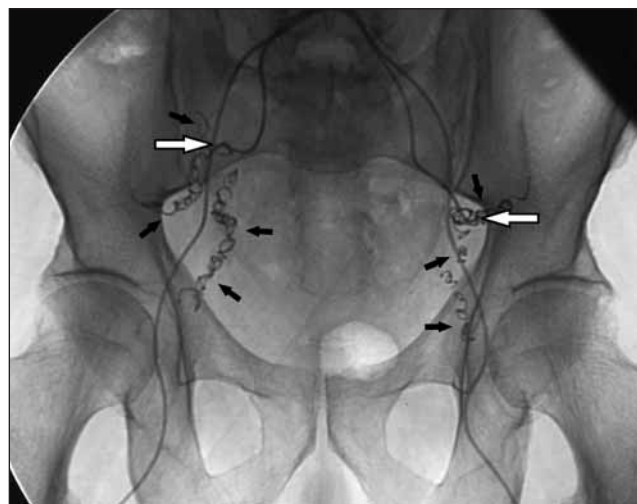


Рис. 4. Контроль положения камер артериальных портов, инфузионных катетеров, ангиографический контроль перфузии. Рентгенограмма: определяются металлические спирали, окклюзирующие ветви ВПА (черные стрелки), кончики инфузионных катетеров закреплены в верхних ягодичных артериях (белые стрелки)



Рис. 5. Контроль положения камер артериальных портов, инфузионных катетеров, ангиографический контроль перфузии. Ангиограмма ствола правой ВПА: адекватная перфузия мочевого пузыря, определяется нецелевой сброс рентгеноконтрастного препарата по запирающей артерии (стрелки)

Терапию больной перенес удовлетворительно. При контрольном УЗИ и КТ размеры опухоли составляли 11×9 мм. Выполнена ТУР и резекция стенки мочевого пузыря с остатками опухоли. Гистологическое заключение: инвазивный переходо-клеточный рак с признаками лечебного патоморфоза II степени.

Следующим этапом комбинированного лечения явился курс локальной ЛТ мочевого пузыря



Рис. 6. Контроль положения камер артериальных портов, инфузионных катетеров, ангиографический контроль перфузии. Ангиограмма ствола левой ВПА: адекватная перфузия мочевого пузыря, повышенное накопление рентгеноконтрастного препарата в проекции опухоли (стрелки)

с 4 полей на аппарате SL-75-5 в суммарной очаговой дозе 59,8 Гр.

Через 2 мес при контрольном УЗИ и цистоскопии с биопсией данных, подтверждающих наличие опухоли мочевого пузыря, не получено. Гистологическое заключение: участки стенки мочевого пузыря без эпителиального покрова с некрозами; опухолевые элементы не обнаружены

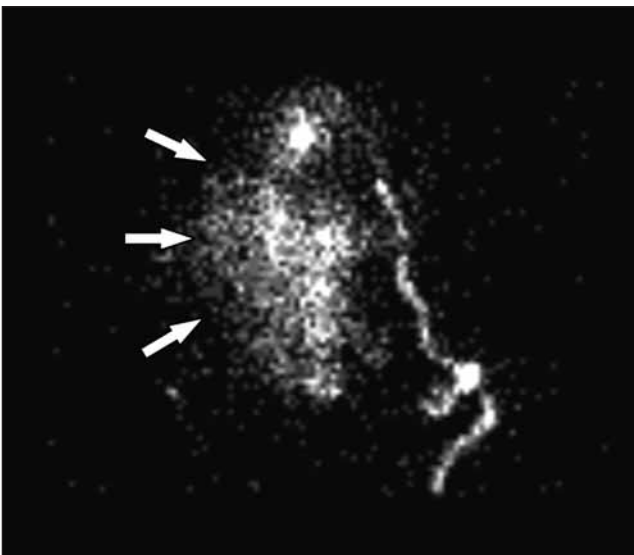


Рис. 7. Оценка адекватности перфузии через ЧИИС. Сцинтиграммы: определяется равномерное накопление радиофармпрепарата в области мочевого пузыря, нецелевая перфузия минимальна — слева (стрелки)

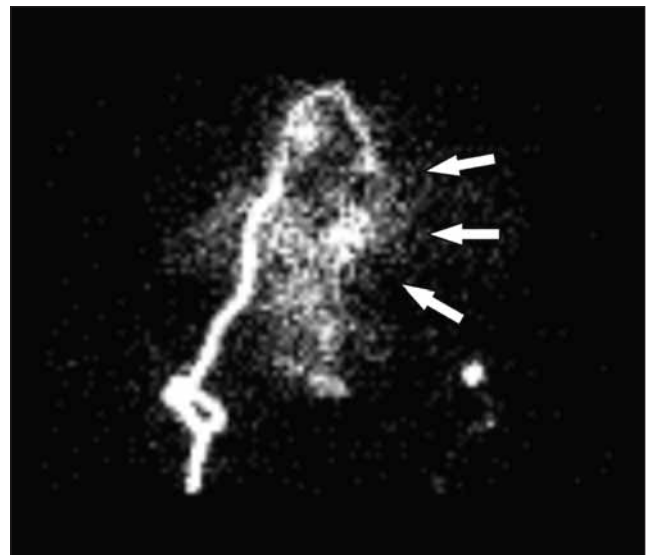


Рис. 8. Оценка адекватности перфузии через ЧИИС. Сцинтиграммы: определяется равномерное накопление радиофармпрепарата в области мочевого пузыря, нецелевая перфузия минимальна — справа (стрелки)

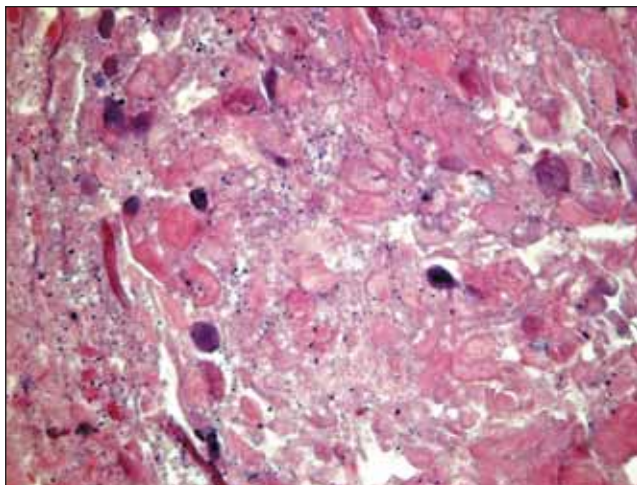


Рис. 9. Гистологическое исследование. Фрагмент стенки мочевого пузыря (мышечный слой) с тотально некротизированной злокачественной опухолью. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$

(рис. 9). Через 10 мес после установки артериальные порты удалены.

В настоящее время пациент жив, работает. Мочеиспускание самостоятельное. Никтурия 1—2 раза за ночь. В течение 14 мес признаков рецидива опухоли нет.

Обсуждение

В РНЦ РХТ при комбинированном лечении инвазивных форм РМП обычно применяется системно-регионарная поли-ХТ по схеме М-VAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин) и системная — по схеме гемцитабин + цисплатин.

По данным зарубежных авторов [8], гемцитабин успешно использовался при внутриартериальном введении для лечения метастазов колоректального рака в печень, рака поджелудочной железы. Это дало основание предположить о существовании возможности внутриартериального введения гемцитабина при лечении РМП.

Преимущество проведения эндоваскулярного селективного лечения заключается в повышении лечебного эффекта ХТ-препаратов и снижении их системной токсичности.

Для внутриартериального введения химиотерапевтических препаратов по 4-недельной схеме (в 1, 8 и 15-й дни инфузии 28-дневного цикла) требуется неоднократная пункция бедренной артерии, что сопряжено с риском возникновения сосудистых осложнений. В связи с этим актуальным является усовершенствование ранее разработанной методики «хронической» катетеризации ВПА посредством установки чрескожных артериальных портов.

Эта методика успешно используется в РНЦ РХТ в терапии метастазов колоректального рака в печень. В настоящее время накапливается опыт катетеризаций ВПА с установкой чрескожных артериальных портов с 2 сторон у больных РМП.

Использование данной методики позволяет проводить схемы терапии с любой частотой и любыми дозами ХТ-препаратов. Так, S. Takashima и соавт. [9] выполняли еженедельное болюсное внутриартериальное введение 10 мг цисплатина и 10 мг доксорубина в течение первых 8 нед, затем в 2 раза реже. В результате системной токсичности не наблюдалось, частота объективного ответа на лечение составила 80%, а показатели 1-, 3-, 5- и 8-летней выживаемости были 84, 61, 53 и 53% соответственно.

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что комбинированное лечение инвазивного РМП может не уступать по своей эффективности радикальной цистэктомии и в то же время повышает качество жизни пациента, позволяя избежать объемного оперативного вмешательства. Преимуществом использования внутриартериальных портов является возможность проведения многократных курсов ХТ, в том числе в условиях общего онкологического стационара, не прибегая к повторным ангиографическим исследованиям.

Литература

1. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2004 году; экспресс-информация популяционного ракового регистра. СПб., 2005.
2. Варламов С.А. Оптимизация лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1999.
3. Джабаров А.Ф., Русаков И.Г., Теплов А.А. Регионарная химиотерапия инвазивного рака мочевого пузыря. Рос онкол журн 2001;(2):35—37.
4. Ganaha F., Yamada T., Ujita M. et al. Intraarterial low-dose Cisplatin via an Indwelling port and concurrent radiotherapy for invasive bladder cancer. JVIR 2001;12(3):379—84.
5. Galetti T.P., Pontes J.E., Montie J. et al. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1989;142(5):1211—4.
6. Logothetis C.J., Samuels M.L., Selig D.E. et al. Combined intravenous and intra-arterial cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CISCA) in the management of select patients with invasive urothelial tumors. Cancer Treat Rep 1985;69(1):33—8.
7. Ogawa H., Nishimura T., Hori N. et al. 10-year survival rate in 92 patients with invasive bladder carcinoma treated by bladder sparing methods. Nippon Dca Daigaku Zasshi 1997;64(5)446—54.
8. Yip-Schneider M.T., Sweeney C.J., Jung S.H. et al. Cell Cycle Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and enhanced growth inhibition in combination with gemcitabine in pancreatic carcinoma cells. J Pharmacol Exp Ther 2001;298(3):976—98.
9. Takashima S., Nakamura K., Nakatsuka H. et al. Means of effective and practical intra-arterial chemotherapy for locally invasive bladder cancer — with special reference to clinical analysis of bladder cancer patients treated by intermittent intra-arterial infusion using an implantable port system. Hinyokika Kyo 1999;45(2):127—31.

Таргетная терапия распространенного рака почки: проблема выбора препарата на примере мультикиназных ингибиторов

В течение длительного времени в качестве стандартного подхода к лечению метастазирующего рака почки (РП) использовали иммунотерапию, дававшую эффект лишь у небольшого процента больных. Появление новых знаний в области молекулярной биологии позволило выявить участие ряда путей передачи сигнала в патогенезе развития и прогрессирования почечно-клеточного рака (ПКР), благодаря чему возникла идея создания так называемых таргетных препаратов, специфически ингибирующих эти пути. В настоящее время для лечения распространенного РП применяют таргетные препараты 3 групп: 1) тирозинкиназные (мультикиназные) ингибиторы — сорафениб (Нексавар) и сунитиниб (Сутент); 2) ингибиторы *mTOR* — темсиролимус (Торисел) и эверолимус; 3) моноклональные антитела — бевацизумаб (Авастин), применяемый в комбинации с интерфероном α -2a. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по урологии сунитиниб и бевацизумаб показаны к применению у пациентов с хорошим и умеренным прогнозом, а ингибиторы *mTOR* — у больных с плохим прогнозом в качестве 1-й линии терапии. Другой тирозинкиназный ингибитор — сорафениб — предписано применять в качестве 2-й линии терапии распространенного ПКР (см. схему). Однако в последнее время некоторые аспекты таргетной терапии метастазирующего РП начинают пересматриваться.

9 апреля 2009 г. в Москве состоялось 6-е Заседание Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов (РООУ), посвященное рассмотрению современных подходов и новейших достижений в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний. Большой интерес аудитории вызвал доклад об эффективности таргетной терапии (в частности, препарата Нексавар) при распространенном РП, сделанный вице-президентом РООУ проф. В.Б. Матвеевым. В докладе прозвучало утверждение о том, что Нексавар эффективен и безопасен при лечении метастазирующего РП, причем в качестве как 1-й, так и 2-й линии терапии. Доклад вызвал много вопросов, поскольку согласно европейским рекомендациям, как уже было



Проф. В.Б. Матвеев

отмечено, Нексавар рассматривается как препарат 2-й линии лечения распространенного РП. Вместе с тем Национальная всеобщая онкологическая сеть США рекомендует и Нексавар, и Сутент к применению при метастазирующем РП в качестве 1-й или 2-й линии терапии, не отдавая предпочтения какому-либо из двух вышеупомянутых препаратов.

Для того чтобы помочь нашим специалистам разобратся в ситуации и опреде-

литься, чем следует руководствоваться при выборе таргетного препарата, мы обратились за разъяснениями к проф. В.Б. Матвееву.

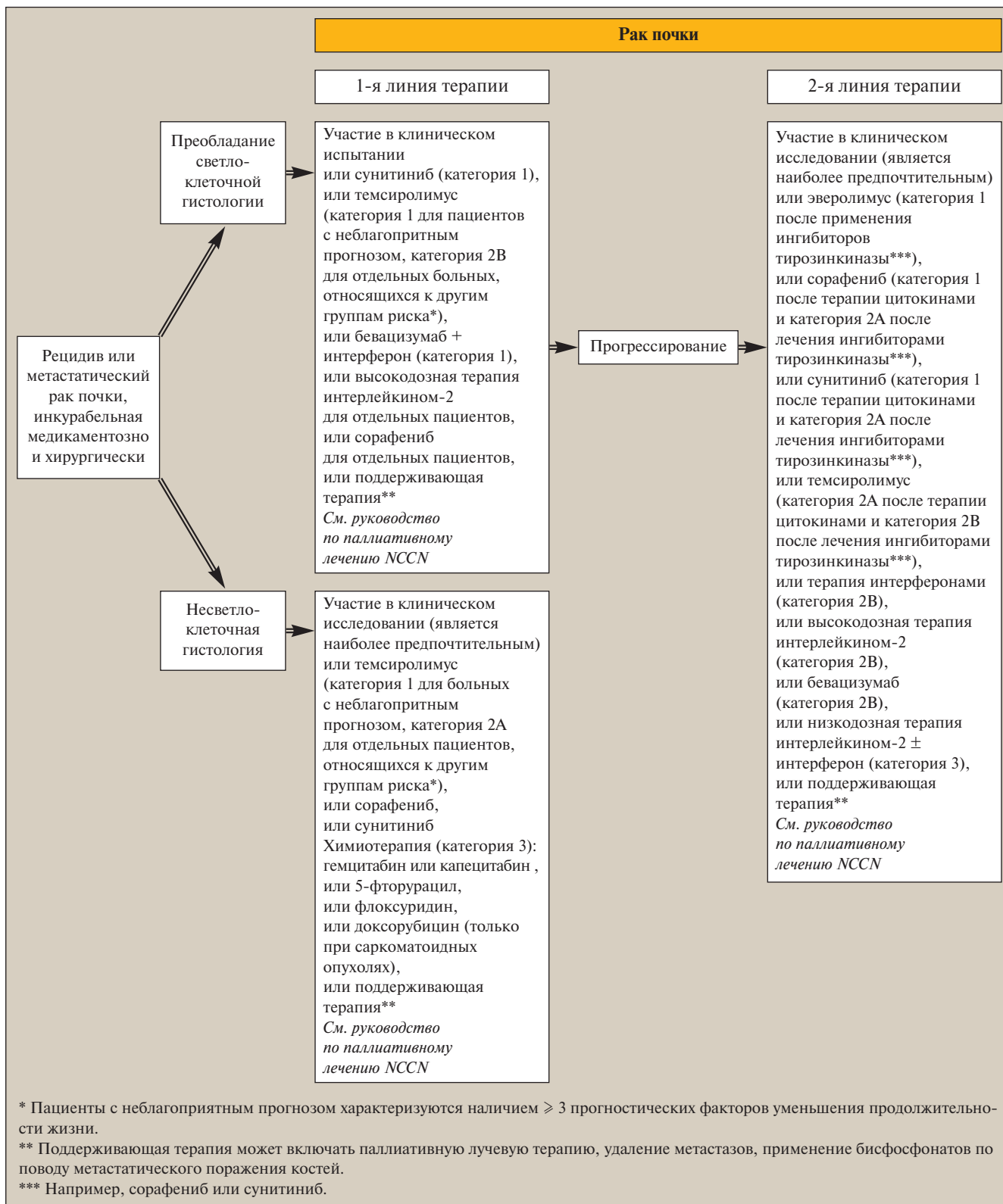
— Существуют ли какие-либо различия в механизме действия Нексавара и Сутента, если учитывать их принадлежность к одной фармакологической группе — тирозинкиназных ингибиторов?

В.Б. Матвеев: Мишенями Сутента и Нексавара, как известно, являются ферменты — тирозинкиназы. Они участвуют во внутриклеточных каскадах передачи сигнала, активирующихся, например, при воздействии на клетку факторов роста (тромбоцитарный — PDGF и фактор роста сосудистого эндотелия — VEGF). Эти сигнальные пути, запускаемые с рецепторов факторов роста и блокируемые мультикиназными ингибиторами, играют важную роль в процессе васкуляризации опухоли и пролиферации опухолевых клеток. Оба препарата имеют схожий, но не одинаковый механизм действия, поскольку спектры ингибируемых киназ совпадают не полностью. Так, сунитиниб, ингибируя тирозинкиназные домены рецепторов VEGF, PDGF, c-KIT и некоторые другие тирозинкиназы, оказывает антиангиогенное действие, препятствуя формированию сосудов в ткани опухоли. К мишеням сорафениба, помимо некоторых тирозинкиназ, относится и серин-треониновая Raf-киназа; таким образом, сорафениб является не только ингибитором ангиогенеза, но и подавляет пролиферацию опухолевых клеток. В силу того что эффекты обоих препаратов перекрываются не полностью, перекрестная резистентность между ними не развивается.

— Почему так получилось, что в Европе Сунтент рекомендуют в качестве препарата 1-й линии, а Нексавар — 2-й линии терапии распространенного РП, в то время как в США оба пре-

парата равнозначны в порядке своего применения?

В.Б. Матвеев: Как известно, любые рекомендации основаны на доказательствах, полученных



в клинических исследованиях. Нексавар стал первым таргетным препаратом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) для лечения пациентов с поздними стадиями ПКР. Одобрению Нексавара предшествовало рандомизированное контролируемое исследование III фазы, в котором была продемонстрирована его эффективность по сравнению с группой плацебо у больных распространенным РП, не ответивших на системную иммунотерапию. Позже были проведены исследования III фазы, показавшие эффективность Сутента и Авастина в комбинации с интерфероном в качестве 1-й линии терапии по сравнению с контрольной группой, получавшей монотерапию интерфероном. Рандомизированных контролируемых испытаний, напрямую сравнивающих эффективность и безопасность Сутента и Нексавара, не проводилось.

На основании полученных результатов Европейской ассоциацией по урологии были созданы рекомендации, предписывающие применять Нексавар в качестве средства 2-й линии терапии распространенного РП, а Сутент и Авастин — в качестве 1-й линии. Американская урологическая ассоциация дает несколько другие рекомендации в связи с тем, что в США были проведены так называемые исследования широкого доступа, продемонстрировавшие эффективность обоих ингибиторов тирозинкиназ в качестве препаратов как 1-й, так и 2-й линии терапии распространенного РП. На сегодняшний день и в Европе начинают пересматривать подходы к таргетной терапии: лечение должно подбираться в зависимости от многих факторов: состояние и возраст пациента, переносимость препарата, локализация метастазов и др.

— Как конкретно перечисленные Вами факторы могут повлиять на выбор таргетного препарата, например, если выбирать между Сутентом и Нексаваром?

В.Б. Матвеев: Если говорить о переносимости, то в целом легче переносится терапия Нексаваром. При лечении Сутентом более выражены слабость, кардиотоксичность, при терапии Нексаваром — кожные реакции (ладонно-подошвенный синдром). Больным со сниженной фракцией выброса левого желудочка показано назначение Нексавара. Возраст пациента также может повлиять на решение врача. В клинических испытаниях Нексавар продемонстрировал свою эффективность и безопасность у пациентов старше 70 лет, а применение Сутента у этой категории больных не исследовалось. Определяющее значение при выборе препарата может иметь локализация метастазов. Так, было показано, что Нексавар обладает в 2 раза большей, чем Сутент, эффективностью у пациентов с метастазами в головной мозг.

— И заключительный вопрос: могут ли наши соотечественники-урологи назначать Нексавар как препарат 1-й линии при распространенном РП или все же следует отдавать предпочтение Сутенту или Авастину, полагаясь на рекомендации Европейской ассоциации урологов?

В.Б. Матвеев: Без сомнения, Нексавар наравне с Сутентом и Авастином может применяться как препарат 1-го ряда. Более того, результаты проведенного недавно исследования показали, что последовательное назначение Нексавар—Сутент может действовать эффективнее, чем Сутент—Нексавар.

В интервью с В.Б. Матвеевым мы «сфокусировались» только на ингибиторах тирозинкиназ и не затронули аспекты применения других таргетных препаратов — Авастина и Торисела, поскольку в данном вопросе столь выраженных противоречий между европейскими и американскими рекомендациями нет. В целом следует отметить, что использование тирозинкиназных ингибиторов и Авастина в комбинации с интерфероном в группе пациентов хорошего и умеренного прогноза имеет примерно одинаковую эффективность (оцениваемую по времени выживаемости без прогрессирования). По крайней мере, убедительных данных, подтверждающих обратное, до сих пор получено не было, за исключением исследований на определенных группах пациентов, например с метастазами в головной мозг. Вероятно, в будущем станет возможным определение по различным критериям субпопуляций пациентов, которые лучше всего отвечали бы на какой-то определенный препарат. На сегодняшний день в выборе последовательности назначения препаратов специалисты в большей степени ориентируются на профиль побочных эффектов лекарств, а также на индивидуальные особенности и предпочтения пациента. Так, нежелательно назначать Нексавар в тех случаях, когда профессия пациента связана с повышенными механическими нагрузками на кисти и стопы (например, игра на музыкальных инструментах, балет), поскольку при его применении наиболее выражен ладонно-подошвенный синдром. В свою очередь, Сутент часто является причиной выраженной слабости, особенно у больных старшей возрастной группы, что существенно снижает качество жизни. В этом случае лечение имеет смысл начинать с Нексавара.

Таким образом, внимательное рассмотрение перечисленных факторов может помочь подобрать наиболее оптимальный для пациента препарат и добиться наибольшего периода выживаемости без прогрессирования при удовлетворительном качестве жизни.

Е. Иванова

Уважаемые читатели!

Приглашаем вас принять участие в мероприятиях Российского общества онкоурологов (РООУ) в 2009 г.

Зарегистрироваться для участия в мероприятиях РООУ и ознакомиться с более подробной информацией вы можете на сайтах www.roou.ru, www.netoncology.ru или отправив регистрационную анкету, вложенную в журнал, по факсу +7(495) 625-85-78 или по адресу: 129090, Москва, а/я 33.

В анкете необходимо отметить, на какие мероприятия вы регистрируетесь.

После отправки регистрационных данных убедитесь, что они внесены в регистрационные списки, по телефону: (495) 988-89-92.

По вопросам участия в мероприятиях РООУ обращайтесь по телефонам: +7(495) 988-89-92, 8-962-954-01-19, e-mail: abv-expo@yandex.ru

3 сентября 2009 г.**VIII Заседание Московского
регионального отделения РООУ**

Место проведения: г. Москва

Тема: «Рак предстательной железы»

Вход свободный

Внимание! Конференция РООУ

**в Южном федеральном округе
«Спорные вопросы онкоурологии»,
назначенная ранее на 17 сентября 2009 г.,
перенесена на 23 октября 2009 г.**

Место проведения: г. Краснодар, ул. Первого Мая, д. 167, Краснодарская краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского

Организатор — РООУ

При участии Кубанского государственного медицинского университета, Краснодарского краевого департамента здравоохранения, Краснодарской краевой клинической больницы № 1 им. С.В. Очаповского, Краснодарского краевого онкологического диспансера

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 23 сентября 2009 г. После 23 сентября 2009 г. регистрационный взнос — 3000 руб.

Основные научно-практические проблемы конференции:

1. Рак мочевого пузыря:
 - нужен ли скрининг рака мочевого пузыря?
 - лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: результаты и перспективы;

- рак мочевого пузыря и уротелиальный рак верхних мочевых путей: как лечить?
- цистэктомия с сохранением нервно-сосудистых пучков и семенных пузырьков — показания, техника и результаты.

2. Рак яичка:

- эпидемиология, диагностика, классификация и стадирование опухолей яичка;
- тактика лечения герминогенных и негерминогенных опухолей яичка;
- роль забрюшинной лимфаденэктомии при I клинической стадии: кому она показана?
- видеосессия «Лапароскопическая забрюшинная лимфаденэктомия при раке яичка».

3. Рак предстательной железы:

- современная гормональная терапия рака предстательной железы: кому, когда и как долго?

4. Рак почки:

- распространенный рак почки: иммунотерапия или таргетная терапия?
- факторы прогноза эффективности терапии распространенного рака: какие модели следует использовать?

1—2 октября 2009 г. IV Конгресс РООУ

Место проведения: г. Москва

Организатор — РООУ

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

В работе конгресса примут участие ведущие российские и зарубежные онкоурологи, урологи, химио- и лучевые терапевты.

Прием тезисов по e-mail: tezis@roou.ru до 25 августа 2009 г.

Требования к оформлению тезисов: не более 2 печатных страниц, шрифт Times 12, интервал 1,5.

Тезисы для публикации принимаются по всем онкоурологическим нозологиям.

Авторы лучших тезисов будут награждены.

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 1 сентября 2009 г. После 1 сентября 2009 г. регистрационный взнос — 3000 руб.

3 декабря 2009 г.**IX Заседание Московского
регионального отделения РООУ**

Место проведения: г. Москва

Тема: «Рак предстательной железы»

Вход свободный

Уважаемые члены РООУ!

Напоминаем вам, что на основании Устава Организации и Решения Правления от 30 марта 2007 г. **необходимо оплатить членские взносы за 2008 и 2009 гг.** в размере 400,00 (четыреста) руб. В случае неуплаты член РООУ может быть исключен из Организации по решению Правления.

Реквизиты для безналичной оплаты:

Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»:

ИНН 7724295792 КПП 772401001

р/счет № 40702810700002422001

в ООО КБ «Нэклис-Банк»

к/счет № 30101810700000000679

БИК 044583679

Назначение платежа: «Оплата членского взноса за 2008 (2009) г. НДС не облагается».

При оплате в назначении платежа необходимо указывать полное наименование организации: Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов», фамилию, имя, отчество плательщика!

На сайте www.roou.ru вы можете скачать квитанцию для оплаты по безналичному расчету.

Оплата наличными денежными средствами производится непосредственно в кассу организации по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, отделение урологии, каб. 1503.

С информацией о вступлении в РООУ можно ознакомиться на сайте www.roou.ru

По вопросам оплаты членских и вступительных взносов обращайтесь по тел.: 8 (495) 645-21-98, e-mail roou@roou.ru

Сайт РООУ www.roou.ru

Уважаемые онкоурологи! На сайте вы можете узнать о деятельности и структуре РООУ, ознакомиться с информацией о предстоящих мероприятиях и зарегистрироваться для участия в них, читать номера журнала «Онкоурология» и сборники тезисов прошедших мероприятий, получить необходимые сведения о членстве и вступлении в РООУ, а также задать вопрос коллегам или сотрудникам Общества.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский
МНИОИ им. П.А. Герцена

Рассмотрены эффективность и переносимость Темсиrolимуса у пациентов с метастатическим раком почки. Отмечены высокая противоопухолевая активность и хорошая переносимость препарата у больных распространенным почечно-клеточным раком с крайне неблагоприятным прогнозом, низкая частота развития побочных эффектов.

Ключевые слова: метастатический рак почки, ингибиторы mTOR, Темсиrolимус

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

РОЛЬ ЛИМФОДИССЕКЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

М.Н. Тилляшайхов, Н.М. Рахимов

Республиканский онкологический центр, Ташкент; Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан

Цель исследования — определить значение лимфодиссекции при радикальной нефрэктомии в хирургическом лечении почечно-клеточного рака (ПКР).

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 221 пациента с ПКР (119 мужчин и 102 женщины). Средний возраст больных составил 53,3 года. T1 стадия заболевания установлена у 16 (7,3%), T2 — у 55 (24,8%), T3 — у 133 (60,2%), T4 — у 17 (7,7%) пациентов. N1 имело место у 22 (9,9%), N2 — у 8 (3,6%), N0 — у 191 (86,5%) больных. Пациенты были разделены на 2 группы, период наблюдения составил 3 года.

Результаты. 1-я группа. 130 больным выполнена обычная нефрэктомия без лимфодиссекции. В течение 3 лет после операции в 25,1% случаев были выявлены отдаленные метастазы, рецидив составил 3%, метастазы в регионарные лимфатические узлы — 3,8%. Средняя продолжительность жизни — 25,6 мес (из расчета 3 года).

2-я группа. 91 больному произведена радикальная нефрэктомия с расширенной лимфодиссекцией от уровня ножек диафрагмы до бифуркации подвздошной артерии. В течение 3 лет после операции метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов обнаружено в 15,3% случаев, в 6,6% — выявлены отдаленные метастазы, рецидив составил 3,2% и метастазы в отдаленные лимфатические узлы — 1,08%. Средняя продолжительность жизни — 33,4 мес (из расчета 3 года).

Выводы. Сделано заключение о нецелесообразности выполнения обычной нефрэктомии при ПКР. Наиболее эффективным методом, улучшающим отдаленные результаты лечения, является проведение расширенной лимфодиссекции от уровня диафрагмы до бифуркации подвздошных артерий.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, лимфодиссекция, радикальная нефрэктомия

Контакты: Мирзагалев Нигматович Тилляшайхов Tmirza58@mail.ru

СПАСИТЕЛЬНАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С УРОЛОГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

А.Н. Абизгильдин

Клиническая больница № 1, Стерлитамак

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет от 5 до 10% всех онкологических заболеваний и занимает 4-е по распространенности место среди злокачественных заболеваний у мужчин. В России уровень заболеваемости увеличивается с возрастом и составляет 8,1—9,6 на 100 000 человек с ежегодным приростом 3,34%.

Цель исследования — оценить результаты проведения спасительной цистэктомии (ЦЭ) при РМП на фоне урологических осложнений.

Материалы и методы. С февраля 1999 г. по декабрь 2007 г. в исследование были последовательно включены 196 пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу агрессивной формы РМП, из которых 101 больному выполнена ЦЭ с кишечной пластикой. По половому признаку пациенты разделялись на 33 (84,6%) мужчины и 6 (15,4%) женщин. Средний возраст больных — 69,4 (35—81) года, анамнез заболевания — в среднем 1,4 года (6 мес — 5 лет). Доля мужчин, подвергнутых спасительной ЦЭ, составила 48,5% от общего числа больных. Среди женщин радикально оперированных не было.

Результаты исследования. При обследовании 101 пациента с инвазивным РМП у 69 больных следующие виды осложнений: некупирующееся кровотечение, гидронефроз, острый пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность, нарастающая раковая интоксикация, острая задержка мочииспускания. Эти больные определены как подвергнутые спасительной ЦЭ. Во 2-ю группу вошли 127 пациентов, которым была проведена органосохраняющая терапия.

Заключение. На основании общеклинических, инструментальных и рентгенологических исследований установлена корреляционная зависимость степени агрессии опухолевого процесса от тяжести урологических осложнений; выполнение спасительной ЦЭ при урологических осложнениях у больных с инвазивным РМП обеспечивает преимущество 5-летней выживаемости перед орга-

носохраняющим лечением — 33,3% к 4,7% соответственно. Однако в раннем послеоперационном периоде смертность от возникающих осложнений в 1-й группе выше, чем во 2-й, — группе без радикального лечения.

Ключевые слова: инвазивный рак мочевого пузыря, спасительная цистэктомия, урологические осложнения, выживаемость

Контакты: Анвар Насимович Абиэльддин aigul_@inbox.ru

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАК ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

А.Ю. Бабаян^{1,4}, С.В. Башкатов², О.Б. Карякин², А.А. Теплов³, М.П. Головащенко³, В.В. Шкаруно^{1,4}, Д.В. Залетаев^{1,4}, М.В. Немцова^{1,4}
¹НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова; ²МРНЦ РАМН, Обнинск; ³МНИОИ им. П.А. Герцена; ⁴Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

В настоящее время для определения характера течения поверхностного рака мочевого пузыря (ПРМП) используется система клинико-морфологических критериев. Однако эта система неполностью отражает клинический потенциал ПРМП и нуждается в дополнительных маркерах. Цель данного исследования — поиск и оценка молекулярно-генетических нарушений в качестве дополнительных маркеров течения ПРМП. Диагностическая панель включала делеции локусов 3p14, 9p21, 9q34, 17p13 (TP53), мутации экзона 7 гена FGFR3 и гиперметилирование промоторных районов генов RASSF1, RARb, p16, p14, CDH1. Исследование выполнено на 108 парных образцах (опухоль/периферическая кровь), полученных от пациентов с ПРМП. В результате показано, что делеции локусов 3p14, 9p21 и аномальное метилирование генов RARb и p16 являются неблагоприятными маркерами течения ПРМП, в то время как мутация гена FGFR3 — прогностический признак, ассоциированный с более благоприятным течением заболевания. С точки зрения оценки рецидивного потенциала первичной опухоли делеция локуса 9p21 является маркером, ассоциированным с рецидивированием в течение первого года после удаления злокачественного новообразования. Определенная нами группа неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров в сочетании с классическими клинико-морфологическими критериями позволит уточнить характер течения и прогноз заболевания.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, прогноз течения, молекулярно-генетические маркеры

Контакты: Анна Юрьевна Бабаян babayan-a@inbox.ru

ПРОСТАТИЧЕСКАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ: ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ

Е.Н. Горбунова¹, В.Н. Крупин¹, Д.А. Давыдова², А.А. Артифексова²
Кафедры ¹урологии и ²патанатомии НГМА, Нижний Новгород

Определена частота выявления простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) у 2317 пациентов с доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ) и раком (РПЖ) предстательной железы, хронического простатита и фиброза у больных ПИН, ДГПЖ и РПЖ. Средний возраст пациентов не имеет отличий. РПЖ чаще сочетается с ПИН 2, чем ДГПЖ. Чем выраженнее воспаление или фиброз, тем вероятнее сочетание с ПИН 2 или РПЖ. Получено подтверждение теории о воспалении как факторе канцерогенеза. Фиброз предстательной железы также может инициировать канцерогенез.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы, простатическая интраэпителиальная неоплазия, канцерогенез

Контакты: Екатерина Николаевна Горбунова iarwen@rambler.ru

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.Б. Лоран, Е.И. Велиев, С.В. Котов
Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, Москва

Рассмотрена и доказана эффективность применения метода радикальной простатэктомии при лечении больных местно-распространенным раком предстательной железы как в качестве монотерапии, так и как компонента мультимодальной терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, безрецидивная выживаемость

Контакты: Сергей Владиславович Котов urokotov@mail.ru, Евгений Ибадович Велиев veliev@urotop.ru

РАДИОНУКЛИДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТУМОРОТРОПНОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Н.И. Тарасов¹, А.В. Важенин², И.В. Корнев¹**¹Кафедра урологии и андрологии ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, Челябинск; ²Челябинский областной клинический онкологический диспансер

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности сцинтиграфии предстательной железы (ПЖ) в добиопсийной диагностике рака ПЖ (РПЖ).

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 202 пациентов с подозрением на РПЖ, включая сцинтиграфию ПЖ с ^{99m}Tc-Технетрилом и морфометрическое исследование столбиков-биоптатов. Для подсчета интенсивности накопления радиофармпрепарата в различных участках правой и левой долей ПЖ была разработана и запатентована программа для ЭВМ (свидетельство о ее официальной регистрации № 2007614475 от 24 октября 2007 г.).

Результаты и обсуждение. При использовании точки разделения индекса «патологический очаг/фон» 1,5, ≤1,5 — здоров, >1,5 — подозрение на РПЖ, чувствительность сцинтиграфии ПЖ составила 81,65%, специфичность — 87,1 %, диагностическая эффективность — 84,37%.

Заключение. Применение сцинтиграфии ПЖ позволяет улучшить показатели раннего выявления РПЖ, благодаря целенаправленному выявлению точек повысить эффективность биопсии, а также с большими, чем ранее, основаниями исключить данное заболевание на добиопсийном этапе. Метод неинвазивен и может быть использован для мониторинга за больными с подозрением на наличие РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, туморотропный радиофармпрепарат, сцинтиграфия

Контакты: Николай Иванович Тарасов ivan_korenev@mail.ru

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛАТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**К.В. Федосенко, П.А. Карлов**

Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

Цель исследования — ретроспективная клиничко-морфологическая оценка результатов обследования 70 пациентов с occultным раком предстательной железы (РПЖ). Полученные результаты указывают на целесообразность выделения латентного рака предстательной железы как особой клиничко-морфологической формы, имеющей относительно благоприятный прогноз. Применение антиандрогенной блокады (хирургической или терапевтической), по нашим данным, не приводило к достоверному увеличению сроков выживаемости таких больных, достигавшей 9 лет, а причиной смерти являлось не прогрессирование опухоли, а развитие интеркуррентных заболеваний. Латентный рак характеризуется следующими признаками:

- обнаружение лишь единичных очагов малигнизации среди множества исследованных кусочков ткани (опухоль в 1—3 из 20—30 тканевых фрагментов);
- индекс по шкале Глисона не более 4;
- выявление Ki-67 не более чем в 10% опухолевых клеток;
- активность ядрышковых организаторов — до 3,8;
- сильная реакция на рецепторы андрогенов в большинстве опухолевых клеток;
- отсутствие гиперэкспрессии p53;
- слабая или умеренная инфильтрация тканей, прилежащих к опухоли лимфоидными и моноцитарными клетками.

При планировании тактики лечения РПЖ показано проведение углубленного морфологического и молекулярно-генетического анализа.

Ключевые слова: латентный рак предстательной железы, диагностика, тактика лечения

Контакты: Константин Владимирович Федосенко fkvhome@mail.ru

НЕПРЕРЫВНЫЙ ЦИСТОУРЕТРОАНАСТОМОЗ ПРИ ПОЗАДИЛОННОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**К.А. Павленко, А.В. Кочин, Т.В. Волков**

Урологическое отделение ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

В последние годы все большую популярность приобретают минимально инвазивные методы лечения, в том числе лапароскопическая позадилоная радикальная простатэктомия. Одним из неоспоримых ее преимуществ является возможность прецизионного выполнения непрерывного цистоуретроанастомоза под визуальным контролем.

Ключевые слова: лапароскопическая позадилоная радикальная простатэктомия, непрерывный цистоуретроанастомоз, катетеризация

Контакты: Кирилл Александрович Павленко kipavlenko@yandex.ru

**ФАКТОРЫ КОСТНОГО ОБМЕНА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОМЕТЫ
У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****Ю.Г. Аляев¹, А.З. Винаров¹, В.М. Шелепова², Ю.Л. Демидко¹**¹Клиника урологии ММА им. И.М. Сеченова; ²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Проведена оценка эффективности препарата Зомета при лечении больных диссеминированным раком предстательной железы. Показано, что применение Зометы в качестве ингибитора костной резорбции на фоне умеренных изменений активности резорбтивных процессов в кости сопровождается наибольшей выживаемостью пациентов.

Ключевые слова: диссеминированный рак предстательной железы, костные осложнения, бисфосфонаты, Зомета

Контакты: Андрей Зиновьевич Винаров alexropko@yandex.ru

**АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ ОСТАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Поддержано грантом РГНФ № 08-06-00262a****М.Э. Григорьев¹, В.Б. Матвеев², В.А. Конорев¹, А.А. Аксенов³, А.Д. Рыжков²**¹Кафедра урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; ²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;³кафедра онкологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Цель — оценка диагностической ценности остазы у больных раком предстательной железы (РПЖ) с позиции выявления у них метастазов в кости скелета.

Материалы и методы. С целью изучения влияния РПЖ на уровень остазы в сыворотке крови в исследование были включены 58 больных РПЖ, перенесших различные виды лечения, а также 8 мужчин контрольной группы, не имеющих РПЖ.

Результаты. Повышение уровня концентрации остазы в сыворотке крови у больных РПЖ, получающих максимальную андрогенную блокаду, позволяет заподозрить метастатическую прогрессию опухоли в кости скелета, что диктует необходимость выполнения этим больным остеосцинтиграфии.

Обсуждение. Полученные данные позволяют сделать вывод о возможности использования остазы в скрининге больных РПЖ, получающих антиандрогенную терапию, с позиции прогноза развития костных метастазов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастазы в кости скелета, остазы

Контакты: Всеволод Борисович Матвеев vsevolodmatveev@mail.ru

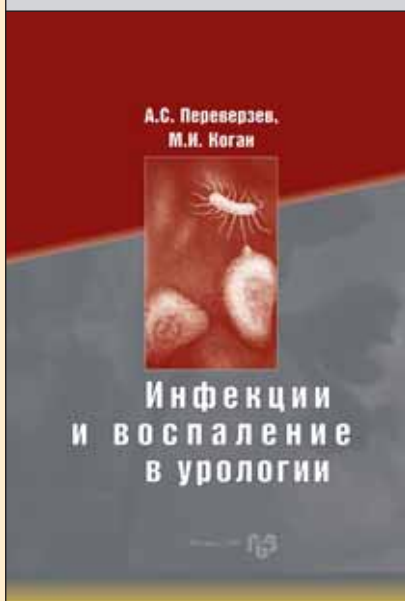
**ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ ЛЕЙПРОРЕЛИН (ЛЮКРИН-ДЕПО®)
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко**

МНИОИ им. П.А. Герцена

Лейпропрелина ацетат (Люкрин-депо) — результативный и безопасный аналог лютеинизирующего гормона релизинг-гормона, эффективность которого доказана в ряде крупных клинических исследований. Препарат оказывает пролонгированное действие, удобен в использовании, дает минимальные побочные эффекты и хорошо переносится больными. Люкрин-депо может быть рекомендован для применения в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с другими гормональными препаратами у пациентов с раком предстательной железы при наличии показаний к проведению андрогенной депривации.

Ключевые слова: рак предстательной железы, агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона, Люкрин-депо

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru



ВНИМАНИЕ!

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В Издательском доме «АБВ-пресс» вышли книги:

«ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ОНКОУРОЛОГИИ»

под редакцией проф. В.Б. Матвеева и докт. мед. наук Б.Я. Алексеева

В книге описаны методики лапароскопических вмешательств при различных онкоурологических заболеваниях. Рассмотрены общие вопросы лапароскопической хирургии, анестезиологического и инструментального обеспечения операций, показания и противопоказания к их выполнению. Представлены непосредственные и отдаленные результаты лапароскопических операций в сравнении с результатами операций, выполненных открытым доступом.

Богатый иллюстративный материал наглядно демонстрирует этапы выполнения операций. Книга адресована онкоурологам, урологам, хирургам, анестезиологам, а также студентам медицинских вузов.

Стоимость книги — 1000 руб., с почтовыми расходами — 1100 руб.

«ИНФЕКЦИИ И ВОСПАЛЕНИЕ В УРОЛОГИИ»

Проф. А.С. Переверзев и проф. М.И. Коган

В книге рассматриваются проблемы инфекций в урологии. Охарактеризованы особенности развития и размножения микрофлоры, в том числе процессы тропизма и адгезии.

Обсуждаются антибактериальное и комбинированные виды лечения. Особое внимание уделено высокой вариабельности восприимчивости микроорганизмов к антибиотикам. Пропагандируется новый подход к антибактериальному лечению — от эмпирического выбора к доказательным принципам.

Стоимость книги — 250 руб., с почтовыми расходами — 300 руб.

Книги можно заказать в Издательском доме «АБВ-пресс»:

109 443 а/я 35 000 «АБВ-пресс»

Тел.: (499) 929 96 19

E-mail: abv@abvpress.ru

Сайт: www.netoncology.ru

www.abvgrp.ru

«ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА»

И.Н. Шевелев, А.О. Гуца

В книге обобщен опыт хирургического и консервативного лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний шейного отдела позвоночника, представлена современная диагностическая и патофизиологическая концепция лечения этой патологии.

Монография содержит разделы, посвященные патологической анатомии и биомеханике шейного отдела позвоночника при развитии дегенеративно-дистрофических изменений. Большое внимание уделено неврологической диагностике и нейровизуализации дегенеративной компрессии спинного мозга и корешков. Включено описание хирургических вмешательств при различной степени распространенности дегенеративного процесса и формировании специфического невро-

логического синдрома (в частности, синдрома позвоночной артерии).

Книга представляет интерес для широкого круга специалистов — нейрохирургов, вертебрологов, невропатологов, специалистов диагностического профиля, а также для врачей-реабилитологов, остеопатов и мануальных терапевтов.

Приобрести книгу можно в магазине

«Медицинская книга»

(Москва, Комсомольский проспект, 25), а также заказать в издательстве по телефону: 8(499) 929-96-19.

Стоимость книги — 1000 руб., с пересылкой — 1100 руб.