

№ 4 ОНКОУРОЛОГИЯ

2014

■ Актуальные вопросы молекулярной диагностики рака предстательной железы

■ Неоадъювантная химиотерапия доцетакселом перед радикальной простатэктомией

■ Цитологическая диагностика у больных раком мочевого пузыря

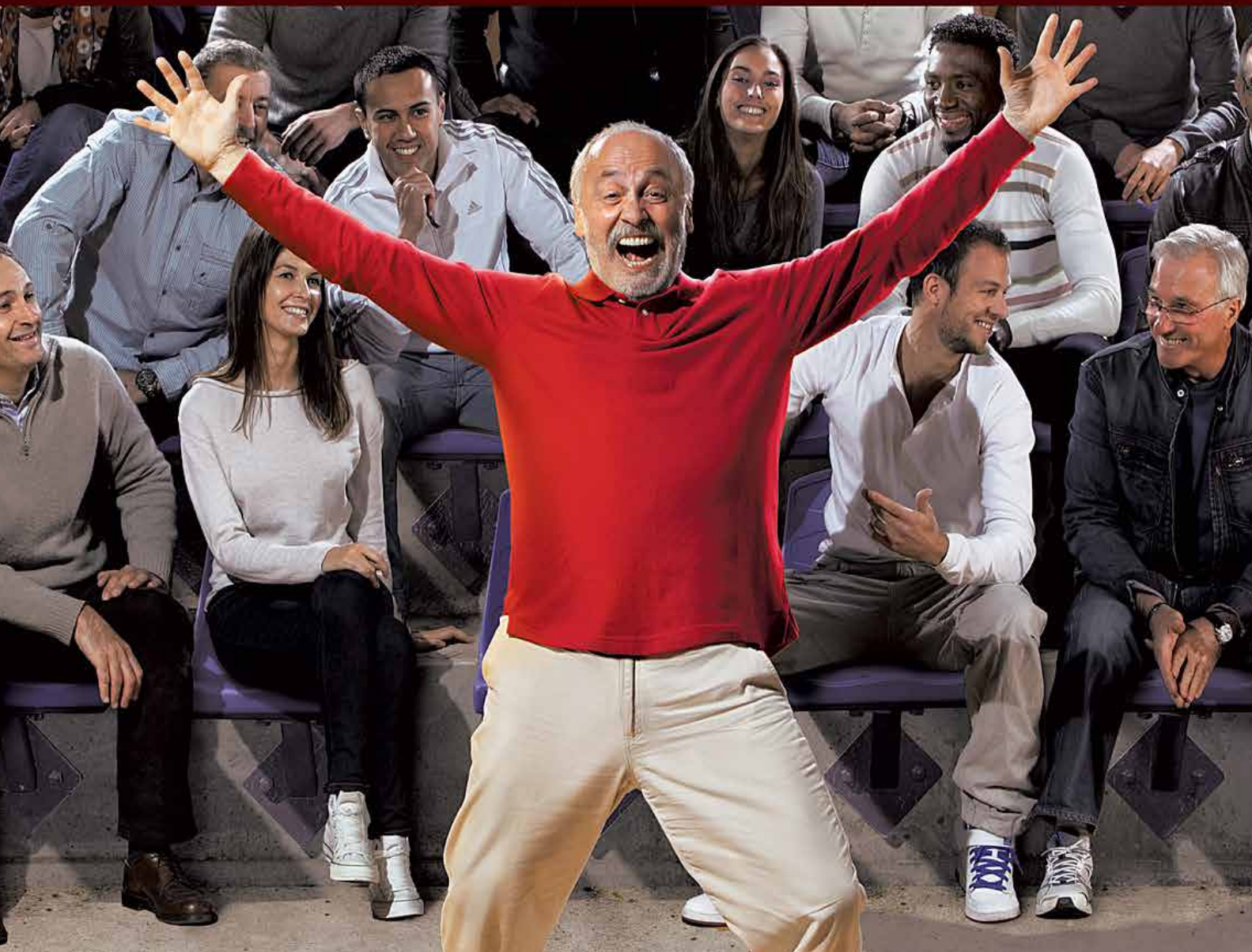
■ Повторные резекции почек после экстракорпоральных резекций

X КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
СОСТОИТСЯ В МОСКВЕ В ОКТЯБРЕ 2015 г.

СНОВА В ИГРЕ

ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



ФИРМАГОН®

ВОССТАНОВИТЕ КОНТРОЛЬ С САМОГО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

- **КАСТРАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА** у **96%** пациентов к **3-МУ** дню лечения
- **УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ** без прогрессирования* **НА 34%**
- **УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ** без прогрессирования **НА 7 МЕСЯЦЕВ** у пациентов с исходным уровнем ПСА >20 нг/мл
- **СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА 56%** в сравнении с агонистами ЛГРГ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе

* Определяется как разница рисков нарастания уровня ПСА или смерти для препаратов дегареликс и лейпролид.
Отношение рисков (ОР) 0,664, 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,385 – 1,146;
P = 0,05 логарифмический ранг (в популяции назначенного лечения (ITT))
Tombal B и др. Eur Urol 2010; 57: 836-42

Россия, Москва, 115054,
Космодамианская наб., д. 52, стр. 4.
Тел.: +7 495 287 03 43
Факс: +7 495 287 03 42

FERRING
PHARMACEUTICALS



РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК*
НАДЕЖНЫЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ
И МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ



НЕКСАВАР® в лечении метастатического почечно-клеточного рака (ПКР)

Новый подход . Эффективность. Надежность.

Опубликованы данные о долгосрочной¹
безопасности и эффективности

Первые данные применения у пациентов
преклонного возраста (старше 70 лет)²

Опубликованы данные исследования
III фазы TARGET^{3,4}

Одобен Европейским агентством
по лекарствам (EMA)⁵

Первый препарат для перорального
применения для лечения ПКР,
одобренный Управлением по
продуктам и лекарственным
средствам США (FDA)^{4,6}

НЕКСАВАР (NEXAVAR). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат - 274 мг.
Показания: Метастатический почечно-клеточный рак. Печеночно-клеточный рак. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом.
Способ применения и дозы: Рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежуток между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды.
Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия. Побочное действие: - лимфопения, лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияние в головной мозг), повышение артериального давления, застойная сердечная недостаточность, «приливы» крови к лицу, охриплость, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритема/дисестезия, эритема, кожный зуд, эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, дисфония, диспепсия, дисагения, анорексия, запор, периферическая сенсорная нейропатия, обратимый энцефалопатический синдром, депрессия, звон в ушах, артралгия, миалгия, мышечная слабость, гипопаратиреоз, увеличение уровня липазы и амилазы, транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях), астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела. Регистрационный номер: ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.11. 2012 г.
Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al. Eur J Cancer. 2010;46(13):2432-2440.
2. Eisen T, Oudard S, Szczylak C, et al. J Natl Cancer Inst. 2008;100(20):1454-1463.
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. N Engl J Med. 2007;356(2):125-134.
4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. J Clin Oncol. 2009;27(20):3312-3318.
5. Nexavar(sorafenib) product details. European Medicines Agency. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp. Accessed September 7, 2012.
6. Escudier B. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(6):825-836.

ЗАО «БАЙЕР» 107113 Москва,
3-я Рыбинская ул., д. 18 стр. 2
Тел.: +7 (495) 231 12 00
Факс: +7 (495) 231 12 02
www.bayerpharma.ru

 **Нексавар®**
(сорафениб) таблетки

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы¹

Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

60%*

снижение уровня ПСА²

88%*

отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.²

80%*

уменьшение или отсутствие болевого синдрома²

85%*

объективный положительный ответ на лечение¹



**ДЕПО
ФОРМА
в/м 1 раз
в 28 дней**

Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва, 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/ Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.



**ФАРМ
СИНТЕЗ**

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru



МЕДИЦИНА
СЕГОДНЯ

ОБУЧЕНИЕ И СТАЖИРОВКИ ВРАЧЕЙ

за рубежом

Лучшая медицинская практика в Европе на базе ведущих медицинских клиник Франции, Германии, США, Испании, Японии, Китая, Швейцарии, Израиля и др.



ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ:

- По индивидуально разработанным программам для врачей и среднего медперсонала
- Стажировки на базе клиник
- Участие в школе-семинаре (выездные, телеобучение)
- Участие в показательных операциях университетских клиник

Заявку на обучение можно подать по

тел.: +7 (495) 419 – 02 – 99

e-mail: info@protiv-raka.ru

www.mctoday.ru

ПЕРВАЯ ДЕПО-ФОРМА В РОССИИ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ
1 РАЗ В 6 МЕСЯЦЕВ⁵

БОЛЕЕ 5 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЕВРОПЕ⁶

Элигард позволяет снизить
уровень тестостерона
и поддерживать его на низком уровне¹⁻³



Ниже уровень — выше контроль

элигард
лейпрорелин

Для специалистов здравоохранения.
Пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции
по медицинскому применению перед назначением препарата.
Представительство компании
«Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды):
109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел.: +7 495 737-07-55. Факс: +7 495 737-07-57

Список литературы:
1. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002;24:1902-14. 2. Chu FM, et al. J Urol
2002;168:1199-203. 3. Crawford ED, et al. J Urol 2006;175:533-6. 4. Heidenreich
A et al. EAU Guidelines on prostate cancer 2012. 5. Государственный реестр
лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>. 6. Medigene, QLT say
Eligard dosage wins EU approval. [http://www.reuters.com/article/2007/08/31/
idUSL3162463320070831](http://www.reuters.com/article/2007/08/31/idUSL3162463320070831). 7. Инструкция по применению лекарственного
препарата для медицинского применения Элигард. Регистрационный номер:
ЛСР-006156/09 от 29.07.2009.

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



С 2006 года журнал «Онкоурология» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Матвеев Борис Павлович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, почетный президент Российского общества онкологов, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Аляев Юрий Геннадьевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, председатель Российского общества урологов, директор Клиники урологии им. Р.М. Фронштейна ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карякин Олег Борисович — д.м.н., профессор, вице-президент Российского общества онкологов, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Лоран Олег Борисович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Русаков Игорь Георгиевич — д.м.н., профессор, президент фонда «Вместе против рака», вице-президент Российского общества онкологов, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ № 57» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Алексеев Борис Яковлевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена», заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», заведующий курсом онкоурологии при кафедре урологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ «Российский университет дружбы народов», ученый секретарь Российского общества онкологов (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Велиев Евгений Ибадович — д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, врач-уролог ГУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» (Москва, Россия)

Винаров Андрей Зиновьевич — д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), заместитель директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Галеев Ринат Харисович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и нефрологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий отделением пересадки почки ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», главный внештатный уролог Минздрава Республики Татарстан, председатель Закамского общества урологов Республики Татарстан, заслуженный врач РФ (Казань, Россия)

О с н о в а н в 2 0 0 5 г.

Адрес редакции: 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу: 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, проф. Б.П. Матвееву
e-mail: roou@roou.ru

Заведующая редакцией А.Г. Шерай
Редактор-координатор к.м.н. Б.Ш. Камолов
Корректор В.А. Наумкина

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19, baza@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.А. Белова, +7 (916) 673-51-12, anna.belova@abvpress.ru
Помощник руководителя проекта
Е.Л. Сухачева, +7 (916) 603-85-14, suhacheva@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.
При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкоурология» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

4 ' 14

ISSN 1726-9776
Онкоурология. 2014.
№ 4. 1—98
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 42169
Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Тираж 4000 экз.

Говоров Александр Викторович — к.м.н., доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», член Европейской ассоциации урологов (EAU), Международной академии информатизации (ИА), Американской ассоциации урологов (AUA), Международного общества урологов (SIU), президиума Европейского общества по онкологической урологии (ESOU) (Москва, Россия)

Даренков Сергей Петрович — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ «Российский университет дружбы народов», врач-уролог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный уролог Главного медицинского управления УД Президента РФ (Москва, Россия)

Зырянов Александр Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», научный руководитель ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр “Медицинский город”», руководитель урологического центра медсанчасти «Нефтяник» (Тюмень, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, член-корреспондент РАО, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии ФПК ФГБОУ «Российский университет дружбы народов», главный уролог АН РФ (Москва, Россия)

Карлов Петр Александрович — к.м.н., заведующий отделением онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Коган Михаил Иосифович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ НИИ урологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (РостГМУ), заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии РостГМУ, председатель комитета по образованию Российского общества урологов, президент Ассоциации урологов Дона, член AUA и EAU (Ростов-на-Дону, Россия)

Магер Владимир Остапович — к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович — д.м.н., профессор, член AUA и EAU, член Группы EAU по разработке рекомендаций по лечению рака предстательной железы, член EORTC, вице-президент Российского общества онкоурологов, заведующий урологическим отделением ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Монсенко Владимир Михайлович — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Перлин Дмитрий Владиславович — д.м.н., профессор, член Российского общества трансплантологов, Российского общества онкоурологов, член EAU, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФПК ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

Петров Сергей Борисович — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий урологической клиникой ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)

Понукалин Андрей Николаевич — к.м.н., заслуженный врач РФ, доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», председатель Российского общества онкологических химиотерапевтов, национальный представитель Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), член издательского комитета Американского общества клинической онкологии (ASCO), член ученого совета Международного агентства по изучению рака (IARC) (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Хризман Юрий Нусинович — к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (Уфа, Россия)

Шаплагин Леонид Васильевич — д.м.н., профессор, онкоуролог, заслуженный врач РФ, член EAU, член Российского общества урологов, Международной ассоциации урологов (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Переверзев Андрей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (Украина)

Суконко Олег Григорьевич — д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Камолов Баходур Шарифович — к.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоурологов, научный сотрудник ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браззи Маурицио — профессор, заведующий кафедрой урологии Гериатрического медицинского университета, председатель Европейского общества онкоурологов (ESOU), председатель группы по лечению рака мочевого пузыря Итальянского общества урологов (SIU) (Италия)

Брацлавский Геннадий — профессор, заведующий кафедрой урологии Медицинского университета штата Нью-Йорк (США)

Гринберг Ричард — профессор, заведующий кафедрой онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Карпущин Александр Васильевич — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Комяков Борис Кириллович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», заслуженный врач РФ, главный уролог Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия)

Кутиков Александр — онкоуролог, ассистент кафедры онкохирургии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Мартов Алексей Георгиевич — д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», профессор кафедры эндоскопической урологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», заведующий отделением урологии ГБУЗ «ГКБ № 57» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Носов Дмитрий Александрович — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», член правления Российского общества онкологов-химиотерапевтов (Москва, Россия)

Перлин Дмитрий Владиславович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

Савёлов Никита Александрович — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Ситдыкова Мария Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» (Казань, Россия)

Стилиди Иван Сократович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович — д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (РАТРО) (Москва, Россия)

Хайденрайх Аксель — профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)

Фридман Эдди — заведующий службой морфологической диагностики в урологии, отделение патоморфологии, Медицинский центр им. Хаима Шиб (Рамат-Ган, Израиль)

Юнкер Керстин — к.м.н., профессор, клиника и поликлиника взрослой и детской урологии при Университетской клинике федеральной земли Саар (Хомбург, Германия)

EDITOR-IN-CHIEF

Matveev Boris P., MD, PhD, Professor and Leading Researcher of the Oncourology Division, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Alyayev Yuriy G., MD, PhD, Professor and Director of R.M. Fronshteyn Urology Clinic, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Karyakin Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Division for Radiation and Surgical Treatment of Urologic Diseases with a Group of Prostate Cancer Brachytherapy, Medical Radiology Research Center n.a. A.F. Tsyb (Obninsk, Russian Federation)

Loran Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Rusakov Igor G., MD, PhD, Professor and Deputy Chief Medical Officer (Oncology), City Clinical Hospital Fifty-Seven (Moscow, Russian Federation)

EXECUTIVE EDITOR

Alekseev Boris Y., MD, PhD, Professor and Head of Oncourology Training Course at the Urology Department, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Scientific Affairs, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Veliev Evgeny I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Urologist, S.P. Botkin City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation)

Vinarov Andrey Z., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Urology and Human Reproductive Health at R.M. Fronshteyn Urology Clinic, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation)

Galeev Rinat K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Nephrology, Kazan State Academy for Postgraduate Education; Head of the Division of Kidney Transplantation, Republican Clinical Hospital (Kazan, The Republic of Tatarstan, Russian Federation)

Govorov Aleksander V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation)

Darenkov Sergey P., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Peoples' Friendship University of Russia; Urologist, City Clinical Hospital One (Moscow, Russian Federation)

Zyryanov Aleksander V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Tyumen State Medical Academy, Head of Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; Head of Urological Center of Medical Unit "Nephtyanik" (Tyumen, Russian Federation)

Kaprin Andrey D., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia; Director, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Karlov Petr A., MD, PhD, Head of the Division of Oncourology, Saint-Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (Saint-Petersburg, Russian Federation)

Kogan Mikhail I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology-Andrology, Rostov State Medical University; Director, Science & Research Institute of Urology at Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russian Federation)

Mager Vladimir O., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia)

Matveev Vsevolod B., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Moiseenko Vladimir M., MD, PhD, Professor and Director, Saint-Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) (Saint-Petersburg, Russian Federation)

Perlin Dmitriy V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University; Head Medical Officer, Volgograd Regional Urology Center (Volgograd, Russian Federation)

Petrov Sergey B., MD, PhD, Professor and Principal Researcher, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Head of Urology Clinic, All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine (Saint-Petersburg, Russian Federation)

Ponukalin Andrey N., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russian Federation)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Figurin Konstantin M., MD, PhD, Professor and Leading researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Khrizman Yuriy N., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Republican Clinical Oncology Dispensary (Ufa, Russian Federation)

Shaplygin Leonid V., MD, PhD, Professor, Oncourologist (Novosibirsk, Russian Federation)

FOREIGN MEMBERS

Pereverzev Andrey S., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkov, Ukraine)

Sukonko Oleg G., MD, PhD, Professor and Director of Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology n.a. N.N. Alexandrov (Republic of Belarus)

EDITORIAL COORDINATOR

Kamolov Bakhodur Sh., MD, PhD, Professor and Senior Researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL COUNCIL

Brausi Mauricio, Prof., and Chairman of Urology, Modena, Italy; Chairman European Society of Urological Oncology, Chairman Bladder Cancer Group of Italian Society of Urology (Italy)

Bratslavsky Gennady, MD, Professor and Chairman Department of Urology, SUNY Upstate Medical University (USA)

Greenberg Richard, Prof., MD, Chief, Urologic Oncology at Fox Chase Cancer Center Greater Philadelphia Area (USA)

Karpukhin Alexander V., PhD (Biol), Professor and Head of Laboratory for the Molecular Genetics of Complex Inherited Diseases, Research Center for Medical Genetics (Moscow, Russian Federation)

Komyakov Boris K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint-Petersburg, Russian Federation)

Kutikov Alexander, MD, Assistant Prof. of Urologic Oncology, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center (Philadelphia, USA)

Martov Alexey G., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Training, Federal Biomedical Agency; Professor at the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Head of the Division of Urology, City Clinical Hospital Fifty-Seven (Moscow, Russian Federation)

Nosov Dmitri A., MD, PhD, Leading Researcher of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Perlin Dmitriy V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University; Head Medical Officer, Volgograd Regional Uro-nephrology Center (Volgograd, Russian Federation)

Savelov Nikita A., MD, Pathologist, Department of Pathology, Moscow City Oncological Hospital Sixty-Two (Moscow, Russian Federation)

Sitdykova Marina E., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation)

Stilidi Ivan S., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Radiotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russian Federation)

Fridman Eddie, MD, Head of Uro-Pathology Service, Department of Pathology, The Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer (Ramat-Gan, Israel)

Heidenreich Axel, Prof., MD, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie, European Board of Urology Certified Training Centre (Aachen, Germany)

Junker Kerstin, Prof., MD, dr. med. Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie Universitätsklinikum des Saarlandes Kirrbergerstrasse (Germany)

ЛЕКЦИЯ

Е.Н. Князев, К.А. Фомичева, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев, М.Ю. Шкурников

Актуальные вопросы молекулярной диагностики рака предстательной железы	14
--	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

О.Р. Назарова, Д.В. Перлин, М.И. Волкова, Л.Л. Гурарий, В.Б. Матвеев

Повторные резекции почек спустя 5 лет после экстракорпоральных резекций.	23
---	----

Emiliano Calvo, Viktor Grünwald, Joaquim Bellmunt

Противоречивые вопросы лечения рака почки: выбор дальнейшей стратегии в случае прогрессирования на фоне VEGF-таргетной терапии	27
--	----

Рак мочевого пузыря

М.Г. Леонов, Т.В. Шелякина, А.А. Тхагапсо, Я.Х.-Б. Ершова, С.А. Беляева

Совершенствование цитологической диагностики рака мочевого пузыря	37
---	----

А.В. Лыков, А.А. Кельн, А.В. Купчин

Ор톫отопическая илеоцистопластика: ретроспективный сравнительный анализ двух методик	42
---	----

Рак предстательной железы

О.А. Богомолов, М.И. Школьник, Г.М. Жаринов

Предоперационная кинетика простатспецифического антигена как фактор прогноза безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии	47
--	----

А.К. Носов, С.Б. Петров, С.А. Рева, Э.М. Мамижеев, Р.В. Новиков, Е.И. Велиев, В.М. Моисеенко

Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселом перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года)	52
--	----

И.П. Костюк, Л.А. Васильев, С.С. Крестьянинов, Д.Н. Красиков

Уретросберегающая простатэктомия: показания, хирургическая техника, функциональные и онкологические результаты	62
--	----

К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, А.Д. Каприн

Антагонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона у больных раком предстательной железы. Стандартный подход и результаты инновационных исследований.	70
---	----

Опухоли надпочечника

Б.Г. Гулиев, Д.В. Семенов

Лапароскопическая трансперитонеальная адреналэктомия: наш опыт	75
--	----

LECTURE

E.N. Knyazev, K.A. Fomicheva, K.M. Nyushko, A.D. Kaprin, B.Ya. Alekseev, M.Yu. Shkurnikov

Molecular diagnosis of prostate cancer: Topical issues	14
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

O.R. Nazarova, D.V. Perlin, M.I. Volkova, L.L. Gurariy, V.B. Matveev

Kidney re-resections 5 years after extracorporeal resections	23
--	----

Emiliano Calvo, Viktor Grünwald, Joaquim Bellmunt

Противоречивые вопросы лечения рака почки: выбор дальнейшей стратегии в случае прогрессирования на фоне VEGF-таргетной терапии	27
--	----

Urinary bladder cancer

M.G. Leonov, T.V. Shelyakina, A.A. Tkhangapso, Ya.Kh.-B. Ershova, S.A. Belyaeva

Improvement of the cytological diagnosis of bladder cancer.	37
--	----

A.V. Lykov, A.A. Keln, A.V. Kupchin

A retrospective comparative analysis of two methods of orthotopic bladder substitute	42
--	----

Prostate cancer

O.A. Bogomolov, M.I. Shkolnik, G.M. Zharinov

The preoperative kinetics of prostate-specific antigen as a predict of relapse-free survival after radical prostatectomy.	47
--	----

A.K. Nosov, S.B. Petrov, S.A. Reva, E.M. Mamizhev, R.V. Novikov, E.I. Veliev, V.M. Moiseenko

Results of a unicenter randomized study of the safety and efficiency of docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer: An 11.4-year follow-up.	52
--	----

I.P. Kostyuk, L.A. Vasilev, S.S. Krestyaninov, D.N. Krasikov

Urethra-sparing prostatectomy: indications, surgical technique, functional and oncologic results	62
--	----

K.M. Nyushko, B.Ya. Alekseev, A.S. Kalpinsky, A.D. Kaprin

Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in patients with prostate cancer. A standard approach and the results of innovative studies.	70
---	----

Adrenal tumors

B.G. Guliev, D.V. Semenov

Laparoscopic transperitoneal adrenalectomy: our experience	75
--	----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Ф.Ш. Енгальцев, Р.Р. Магдеев, С.В. Лямкин,
С.Н. Береснев, М.В. Бурнаев, П.К. Янов*

Хирургическое лечение рака полового члена *in situ* с пластикой кожным лоскутом: клинический случай80

Д.А. Роцин, Д.В. Перепечин, А.А. Качмазов

Органосохраняющее лечение опухолевого поражения верхних мочевых путей
единственной функционирующей почки в условиях анатомической аномалии83

ОБЗОР

А.В. Сидоренков, А.В. Говоров, А.В. Садченко, Д.Ю. Пушкарь

Диагностическая значимость [-2]proPSA и PHI (обзор литературы)87

ЮБИЛЕЙ96

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ (ОБНОВЛЕННАЯ).....97

CLINICAL NOTES

*F.Sh. Engalychev, R.R. Magdeev, S.V. Lyamkin,
S.N. Beresnev, M.V. Burnaev, P.K. Yanov*

Surgical treatment for penile carcinoma in situ with skin flap plasty: A clinical case80

D.A. Roshchin, D.V. Perepechin, A.A. Kachmazov

**Organ-sparing treatment for upper urinary tract tumors in the single functioning kidney
in the presence of anatomic anomaly83**

REVIEW

A.V. Sidorenkov, A.V. Govorov, A.V. Sadchenko, D.Yu. Pushkar

Diagnostic value of [-2]proPSA and PHI index (review of literature)87

JUBILEE 96

INFORMATION FOR AUTHORS (UPDATED)97

Актуальные вопросы молекулярной диагностики рака предстательной железы

Е.Н. Князев, К.А. Фомичева, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев, М.Ю. Шкурников
ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России;
125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м по частоте и 5-м по смертности злокачественным новообразованием у мужчин в мире. Несмотря на то, что рак предстательной железы выявляют в течение жизни у 15–20 % мужчин, риск наступления смерти от РПЖ составляет только около 3 %. Это означает, что не все случаи РПЖ должны иметь одинаковую тактику ведения.

Представленный обзор посвящен анализу современных исследований в области поиска молекулярно-биологических маркеров для прогнозирования течения и выбора тактики лечения РПЖ, в том числе и при развитии резистентности к андрогендепривационной терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, молекулярно-генетические маркеры, рецепторы, мембранные белки, белок теплового шока, транскриптом, слияние генов, матричные рибонуклеиновые кислоты, антиген предстательной железы 3, полимеразная цепная реакция, экспрессия, гиперактивация

Molecular diagnosis of prostate cancer: Topical issues

E.N. Knyazev, K.A. Fomicheva, K.M. Nyushko, A.D. Kaprin, B.Ya. Alekseev, M.Yu. Shkurnikov

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia; 3, Second Botkinsky Pr., Moscow 125284

Prostate cancer (PC) is the second most common cancer and the fifth highest malignancy mortality rate in men worldwide. Although PC is detectable in 15–20% of men during life, its death risk is only about 3%. This means that not all PC cases require the same management tactics.

The given review analyzes the current investigations searching for molecular biological markers to predict the course of PC and to choose its treatment policy, including that in the development of resistance to androgen-deprivation therapy.

Key words: prostate cancer, molecular genetic markers, receptors, membrane proteins, heat shock protein, transcriptome, gene fusion, matrix ribonucleic acids, prostate cancer antigen 3, polymerase chain reaction, expression, hyperactivation

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м по частоте и 5-м по смертности злокачественным новообразованием у мужчин в мире. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на первое место в структуре онкологической патологии. В России заболеваемость РПЖ продолжает неуклонно возрастать. Так, в 2012 г. зарегистрировано 27 046 новых случаев РПЖ, показатель заболеваемости составил 40,2 на 100 тыс. мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83 %, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя [1]. Как правило, РПЖ развивается медленно, а случаи агрессивного развития РПЖ могут быть объяснены биологическими особенностями опухоли, связанными с устойчивостью к лучевой терапии или прогрессированием заболевания после проведенного радикального хирургического или лучевого лечения. Остается

не вполне ясным, какими конкретно молекулярно-генетическими свойствами можно объяснить данные особенности.

Нет четких рекомендаций касательно возраста начала прохождения скрининговых обследований для выявления РПЖ. Текущая скрининговая диагностика РПЖ включает метод пальцевого ректального исследования (ПРИ) с чувствительностью около 37 % и определение уровня простатспецифического антигена (ПСА), который повышен как при РПЖ, так и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), что усложняет дифференциальную диагностику, особенно при значениях ПСА в «серой зоне» 4–10 нг/мл [2]. На основании результатов скрининга и стратификации риска при подозрении на РПЖ пациентам может быть рекомендовано проведение диагностической биопсии предстательной железы (ПЖ) под контролем ультразвука, однако данная методика имеет ограничения, связанные с техникой получения образцов, что в результате не позволяет обнаружить

около 20 % случаев РПЖ при первой процедуре. Кроме того, определенные области ПЖ, такие как ее передняя часть, в которой развивается более 25 % опухолей, остаются сложнодоступными для трансректальной биопсии [3]. Часто наблюдается неправильная оценка суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) из-за недостаточно надежной информации об объеме, распространении и агрессивности опухоли. Первичная и повторная биопсия ПЖ — инвазивная процедура, сопряженная с риском гематоспермии, гематурии, ректального кровотечения, простатита, инфицирования и некоторых других осложнений, что остро ставит вопрос ранней диагностики РПЖ для принятия решения о целесообразности проведения биопсии.

Существует значительная разница между заболеваемостью РПЖ и смертностью от него. РПЖ выявляют в течение жизни у 15–20 % мужчин, однако риск наступления смерти от РПЖ составляет только около 3 %. Это означает, что не все случаи РПЖ должны иметь одинаковую тактику ведения. Исследование PIVOT, в ходе которого сравнивали выжидательную тактику с радикальной простатэктомией (РПЭ) при РПЖ с ПСА < 10 нг/мл, не показало различия в выживаемости в течение 10 лет [4]. РПЖ-зависимая смертность среди нелеченых мужчин, у которых РПЖ не был обнаружен при скрининге и текущий статус опухоли характеризовался индексом Глисона ≤ 6, составила менее 10 % в течение следующих 20 лет наблюдения. РПЭ может сопровождаться недержанием мочи, половой дисфункцией, тромбозами, стриктурой уретры, приступами подагры и другими осложнениями, ухудшающими качество жизни, что ставит вопрос оценки соотношения риска и пользы при РПЭ у разных групп больных. Исследователи сходятся во мнении, согласно которому РПЭ не может быть оправдана у мужчин с РПЖ низкого риска, с индексом Глисона ≤ 6, клинической стадией РПЖ cT1 или в возрасте > 70 лет [5].

Цель обзора — анализ современных исследований в области поиска молекулярно-биологических маркеров для прогнозирования течения и выбора тактики лечения РПЖ, в том числе и при развитии резистентности к андрогендепривационной терапии.

Маркеры РПЖ в ткани

Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА, PSMA — prostate-specific membrane antigen) — интегральный мембранный гликопротеин, первично обнаруженный в 1987 г. как высокоэкспрессированный белок эпителиальных клеток у пациентов с РПЖ. Хотя ПСМА в норме экспрессируется в клетках тонкой кишки, проксимальных канальцев почки и слюнных желез, однако уровень экспрессии в клетках РПЖ в сотни и тысячи раз больше, чем в нормальных тканях. При дифференциальной диагностике аденокарциномы ПЖ и других злокачественных но-

вообразований определение ПСМА методом иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания показало специфичность 65,9 % и чувствительность 94,5 % [6]. Уровень ПСМА при ИГХ-анализе прямо пропорционально коррелировал с индексом Глисона и был достоверно выше в низкодифференцированных формах РПЖ в сравнении со средне- и высокодифференцированными формами, чего не наблюдалось для ПСА.

Антиген стволовых клеток предстательной железы (АСКП, PSCA — prostate stem cells antigen) — заякоренный в мембране гликопротеин, специфичный для стволовых клеток ПЖ, редких, но играющих ключевую роль в гомеостазе и метастазировании РПЖ [7]. АСКП гиперэкспрессирован как в первичном, так и в метастатическом РПЖ. Уровень экспрессии АСКП значительно повышен при интраэпителиальной неоплазии ПЖ высокой степени и РПЖ и коррелирует со стадией болезни и индексом Глисона. Высокая экспрессия АСКП характерна для 94 % первичных опухолей РПЖ и для 100 % метастазов в кости, при этом повышенный уровень АСКП коррелирует с развитием андрогеннезависимой формы заболевания [8].

Система урокиназного активатора плазминогена (УАП, uPA — urokinase-type plasminogen activator) и его рецептора (РУАП, uPAR) вовлечена в процессы дифференцировки, пролиферации, адгезии, миграции и метастазирования. Так, направленное подавление активности гена УАП с помощью РНК-интерференции в клетках РПЖ линий PC-3 и DU145 приводило к апоптозу и значительному ингибированию метастатической активности клеток РПЖ как *in vitro*, так и в мышинной модели *in vivo*. Хотя УАП и РУАП экспрессируются и в нормальных тканях, но в злокачественных опухолях, включая РПЖ, уровень их экспрессии значительно выше. ИГХ-метод показал, что до 64 % первичных опухолей и до 90 % метастазов РПЖ гиперэкспрессируют УАП и РУАП, что ассоциируется с индексом Глисона ≥ 7 [9]. Гиперэкспрессия мРНК УАП и РУАП также обнаружена более чем в 80 % случаев РПЖ с индексом Глисона 7. Было отмечено, что УАП является важным предиктором рецидива РПЖ после РПЭ [10].

В РПЖ было обнаружено генетическое нарушение, вовлекающее регулируемый андрогенами ген *TMPRSS2* и гены транскрипционных факторов *ETS*, *ERG* и *ETV1*. Слияние генов *TMPRSS2* и *ERG* наблюдается примерно в 50–70 % случаев РПЖ и не обнаруживается в нормальной ткани ПЖ и при ДГПЖ, специфичность определения продукта этого новообразованного гена в ткани ИГХ-методом составляет 85 %, а чувствительность — 100 % [11].

Еще одним маркером прогноза РПЖ может быть рецептор эпидермального фактора роста HER-2/neu, или ErbB2. HER-2/neu способен активировать сигнальный путь андрогенового рецептора даже в отсут-

ствии андрогенов [12]. Это может обеспечивать возможность повышения жизнеспособности клеток РПЖ. Было обнаружено, что 25 % нелеченых первичных опухолей РПЖ, 59 % локализованных и 78 % метастатических опухолей после гормонального лечения гиперэкспрессируют HER-2/neu без амплификации гена, кроме того, HER-2/neu является перспективным предиктором развития резистентности к андрогендепривационной терапии [13].

Рецептор рилизинг-пептида гастрин участвует в росте и регуляции дифференцировки различных человеческих опухолей, включая РПЖ. Гиперэкспрессия данного рецептора обнаружена в РПЖ, а в здоровой ткани и при ДГПЖ уровень рецептора находится в норме. Гиперэкспрессия рецептора рилизинг-пептида гастрин обнаружена в 77–100 % случаев РПЖ [14]. Абляция андрогенов приводит к снижению уровня рецептора. В гормонорезистентных формах РПЖ плотность рецептора понижена [15].

Рецептор гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГР) обеспечивает действие ГнРГ после его высвобождения в гипоталамусе. ГнРГР присутствуют помимо гипофиза также в ПЖ. Уровень экспрессии ГнРГР значительно повышен в опухолях, включая РПЖ. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) было обнаружено, что 86 % случаев РПЖ связаны с гиперэкспрессией ГнРГР в ткани [16], а ИГХ-метод показал, что из 95,7 % случаев РПЖ с экспрессией ГнРГР почти 70 % случаев связаны с умеренной или сильной экспрессией данного рецептора [17]. При гормонально-устойчивом РПЖ 100 % случаев были ГнРГР-положительны [18].

Молекула CD147, известная также как базигин и индуктор матриксных металлопротеиназ, принадлежит суперсемейству иммуноглобулина [19]. В опухолевых клетках данный маркер играет роль в развитии метастазов и ангиогенезе. Регулируя экспрессию матриксных металлопротеиназ, CD147 приводит к повышению инвазивности и метастатической активности эпителиальных клеток. При РПЖ CD147 напрямую связан со стадией и индексом Глисона, степенью инвазии раковых клеток, метастазированием, развитием лекарственной устойчивости и неблагоприятным прогнозом, его экспрессия повышена в 47–80 % случаев, при этом CD147 признан независимым маркером биохимического рецидива (БХР), развития метастазов и пониженной общей выживаемости [20].

В клетках РПЖ возможно повышение экспрессии гена муцина 1, наблюдаемое примерно в 60 % случаев первичных опухолей и 90 % случаев метастазирования в лимфатические узлы. И если в нормальных клетках муцин 1 секретируется только на апикальной поверхности клеток, то при РПЖ он начинает выделяться

вокруг всей поверхности клеток. Уровень экспрессии в ткани при этом коррелирует со стадией и степенью развития РПЖ, индексом Глисона, развитием метастазов и неблагоприятным прогнозом в плане выживаемости без прогрессирования [21].

Белки теплового шока (HSP – heat shock protein) отвечают за устойчивость к неблагоприятным внешним воздействиям и повышают выживаемость многих раковых клеток, включая РПЖ, что ухудшает прогноз течения заболевания. В клетках РПЖ было обнаружено повышение экспрессии HSP70, HSP78 и HSP27. Уровень HSP27 увеличивается при андрогендепривационной терапии и в резистентном к лечению РПЖ [22]. В одном исследовании HSP78 был повышен в 73 % локализованных случаев и в 100 % кастрационно-резистентного РПЖ, при этом коррелировал с возрастающим риском рецидива и худшей общей выживаемостью [23].

Исследование роли экспрессии тех или иных генов значительно упростилось с появлением возможности полногеномного анализа транскриптома с помощью микрочиповых технологий, а затем и NGS-секвенирования [24–26]. Одним из многообещающих методов прогнозирования течения РПЖ является определение экспрессии набора генов, связанных с течением клеточного цикла (ССР – cell cycle progression). Методика определения ССР (торговое название Prolaris) апробирована и соотнесена с клиническими данными пациентов с ранней РПЭ, в группе консервативного лечения РПЖ у пациентов с трансуретральной резекцией (ТУР) ПЖ и в группе игольчатой биопсии [27]. Оценка ССР является сильным независимым предиктором смертельного исхода и маркером БХР и развития метастазов при РПЖ. При сравнении ССР с CAPRA-S было выявлено, что метод ССР позволяет произвести дополнительную стратификацию для группы низкого риска по CAPRA-S, а совместное использование обеих систем прогнозирования дает улучшенную, статистически значимую модель оценки прогноза РПЖ, превосходящую возможности каждого метода по отдельности [28]. Стратификация на группы риска важна, так как группы низкого риска могут получать больше вреда от побочного действия лечения, чем пользы в плане предотвращения развития рецидива РПЖ, кроме того, такое необоснованное лечение вызывает дополнительные расходы в сфере здравоохранения без улучшения показателей заболеваемости и смертности.

Существует альтернативная панель из 24 генов, экспрессия которых коррелирует с БХР РПЖ. В панель входят гены, связанные с регуляцией клеточного цикла, перестройкой цитоскелета, внеклеточным матриксом, ангиогенезом, гипоксией, апоптозом, сигнальным путем PI3K, метаболизмом стероидов, про-

цессами модификации хроматина, транскрипции и трансляции [29].

Разработана система оценки риска метастазирования и БХР Decipher, основанная на анализе генома. «Работоспособность» и предсказательная ценность теста подтверждена после РПЭ [30] и лучевой терапии [31]. В одном из исследований рекомендации по адъювантной терапии с учетом оценки риска Decipher были изменены в 30,8 % случаев, например, 42,5 % пациентов вместо адъювантной терапии было рекомендовано наблюдение [32]. В другом исследовании рекомендовали отказ от активного лечения в пользу наблюдения в 27 % случаев, а среди РПЖ с низким риском по Decipher (риск метастазирования около 3 %) наблюдение было показано в 79 % случаев [33].

Идет разработка теста PRO-Score, в который входят 5 генов, связанных с прогнозом течения РПЖ. Гены *FGFR1*, *PMP22* и *CDKN1A* в совокупности являются предикторами опухолей с индексом Глисона 6, которые с большой вероятностью будут активно прогрессировать [34]. Гены *FOXMI* и *CENPF* совместно являются сильнейшими предикторами низкой выживаемости и быстрого развития метастатической болезни, их подавление в клетках линий РПЖ и *in vivo* у мышей полностью препятствовало росту опухолевых клеток [35].

Было обнаружено, что путем анализа степени метилирования генов *GSTP1*, *APC*, *RASSF1*, *PTGS2* и *MDR1* в образце первичной биопсии можно отличить первичный РПЖ от доброкачественной ткани с чувствительностью 97,3–100 % и специфичностью 92–100 % [36]. Последние исследования показали, что использование коммерческого набора ConfirmMDx для анализа метилирования *GSTP1*, *APC* и *RASSF1* позволяет в 10 раз снизить количество ненужных повторных биопсий [37]. Отрицательная прогностическая ценность этого теста при решении вопроса о повторной биопсии составила 88 % (95 % доверительный интервал 85–91), а при использовании в многофакторных моделях, скорректированных по возрасту, расе, ПСА, результатам ПРИ и гистопатологическим характеристикам образца первичной биопсии, данный тест оказался наиболее значимым независимым предиктором исхода биопсии [38].

Маркеры РПЖ в крови

Некоторые из упомянутых ранее тканевых маркеров могут быть обнаружены также и в крови. Повышенный уровень растворимой формы РУАП в крови значимо связан с низкой общей выживаемостью и повышенным риском смерти. Уровень мРНК ПСМА в периферической крови по результатам ОТ-ПЦР показал корреляцию со стадией РПЖ, а специфичность и чувствительность данного метода составили соответственно 47,4 и 58,6 % [39]. Присутствие мРНК АСКП в периферической крови больных с РПЖ высокого

риска после РПЭ является независимым отрицательным маркером риска БХР РПЖ [40].

Человеческий калликреин 2 (hK2 — human kallikrein 2) тесно связан с ПСА и позволяет предсказывать вероятность наличия РПЖ у пациентов с повышенным уровнем ПСА. Были опубликованы промежуточные результаты исследования эффективности теста 4Kscore, который содержит определение hK2, общего, свободного и интактного ПСА; результаты измерения, данные о возрасте, ПРИ и статуса предыдущей биопсии включаются в специальный алгоритм. При предложенном пороговом уровне тест оказался способным уменьшить количество ненужных биопсий на 41 % с отрицательной прогностической ценностью 97 % [41].

Важным аспектом исследования молекулярно-генетических маркеров РПЖ является изучение циркулирующих раковых клеток (ЦРК). Так, было показано, что экспрессия в ЦРК сплайс-варианта андрогенового рецептора AR-V7 приводила к отсутствию ответа метастатического кастрационно-резистентного РПЖ на терапию энзалутамидом и абиратероном. У AR-V7-положительных пациентов в сравнении с AR-V7-отрицательными был хуже ПСА-ответ (0 % против 68,0 %, $p = 0,004$, при терапии абиратероном; 0 % против 52,6 %, $p = 0,004$, при терапии энзалутамидом соответственно) [42].

Также в крови возможно определение мембранных микрочастиц РПЖ. Исследование, в котором микрочастицы улавливались с помощью моноклональных антител к ПСМА и грелину и подсчитывались на проточном цитофлуориметре, выявило, что при статистически рассчитанном пороговом значении микрочастиц на миллилитр крови возможно достичь предсказательной точности 89 %, при этом количество ложноположительных результатов составило 20 % [43].

Было обнаружено, что в качестве биомаркеров РПЖ могут выступать циркулирующие молекулы микроРНК. Данные молекулы выступают в роли посттрансляционных регуляторов, изменяя в конечном итоге экспрессию определенных генов [44]. Существует множество подтверждений того, что микроРНК могут быть гипер- или гипоекспрессированы в различных злокачественных опухолях [45]. Данные молекулы могут быть выделены из любых биологических жидкостей и определены даже при наличии в очень малых количествах, что делает их перспективными биомаркерами.

При РПЖ микроРНК могут выступать в роли биомаркеров в диагностике и прогнозе течения РПЖ. Первично было обнаружено, что miR-141 может определять наличие распространенного, метастатического РПЖ при сравнении со «здоровым контролем» с чувствительностью 60 % и специфичностью 100 % [46].

Основные маркеры и их клиническое применение

Область применения	Маркер	Образец	Примечание
Прогноз результата первичной/повторной биопсии	PCA3	Моча	Включение PCA3 в многофакторную модель повышает предсказательную точность на 4,5–7,1% (до 80,7%) и помогает избежать до 55% ненужных биопсий
	%сПСА	Кровь	При пороге 10% предсказательная точность 72%, при пороге 7% — 97%
	Аннексин А3 (ANXA3)	Моча	При уровне ПСА 4–10 нг/мл предсказательная точность 75,5%, а в комбинации с %сПСА в крови — 83,2%
	[— 2] проПСА	Кровь	Нерасщепляемое производное предшественника ПСА, принятое FDA для решения о проведении биопсии при уровне ПСА 4–10 нг/мл и отрицательных результатах ПРИ
	Индекс здоровья ПЖ (PHI)	Кровь	$PHI = [- 2] \text{ проПСА} / \text{сПСА} \times \sqrt{\text{ПСА}}$ Включение PHI в многофакторную модель повышает предсказательную точность на 5% (до 84%)
	Слияние генов <i>TMPRSS2-ERG</i>	Ткань	ИГХ-экспрессия в 50–70% случаев РПЖ, но отсутствует при ДГПЖ и в здоровой ткани, чувствительность 85%, специфичность 100%, а совместно с FISH 95,7 и 96,5% соответственно
	Продукт слияния генов <i>TMPRSS2-ERG + PCA3</i>	Моча	Совместное определение продукта слияния данных генов и мРНК PCA3 в моче имеет специфичность 94% и чувствительность 73% в отношении РПЖ
	Тест 4Kscore	Кровь	Определение общего, свободного и интактного ПСА и человеческого калликреина 2 в совокупности с клиническими параметрами имеет отрицательную прогностическую ценность до 97%, снижает количество ненужных биопсий на 41%
	Тест ConfirmMDx	Ткань	Анализ метилирования генов <i>GSTP1</i> , <i>APC</i> и <i>RASSF1</i> имеет отрицательную прогностическую ценность 88% и позволяет снизить количество ненужных повторных биопсий в 10 раз
	РАРП	Кровь	Определение методом иммуноферментного анализа (ИФА) в крови имеет чувствительность 92% и специфичность 94% в диагностике РПЖ
	miR-107 и miR-574-3p	Моча	Наличие данных микроРНК в моче является предиктором РПЖ
Оценка стадии/индекса Глисона	ПСМА	Ткань	Экспрессия по данным ИГХ-анализа в низкодифференцированных клетках достоверно выше, чем в средне- и высокодифференцированных
	ПСМА	Кровь	Корреляция уровня мРНК ПСМА в крови со стадией РПЖ
	ПСМА + ПСА	Ткань	Повышенная экспрессия обоих маркеров в 28% РПЖ высокой стадии против 17% при низкой стадии
	АСКП	Ткань	Интенсивность ИГХ-окрашивания увеличивается от ДГПЖ к РПЖ ($p < 0,05$) и при увеличении индекса Глисона ($p = 0,036$)
	РУАП, УАП	Ткань	ИГХ-экспрессия связана с повышением индекса Глисона ($p < 0,01$) и патологической стадии ($p < 0,05$)
	Рецептор релизинг-пептида гастрина	Ткань	Плотность рецептора достоверно повышается от здоровой ткани к простатической интраэпителиальной неоплазии высокой стадии и РПЖ ($p \leq 0,005$)
	CD147	Ткань	Экспрессия CD147 связана со стадией по TNM ($p < 0,001$), глубиной инвазии ($p = 0,008$), индексом Глисона ($p = 0,001$) и гистологической стадией ($p = 0,001$)

При сравнении локализованного РПЖ с метастатической формой обнаружилось увеличение микроРНК miR-21, miR-141 и miR-121 при развитии метастазов [47]. Еще в одном исследовании обнаружены в резуль-

тате микрочипового анализа 15 микроРНК, повышенные при РПЖ, но данные молекулы не позволяли достоверно отличить РПЖ от других типов рака [48]. Было показано, что в крови мужчин при РПЖ изме-

Область применения	Маркер	Образец	Примечание
Вероятность прогрессии/рецидива, наличие метастазов	ПСМА	Ткань	Вероятность БХР при высокой интенсивности ИГХ-окрашивания значительно больше, чем при низкой ($p = 0,0483$)
	РУАП, УАП	Кровь	Вероятность развития метастазов после РПЭ выше при высоком уровне данных белков по данным ИФА ($p \leq 0,044$)
	EGFR	Ткань	EGFR-положительный РПЖ по данным ИГХ-анализа рецидивировует достоверно чаще, чем отрицательный (67,6% против 8,3%, $p < 0,00004$)
	CD147	Ткань	Экспрессия коррелирует с пониженной выживаемостью без БХР ($p < 0,0001$), выживаемостью без метастазов ($p < 0,0001$) и общей выживаемостью ($p < 0,0002$)
	Муцин 1	Ткань	Экспрессия по ИГХ коррелирует с наличием отдаленных ($p < 0,05$), пониженной выживаемостью без прогрессирования ($p < 0,01$) и опухолеспецифичной выживаемостью ($p < 0,01$)
	<i>BRCA1/2</i>	Кровь	Наличие врожденных мутаций <i>BRCA1/2</i> связано со стадией Т3/Т4 ($p = 0,003$), вовлечением лимфоузлов ($p = 0,00005$) и наличием метастазов во время постановки диагноза РПЖ ($p = 0,005$)
	PTEN	Ткань	Потеря гена <i>PTEN</i> по FISH связана с худшей выживаемостью, чем при его сохранности (13,7% против 85,5% за 11 лет, $p < 0,001$)
	ССР-тест (Prolaris)	Ткань	Экспрессия панели из 31/46 генов ассоциирована со скорым БХР ($p < 10-6$) и метастазированием ($p < 10-7$)
	РАРП	Кровь	Высокий уровень РАРП в сыворотке по данным ИФА коррелирует с наличием метастазов в лимфатических узлах и костях и наличием прогрессии заболевания после РПЭ ($p < 0,001$)
	АСКП	Кровь	Присутствие мРНК в крови — независимый отрицательный маркер риска БХР
	HER-2/neu	Кровь	Наличие внеклеточного домена рецептора в крови связано со степенью прогрессии, рецидивами и метастазированием РПЖ
	miR-141	Кровь	Наличие данной микроРНК определяет наличие распространенного РПЖ с отдаленными метастазами с чувствительностью 60% и специфичностью 100%
Развитие андрогеннезависимости	АСКП	Ткань	Уровень ИГХ-экспрессии коррелирует с прогрессией в андрогеннезависимую форму ($p = 0,021$)
	HER-2/neu	Ткань	Уровень мРНК и белка по данным ИГХ-анализа увеличивается в андрогеннезависимых опухолях ($p < 0,001$)
	Рецептор рилизинг-пептида гастрин	Ткань	Уменьшение плотности при развитии андрогеннезависимой формы РПЖ
	HSP27	Ткань	Повышение экспрессии при развитии кастрационно-резистентного РПЖ (более чем в 4 раза, $p < 0,01$)
	HSP78	Ткань	Прямая корреляция уровня экспрессии с кастрационно-резистентным состоянием ($p = 0,005$)
	РАРП	Кровь	Уровень РАРП в крови по данным ИФА является предиктором БХР и развития андрогеннезависимости
	AR-V7	Кровь	Наличие в ЦРК экспрессии сплайс-варианта андрогенового рецептора AR-V7 позволяет предсказывать отсутствие ответа на терапию абиратероном и энзалутамидом
	miR-21	Кровь	Повышение уровня данной микроРНК при развитии кастрационно-резистентного РПЖ

нена концентрация 12 определенных микроРНК, 11 из которых значительно повышены при наличии метастазов в сравнении с локализованной формой РПЖ,

особенно микроРНК miR-141 и miR-375 [49]. Другое исследование выявило панель из 5 микроРНК, с высокой точностью отличающих РПЖ от ДГПЖ [50].

Набор из 4 микроРНК (miR-26a, miR-32, miR-195, miR-let7i) позволял отличать РПЖ от ДГПЖ с чувствительностью 78,4 % и специфичностью 66,7 %, при этом уровень miR-16, miR-195 и miR-26a был связан с повышенной частотой положительного хирургического края, а уровень miR-195 и miR-let7i — с индексом Глисона [51].

При сравнении распространенной формы РПЖ с локализованной изначально было обнаружено 3 микроРНК, связанных с более высокой стадией и индексом Глисона [52], затем к ним добавились еще 15 микроРНК [47, 49]. При сравнении со шкалой CAPRA при увеличении количества баллов по последней обнаружилось уменьшение miR-24 и повышение miR-106a, miR-451, miR-20a, miR-21 и miR-93 [53]. МикроРНК также выступают в роли вероятных предикторов ответа на терапию при РПЖ. Например, разница в уровнях miR-21 у пациентов с РПЖ отличала восприимчивость опухоли к доцетакселу и была выше при кастрационно-резистентном РПЖ [54]. Концентрация miR-141 предсказывала прогрессию РПЖ с чувствительностью 78,9 %, как и уровень ПСА, а специфичность для miR-141 и ПСА составила соответственно 68,8 и 87,4 % [55].

Маркеры РПЖ в моче

В ткани РПЖ была обнаружена не кодирующая мРНК PCA3 (антиген ПЖ 3), которая была гиперэкспрессирована в 66 раз по сравнению со здоровой тканью ПЖ согласно данным ПЦР с детекцией продуктов амплификации в реальном времени (ПЦР-РВ) [56]. В 2006 г. появился коммерческий набор Progenesa для определения PCA3 в моче. В 2012 г. FDA (Food and Drug Administration — Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств, США) приняло данный

тест в качестве одного из параметров для решения о проведении повторной биопсии ПЖ у мужчин старше 50 лет. Вариабельность и воспроизводимость методики были положительно оценены в мультицентровом исследовании. В отличие от основанных на ПСА параметров, концентрация PCA3 не зависит от объема ПЖ, возраста пациента, наличия простатита или лечения ингибиторами 5-альфа-редуктазы, эффективность данного маркера была выше, чем % сПСА [57]. Однако была показана низкая чувствительность метода при пороговом значении 100, ведущая к проведению биопсий, половина из которых не выявляет никаких гистологических изменений [58].

Неинвазивное определение продукта слияния генов *TMPRSS2* и *ERG* или *ETV1* возможно в моче методом ПЦР-РВ, специфичность при этом составляет 94 % для РПЖ, чувствительность же составляет 37 %, однако при комбинации с определением PCA3 чувствительность повышается до 73 %. При этом продукт *TMPRSS2-ERG* обладает также прогностической ценностью и позволяет предсказывать индекс Глисона и клиническую стадию РПЖ, чего не хватает оценке PCA3 [59]. *TMPRSS2-ERG* коррелирует с индексом Глисона и объемом опухоли, а в совокупности с PCA3 предсказательная способность наличия РПЖ при биопсии повышается. Было показано, что большинство ложноотрицательных результатов по PCA3 корректируются определением *TMPRSS2-ERG* [60].

Также в моче возможно определение микроРНК. Одно из исследований показало, что при РПЖ в моче значительно повышается уровень микроРНК miR-107 и miR-574-3p [49].

В таблице перечислены основные маркеры, классифицированные по способу их клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
2. Woolf S.H. The accuracy and effectiveness of routine population screening with mammography, prostate-specific antigen, and prenatal ultrasound: a review of published scientific evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(3):275–304.
3. Lawrentschuk N., Haider M.A., Daljeet N. et al. "Prostatic evasive anterior tumours": the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int* 2010;105(9):1231–6.
4. Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203–13.
5. Vickers A., Bennette C., Steineck G. et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012;62(2):204–9.
6. Mhawech-Fauceglia P., Zhang S., Terracciano L. et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology* 2007;50(4):472–83.
7. Tang D.G., Patrawala L., Calhoun T. et al. Prostate cancer stem/progenitor cells: identification, characterization, and implications. *Mol Carcinog* 2007;46(1):1–14.
8. Gu Z., Thomas G., Yamashiro J. et al. Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer. *Oncogene* 2000;19(10):1288–96.
9. Cozzi P.J., Wang J., Delprado W. et al. Evaluation of urokinase plasminogen activator and its receptor in different grades of human prostate cancer. *Hum Pathol* 2006;37(11):1442–51.
10. Shariat S.F., Roehrborn C.G., McConnell J.D. et al. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J Clin Oncol* 2007;25(4):349–55.

11. Van Leenders G.J., Boormans J.L., Vissers C.J. et al. Antibody EPR3864 is specific for ERG genomic fusions in prostate cancer: implications for pathological practice. *Mod Pathol* 2011;24(8):1128–38.
12. Craft N., Shostak Y., Carey M., Sawyers C.L. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med* 1999;5(3):280–5.
13. Signoretti S., Montironi R., Manola J. et al. Her-2/neu expression and progression toward androgen independence in human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(23):1918–25.
14. Körner M., Waser B., Rehmann R. et al. Early over-expression of GRP receptors in prostatic carcinogenesis. *Prostate* 2014;74(2):217–24.
15. De Visser M. van Weerden W.M., de Ridder C.M. et al. Androgen-dependent expression of the gastrin-releasing peptide receptor in human prostate tumor xenografts. *J Nucl Med* 2007;48(1):88–93.
16. Halmos G., Arencibia J.M., Schally A.V. et al. High incidence of receptors for luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH receptor gene expression in human prostate cancers. *J Urol* 2000;163(2):623–9.
17. Liu S. V, Liu S., Pinski J. Luteinizing hormone-releasing hormone receptor targeted agents for prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20(6):769–78.
18. Nagy A., Schally A.V. Targeting of cytotoxic luteinizing hormone-releasing hormone analogs to breast, ovarian, endometrial, and prostate cancers. // *Biol Reprod* 2005;73(5):851–9.
19. Weidle U.H., Scheuer W., Eggle D. et al. Cancer-related issues of CD147. *Cancer Genomics Proteomics* 2010;7(3):157–69.
20. Han Z.D., Bi X.C., Qin W.J. et al. CD147 expression indicates unfavourable prognosis in prostate cancer. *Pathol Oncol Res* 2009;15(3):369–74.
21. Arai T., Fujita K., Fujime M. et al. Expression of sialylated MUC1 in prostate cancer: relationship to clinical stage and prognosis. *Int J Urol* 2005;12(7):654–61.
22. Rocchi P., Beraldi E., Ettinger S. et al. Increased Hsp27 after androgen ablation facilitates androgen-independent progression in prostate cancer via signal transducers and activators of transcription 3-mediated suppression of apoptosis. *Cancer Res* 2005;65(23):11083–93.
23. Pootrakul L., Datar R.H., Shi S.R. et al. Expression of stress response protein Grp78 is associated with the development of castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 1): 5987–93.
24. Maltseva D.V., Khaustova N.A., Fedotov N.N. et al. High-throughput identification of reference genes for research and clinical RT-qPCR analysis of breast cancer samples. *J Clin Bioinforma* 2013;3(1):13.
25. Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bull Exp Biol Med* 2013;155(5):667–72.
26. Shkurnikov M.Y., Galatenko V.V., Lebedev A.E. et al. On Statistical Relationship between ADRA2A Expression and the Risk of Breast Cancer Relapse. *Bull Exp Biol Med* 2014;157(4):454–8.
27. Bishoff J., Freedland S., Gerber L. et al. MP79-15 Prognostic utility of the cell cycle progression (CCP) score generated from needle biopsy in men treated with prostatectomy. *J Urol* 2014;191(4):e935.
28. Cooperberg M.R., Simko J.P., Cowan J.E. et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1428–34.
29. Long Q., Xu J., Osunkoya A.O. et al. Global transcriptome analysis of formalin-fixed prostate cancer specimens identifies biomarkers of disease recurrence. *Cancer Res* 2014;74(12):3228–37.
30. Ross A.E., Feng F.Y., Ghadessi M. et al. A genomic classifier predicting metastatic disease progression in men with biochemical recurrence after prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17(1):64–9.
31. Den R.B., Feng F.Y., Showalter T.N. et al. Genomic Prostate Cancer Classifier Predicts Biochemical Failure and Metastases in Patients After Postoperative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Elsevier* 2014;89(5):1038–46.
32. Michalopoulos S.N., Kella N., Payne R. et al. Influence of a genomic classifier on post-operative treatment decisions in high-risk prostate cancer patients: results from the PRO-ACT study. *Curr Med Res Opin Informa UK Ltd. London*, 2014;30(8):1547–56.
33. Badani K., Thompson D.J., Buerki C. et al. Impact of a genomic classifier of metastatic risk on postoperative treatment recommendations for prostate cancer patients: a report from the DECIDE study group. *Oncotarget* 2013;4(4): 600–9.
34. Irshad S., Bansal M., Castillo-Martin M. et al. A molecular signature predictive of indolent prostate cancer. *Sci Transl Med* 2013;5(202):202ra122.
35. Aytes A., Mitrofanova A., Lefebvre C. et al. Cross-species regulatory network analysis identifies a synergistic interaction between FOXM1 and CENPF that drives prostate cancer malignancy. *Cancer Cell* 2014;25(5):638–51.
36. Yegnasubramanian S., Kowalski J., Gonzalgo M.L. et al. Hypermethylation of CpG Islands in Primary and Metastatic Human Prostate Cancer. *Cancer Res* 2004;64(6):1975–86.
37. Wojno K.J., Costa F.J., Cornell R.J. et al. Reduced Rate of Repeated Prostate Biopsies Observed in ConfirmMDx Clinical Utility Field Study. *Am Heal drug benefits* 2014;7(3):129–34.
38. Partin A.W., Van Neste L., Klein E.A. et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol* 2014;192(4):1081–7.
39. Chu D.-C., Chuang C.K., Liou Y.F. et al. The use of real-time quantitative PCR to detect circulating prostate-specific membrane antigen mRNA in patients with prostate carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1022:157–62.
40. Joung J.Y., Kang Su Cho K.S., Kim J.E. et al. Prostate stem cell antigen mRNA in peripheral blood as a potential predictor of biochemical recurrence in high-risk prostate cancer. *J Surg Oncol* 2010;101(2):145–8.
41. Lin D., McGee S., Rieger-Christ K. et al. PI-06 Late-Breaking Abstract: The 4KscoreTM test as a predictor of high-grade prostate cancer on biopsy. *J Urol* 2014;191(4):e224.
42. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., et al. Androgen receptor splice variant, AR-V7, and resistance to enzalutamide and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *ASCO Meet Abstr* 2014;32(15 suppl):5001.
43. Siddiqui K., Biggs C., Billia M. et al. Enumeration of prostate cancer microparticles as a tool to identify prostate cancer. *J Urol* 2014;191(4):e862.
44. Nicoloso M.S., Spizzo R., Shimizu M. et al. MicroRNAs--the micro steering wheel of tumour metastases. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):293–302.
45. Heneghan H.M., Miller N., Kerin M.J. MiRNAs as biomarkers and therapeutic targets in cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(5):543–50.
46. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(30):10513–8.
47. Yaman Agaoglu F., Kovancilar M., Dizdar Y. et al. Investigation of miR-21, miR-141, and miR-221 in blood circulation of patients with prostate cancer. *Tumour Biol* 2011;32(3): 583–8.
48. Lodes M.J., Caraballo M., Suci D. et al. Detection of cancer with serum miRNAs on an oligonucleotide microarray. *PLoS One* 2009;4(7):e6229.
49. Bryant R.J., Pawlowski T., Catto J.W. et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. *Br J Cancer* 2012;106(4):768–74.
50. Chen Z.-H., Zhang G.L., Li H.R. et al. A panel of five circulating microRNAs as potential biomarkers for prostate cancer. *Prostate* 2012;72(13):1443–52.
51. Mahn R., Heukamp L.C., Rogenhofer S. et al. Circulating microRNAs (miRNA) in serum of patients with prostate cancer. *Urology* 2011;77(5):1265.e9–16.

52. Brase J.C., Johannes M., Schlomm T. et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. *Int J Cancer* 2011;128(3):608–16.
53. Shen J., Hruby G.W., McKiernan J.M. et al. Dysregulation of circulating microRNAs and prediction of aggressive prostate cancer. *Prostate* 2012;72(13):1469–77.
54. Zhang H.-L., Yang L.F., Zhu Y. et al. Serum miRNA-21: elevated levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer and potential predictive factor for the efficacy of docetaxel-based chemotherapy. *Prostate* 2011;71(3): 326–31.
55. Gonzales J.C., Fink L.M., Goodman O.B.Jr. et al. Comparison of circulating MicroRNA 141 to circulating tumor cells, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen for determining treatment response in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Genitourin. Cancer* 2011;9(1): 39–45.
56. Hessels D. Klein Gunnewiek J.M., van Oort I. et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):8–15; discussion 15–6.
57. Vlaeminck-Guillem V., Bandel M., Cottancin M. et al. Chronic prostatitis does not influence urinary PCA3 score. *Prostate* 2012;72(5):549–54.
58. Filella X., Foj L., Milà M. et al. PCA3 in the detection and management of early prostate cancer. *Tumour Biol* 2013;34(3):1337–47.
59. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A. et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(3):534–42.
60. Robert G., Jannink S., Smit F. et al. Rational basis for the combination of PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion for prostate cancer diagnosis. *Prostate* 2013;73(2):113–20.

Повторные резекции почек спустя 5 лет после экстракорпоральных резекций

О.Р. Назарова, Д.В. Перлин, М.И. Волкова, Л.Л. Гурарий, В.Б. Матвеев

Урологическое отделение ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН; Россия, 115230 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ольга Ремезановна Назарова ogulshat@bk.ru

Возможным путем решения проблем риска нерадикального удаления опухоли, неадекватной реконструкции и резкого снижения функции почки после длительных, технически сложных резекций в условиях ишемии паренхимы *in situ* является выполнение хирургического вмешательства на удаленной из организма почке, подвергнутой консервации по методике, разработанной для донорских органов, в условиях гипотермии, способствующей резкому снижению интенсивности кислородзависимых процессов в клетках почечного эпителия, с последующей аутотрансплантацией резецированной почки больному.

Основные преимущества экстракорпорального метода заключаются в четкой визуализации структур почки «ex corpora», неограниченном времени операции при хорошей противоишемической защите.

Повторные операции после обычных (*in situ*) резекций обеспечивают хорошие отдаленные онкологические и функциональные результаты у правильно отобранных больных. Выполнение повторного удаления опухолей после экстракорпоральных резекций почки — технически сложное хирургическое вмешательство, не описанное в литературе.

Ключевые слова: рак почки, единственная почка, экстракорпоральная резекция почки, повторная резекция почки

Kidney re-resections 5 years after extracorporeal resections

O.R. Nazarova, D.V. Perlin, M.I. Volkova, L.L. Gurariy, V.B. Matveev

Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;
24, Kashirskoe Sosshe, Moscow 115230, Russia

The possible way to solve the problems associated with a risk from non-radical tumor removal, inadequate repair and a drastic reduction in renal function after long-term technically challenging *in situ* parenchymal ischemia resections is a surgical intervention into the kidney removed from the body, which has been preserved by the procedure developed for donor organs, during hypothermia that promotes a severe decrease in the intensity of oxygen-dependent processes in the renal epitheliocytes, followed by autografting of the resected kidney. The main advantages of the extracorporeal technique are the excellent *ex corpora* visualization of renal structures and the unrestricted time of surgery with good anti-ischemic protection.

Resurgery after routine (*in situ*) resections yields good long-term oncological and functional results in correctly selected patients. Repeated tumor removal after extracorporeal kidney resection is a technically challenging surgical intervention undescribed in the literature.

Key words: kidney cancer, single kidney, extracorporeal kidney resection, kidney re-resection

Введение

Стандартом лечения малых опухолей почечной паренхимы (T1a) является открытая или лапароскопическая резекция почки. Органосохраняющее лечение выполняется и при больших размерах опухоли у пациентов с опухолями единственной или единственной функционирующей почки, при двустороннем опухолевом поражении, а также при наличии системного заболевания, способного привести к резкому снижению почечной функции. Удаление единственной функционирующей почки при невозможности выполнения органосохраняющего лечения ассоциировано с резким снижением качества жизни, обусловленным проведением программного гемодиализа. Пятилетняя выживаемость больных раком почки без отдаленных метастазов, получающих хронический гемодиализ, составляет около 50 %; прогрессирование

рака у этой категории больных, переведенных в ренопривное состояние, крайне редко является причиной смерти (< 1 %) [1].

Возможным путем решения проблем риска нерадикального удаления опухоли, неадекватной реконструкции и резкого снижения функции почки после длительных, технически сложных резекций в условиях ишемии паренхимы *in situ* является выполнение хирургического вмешательства на удаленной из организма почке, подвергнутой консервации по методике, разработанной для донорских органов, в условиях гипотермии, способствующей резкому снижению интенсивности кислородзависимых процессов в клетках почечного эпителия, с последующей аутотрансплантацией резецированной почки больному. Основные преимущества экстракорпорального метода заключаются в четкой визуализации

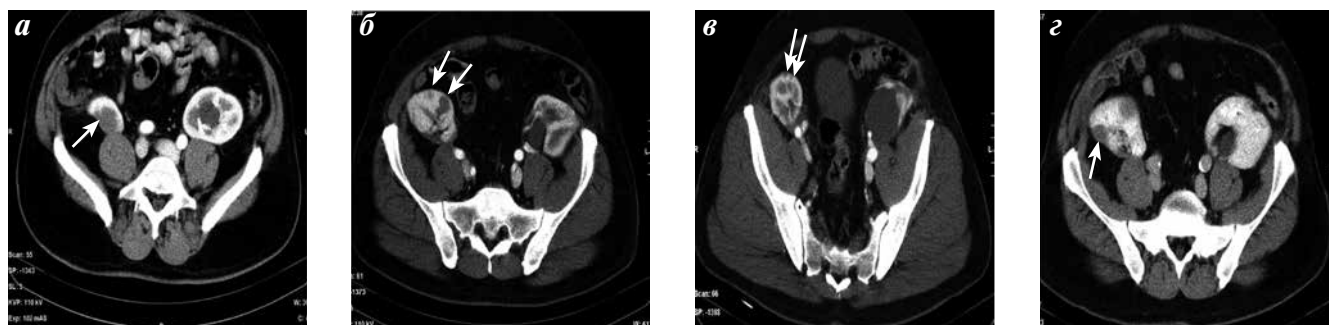


Рис. 1. КТ: многоузловое опухолевое поражение аутотрансплантированной левой почки (стрелки)

структур почки «exсхрога», неограниченном времени операции при хорошей противоишемической защите [2]. Тем не менее частота осложнений данной методики значительно выше, чем при резекции *in situ*, что резко ограничивает широкое применение данной методики [3]. Различные варианты экстракорпоральной резекции почки (ЭКРП) при злокачественных опухолях описываются единичными авторами, и число подобных операций, выполненных в мире, очень ограничено.

Мультифокальность поражения, особенно при папиллярном варианте рака почки, является одним из факторов риска появления рецидивных опухолей в резецированной почке в различные сроки после хирургического лечения. Повторные операции после обычных (*in situ*) резекций обеспечивают хорошие отдаленные онкологические и функциональные результаты у правильно отобранных больных [4]. Выполнение повторного удаления опухолей после ЭКРП — технически сложное хирургическое вмешательство, практически не описанное в литературе.

Приводим описание двух повторных вмешательств, выполненных у пациентов, при развитии рецидивных опухолей после ЭКРП.

Клинический случай 1

Пациент Г., 39 лет, в сентябре 2007 г. обратился в больницу по месту жительства с жалобами на боли в правой поясничной области. При обследовании по дан-

ным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлены двусторонние опухолевые поражения почек, в связи с чем пациент был направлен в РОНЦ им. Н. Н. Блохина для хирургического лечения. Результаты компьютерной томографии (КТ): в области нижнего полюса правой почки визуализировался опухолевый узел диаметром до 5,0 см и еще 1 узел размером 1,8 см — в синусе правой почки. В левой почке определялось несколько узлов размерами от 2 до 5 см. Данных в пользу отдаленных метастазов не получено. Функция обеих почек по данным радиоизотопной ренографии удовлетворительная, показатели креатинина и мочевины крови в пределах нормы.

03.12.07 выполнено хирургическое вмешательство в объеме экстракорпоральной резекции левой почки с аутотрансплантацией в контралатеральную подвздошную ямку. Гистологическое заключение: опухолевые узлы имеют строение папиллярного рака II степени анаплазии. По краю резекции сегмента почки опухолевые клетки не обнаружены.

11.03.08 выполнена экстракорпоральная резекция правой почки с аутотрансплантацией в левую подвздошную область. Гистологическое заключение: 2 опухолевых узла почки размерами 1,5 × 1,0 и 6,0 × 6,0 × 7,0 см имеют строение папиллярного рака II степени анаплазии.

После 2-й операции у больного отмечались явления хронической болезни почек (ХБП) со средними показате-



Рис. 2. КТ: многоузловое опухолевое поражение аутотрансплантированной правой почки в левой подвздошной области (стрелки)

лями мочевины 11 ммоль/л и креатинина 160 ммоль/л, не требующих проведения лечебных мероприятий.

В течение 5 лет пациент наблюдался в поликлинике РОНЦ без признаков рецидива заболевания. При очередном контрольном обследовании в июне 2012 г. по данным КТ диагностированы множественные опухолевые поражения обеих почек. В аутотрансплантированной левой почке (в правой подвздошной ямке) определяются 5 образований: в верхнем полюсе — $2,7 \times 3,0$ см (рис. 1а); в средней трети в передних отделах — 1,4 см; рядом по передней поверхности — мелкий узел 0,3 см (рис. 1б); в средней трети по латеральной поверхности — зона $1,4 \times 1,5$ см, подозрительная в отношении опухолевого узла (рис. 1в); в нижнем полюсе по передней поверхности — мелкий узел $0,3 \times 0,3$ см (рис. 1г). В аутотрансплантированной правой почке (в левой подвздошной ямке) определяются 3 образования: в средней трети по передней поверхности — узел 1,0 см (рис. 2а); по задней поверхности — субкапсулярная зона 0,4 см (рис. 2б); в нижнем полюсе — узел 1,2 см (рис. 2в).

Кортико-медуллярная дифференциация сохранена. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) справа не расширена. ЧЛС слева умеренно расширена. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. Отдаленные метастазы не выявлены.

С учетом распространенности опухолевого процесса было решено воздержаться от оперативного лечения, и больному начата таргетная терапия сунитинибом 50 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней с интервалом 2 нед. Проведено 2 курса таргетной терапии без объективного ответа опухоли (стабилизация). Однако на фоне терапии у пациента отмечена печеночная недостаточность (повышение печеночных трансаминаз, билирубина, впервые выявлен гепатит С), в связи с этим прием сунитиниба прекращен и решено применить попытку повторного хирургического лечения.

23.04.13 выполнена резекция аутотрансплантированной правой почки в левой подвздошной ямке. Интраоперационно: почку с техническими трудностями удалось мобилизовать из рубцовых тканей. По передней губе ближе к верхнему полюсу почки выявлен узел размером 2 см. При дальнейшей мобилизации в нижнем полюсе визуализировано опухолевое образование диаметром до 2,5 см, выполнена резекция почки с вышеуказанными узлами, без пережатия почечной артерии. Подозрительные кистозные участки также резецированы с использованием интраоперационного УЗИ.

Гистологическое заключение: опухолевые узлы имеют строение папиллярного рака II степени анаплазии. В краях резекции — без опухолевого роста. Послеоперационный период протекал без серьезных осложнений с незначительным повышением уровня сывороточного креатинина и сохраненным диурезом. На 21-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии с дальнейшей рекомендацией контрольного осмотра через 2 мес для ре-

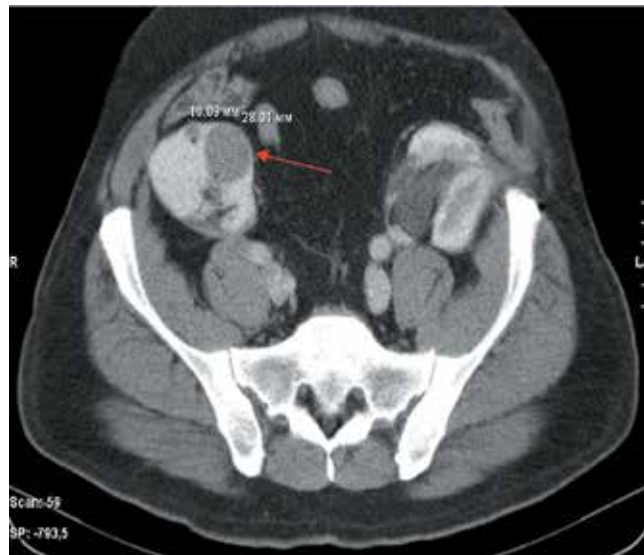


Рис. 3. КТ: отрицательная динамика в виде увеличения опухолевых узлов на 1 см в диаметре за 2 года

шения вопроса хирургического лечения контралатеральной почки.

17.02.14 выполнена резекция аутотрансплантированной левой почки: разрез в правой паховой области длиной около 15 см. С техническими трудностями из-за рубцовых изменений тканей удалось мобилизовать почку, но сосудистую ножку и мочеточник мобилизовать не удалось. При пальпаторной ревизии выявлено несколько опухолевых узлов, располагающихся преимущественно по передней поверхности в области верхнего и нижнего полюсов почки. Под контролем УЗИ (рис. 4) резецировано 5 узлов диаметром от 1,0 до 4,0 см (рис. 5, 6), без пережатия почечной артерии.

Гистологическое заключение: 5 опухолевых узлов представлены разрастанием папиллярного рака. Один из узлов практически полностью некротизирован.

Послеоперационный период протекал относительно удовлетворительно. В послеоперационном периоде на 6-е сутки по страховому дренажу выявлено подтекание мочи в объеме 30 мл в сутки, по данным УЗИ вокруг правой почки определяется прослойка свободной жидкости диаметром до 3,0 см, что потребовало динамического



Рис. 4. Интраоперационное УЗИ: опухолевое образование в верхнем полюсе размерами $2,7 \times 3,0$ см

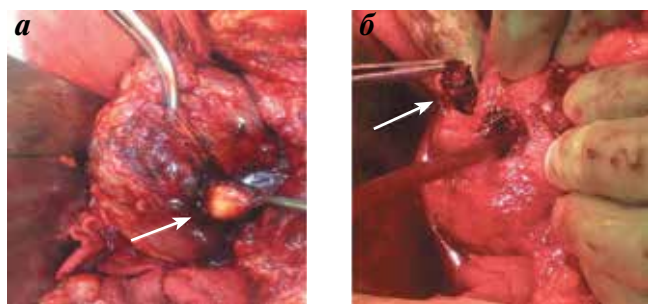


Рис. 5. Фрагменты резекции опухолевого узла



Рис. 6. Макропрепарат резецированных опухолевых узлов

наблюдения. Однако на 23-и сутки отмечена положительная динамика — при УЗИ прослойка вокруг почки с признаками организации, по страховому дренажу отделяемого нет, дренаж удален. Показатели креатинина и мочевины сохранялись в пределах нормы. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан с рекомендациями контрольного обследования в РОНЦ через 3 мес.

Клинический случай 2*

У пациентки с единственной почкой в январе 2005 г. выполнена экстракорпоральная резекция левой почки

по поводу светлоклеточного рака II степени анаплазии. Спустя 5 лет выявлен рецидив в зоне предыдущей резекции, в связи с чем в июне 2010 г. выполнена ререзекция единственной левой почки, с морфологическим заключением, аналогичным вышеуказанному. Пациентка ежегодно наблюдалась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. На контрольном обследовании в марте 2014 г. признаков рецидива заболевания и отдаленных метастазов не выявлено, уровень креатинина и мочевины — в пределах нормы.

Заключение

Описанные нами клинические случаи демонстрируют возможность выполнения повторных резекций при развитии рецидивов после ЭКРП. Множественные опухолевые узлы в обеих ранее оперированных почках и наличие ХБП вызывали сомнения в целесообразности повторных операций, но в конечном итоге ререзекции оказались эффективными как с онкологической, так и с функциональной точки зрения. Пациентам удалось избежать побочных эффектов и осложнений программного гемодиализа и, соответственно, сохранить высокое качество жизни.

Несмотря на условный характер радикальности описанных нами вмешательств и сохраняющийся риск появления рецидивных опухолей в будущем, подобные операции могут позволить добиться длительных ремиссий при удовлетворительной функции резецированной почки. Так, во 2-м случае повторная резекция обеспечила длительный безрецидивный период сроком более 45 мес. Тщательный отбор пациентов, также как проведение лечения в специализированных центрах, является залогом успеха в лечении данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Нефрология и диализ 2011;13(3):152–250.
2. Матвеев В.Б., Матвеев Б.П., Волкова М.И. и др. Роль органосохраняющего лечения рака почки на современном этапе. Онкоурология 2007;2:5–11.
3. MacLennan S., Imamura M., Lapitan M.C. et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol 2012;61(5): 972–93.
4. Roos F.C., Pahernik S., Brenner W., Thüroff J.W. Imperative and elective indications for nephron-sparing surgery for renal tumors: long-term oncological follow-up. Aktuelle Urol 2010;41(Suppl 1):70–6.

* Аналогичный случай был описан ранее, см.: Онкоурология 2011;1:105–7.

Противоречивые вопросы лечения рака почки: выбор дальнейшей стратегии в случае прогрессирования на фоне VEGF-таргетной терапии

Emiliano Calvo¹, Viktor Grünwald², Joaquim Bellmunt³

¹ Centro Integral Oncológico Clara Campal and START Madrid, Мадрид, Испания;

² Клиника гематологии, гемостаза, онкологии и трансплантации стволовых клеток при медицинском факультете Ганноверского университета, Германия;

³ Университетская клиника del Mar, Барселона, Испания

Доступна онлайн: 1 марта 2014 года

Контакты: Emiliano Calvo, START Madrid, Centro Integral Oncológico Clara Campal, Hospital Madrid Norte Sanchinarro, Calle Oña, 10, 28050 Madrid, Spain. Телефон: +34 91 7567825; факс: +34 91 7567931. emiliano.calvo@start.stoh.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.007>

0959-8049/© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved

Эверолимус, представляющий собой ингибитор mTOR (mammalian target of rapamycin — мишень рапамицина у млекопитающих), и акситиниб, относящийся к группе ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), в настоящее время являются единственными препаратами, официально зарегистрированными для лечения метастатического рака почки (МРП) после уже проведенной терапии первой линии. Экстраполяция достаточно убедительных результатов, полученных в исследованиях III фазы, позволяет предполагать схожие значения медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) при применении обоих этих препаратов. Таким образом, в процессе планирования схемы лечения МРП врач сталкивается с непростым вопросом: какая последовательность терапии более оптимальна — ингибитор mTOR после ИТК или 2 различных ИТК друг за другом? При этом из-за отсутствия данных прямого сравнения акситиниба и эверолимуса клиницист не имеет ясных указаний относительно выбора терапии второй линии — какой из них будет наиболее обоснованным. В исследованиях III фазы было показано: как эверолимус, так и акситиниб предотвращали дальнейшее прогрессирование заболевания после уже проведенной терапии первой линии. Кумулятивная токсичность, характерная для последовательного применения различных ИТК, может послужить причиной более частых перерывов в терапии или снижения дозы, а также повысить вероятность нежелательных явлений. В то время как эверолимус представляется предпочтительнее с точки зрения переносимости, акситиниб позволяет добиться более высокой частоты ответов; при этом увеличение ВБП в обоих случаях оказывается сопоставимым. Таким образом, при выборе последовательности лечения МРП доказательно обосновать превосходство одного вида терапии над другим не представляется возможным. Вместо этого в процессе планирования лечения необходимо принимать во внимание долгосрочные перспективы, включающие качество жизни, выбирая оптимальный баланс между контролем имеющихся клинических проявлений и контролем возможных нежелательных явлений, который при этом позволил бы свести к минимуму случаи перерывов в терапии или снижения доз. В отсутствие методов радикального лечения одна из основных задач подобной терапии должна заключаться в поддержании качества жизни, а приоритетным критерием для выбора препарата второй линии должна быть возможность выполнения этого условия путем сведения к минимуму вероятности нежелательных явлений.

Ключевые слова: качество жизни, рак почки, терапия второй линии, выбор последовательности терапии, планирование лечения

Введение

Для лечения метастатического рака почки (МРП) зарегистрированы семь таргетных препаратов, целенаправленно воздействующих на различные молекулярные мишени, включая гуманизированное моноклональное антитело к VEGF (vascular endothelial growth factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста) — бевацизумаб, используемый в комбинации с интерфероном α (ИФН- α); мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) — сунитиниб, пазопаниб, акситиниб и сорафениб, а также ингибиторы mTOR — эверолимус

и темсиролимус. При этом эффективность таргетных препаратов, зарегистрированных для той или иной линии терапии, в пределах одного и того же показателя сопоставима. В силу этих причин врачам-онкологам, сталкивающимся с проблемой выбора оптимального лечения больных МРП, приходится обращать внимание не только на клиническую эффективность, но и на другие факторы. Это приводит к необходимости выбора оптимальной последовательности терапии МРП.

Без сомнения, назначение VEGF-таргетных препаратов больным с МРП, относящимся к категориям

низкого или промежуточного риска, в качестве терапии первой линии улучшает клинические результаты по сравнению с ранее проводившейся иммунотерапией [1–3], что и отражено в существующих клинических руководствах, основанных на доказательных данных (табл. 1) [4, 5]. По результатам недавно проведенного рандомизированного исследования COMPARZ можно предположить, что пазопаниб в качестве препарата первой линии терапии по эффективности не уступает сунитинибу, а с точки зрения безопасности и качества жизни может даже его превосходить [6]. Доказана эффективность темсиролимуса в качестве препарата первой линии у пациентов с неблагоприятным прогнозом [7].

Несмотря на явные благоприятные эффекты таргетных препаратов в лечении МРП, у большинства пациентов во время терапии все же развивается прогрессирование заболевания [8]. Проведенная терапия первой линии является зарегистрированным показанием для назначения эверолимуса [9, 10] и акситиниба [11, 12]. Оба препарата достаточно активны у пациентов, уже получавших в анамнезе VEGF-таргетную терапию, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при их применении составляет порядка 4–5 мес. Таким образом, в процессе выбора последовательности лечения, которая была бы оптимальной для конкретного пациента с МРП, врач сталкивается со следующей дилеммой: что именно целесообразно назначить после VEGF-таргетного препарата: ИТК или ингибитор mTOR? При прочих видах опухолей

после утраты эффективности ранее проводившегося лечения распространенной практикой, позволяющей избежать перекрестной резистентности, является переход на препарат с другим механизмом действия. Справедливы ли подобные соображения при МРП? В данном обзоре рассматриваются доказательные данные, накопленные к настоящему времени, которые могли бы оказаться полезными в выборе препаратов для дальнейшего лечения МРП после уже проведенной терапии первой линии, с учетом оптимизации клинических результатов, качества жизни и выживаемости.

Выбор оптимальной последовательности терапии

До недавнего времени объем доказательных данных, на которых можно было бы основывать выбор последовательности терапии МРП, был довольно ограничен; в основном подобные данные были получены в ретроспективных или открытых исследованиях [13–26]. Хотя результаты и говорят о некоторой активности терапии 2-й линии как при назначении ингибитора mTOR после ИТК, так и при смене одного ИТК на другой, их качество не позволяет делать достаточно убедительные выводы. Для принятия взвешенного и рационального решения при выборе схемы лечения необходимо учитывать достоверные данные по конкретным препаратам.

Недавно были представлены результаты проспективного исследования INTORSECT, в котором проводилось непосредственное сравнение препаратов

Таблица 1. Рекомендации ESMO по проведению системной терапии светлоклеточного МРП [5]

Линия терапии	Группа риска	Ранее проводившаяся терапия	Стандарт терапии	Альтернативные виды терапии
1-я	Благоприятный/ промежуточный прогноз	Не проводилась	Сунитиниб Бевацизумаб + интерферон Пазопаниб	Цитокины Сорафениб
	Неблагоприятный прогноз	Не проводилась	Темсиролимус	Сунитиниб Сорафениб
2-я	Любые	VEGF-таргетные препараты	Эверолимус Акситиниб	Сорафениб
		Цитокины	Сорафениб Пазопаниб Акситиниб	Сунитиниб
3-я	Любые	Два VEGF-таргетных препарата	Эверолимус	
		VEGF-таргетный препарат + ингибитор mTOR	ИТК	

Примечание. ESMO (European Society for Medical Oncology) – Европейское общество медицинской онкологии, МРП – метастатический рак почки, VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина у млекопитающих, ИТК – ингибитор тирозинкиназы
С адаптацией из статьи: Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 (Suppl. 7):vii 65–71.

с различными механизмами действия (темсиролиму-са и сорафениба) у больных МРП с прогрессированием заболевания, произошедшим во время терапии первой линии сунитинибом [27]. По ВБП, представлявшей собой основную оцениваемый параметр, между двумя видами терапии существенных различий не выявлено (отношение рисков (ОР) 0,87; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,71–1,07); тем не менее, общая выживаемость (ОВ) при применении сорафениба была существенно выше, чем при применении темсиролиму-са (ОР 1,31; 95 % ДИ 1,05–0,63). Причины, в силу которых результаты по ВБП и ОВ оказались различными, неясны. Мониторинг данных по лечению, проводившемуся после завершения терапии 2-й линии, не проводился, в связи с чем остается неизвестным, в какой степени на это могли повлиять различия между группами по последующим видам терапии, назначавшейся при утрате эффективности изучаемого лечения. Независимо от конкретных результатов данного исследования его особая значимость заключается в том, что именно в этой работе были впервые проиллюстрированы противоречия, связанные с выбором дальнейших препаратов для лечения МРП после завершения терапии первой линии. В этом исследовании было проведено сравнение 2 препаратов, в настоящее время не играющих существенную роль в терапии 2-й линии, и рассмотрен вопрос о том, действительно ли темсиrolimus представляется менее обоснованным выбором в качестве препарата 2-й линии.

Эффективность лечения после проведенной терапии первой линии

Как эверолимус, так и акситиниб были изучены в отдельных рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы в популяциях пациентов с МРП, которым ранее уже была проведена терапия первой линии [9–12]. В исследовании III фазы RECORD-1 были получены весьма убедительные доказательства явной клинической пользы применения эверолимуса после утраты эффективности VEGF-таргетных препаратов [9, 10]. В данном двойном слепом исследовании пациенты, у которых произошло прогрессирование заболевания на фоне терапии сунитинибом и/или сорафенибом, были рандомизированы в группы эверолимуса или плацебо. Допускалось проведение терапии цитокинами и/или ингибиторами VEGF (включая бевацизумаб) в анамнезе. На момент проведения данного исследования ни один препарат не был зарегистрирован для лечения рака почки (РП) после прогрессирования, произошедшего на фоне терапии ИТК, в связи с чем единственным адекватным препаратом сравнения оказалось плацебо. В общей исследуемой популяции эверолимус позволил увеличить ВБП более чем в 2 раза по сравнению с плацебо (медиана ВБП составила 4,9

и 1,9 мес соответственно; ОР 0,32; 95 % ДИ 0,25–0,41). Интересно отметить, что по результатам заранее запланированного субанализа данного исследования медиана ВБП на фоне терапии эверолимусом оказалась выше у пациентов, в анамнезе получавших лишь 1 ИТК (5,4 мес), по сравнению с пациентами, получавшими в анамнезе 2 ИТК (4,0 мес), хотя снижение риска прогрессирования заболевания по сравнению с группой плацебо было схожим вне зависимости от того, шла ли речь о 2-й или 3-й линии терапии (рис. 1) [28]. Особый интерес в контексте данного обсуждения представляет эффективность эверолимуса у пациентов, ранее не получавших никакой противоопухолевой терапии, за исключением сунитиниба: в подобной субпопуляции эверолимус снижал риск прогрессирования заболевания на 78 % по сравнению с плацебо (медиана ВБП – 4,6 и 1,8 мес соответственно; ОР 0,22; 95 % ДИ 0,09–0,55).

Регистрация акситиниба в качестве препарата 2-й линии для лечения МРП была основана на результатах исследования III фазы AXIS [11, 12], в котором проводилось сравнение данного препарата с сорафенибом (представлявшим на момент начала исследования единственный приемлемый ИТК для терапии 2-й линии). Пациенты, включенные в исследование AXIS, существенно отличались от пациентов исследования RECORD-1 тем, что в данном случае речь шла только о терапии 2-й линии; тем не менее, лишь 54 % пациентов получали в качестве терапии первой линии сунитиниб (представлявший собой наиболее распространенный таргетный препарат для терапии первой линии на момент начала данного исследования), в то время как остальные пациенты получали в качестве терапии

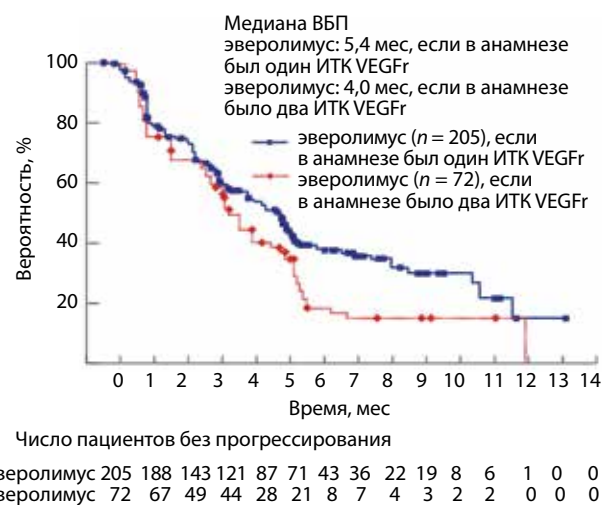


Рис. 1. RECORD-1: расчетные значения ВБП у пациентов, получавших эверолимус после прогрессирования, произошедшего на терапии одним или двумя ИТК рецепторов VEGF, по методу Каплана–Майера [28]. Воспроизведено из: Calvo E., Escudier B., Motzer R.J. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012;48:333–9, с разрешения Elsevier

первой линии цитокины (35 %), бевацизумаб (8 %) или темсиrolimus (3 %). Акситиниб приводил к существенному увеличению ВБП по сравнению с сорафенибом (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,54–0,81); при этом по результатам заранее запланированного субанализа медиана ВБП в группах акситиниба и сорафениба оказалась меньшей у пациентов, получавших в качестве терапии первой линии сунитиниб, по сравнению с пациентами, получавшими в качестве терапии первой линии цитокины (рис. 2).

Это позволяет предполагать, что совокупный благоприятный эффект в отношении ВБП, наблюдавшийся в исследовании AXIS, был в первую очередь обусловлен группой пациентов, получавших в качестве терапии первой линии цитокины, что в настоящее время уже не очень хорошо отражает принятую

на сегодняшний день клиническую практику. Интересно отметить, что если провести сравнение данных между различными исследованиями, медиана ВБП на фоне терапии акситинибом и эверолимусом окажется количественно практически идентичной (с разницей лишь 6 дней) в группе пациентов, у которых произошло прогрессирование заболевания на фоне терапии сунитинибом в качестве терапии первой линии; именно с подобной группой мы и сталкиваемся в настоящее время чаще всего в современной клинической практике. Ни в одном из исследований не было выявлено преимуществ по влиянию на ОВ. С учетом высокой частоты перехода пациентов из группы плацебо в группу эверолимуса (составившую 80 %) выявление какого-либо преимущества в отношении ОВ в исследовании RECORD-1 само по себе представляется маловероятным. Хотя в исследовании AXIS не разрешался переход из одной группы в другую, ограниченная выраженность благоприятного эффекта в отношении ВБП не позволяет предполагать возможность прироста ОВ.

Каким образом эти данные могут учитываться в процессе принятия практическим врачом решения о выборе терапии для конкретного пациента с МРП? При экстраполяции результатов каждого из этих исследований в контексте видов терапии, используемых в настоящее время, когда большинство пациентов получают сунитиниб (или, все чаще, пазопаниб) в качестве терапии первой линии, разница между эверолимусом и акситинибом в качестве препаратов для 2-й линии по влиянию на медиану ВБП, о которой можно судить лишь косвенно, довольно мала. Более того, остается открытым вопрос о том, существует ли какое-либо различие между акситинибом и эверолимусом по влиянию на ОВ. В отсутствие каких-либо прямых сравнений выбор последовательности назначения препаратов неизбежно должен основываться на других соображениях, выходящих за рамки простой оценки эффективности.

Качество жизни и переносимость лечения, проводимого после завершения терапии первой линии

В настоящее время отсутствуют методы радикального излечения МРП; таким образом, основная задача терапии – предотвратить ухудшение клинических проявлений [29], что имеет особое значение с учетом характерного для РП выраженного снижения качества жизни [30]. В самом деле, любой благоприятный эффект какой-либо терапии в отношении ВБП будет менее ценен, если при этом не удастся по крайней мере сохранить или улучшить качество жизни во время лечения [31]. В недавно проведенных исследованиях COMPARZ и PISCES доказано, что именно качество жизни является весьма важным параметром для пациентов, по которому они могут достоверно разграничить такие, на первый взгляд одинаково эффективные

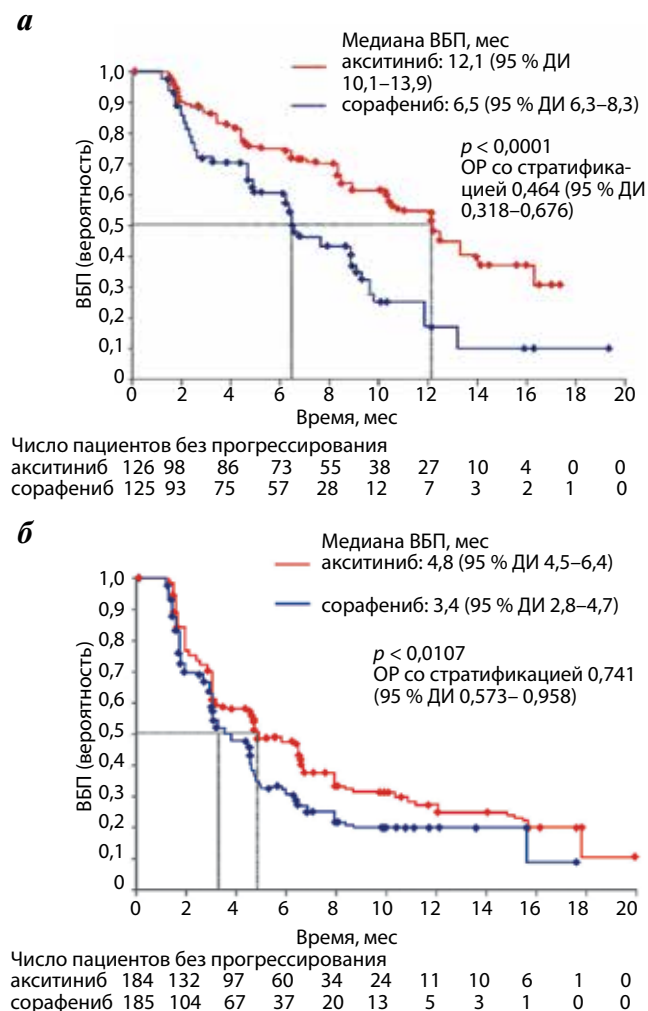


Рис. 2. AXIS: расчетные значения ВБП (по методу Каплана–Майера) у пациентов, получавших акситиниб или сорафениб после прогрессирования, произошедшего на фоне терапии первой линии. Субанализы в следующих группах пациентов: а – пациенты, ранее получавшие цитокины; б – пациенты, ранее получавшие сунитиниб [11]. Воспроизведено из: Rini B. I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9, с разрешения Elsevier

препараты для первой линии терапии, как пазопаниб и сунитиниб [6, 32]; данный фактор также весьма важен и для разграничения различных вариантов терапии 2-й линии, характеризующихся в целом эквивалентной эффективностью.

Как в исследовании RECORD-1, так и в AXIS проводилась оценка функционального статуса и параметров качества жизни. В обоих исследованиях использовали компонент шкалы «функциональной оценки противоопухолевой терапии», специфичный для клинических проявлений РП, а также шкалу FKSI-DRS (Disease Related Symptoms – обусловленная заболеванием симптоматика), при этом в исследовании AXIS также использовалась и шкала FKSI-15. В исследовании RECORD-1 у пациентов, получавших эверолимус, отмечалась задержка наступления явного ухудшения функционального статуса по Karnofsky на 10 % ($p = 0,004$), а также до ухудшения по шкале FKSI-DRS на 2 единицы ($p = 0,053$) по сравнению с плацебо [9], что говорит о благоприятном эффекте эверолимуса, приводившего к отсрочке ухудшения клинических проявлений заболевания и качества жизни. В исследовании AXIS показатели FKSI-15 и FKSI-DRS были схожими на фоне терапии акситинибом и сорафенибом, снижаясь ближе к моменту отмены терапии, вероятно в связи с прогрессированием. Несколько неожиданным оказалось улучшение показателей качества жизни после прекращения терапии, что могло быть связано с устранением связанных с лечением проявлений токсичности после его отмены, а также с благоприятными эффектами паллиативных стратегий после прогрессирования заболевания [33]. Кроме того, в исследовании AXIS был включен априорный статистический анализ времени до ухудшения состояния, что определялось как совокупная конечная точка, включавшая смертельный исход/прогрессирование/ухудшение по шкале FKSI-15. В общей исследуемой группе акситиниб существенно отсрочил наступление подобного ухудшения по сравнению с сорафенибом; тем не менее в проведенном отдельно анализе подгруппы пациентов, ранее получавших сунитиниб, подобное различие между видами лечения оказалось не столь значимым [34].

Важным аспектом для лечения пациентов с распространенными стадиями заболевания является переносимость. В исследовании RECORD-1 [9] приостановка терапии или снижение доз имели место у 38 % и 7 % пациентов, получавших эверолимус и плацебо соответственно. У 13 % пациентов эверолимус был отменен в связи с нежелательными явлениями. В исследовании AXIS [11] общая частота нежелательных явлений оказалась выше у пациентов, ранее получавших сунитиниб, по сравнению с пациентами, ранее получавшими цитокины, что позволяет предполагать развитие кумулятивных токсических эффектов у пациен-

тов, последовательно получающих различные ИТК друг за другом (рис. 3). В прочих исследованиях было также отмечено, что последовательное применение различных ИТК друг за другом сопровождалось повышением частоты нежелательных явлений выше значений, ожидаемых для терапии 2-й линии [20, 23]. В ис-

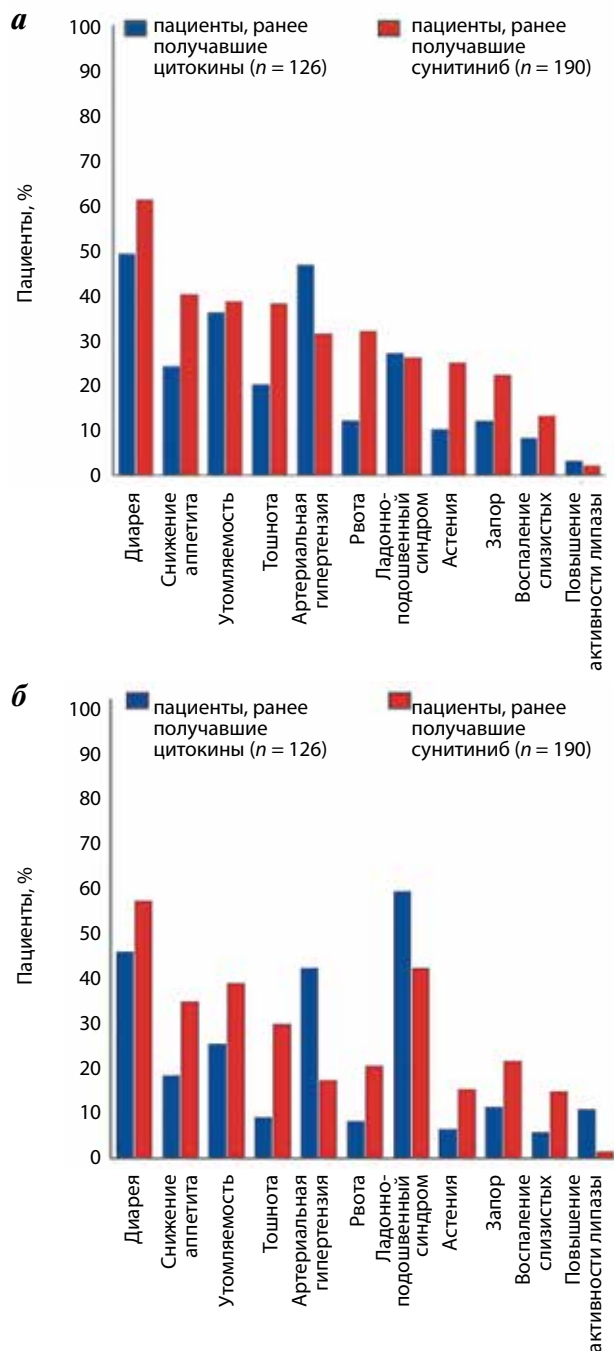


Рис. 3. AXIS: токсичность у пациентов, получавших (а) акситиниб и (б) сорафениб после прогрессирования на фоне терапии 1-й линии цитокинами или сунитинибом [56]. Представлены нежелательные явления, разница в частоте развития которых между различными субпопуляциями (выделенными в зависимости от типа проводимой терапии 1-й линии) в какой-либо терапевтической группе превысила 10 %

следовании AXIS акситиниб был отменен у 10 % пациентов в связи с нежелательными явлениями, в то время как временное прерывание терапии и снижение доз потребовались у 77 % и 31 % пациентов, получавших акситиниб и сорафениб соответственно. Частично это могло быть связано с протоколом исследования AXIS, согласно которому требовалось нарастание доз в отсутствие нежелательных явлений II степени или артериальной гипертензии, что позже могло привести к более частому снижению доз. Тем не менее это имеет особую клиническую значимость, поскольку одной из задач пероральной терапии РП является поддержание полной дозы препарата на всем протяжении лечения с оптимизацией его результатов [35]. Высокая вариабельность относительной интенсивности доз акситиниба в исследовании AXIS затрудняет определение дозы, которая обладала бы наибольшим клиническим эффектом. Более того, эти данные, вероятно, не дают достаточного представления о степени влияния перерывов в терапии и снижения доз в связи с проявлениями токсичности на качество жизни пациентов. Интересно отметить, что случаи перерывов в терапии и снижения доз в группе участников исследования AXIS, получавших сорафениб (80 и 52 % соответственно) была существенно выше, чем в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы TARGET [36] (21 и 13 % соответственно), где сорафениб применялся в качестве терапии 2-й линии после препаратов, не относящихся к ИТК (в первую очередь — цитокинам или ИФН- α). Это дополнительно позволяет говорить о возможном развитии кумулятивной токсичности при последовательном применении 2 различных ИТК, хотя альтернативное объяснение может заключаться в том, что более глубокий собственный опыт применения ИТК к моменту проведения исследования AXIS приводил к тому, что исследователи действовали более активно, чем в исследовании TARGET (которое проводилось ранее), эффективно используя стратегии временного перерыва в терапии или снижения доз.

Выбор дальнейшей терапии с учетом достигнутых ранее результатов

Исторически выбор препаратов для терапии 2-й линии МРП зачастую основывался на результатах терапии 1-й линии у конкретного пациента. Тем не менее по результатам недавно проведенных ретроспективных исследований не выявлено никаких явных корреляций между первоначальными и последующими результатами у пациентов, получавших VEGF-таргетные препараты, в качестве терапии 2-й линии после утраты эффективности других VEGF-таргетных препаратов, применявшихся в качестве терапии 1-й линии [37–39]. Более того, результаты проспективных исследований позволяют предполагать, что применение ИТК или ингибиторов

mTOR в качестве терапии 2-й линии после утраченной эффективности ИТК 1-й линии лишь в небольшом числе случаев позволяет добиться объективных ответов [10, 11, 20, 23, 27]. Частота ответов при применении акситиниба составляет 11 %, а при применении эверолимуса — 2 %; это говорит о том, что акситиниб может быть более предпочтительным для пациентов, которым в паллиативных целях требуется быстрое уменьшение размеров опухоли. Интересно отметить, что результаты недавно проведенного в Германии многоцентрового неинтервенционного исследования, в котором документировалось время до прогрессирования заболевания у больных МРП, которым начиналась терапия эверолимусом после утраты эффективности ранее проводившейся VEGF-таргетной терапии, позволяют предполагать возможность хороших ответов на ингибиторы mTOR в качестве терапии 2-й линии у пациентов, ранее достигших хороших ответов на блокаду рецепторов VEGF [24].

В совокупности эти результаты позволяют говорить о зависимости ответов на специфичную терапию 2-й линии от биологических характеристик самой опухоли, а не от эффективности конкретного препарата в 1-й линии. Это справедливо для большинства типов опухолей, при которых пациенты, достигшие ответов на терапию 1-й линии, как правило, отвечают и на любую последующую терапию, в то время как пациенты с исходно рефрактерными опухолями с меньшей вероятностью отвечают на последующую терапию, независимо от того, какие конкретно препараты использовались при этом. Подобные результаты не должны восприниматься как неожиданные, поскольку ни один из существующих ИТК рецепторов VEGF не позволяет полностью заблокировать все ангиогенные сигнальные пути [40], и резистентность к терапии, как правило, развивается под воздействием различных механизмов, включая усиление регуляции альтернативных проангиогенных факторов, инвазию без ангиогенеза и мутации [41, 42].

Вместе с тем интересно отметить растущий объем доказательных данных об активности ИТК в качестве терапии 3-й линии у пациентов, получавших в качестве терапии 1-й линии ингибитор рецепторов VEGF с последующим назначением эверолимуса [43–45], что позволяет предполагать транзиторную природу некоторых механизмов резистентности к ИТК, с возможным восстановлением восприимчивости к подобной терапии после перехода на препарат с другим механизмом действия; потенциально это представляется достаточно многообещающей стратегией последовательной смены терапии для оптимального лечения МРП. Например, по результатам небольшого субанализа, проведенного в рамках исследования RECORD-1, у 75 % из 36 пациентов, получавших ИТК в качестве терапии 3-й линии после ранее назначав-

шихся ИТК и эверолимуса, был достигнут контроль заболевания [43]. Подобный подход к последовательной смене терапии дополнительно проиллюстрирован в недавно проведенном исследовании GOLD, в котором проводилось сравнение сорафениба с исследуемым мультитаргетным ИТК — довитинибом — у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне применения VEGF-таргетных препаратов в качестве терапии 1-й линии и ингибитора mTOR в качестве терапии 2-й линии (92 %) или в обратной последовательности (8 %) [46]. Хотя не было выявлено никаких значимых различий по ВБП (представлявшей собой основной оцениваемый параметр) между 2 препаратами (медиана ВБП составила 3,6 и 3,7 мес соответственно), обращал на себя внимание тот факт, что медиана ВБП в обеих терапевтических группах была существенно выше, чем в группе плацебо в исследовании RECORD-1 (где во всех подгруппах она составила 1,8–1,9 мес). Это позволяет предполагать более высокую активность сорафениба и довитиниба по данному показанию. В контексте настоящего обсуждения подобные доказательные данные важны в связи с тем, что они дополнительно говорят об эффективности последовательности ИТК → ингибитор mTOR → ИТК в лечении МПП, а также подтверждают мнение о том, что одной из задач лечения должно являться непрерывное продолжение терапии со сменой препаратов.

Представленные недавно предварительные результаты исследования II фазы RECORD-3 дополнительно говорят в поддержку выбора в качестве стандартной последовательности лечения сунитиниба как терапии 1-й линии с последующим назначением эверолимуса при прогрессировании заболевания, при этом в публикации делаются выводы об особой значимости правильного выбора последовательности назначения препаратов [47]. В данном исследовании пациенты с МПП, ранее не получавшие лечение, были рандомизированы в группу сунитиниба с последующим назначением эверолимуса при прогрессировании заболевания либо в обратной последовательности. Хотя в этом исследовании не были получены данные в поддержку назначения эверолимуса в качестве терапии 1-й линии, его результаты еще раз подтвердили целесообразность назначения эверолимуса после сунитиниба. Согласно предварительному анализу ОВ в группе, получавшей эверолимус после сунитиниба, медиана ОВ достигла беспрецедентного значения 32,0 мес по сравнению с 22,4 мес при выборе обратной последовательности (ОР 1,24; 95 % ДИ 0,94–1,64). Будет также интересно выяснить, удастся ли добиться еще более высоких значений медианы ОВ, нежели 32 мес, в отдельной подгруппе пациентов, получающих другой ИТК после схемы сунитиниб → эверолимус. Было бы логичным предполагать, что так и будет, учитывая, скорее всего, лучший функциональный статус у пациентов, переходящих

на терапию 3-й линии, а также учитывая, по-видимому, сохраняющуюся противоопухолевую активность ИТК после прогрессирования заболевания, произошедшего в ходе применения схемы ИТК → ингибитор mTOR, согласно результатам исследования GOLD [46]. Тем не менее не представляется возможным делать окончательные выводы до получения результатов завершающего анализа.

Равноценны ли ингибиторы mTOR в лечении МПП?

Как эверолимус, так и темсиrolимус представляют собой функциональные аналоги рапамицина (сиролимуca) и относятся к классу препаратов, известных под названием «ингибиторы mTOR». Эверолимус является активным препаратом, в то время как темсиrolимус представляет собой пролекарство по отношению к рапамицину, образуемому в процессе метаболизма в печени [48]. Действие каждого препарата в лечении МПП изучалось в отдельности; существующими клиническими руководствами, а также утвержденными показаниями к применению предусмотрены различные роли этих препаратов в составе имеющегося арсенала методов лечения (см. табл. 1) [4, 5]. Более того, различаются и режимы применения этих препаратов: эверолимус принимается ежедневно внутрь, в то время как темсиrolимус вводится с помощью внутривенных инъекций еженедельно [48, 49]. Эверолимус быстро всасывается после приема внутрь, его биодоступность составляет около 30 %, и он метаболизируется цитохромами CYP3A4 и CYP2C8 с образованием 6 различных метаболитов. Средний период полувыведения эверолимуса составляет 30 ч, выводится в основном с желчью. Подобный период полувыведения позволяет принимать его лишь 1 раз в сутки, и этот режим обеспечивает неизменное сохранение адекватных системных уровней препарата, сводя к минимуму колебания его концентраций. Поскольку темсиrolимус вводится внутривенно, его биодоступность не зависит от приема пищи или вариабельности всасывания в желудочно-кишечном тракте. Темсиrolимус быстро метаболизируется цитохромом CYP3A4 с формированием рапамицина, средний период полувыведения которого составляет 56 ч (что позволяет вводить препарат 1 раз в неделю) и выводится в первую очередь через желудочно-кишечный тракт [48].

Несмотря на различия в режимах терапии, профили токсичности эверолимуса и темсиrolимуса остаются относительно схожими [50–52]. Интересно отметить, что рекомендованная доза и режим приема, предложенные для эверолимуса в исследованиях I фазы (10 мг/сут внутрь) [49, 50, 53], совпадают с зарегистрированными, в то время как оптимальная доза темсиrolимуса для внутривенного введения, применявшаяся в исследованиях I и II фазы (220 мг/м²/нед) [51, 54], существенно выше зарегистрированной дозы (25 мг/нед).

Несмотря на существующие различия между препаратами, результаты анализов практики их назначения в США говорят о том, что зачастую эверолимус и темсиролимус назначаются вне рекомендаций, предусмотренных действующими руководствами [55]. В США это может быть связано с финансовыми особенностями, склоняющими выбор в пользу внутривенного введения. Тем не менее в Евросоюзе подобные административные нюансы не применимы; важно, чтобы оба этих препарата использовались в рамках соответствующей линии терапии и в адекватной группе пациентов. Исходя из имеющегося объема клинических данных, зарегистрированных показаний и клинических руководств эверолимус представляется предпочтительным ингибитором mTOR для применения у пациентов, которым уже проведена терапия 1-й линии.

Практические аспекты назначения терапии

Эверолимус был зарегистрирован в августе 2009 г. для лечения МРП после прогрессирования заболевания, произошедшего при применении VEGF-таргетных препаратов, и уже назначен более чем 100 тыс. пациентам по всему миру по тем или иным показаниям. Акситиниб был зарегистрирован в Европе в качестве терапии 2-й линии МРП в сентябре 2012 г. В настоящее время по каждому из препаратов имеется достаточный объем доказательных данных в поддержку его назначения в качестве компонента последовательной терапии, при этом в исследовании RECORD-3 были получены результаты применения последовательности ИТК → ингибитор mTOR, отражающей современную клиническую практику, с достижением показателей ОВ, весьма существенных для МРП [47]. Поскольку менее 20 % пациентов в Европе фактически получают терапию 3-й линии по поводу МРП [8, 26], использование столь эффективного препарата, как эверолимус, лишь на 3-й линии терапии представляется «ложной экономией», потенциально уменьшающей ту пользу, которую могло бы принести данное лекарственное средство. Более того, результаты недавно проведенного исследования GOLD позволяют предполагать возможность дальнейшей эффективности ИТК и в качестве терапии 3-й линии [46], что позволяет использовать в клинической практике достаточно рациональную последовательность назначения препаратов: ИТК → ингибитор mTOR → ИТК. В исследованиях, проводимых в настоящее время, изучаются новые препараты для лечения МРП, включая ниволумаб, представляющий собой ингибитор PD-1, а также кабозантиниб — ИТК с двойным действием в отношении сигнальных путей рецепторов VEGF и MET. Эти препараты в ближайшее вре-

мя могут придать особую актуальность обсуждаемой проблеме, возможно, позволив оптимизировать назначение препаратов практическими врачами и привнеся ряд новых аспектов контроля над проявлениями токсичности при РП.

Клиницистам представляется важным использовать дополнительные параметры, выходящие за рамки ВБП, при обсуждении возможностей лечения МРП с конкретными пациентами. Для планирования терапии необходимо учитывать долгосрочные перспективы лечения конкретного пациента, включая качество жизни и достижение баланса между контролем имеющихся клинических проявлений и контролем над нежелательными явлениями, который позволил бы избежать приостановления терапии или снижения доз. С учетом отсутствия методов радикального излечения заболевания важной задачей противоопухолевой терапии является сохранение качества жизни, в связи с чем приоритетом должно стать назначение такого препарата для 2-й линии терапии, который позволил бы адекватно добиться этой цели, сведя к минимуму частоту нежелательных явлений и обеспечив стабильность режима дозирования.

Заявление о возможных конфликтах интересов

Joaquim Bellmunt до апреля 2013 г. получал выплаты от компаний Astellas, Bayer, GlaxoSmithKline, J&J, Novartis, Pfizer и Roche, а также выступал на экспертных советах, проводимых компаниями GlaxoSmithKline и Astellas.

Emiliano Calvo получал исследовательские гранты от компаний Astellas, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer и Roche, а также выступал на экспертных советах, проводимых компаниями Astellas, GlaxoSmithKline, Novartis и Pfizer.

Viktor Grünwald получал выплаты от компаний Astellas, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer и Roche, а также выступал на экспертных советах, проводимых компаниями Astellas, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis и Pfizer.

Финансовая поддержка

Данная рукопись была разработана с поддержкой компании WG Consulting Healthcare Ltd., которая была реализована в рамках неограниченного образовательного гранта, предоставленного компанией «Новартис», лишь для помощи с форматированием и практическим обеспечением публикации.

Примечания

Авторы несут единоличную ответственность за написание данной рукописи и за принятие решения о ее подаче на публикацию.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90.
2. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8.
3. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422–8.
4. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58:398–406.
5. Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl. 7):vii 65–71.
6. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722–31.
7. 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.
8. Levy A., Menard J., Albiges L. et al. Second line treatment of metastatic renal cell carcinoma: the Institut Gustave Roussy experience with targeted therapies in 251 consecutive patients. *Eur J Cancer* 2013;49:1898–904.
9. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256–65.
10. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
11. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.
12. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552–62.
13. Harrison M.R., George D.J., Walker M.S. et al. “Real world” treatment of metastatic renal cell carcinoma in a joint community-academic cohort: progression-free survival over three lines of therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:441–50.
14. Matrana M.R., Duran C., Shetty A. et al. Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib after disease progression with other targeted therapies. *Eur J Cancer* 2013;49:3169–75.
15. Rautiola J., Utriainen T., Peltola K. et al. Pazopanib after sunitinib failure in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2014;53:113–8.
16. Hainsworth J.D., Rubin M.S., Arrowsmith E.R. et al. Pazopanib as second-line treatment after sunitinib or bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: A Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II trial. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:270–5.
17. Park K., Lee J.L., Park I. et al. Comparative efficacy of vascular endothelial growth factor (VEGF) tyrosine kinase inhibitor (TKI) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor as second-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma after the failure of first-line VEGF TKI. *Med Oncol* 2012;29:3291–7.
18. Calvani N., Morelli F., Leo S. et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal cell carcinoma: does the order of sequencing matter? *Med Oncol* 2012;29:1908–13.
19. Porta C., Procopio G., Carteni G. et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal-cell carcinoma (RCC): an Italian multicentre retrospective analysis of 189 patient cases. *BJU Int* 2011;108:E250–7.
20. Di Lorenzo G., Carteni G., Autorino R. et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinibrefractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4469–74.
21. Dudek A.Z., Zolnierak J., Dham A. et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:61–7.
22. Busch J., Seidel C., Kempkensteffen C. et al. Sequence therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of common targeted treatment options following failure of receptor tyrosine kinase inhibitors. *Eur Urol* 2011;60:1163–70.
23. Garcia J.A., Hutson T.E., Elson P. et al. Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to either sunitinib or bevacizumab. *Cancer* 2010;116:5383–90.
24. Bergmann L., Goebell P.J., Kube U. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial vascular endothelial growth factor receptortyrosine kinase inhibitor (VEGFr-TKI) therapy: results of an interim analysis of a non-interventional study. *Onkologie* 2013;36:95–100.
25. Chen C.C., Hess G.P., Liu Z. et al. Second-line treatment outcomes after first-line sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2012;10:256–61.
26. Iacovelli R., Carteni G., Sternberg C.N. et al. Clinical outcomes in patients receiving three lines of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: Results from a large patient cohort. *Eur J Cancer* 2013;49:2134–42.
27. Hutson T., Escudier B., Esteban E. et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013 Dec 2. [Epub before print].
28. Calvo E., Escudier B., Motzer R.J. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012;48:333–9.
29. Cella D. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma: the importance of patient-reported outcomes. *Cancer Treat Rev* 2009;35:733–7.
30. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34:193–205.
31. Wagner L.I., Wenzel L., Shaw E., Cella D. Patient-reported outcomes in phase II cancer clinical trials: lessons learned and future directions. *J Clin Oncol* 2007;25:5058–62.
32. Escudier B.J., Porta C., Bono P. et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): results of a randomized double-blind, placebocontrolled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. *J Clin Oncol* 2012;30(June 20 Supplement):CRA4502.
33. Cella D., Escudier B., Rini B. et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer* 2013;108:1571–8.
34. Cella D., Escudier B., Rini B. et al. Time to deterioration (TTD) in patient-reported outcomes in phase 3 AXIS trial of axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Eur J Cancer* 2011;47(Suppl. 1). Abstr 3006.
35. Rini B.I., Garrett M., Poland B. et al. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol* 2013;53:491–504.
36. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.

37. Al-Marrawi M.Y., Rini B.I., Harshman L.C. et al. The association of clinical outcome to first-line VEGF-targeted therapy with clinical outcome to second-line VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Target Oncol* 2013;8:203–9.
38. Zimmermann K., Schmittl A., Steiner U. et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology* 2009;76:350–4.
39. Tamaskar I., Garcia J.A., Elson P. et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol* 2008;179:81–6.
40. Azam F., Mehta S., Harris A.L. Mechanisms of resistance to antiangiogenesis therapy. *Eur J Cancer* 2010;46:1323–32.
41. Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8:592–603.
42. Rini B. New strategies in kidney cancer: therapeutic advances through understanding the molecular basis of response and resistance. *Clin Cancer Res* 2010;16:1348–54.
43. Blesius A., Beuselinck B., Chevreau C. et al. Are tyrosine kinase inhibitors still active in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with a tyrosine kinase inhibitor and everolimus? Experience of 36 patients treated in France in the RECORD-1 Trial. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:128–33.
44. Di Lorenzo G., Buonerba C., Federico P. et al. Third-line sorafenib after sequential therapy with sunitinib and mTOR inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2010;58:906–11.
45. Grunwald V., Seidel C., Fenner M. et al. Treatment of everolimus-resistant metastatic renal cell carcinoma with VEGF-targeted therapies. *Br J Cancer* 2011;105:1635–9.
46. Motzer R., Szczylik C., Vogelzang N.J. et al. Phase 3 trial of dovitinib vs sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after 1 prior VEGF pathway-targeted and 1 prior mTOR inhibitor therapy. *European Congress of, Cancer* 2013:Abstr LBA-34.
47. Motzer R., Barrios C., Kim T. et al. RECORD-3: phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31. Abstr 4504.
48. Danesi R., Boni J.P., Ravaud A. Oral and intravenously administered mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma: pharmacokinetic considerations and clinical implications. *Cancer Treat Rev* 2013;39:784–92.
49. Tabernero J., Rojo F., Calvo E. et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:1603–10.
50. O'Donnell A., Faivre S., Burris 3rd H.A. et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:1588–95.
51. 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.
52. Hidalgo M., Buckner J.C., Erlichman C. et al. A phase I and pharmacokinetic study of temsirolimus (CCI-779) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:5755–63.
53. Tanaka C., O'Reilly T., Kovarik J.M. et al. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol* 2008;26:1596–602.
54. 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.
55. Vogelzang N.J., Bhor M., Liu Z. et al. Everolimus vs. temsirolimus for advanced renal cell carcinoma: use and use of resources in the US Oncology Network. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:115–20.
56. Pfizer Inc., Axitinib (AG-013736) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. FDA Oncologic Drugs Advisory Committee Briefing Document (NDA 202324), 2011.

Совершенствование цитологической диагностики рака мочевого пузыря

М.Г. Леонов¹, Т.В. Шелякина², А.А. Тхагапсо¹, Я.Х.-Б. Ершова¹, С.А. Беляева¹

¹ ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3»;

Россия, 353915 Краснодарский край, Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, 7;

² ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;
344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Михаил Генрихович Леонов novonko@yandex.ru

В работе представлены сравнительные результаты цитологического исследования методом жидкостной цитологии и традиционного цитологического исследования спиртовых смывов мочевого пузыря 323 пациентов, 150 из которых были с подозрением на рак мочевого пузыря (РМП) и 173 пациента — после проведенного комплексного или комбинированного лечения по поводу РМП.

В результате проведенного исследования установлено, что диагностическая ценность метода жидкостной цитологии в диагностике РМП и его местных рецидивов в 1,3 раза выше традиционного цитологического метода.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, жидкостная цитология, традиционное цитологическое исследование, питательная среда 199, цитологическая диагностика

Improvement of the cytological diagnosis of bladder cancer

M.G. Leonov¹, T.V. Shelyakina², A.A. Tkhangapso¹, Ya.Kh.-B. Ershova¹, S.A. Belyaeva¹

¹Oncology Dispensary Three; 7, Lieutenant Shmidt St., Novorossiysk, Krasnodar Territory 353915, Russia

²Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63, Fourteenth Line, Rostov-on-Don 344037, Russia

The paper gives the comparative results of cytological examination of alcohol-induced bladder washouts by liquid-based cytology and conventional cytology in 323 patients, including 150 with suspected bladder cancer (BC) and 173 patients after performed combination or combined treatment for BC.

The performed investigation has established that the diagnostic value of liquid-based cytology in diagnosing BC and its local recurrences is 1.3-fold higher than that of conventional cytology.

Key words: bladder cancer, liquid-based cytology, conventional cytological examination, nutrient medium 199, cytological diagnosis

Известные традиционные способы цитологической диагностики рака мочевого пузыря (РМП) по осадку мочи или по смыву мочевого пузыря (МП) имеют ряд недостатков: загрязнение фона исследуемого препарата воспалительными элементами, кристаллами мочевых солей, слизью, эритроцитами, бактериями; плохая сохранность и повреждение клеток; клеточный материал на предметном стекле располагается неравномерно; имеются участки многослойности, что создает невозможность быстрого обзора препарата. Диагностическая ценность традиционного цитологического исследования в диагностике РМП невелика и составляет не более 40–54 % [1–3].

В доступной научной литературе мы не нашли работ, связанных с использованием метода жидкостной цитологии в диагностике РМП. В связи с имеющимся собственным опытом применения метода жидкостной цитологии в диагностике рака и предраковой патологии шейки матки, значительно повышающего

диагностическую ценность цитологического метода исследования (рака шейки матки в 2,5 раза, дисплазии шейки матки в 1,4 раза), чувствительность метода составила 91,3 %, специфичность — 93,5 % [4]. Нами была предпринята попытка повышения диагностических возможностей цитологической диагностики РМП и его рецидивов с помощью метода жидкостной цитологии.

В исследовании в качестве жидкой среды была использована питательная среда 199, апробированная с 2008 г. в условиях цитологической лаборатории ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3 (Новороссийск)» для жидкостной цитологии в диагностике патологии шейки матки. Клеточный образец в питательной среде 199 может храниться до 72 ч при температуре +4 °C.

Питательная среда 199 содержит соли Хенкса с глютамином и представляет собой смесь в очищенной воде неорганических солей, аминокислот, витаминов, глюкозы, которая благодаря сохранению по-

стоянства pH, осмотического давления и обеспечения клеток необходимыми питательными веществами предназначена для консервирования образцов клеток в промежутке между отбором материала и его анализом. В питательной среде 199 содержится достаточное количество энергетического материала для поддержания жизнеспособности клеток, обеспечивающего длительное сохранение исследуемых клеток без изменения их морфологической структуры [5, 6].

Особенность используемой среды для жидкостной цитологии в диагностике опухолей состоит в том, что она используется для транспортировки, накопления, сохранения и промывания образцов клеток, изъятых у пациентов для последующего цитологического и/или иммуноцитохимического анализа и максимально приближена к естественным физиологическим условиям их существования.

Цель исследования — повышение диагностических возможностей цитологической диагностики РМП и его рецидивов.

Материалы и методы

За период с 2011 по 2013 г. в исследование было включено 323 пациента, из них 150 пациентов с подозрением на РМП, проходившие диагностическое обследование в ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (Новороссийск), и 173 больных РМП после проведенного лечения (комбинированного или комплексного). Этим больным были выполнены различные варианты органосохраняющих операций.

Всем обследуемым проводили цистоскопию гибким фиброуретероцистоскопом. Использование гибкого цистоскопа значительно повышает диагностические возможности метода и способствует уменьшению травматичности исследования. Перед проведением цистоскопии выполняли общие клинические обследования, позволяющие определить противопоказания к проведению внутривезикулярного инвазивного вмешательства, и необходимые мероприятия по подготовке пациента к фиброуретероцистоскопии. После окончания фиброуретероцистоскопии получали спиртовой смыв по методу В.Т. Кузьмина (1963), делили его на 2 порции, одну из которых исследовали традиционным цитологическим методом, другую — методом жидкостной цитологии. При выполнении жидкостной цитологии полученный смыв центрифугировали

на центрифуге «Эликон ЦЛМН-Р10-01» при скорости 1500 об/мин в течение 10 мин. К полученному осадку в объеме 100–400 мкл добавляли 4 мл питательной среды 199 для получения клеточной суспензии. Клеточную суспензию центрифугировали в «CytoFuge 2» при скорости 1000 об/мин в течение 8 мин. Полученные монослойные tospin-препараты высушивали на воздухе. Фиксацию цитологического препарата проводили фиксатором Май-Грюнвальда, окраску — по методу Романовского—Гимзы автоматизированным методом на универсальном настольном роботе «Shandon Varistain Gemini ES», обеспечивающим быстрое и одновременное окрашивание большого количества цитологических препаратов. Микроскопирование цитологических препаратов проводили под иммерсионной системой с использованием видеомикроскопа «Micros» MC 1000 (LCD), Австрия. Видеомикроскоп MC (LCD) (окуляр 10х, объектив 100х, увеличение 1000) со встроенной электронной системой, жидкокристаллическим сенсорным дисплеем, позволяющий проводить просмотр изображения в реальном времени. Результаты микроскопирования фотографировались и сохранялись на CD Cart, которые позволяют составить фотоархив микропрепаратов.

Для оценки эффективности метода жидкостной цитологии проводили сопоставление результатов исследуемого метода и традиционного цитологического исследования.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования обнаружена существенная разница в диагностике РМП и его рецидивов после проведенного лечения среди сравниваемых групп (см. таблицу).

Из 150 обследуемых 1-й группы традиционным методом цитологической диагностики РМП диагностирован у 89 (59,3 %) больных, а методом жидкостной цитологии — у 118 (76,9 %). Выявляемость РМП при использовании метода жидкостной цитологии больше на 32,6 %, чем при традиционном цитологическом исследовании ($p < 0,05$).

Во 2-й группе из 173 больных, находящихся на диспансерном наблюдении после проведенного лечения по поводу РМП, рецидив заболевания диагностирован в 54 (31,2 %) случаях, а при использовании метода жидкостной цитологии — в 70 (40,4 %). Диагности-

Сравнительная оценка эффективности цитологических методов

Группа	Число исследуемых	Метод жидкостной цитологии, n (%)	Традиционное цитологическое исследование, n (%)	p
Позднение на РМП	150	118 (76,6)	89 (59,3)	0,05
Диспансерные больные РМП	173	70 (40,4)	54 (31,2)	0,05



Рис. 1. Внешний вид препаратов на предметном стекле, приготовленных традиционным цитологическим методом и методом жидкостной цитологии

ческая ценность жидкостной цитологии на 29,6 % выше ($p < 0,05$), чем при обычном цитологическом методе.

В результате применения метода жидкостной цитологии снизилось количество неудовлетворительных микроскопических препаратов на 24,6 %. Диагностическая ценность метода жидкостной цитологии в диагностике РМП и его рецидивов в целом выше в 1,3 раза.

На рис. 1 представлен внешний вид цитологических препаратов, полученных традиционным цитологическим исследованием и методом жидкостной цитологии.

На рис. 2 представлена микроскопическая картина цитологических препаратов, полученных традиционным способом, и на рис. 3 — методом жидкостной цитологии.

Приводим клинические наблюдения использования метода жидкостной цитологии в диагностике РМП и его местных рецидивов.

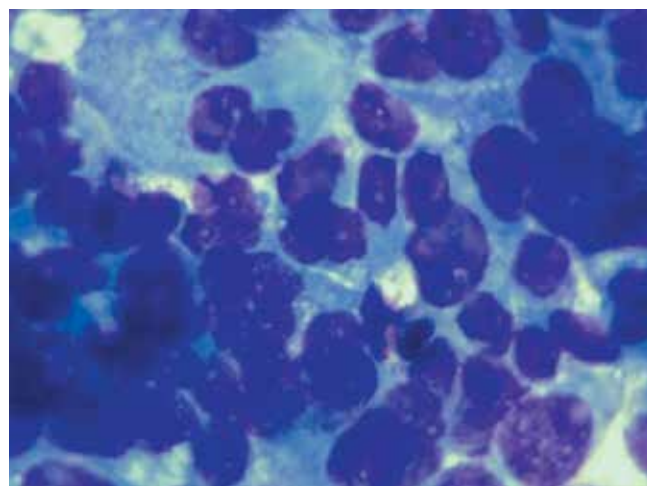
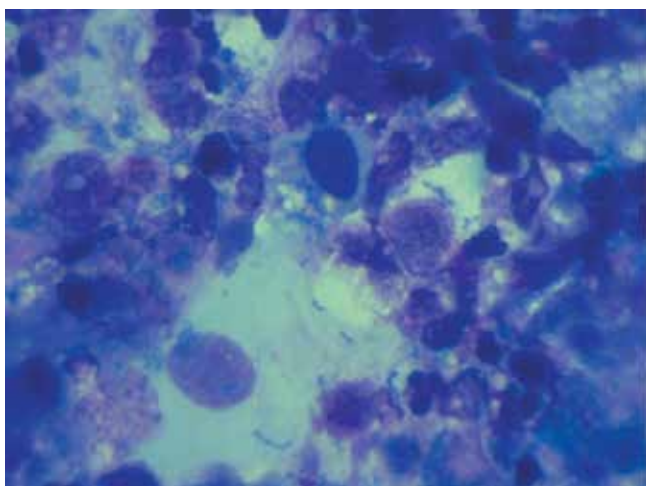


Рис. 2. Микрофотографии цитологических препаратов, приготовленных традиционным методом. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$

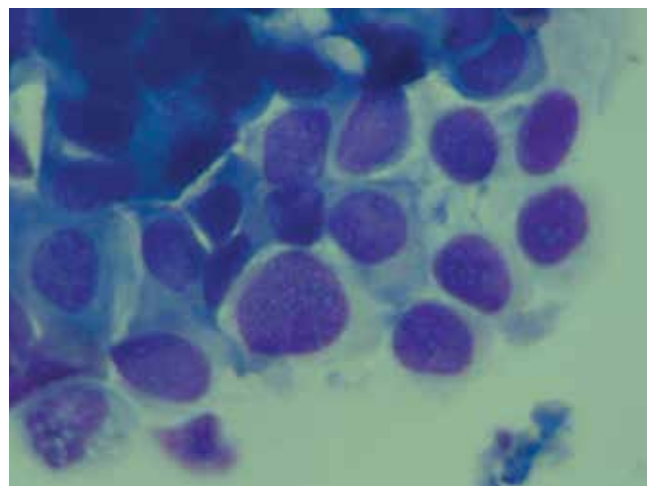
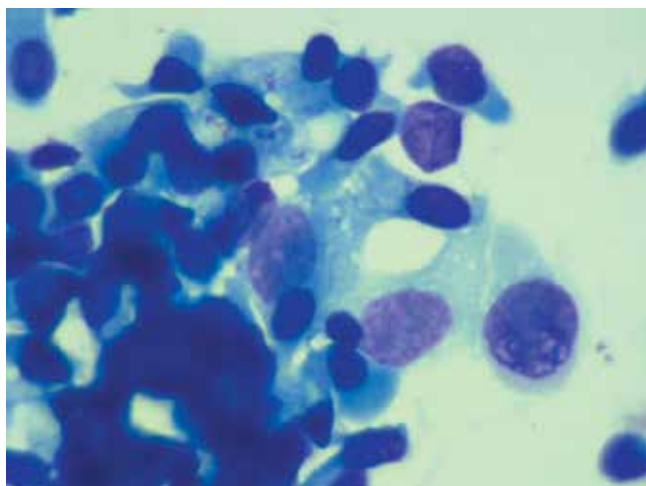


Рис. 3. Микрофотографии цитологических препаратов, приготовленных методом жидкостной цитологии. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$

Клинический случай 1

Больной М., 67 лет, мужского пола. Обратился в ГБУЗ «Онкологический диспансер №3» (Новороссийск) 18.04.2013 г. по направлению врача-уролога участковой поликлиники с жалобами на рези при мочеиспускании, примесь крови в моче.

Первые признаки заболевания почувствовал 2 месяца назад, когда появились рези при мочеиспускании и примесь крови в моче. Обратился к урологу в поликлинику, где ему было проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Ультразвуковое исследование МП: признаки объемного образования задней стенки МП с неровными контурами размером 25 × 20 мм. В общем анализе мочи признаки микрогематурии (эритроциты 15–20 в поле зрения). Цитологическое исследование мочи традиционным методом опухолевых клеток не выявило.

В онкологическом диспансере больному проведено обследование (фиброуретероцистоскопия с получением спиртового смыва МП и его цитологическое исследование). В результате цитологического исследования, выполненного методом жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199, был диагностирован РМП (клетки переходно-клеточного рака) (рис. 4).

Больному 02.05.2013 г. выполнена трансуретральная резекция (ТУР) стенки МП. Патогистологическое заключение: переходно-клеточный рак. При этом было зафиксировано полное совпадение метода жидкостной цитологии с гистологическим диагнозом.

Заключительный клинический диагноз: РМП, I стадия pT1NxM0.

Клинический случай 2

Больной П., 62 лет, мужского пола. 04.06.2013 г. выполнена ТУР стенки МП. Патогистологическое заключение: переходно-клеточный рак. В послеоперационном периоде получил 7 курсов внутривезикулярной химиотерапии (доксорубицин 50 мг еженедельно). Больной находился под диспансерным наблюдением.

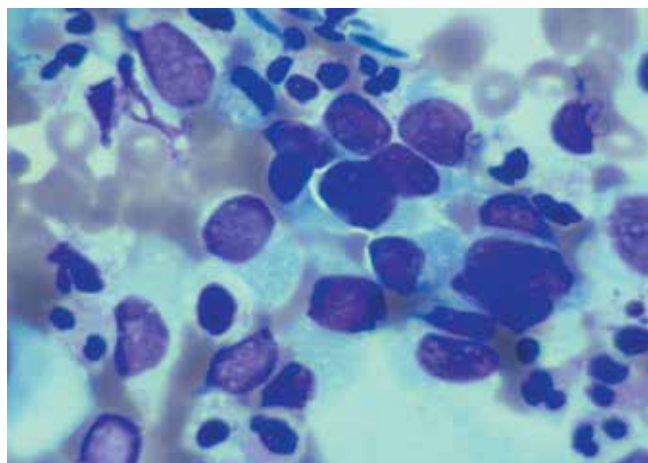


Рис. 4. Микрофотография цитологического препарата от пациента М.: переходно-клеточный РМП. Окрашка по Романовскому–Гимзе, × 1000

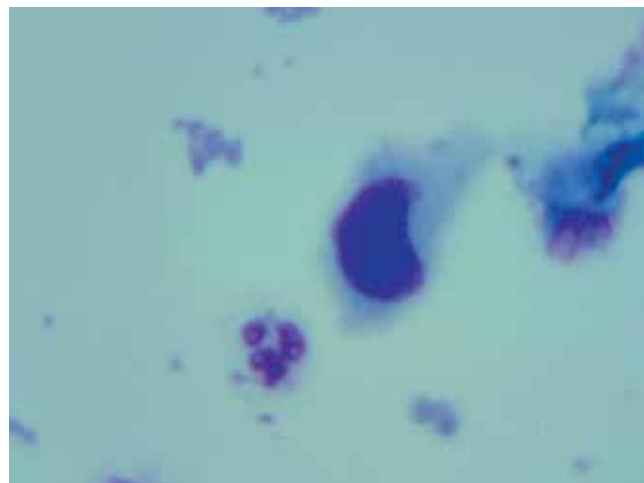


Рис. 5. Микрофотография цитологического препарата от больного П.: переходно-клеточный РМП. Окрашка по Романовскому–Гимзе, × 1000

При контрольном обследовании 02.09.2013 г. проведена фиброуретероцистоскопия. При эндоскопическом исследовании обнаружен подозрительный участок в области послеоперационного рубца. Полученный спиртовой смыв МП был разделен на 2 порции. Цитологическое исследование первой порции было проведено традиционным методом. В результате традиционного цитологического исследования опухолевых клеток не обнаружено. Вторая порция смыва МП была исследована методом жидкостной цитологии с использованием питательной среды 199.

В результате использования метода жидкостной цитологии были обнаружены клетки переходно-клеточного рака (рис. 5). По результатам выполненного обследования у больного диагностирован рецидив РМП.

Заключение

Таким образом, жидкостная цитология с использованием питательной среды 199, в отличие от традиционного цитологического исследования осадка мочи или смыва МП, значительно повышает чувствительность цитологического метода исследования за счет получения монослойных tospin-препаратов. Tospin-препараты характеризуются равномерным, тонкослойным (монослойным) распределением клеточного материала на небольшом участке предметного стекла, хорошей визуализацией деталей ядра и цитоплазмы, значительным снижением числа элементов воспаления, эритроцитов, слизи, бактерий, кристаллов мочевых солей, артефактов, сокращением времени и повышением производительности исследования.

Качественный и количественный состав питательной среды 199 при использовании в диагностике РМП является адекватным для нормального метаболизма клеток, способен поддерживать их нормальное осмотическое давление и необходимый уровень кислотно-щелочного равновесия. Использование пита-

тельной среды 199 значительно повышает возможности сохранения и транспортировки клеток (до 72 ч) и их дальнейшего использования для морфологических и иммуноцитохимических исследований.

Питательная среда 199 выпускается отечественной промышленностью, что обуславливает невысокую себестоимость, а также обеспечивает соответствие ис-

пользования метода жидкостной цитологии критерию промышленной применяемости.

Использование метода жидкостной цитологии в онкологии, урологии, клинической лабораторной диагностике значительно повышает чувствительность метода цитологического исследования в диагностике опухолей МП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2011. 934 с.
2. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков: Факт, 2002. 303 с.
3. Руководство по цитологической диагностике опухолей человека. Под ред. А.С. Петрова. М.: Медицина, 1976. 301 с.
4. Леонов М.Г., Шелякина Т. В. Современные возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки. М.: Вузовская книга, 2012. 288 с.
5. Инструкция по применению изделия медицинского назначения набора реагентов «Питательная среда 199 с индикатором или без индикатора для культуры клеток», «Питательная среда 199». М., 2011. 6 с.
6. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. Под ред. М.О. Биргера. М.: Медицина, 1982. 464 с.

Ортопическая илеоцистопластика: ретроспективный сравнительный анализ двух методик

А.В. Лыков¹, А.А. Кельн², А.В. Купчин¹

¹ ГАУЗ Тюменской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»;

Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

² ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России;

625023 Тюмень, ул. Одесская, 54

Контакты: Александр Валерьевич Лыков Lykov_av@mail.ru

Цель исследования — сравнение ближайших результатов радикальной цистэктомии (РЦЭ) с ортопической илеоцистопластикой у больных раком мочевого пузыря по стандартной методике Studer и по модифицированной методике Hautmann с экстраперитонеальным расположением неоциста.

Материалы и методы. В исследование отобраны 155 больных, подвергнутых РЦЭ с ортопической илеоцистопластикой в условиях онкоурологического отделения Тюменского ООД за период с 2001 по 2014 г. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n = 67) — оперированные по модифицированной методике Hautmann с экстраперитонеальным расположением неоциста и 2-я группа (n = 88) — оперированные по стандартной методике Studer. Среди пациентов 1-й группы было 64 (95,5 %) мужчины, 3 (4,5 %) женщины. Средний возраст их составил $56,4 \pm 14,6$ года. Среди пациентов 2-й группы мужчин было 78 (88,6 %), женщин — 10 (11,4 %). Средний возраст их составил $56,5 \pm 19,5$ года. У больных обеих групп сравнивали частоту и структуру послеоперационных осложнений, повторных операций, 30-суточную госпитальную летальность.

Результаты. Количество осложнений, повторных оперативных вмешательств и послеоперационных летальных исходов зарегистрированных во 2-й группе пациентов, составило 63 (71,6 %), 37 (42,0 %) и 7 (7,9 %) соответственно. В 1-й группе первые два показателя составили 40 (59,7 %), 4 (5,9 %) соответственно, летальных исходов не было. В структуре осложнений у пациентов обеих групп преобладали инфекционно-воспалительные: 14 (35 %) случаев в 1-й группе и 19 (30,2 %) случаев — во 2-й. Повторные операции у пациентов 1-й группы были связаны с перитонитом в 1 случае, мочевым свищем в 1 случае и кровотечением в 2 случаях. У пациентов 2-й группы реоперации проводились по причине перитонита в 8 случаях, эвентрации — в 13 случаях, гнойный пиелонефрит отмечен в 3 случаях, кровотечение — у 3 пациентов.

Выводы. Снижение уровня послеоперационных осложнений, реопераций и летальных исходов делают методику экстраперитонеального формирования тонкокишечного неоциста привлекательной альтернативой существующим методам ортопической илеоцистопластики.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная экстраперитонеальная цистэктомия, ортопическая илеоцистопластика

A retrospective comparative analysis of two methods of orthotopic bladder substitute

A. V. Lykov¹, A. A. Keln², A. V. Kupchin¹

¹ State Autonomous institution of public Health «Multidisciplinary Clinical Medical Center «Medical Town»;

32, Barnaulskaya st., Tyumen, 625041, Russia;

² Tyumen state medical academy; 54, Odesskaya st., Tyumen, 625023

Objective. Comparison of the immediate results of a radical cystectomy (RC) subsequent orthotopic bladder substitute (OBS) in patients with bladder cancer by a standard technique of Studer and by the modified Hautmann technique with an extraperitoneal arrangement of a neobladder.

Subjects and methods. One hundred and fifty-five patients were undergone RC subsequent OBS in department oncurology of Tyumen Region Oncology Dispensary during the period 2001–2014 years. The patients were selected on two groups: one (n = 67) was undergone modified Hautmann's technique and second (n = 88) was undergone standard technique of Studer. Among patients 1st group of men was 64 (95,5 %), women 3 (4,5 %). Middle age made them $56,4 \pm 14,6$ years. Among patients 2nd group of men was 78 (88,6 %), women 10 (11,4 %). Middle age made them $56,5 \pm 19,5$ years. The rate and structure of postoperative complications, repeated operations and a 30-day mortality was estimated and compared on both groups.

Results. The incidence of complications, repeated surgeries and postoperative mortality outcomes of the patients registered in the 2nd group was 63 (71,6 %), 37 (42,0 %) and 7 (7,9 %) respectively. Incidence in the 1st group was 40 (59,7 %) and 4 (5,9 %) respectively and mortality outcomes weren't. In structure of complications at patients of both groups prevailed infectious and inflammatory, in 14 cases (35 %) in 1st group and in 19 cases (30,2 %) in the 2nd group. Repeated operations at patients of 1st group were connected with peritonitis in 1 case, urinary fistula in 1 case and bleeding in 2 cases. At patients of 2 groups of a reoperation were carried out for the reason: peritonitis in 8 cases, an eventrate in 13 cases, purulent pyelonephritis — 3 cases, bleeding — 3 cases.

Conclusions. Decrease of rate postoperative complications, repeated surgeries and hospital mortality was detected in 1st group patients. Our modified Hautmann technique with an extraperitoneal arrangement of a neobladder can considered as an alternative to existing methods.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, orthotopic bladder substitute, neobladder, extraperitoneal approach

Введение

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) с деривацией мочи — стандартный метод лечения мышечно-инвазивного и некоторых других форм рака мочевого пузыря (РМП). Показаниями к проведению цистэктомии являются: инвазивный РМП T2a–T4a, N0–Nx, M0, T1G₃, поверхностные опухоли высокого риска и рецидивы поверхностных опухолей, рак *in situ*, резистентный к БЦЖ-терапии, а также распространенные папиллярные опухоли, не поддающиеся контролю с помощью трансуретральной резекции и внутрипузырной терапии. Современные методики проведения РЦЭ и илеоцистопластики изменили отношение урологов к проведению тяжелых, травматичных оперативных вмешательств. В настоящее время предложено множество методик по формированию ортотопических неоцистов (> 60), гетеротопических мочевых резервуаров с различными механизмами удержания мочи и ее выведения (> 50). Для осуществления реконструкции мочевых путей используются различные отделы желудочно-кишечного тракта, в том числе желудок, подвздошная, толстая кишка, илеоцекальный угол. Накопленный опыт российских и зарубежных специалистов в выполнении ортотопических цистопластик позволяет оперирующему хирургу выбрать оптимальный вариант деривации мочи с учетом тяжести состояния пациента, стадии заболевания и анатомических особенностей [1]. За последние десятилетия ортотопическая реконструкция мочевого пузыря (МП) с использованием отрезка подвздошной кишки стала преимущественным методом деривации мочи. Стремление урологов создать ортотопический мочевой резервуар заключается в желании повторить все свойства МП, который функционирует как резервуар низкого давления с координированной релаксацией шейки, наружного уретрального сфинктера и сокращением детрузора, что обеспечивает полное опорожнение МП без мочеточниковых рефлюксов [2]. В настоящее время в крупных урологических центрах активно используются порядка 10–15 методик цистопластики. Ортотопическое замещение МП сегодня стало стандартной формой его замены после осуществления РЦЭ при отсутствии противопоказаний. Интерес урологов на сегодняшний день направлен на создание принципиально новой, не похожей на существующие, модели неоциста [3, 4]. Такая модель должна отличаться простотой выполнения, достаточной емкостью, низким внутрипросветным давлением, адекватной защитой верхних мочевых путей (ВМП) от рефлюкса и обеспечивать лучшую реабилитацию пациента. Также с целью профилактики послеоперационных осложнений ряд клиник использует внебрюшинные доступы [5].

Цель исследования — сравнение ближайших результатов РЦЭ с ортотопической илеоцистопластикой

по методике Studer и по модифицированной методике Hautmann.

Материалы и методы

За период с 1998 г. по март 2014 г. в онкоурологическом отделении ГАУЗ ТО МКМЦ выполнено 343 РЦЭ по поводу РМП. Из всех операций 66 (19,3 %) заканчивались уретерокутанеостомией, 277 (80,7 %) — созданием кишечных резервуаров. В 215 случаях (62,7 %) формировался ортотопический неоцист, в 62 (18,1 %) — другие виды. Большинство ортотопических резервуаров ($n = 171$; 79,5 %) создано по методикам U. Studer и R. Hautmann (в том числе в оригинальной модификации). Для ортотопической континенции мы используем чаще всего 2 методики из сегмента подвздошной кишки: нашу методику, являющуюся модификацией неоциста по Hautmann, и искусственный резервуар по Studer. Условиями для выполнения ортотопической цистопластики являются: подходящий онкологический статус пациента, состояние ВМП и кишечника, удовлетворительное самочувствие, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, отсутствие опухолевого поражения простатической уретры у мужчин и шейки МП у женщин. Цель создания ортотопического резервуара — максимальная медицинская и социальная реабилитация пациентов, заключающаяся в восстановлении самостоятельного мочеиспускания.

Нередко, несмотря на хорошее техническое исполнение операции и переносимость пациентов оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде сохраняется высокая вероятность возникновения осложнений. Частота и характер осложнений во многом зависят от отдела желудочно-кишечного тракта, длины сегмента, из которого формируется неоцист. Так, анализ первых 105 ортотопических илеоцистопластик за период с 1998 по 2008 г. показал неутешительные результаты: общее количество осложнений составило 58 % ($n = 66$), количество повторных оперативных вмешательств 18,2 % ($n = 21$), летальных исходов 7,8 % ($n = 9$). Подавляющее число осложнений имели гнойно-септический характер, реоперации выполнялись чаще всего по поводу эвентрации, несостоятельности мочекишечных и межкишечных анастомозов, мочевого перитонита, что стало причиной большинства летальных исходов. Проанализировав данные осложнения, мы пришли к выводу о целесообразности выполнения экстраперитонеальной цистэктомии, вскрытия брюшной полости для ревизии и создания кишечного сегмента с последующим экстраперитонеальным формированием неоциста с мочеточниково-резервуарным и резервуарно-уретральным анастомозами. Взяв за основу ортотопическую илеоцистопластику по методикам Hautmann и Abol-Eneim [6], мы решили несколько видоизменить формирование неоциста, оставляя «ушки» из приводящего и отводящего отрез-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Группа	Пол		Сохранение СНП	Возраст	Послеоперационный койко-день	Критерии Т				Критерии N		Критерии G			Уретерогидронефроз	
	муж.	жен.				T1	T2	T3	T4	N0	N1–2	G ₁	G ₂	G ₃	Одно-сторонний	Двусторонний
1-я (n = 67)	64	3	36	56,4 ± 14,6	36,1 ± 17,1	5	39	17	6	57	10	12	37	18	24	5
2-я (n = 88)	78	10	11	56,5 ± 19,5	38,2 ± 17,2	2	31	50	5	79	9	8	43	37	28	12
Всего	142	13	47	56,4 ± 17,1	37,1 ± 17,1	7	70	67	11	136	19	20	80	55	52	17

ков кишечного трансплантата, которые анастомозируются с мочеточниками путем прямых анастомозов (заявка на изобретение № 2013 102 124 от 18.01.2013 г.). Подробное описание методики и первые результаты были представлены на V и VI конгрессах Российского общества онкоурологов [7]. Анализ последующих 110 ортотопических цистопластик за период с 2008 по 2014 г., включавший модифицированную методику, выявил следующие результаты: общее количество осложнений составило 48 % (n = 34,5), количество реопераций – 3,6 % (n = 4), летальные исходы – 0,9 % (n = 1). В структуре осложнений преобладали воспалительные осложнения со стороны мочевых путей.

В данное исследование мы включили 155 больных РМП, перенесших ортотопическую цистопластику. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 67 пациентов со сформированным неоцистом по нашей методике, во 2-ю – 88 пациентов со сформированным неоцистом по методике Studer (табл. 1). Среди пациентов, у которых МП сформирован из сегмента подвздошной кишки по нашей методике, было 64 (95,5 %) мужчины, 3 (4,5 %) женщины. Средний возраст их составил 56,4 ± 14,6 года. Среди пациентов, у которых МП сформирован из сегмента подвздошной кишки по методике Studer, мужчин было 78 (88,6 %), женщин – 10 (11,4 %). Средний возраст их составил 56,5 ± 19,5 года. Операция с сохранением простатического сосудисто-нервного пучка (СНП) чаще применялась в 1-й группе: 36 (53,7 %) случаев, 11 (12,5 %) – во 2-й. Число койко-дней, проведенных после операции, в 1-й группе составило 36,1 ± 17,1; во 2-й – 38,2 ± 17,2. В 1-й группе наиболее часто выполнялась операция при опухолях, прорастающих в поверхностный, либо глубокий мышечный слой (T2a–b) МП, во 2-й группе – при опухолях с распространением на паравезикальную клетчатку (T3a–b). При гистологическом исследовании в 1-й группе у 37 (55,2 %) пациентов выявлен умеренно-дифференцированный переходно-

клеточный уротелиальный рак (G₂), во 2-й группе одинаково часто встречался умеренно- и высокодифференцированный уротелиальный рак (G₂, G₃): у 43 (48,8 %) и 37 (42,0 %) пациентов соответственно. В 1-й группе у 24 (35,8 %) пациентов до операции диагностирован односторонний уретерогидронефроз, во 2-й группе пациентов чаще встречался уретерогидронефроз как с одной стороны – у 28 (31,8 %), так и с двух сторон – у 12 (13,6 %).

Результаты

Результаты сравнительного анализа структуры осложнений у пациентов с искусственным мочевым резервуаром, выполненным по нашей методике (1-я группа пациентов) и методике Studer (2-я группа пациентов) представлены в табл. 2. Наибольшее количество осложнений, повторных оперативных вмешательств и послеоперационных летальных исходов зарегистрировано во 2-й группе пациентов: 63 (71,6 %), 37 (42,0 %) и 7 (7,9 %) соответственно. В 1-й группе данные показатели составили 40 (59,7 %), 4 (5,9 %). Хотелось бы отметить, что у пациентов 1-й группы не было ни одного послеоперационного летального исхода, число повторных оперативных вмешательств в 8 раз меньше чем во 2-й группе, а в структуре осложнений имелись осложнения легкой и средней степени тяжести с благоприятным прогнозом для жизни. Наибольшее число осложнений у пациентов обеих групп связано с инфекционно-воспалительными заболеваниями (адаптационный или обострение хронического пиелонефрита): в 14 (35 %) и 19 (30,2 %) соответственно. У 4 (4,5 %) пациентов 2-й группы в связи с неэффективностью консервативного лечения и наличия данных, подтверждающих апостематозный пиелонефрит, потребовалось экстренное оперативное вмешательство. Перитонит в 1-й группе выявлен у 1 (1,5 %) пациента вследствие несостоятельности межкишечного анастомоза, что стало поводом для релапа-

Таблица 2. Структура послеоперационных осложнений

Вид осложнений	1-я группа (n = 67)			2-я группа (n = 88)		
	Осложне- ния	Повтор- ные операции	Послеопе- рационная леталь- ность	Осложне- ния	Повтор- ные операции	Послеопе- рационная леталь- ность
Тромбоэмболия легочной артерии	1	—	—	1	—	1
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	—	—	—	1	—	1
Острый панкреатит	2	—	—	—	—	—
Кровотечение из сосудов малого таза	—	—	—	1	1	1
Перитонит (в результате несостоятельности резервуара, межишечного и мочеточнико-резервуарного анастомозов)	1	1	—	8	8	3
Резервуарно-кожный и резервуарно-влагалищный свищи	9	1	—	6	6	—
Адаптационный пиелонефрит, обострение хронического пиелонефрита	14	—	—	19	4	—
Расхождение краев апоневроза (эвентрация петель кишечника)	—	—	—	13	13	—
Желудочно-кишечное кровотечение	2	2	—	2	2	1
Динамическая кишечная непроходимость	1	—	—	1	—	—
Прогрессирование почечной недостаточности	1	—	—	2	—	—
Пневмония	1	—	—	1	—	—
Орхоэпидимит	1	—	—	1	1	—
Лимфостаз конечностей	2	—	—	—	—	—
Лимфорей, лимфокиста	3	—	—	—	—	—
Стриктура уретры	—	—	—	1	1	—
Атония резервуара	—	—	—	4	1	—
Энтерит	2	—	—	2	—	—
<i>Всего</i>	<i>40</i>	<i>4</i>	<i>0</i>	<i>63</i>	<i>37</i>	<i>7</i>

ротомии. Во 2-й группе перитонит различной этиологии диагностирован у 8 (9,1 %) пациентов, выполнено 8 (9,1 %) повторных оперативных вмешательств по данной причине, у 3 (3,4 %) пациентов данное осложнение явилось причиной летального исхода. Другими причинами летальных исходов во 2-й группе исследования явились: тромбоэмболия ветвей легочной артерии — 1 (1,1 %) случай, острая сердечно-сосудистая недостаточность — 1 (1,1 %), профузное кровотечение из сосудов малого таза — 1 (1,1 %), желудочно-кишечное кровотечение — 1 (1,1 %). У пациентов обеих групп выявлено формирование резервуарно-кожных либо резервуарно-влагалищных свищей. Так, в 1-й группе данный вид осложнений зарегистрирован у 9 (13,4 %) пациентов, во 2-й — у 6 (6,8 %), и во всех случаях выполнено оперативное закрытие свища. Во 2-й группе эвентрация петель кишечника диагностирована у 13 (14,8 %) пациентов,

и во всех случаях выполнены релапаротомия и устранение дефекта апоневроза. В этой же группе исследования наблюдалась атония подвздошного резервуара у 4 (6,3 %) пациентов, и в 1 случае было выполнено удаление резервуара и формирование уретерокутанеостом. Оставшийся процент составили более редкие осложнения.

Обсуждение

Пластика МП кишечным трансплантатом в настоящее время широко используется специалистами для замещения МП после цистэктомии. Разными авторами предлагается использовать сегменты разных отделов желудочно-кишечного тракта, наиболее часто — терминальный отдел подвздошной кишки. Это обусловлено несколькими факторами: во-первых, анатомические параметры фрагмента подвздошной кишки являются более близкими к фрагментам МП

(отношением масса/длина), во-вторых, показатели сократительной активности подвздошной кишки более близки к показателям МП [8].

При сравнении развившихся осложнений у пациентов обеих групп, мы пришли к выводу, что цистопластика по нашей методике является более адаптированным и приемлемым вариантом создания искусственного мочевого резервуара в наших условиях. Необходимо отметить, что методика формирования неоциста по Studer относилась к периоду освоения оперативного лечения инвазивного РМП, когда не было собственных представлений и наблюдений по оперативному пособию и послеоперационному ведению данной группы пациентов. Ключевыми моментами отличия нашей методики от имеющихся вариантов подвздошных резервуаров, в том числе по Studer, является то, что неоцист располагается экстраперитонеально. При изучении осложнений, развившихся у пациентов 2-й группы с формированием подвздошного резервуара по Studer, наше внимание было обращено на большое число реопераций по поводу эвентрации кишечника. Имеется большое количество причин для данной патологии, но главная, по нашему мнению, — интраперитонеальное расположение неоциста и связанные с этим осложнения (подтекание мочи в брюшную полость и малый таз через негерметичные швы резервуара и анастомозы, что ассоциируется с обильным слизееобразованием в полости неоциста), приводящие к развитию вялотекущего мочевого перитонита и поддержание длительного пареза кишечника. Мы пришли к выводу, что нахождение неоциста в брюшной полости ведет к ряду осложнений,

а вынесение резервуара за ее пределы способствует значительному сокращению числа осложнений и повторных операций (что продемонстрировано на примере пациентов 1-й группы).

Второй отличительный момент нашей методики — создание мочеточниково-резервуарных анастомозов с изоперистальтическими «ушками» неоциста длиной 3–5 см прямым способом по раздельности, с формированием резервуара без перевода мочеточника с одной стороны на другую. По данным литературы, частота стриктур анастомоза при использовании антирефлюксной техники при создании ортотопического МП составляет 9,5–13 %, а при использовании прямого анастомоза — 1–3 % [9,10]. Антирефлюксный анастомоз не имеет никаких преимуществ для функции почек по сравнению с прямым анастомозом. Так, по данным J.P. Richie и соавт., W.R. Pitts, E.S. Muecke, констатируется ухудшение состояния ВМП лишь на 10 % от исходного уровня спустя 10 лет после цистопластики [11, 12]. По данным С.П. Даренкова и соавт., большинство неоцистов, выполненных по современным методикам, являются системами низкого давления, и возникновение рефлюкса в ВМП клинически незначимо [13].

Выводы

Низкий уровень осложнений, минимальность повторных оперативных вмешательств, отсутствие летальных исходов и легкость воспроизведения делают нашу методику формирования экстраперитонеального подвздошного резервуара привлекательной альтернативой существующим методам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee R.K., Abol-Enein H., Artibani W. et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. BJUI 2014;113:11–23.
2. Burkhard F.C., Studer U.E. Orthotopic bladder substitution. Curr Opin Urol 2000;10: 343–9.
3. Hollowel C.M., Christiano A.P., Steinberg G.D. Technique of Hautmann ileal neobladder with chimney modification: interim results in 50 patients. J Urol 2000;163:47–50.
4. Sevin G., Soyupek S., Armağan A. et al. Ileal orthotopic neobladder (modified Hautmann) via a shorter detubularized ileal segment: experience and results. BJUI 2004;94(3):355–9.
5. Brausi M.A. The motion: radical cystectomy in the elderly is becoming a standart treatment for bladder cancer. Eur Urol 2007;51: 1435–6.
6. Hautmann R.E., Egghart G., Frohneberg D., Miller K. The ileal neobladder. J Urol 1988;(1):39–42.
7. Изгейм В.П., Лыков А.В., Купчин А.В. и др. Малоинвазивная экстраперитонеальная цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря. Материалы IV Конгресса Российского общества онкоурологов. 1–2 октября 2009; с. 92–93.
8. Карпатовский В.И., Тилляшайхов И.С., Мудрая С.А. и др. Биологические аспекты выбора участка кишечника для пластики мочевого пузыря. Урология 2010;2:27–31.
9. Hautmann R.E. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. J Urol 2003;169(3): 834–42.
10. Studer U.E., Zinng E.J. Ileal orthotopic bladder substitutes. What we have learned from 12 years experience with 200 patients. J Urol Clin North Am 1997;24:781–8.
11. Pitts W.R., Muecke E.S. A 20 years experience with ileal conduits the Fate of the kidneys. J Urol (Baltimore) 1979;107:37–45.
12. Richie J.P., Skinner D.J., Waisman L. The effect of reflux on the development of pyelonephritis in urinary diversion, an expirimental study. J Surg Res 1974;16: 256–61.
13. Даренков С.П., Очархаджиев С.Б., Дзитиев В.К. Сравнительный анализ антирефлюксных и прямых методов имплантации мочеточников при кишечной континентной деривации мочи. Урология 2007;3:7–10.

Предоперационная кинетика простатспецифического антигена как фактор прогноза безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии

О.А. Богомолов, М.И. Школьник, Г.М. Жаринов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;
197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Олег Алексеевич Богомолов urologbogomolov@gmail.com

Цель исследования — оценка прогностического значения предоперационного времени удвоения простатспецифического антигена (ВУПСА) у больных раком предстательной железы (РПЖ), перенесших радикальную простатэктомию (РПЭ).

Материалы и методы. Предоперационное ВУПСА определено у 92 больных РПЖ, перенесших РПЭ в ФГБУ РНЦРХТ. Оценивалась частота выявления биохимического рецидива (БХР) и неблагоприятных гистологических находок после оперативного лечения (поражение лимфатических узлов, положительный хирургический край, местно-распространенные и низкодифференцированные опухоли) в зависимости от предоперационного ВУПСА.

Результаты. Выявлена корреляция между исходной кинетикой ПСА и послеоперационными патологическими находками после РПЭ. У больных с ВУПСА $\leq 20,0$ мес достоверно чаще выявлялись опухолевое поражение удаленных регионарных лимфатических узлов ($p = 0,04$), местное распространение ($p = 0,03$) и низкодифференцированные опухоли ($p = 0,046$). Подтверждена роль предоперационного ВУПСА в качестве фактора прогноза безрецидивной выживаемости после РПЭ. По результатам многофакторного анализа предоперационное ВУПСА ≤ 20 мес показало статистически значимое повышение относительных рисков развития БХР.

Ключевые слова: рак предстательной железы, предоперационное время удвоения простатспецифического антигена

The preoperative kinetics of prostate-specific antigen as a predict of relapse-free survival after radical prostatectomy

O.A. Bogomolov, M.I. Shkolnik, G.M. Zharinov

FSBI «Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies», Ministry of Health of Russia, 68, Leningradskaya St.,
Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758

Objective. The purpose of the study — to estimate the prognostic value of preoperative prostate-specific antigen (PSA) doubling time (PSADT) in patients with prostate cancer (PCa) after radical prostatectomy (RP).

Materials and Methods. The preoperative PSADT was determined in 92 patients with PCa who underwent RP in FSBI RRCRST. Incidence of biochemical recurrence and adverse pathologic features after surgery (positive lymph nodes and surgical margins, locally advanced and poorly differentiated tumors) were estimate according to the level of preoperative PSADT.

Results. The correlation between the preoperative PSA kinetics and postoperative pathological findings after radical prostatectomy was shown. Positive lymph nodes ($p = 0.04$), locally advanced ($p = 0.03$) and poorly differentiated tumors ($p = 0.046$) were significantly more frequent in patients with a PSADT $\leq 20,0$ months. The role of preoperative PSADT as a predict of relapse-free survival after radical prostatectomy was confirmed. By multivariate analysis preoperative PSADT ≤ 20 months showed a statistically significant increase in the relative risk of biochemical recurrence.

Key words: prostate cancer, preoperative prostate-specific antigen doubling time

Введение

Простатспецифический антиген (ПСА) представляет собой гликопротеин, продуцируемый как нормальным секреторным эпителием предстательной железы (ПЖ), так и клетками аденокарциномы [1]. По мере внедрения анализа крови на ПСА в клиническую практику специалисты детально изучали данный параметр и его роль в развитии рака предстательной железы (РПЖ). Современные исследования позволяют судить о ПСА не просто как о белке, необходимом для разжижения эякулята, а как о биологическом факторе развития РПЖ [2]. Доказано, что антиген, обла-

дающий ферментативной активностью, играет важную роль на всех этапах канцерогенеза: активирует окислительно-восстановительные реакции [3], расщепляет внеклеточный матрикс [4], стимулирует пролиферацию стромальных клеток [5] и нарушает эпителиально-мезенхимальное соотношение в ПЖ [6], подавляет апоптоз [7], повышает митогенную активность андрогензависимого пула клеток РПЖ [8], нарушает функцию остеобластов костной ткани и способствует костному метастазированию [9].

Таким образом, несмотря на то, что биологическая роль ПСА в патогенезе РПЖ окончательно не установ-

лена, оценка данного параметра позволяет судить об активности опухолевого процесса. При этом динамика концентрации ПСА может характеризовать фактическую скорость роста опухоли.

Кинетика уровня ПСА может быть описана математически различными способами. В клинической практике наиболее часто проводится расчет времени удвоения ПСА (ВУПСА), которое выражает экспоненциальное увеличение антигена в сыворотке с течением времени, отражая относительные изменения [10].

Применение ВУПСА, параметра, требующего логарифмического анализа и учитывающего экспоненциальный характер роста опухоли, позволяет наиболее точно описывать изменения в скорости роста РПЖ [11]. И если оценка ВУПСА для прогнозирования выживаемости у больных с биохимическим рецидивом (БХР) не вызывает сомнений и внесена в клинические рекомендации, то роль данного параметра в определении степени агрессивности опухолевого процесса до начала лечения остается спорной. Немногочисленные работы, посвященные оценке корреляции между предоперационной кинетикой ПСА и результатами патоморфологического исследования после радикальной простатэктомии (РПЭ), а также прогнозированию БХР, дали противоречивые результаты [12–15].

Цель исследования — оценка прогностического значения предоперационного ВУПСА у больных РПЖ, перенесших РПЭ.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены истории болезни 690 пациентов, перенесших РПЭ в ФГБУ РНЦРХТ в период с 1998 по 2012 г. Критериями включения в исследовательскую группу являлись: клиническая стадия cT1c — T2cN0M0; наличие 2 и более измерений ПСА, выполненных до РПЭ; отсутствие неoadъювантной гормональной и конкурирующей (ингибиторы 5-альфа-редуктазы) терапии. В исследование были включены 92 больных, имевших полный набор входных характеристик и не выпавших из-под динамического наблюдения после РПЭ (табл. 1).

У выбранной группы пациентов было определено предоперационное ВУПСА. Расчет ВУПСА проводи-

ли в соответствии с принятыми рекомендациями Memorial Sloan-Kettering Cancer Center по формуле:

$$\text{ВУПСА} = \ln 2 (t_2 - t_1) / \{\ln [\text{ПСА}_{t_2}] - \ln [\text{ПСА}_{t_1}]\},$$

где t_1 и t_2 — два последовательных момента времени, в которые определялись показатели ПСА [16].

Стадирование. У всех пациентов диагноз был верифицирован после проведения трансректальной многофокусной биопсии ПЖ под ультразвуковым контролем. Предоперационное обследование больных включало измерение уровня сывороточного ПСА, пальцевое ректальное исследование, компьютерную/магнитно-резонансную томографию малого таза, рентгенографию легких, остеосцинтиграфию. Клиническое стадирование проводилось согласно классификации ICCC-TNM 7-го издания (2010). Послеоперационное патоморфологическое стадирование проводилось в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации урологических патологов (1992).

Лечение. У 88 (95,7 %) больных исследовательской группы выполнялась позадилоная РПЭ, предусматривающая удаление единым блоком ПЖ с семенными пузырьками, а также двустороннюю тазовую лимфодиссекцию. Четыре (4,3 %) пациента перенесли лапароскопическую трансабдоминальную простатэктомию.

Послеоперационное наблюдение. Медиана наблюдения составила 57,3 (IQR 37,2–100,2) мес, максимальный срок наблюдения — 164 мес. Время наблюдения оценивали с первого дня выполнения РПЭ до контрольной точки или смерти. Визиты к лечащему врачу проводились каждые 3 мес в течение первого года, далее 1 раз в 6 мес и включали измерение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование. БХР определялся как повышение уровня ПСА после оперативного лечения $> 0,2$ нг/мл минимум в 2 последовательных измерениях. Всего за время наблюдения выявлено 39 случаев БХР, 6 пациентов умерли от прогрессирования заболевания.

Для оценки прогностической значимости пациенты были распределены на 4 группы в соответствии с 25, 50 и 75 квартилями предоперационного ВУПСА. Изучалась частота выявления БХР и неблагоприятных гистологических находок после оперативного лечения (поражение лимфатических узлов (ЛУ), положительный хирургический край, местно-распространенные и низкодифференцированные опухоли) в зависимости от значения предоперационного ВУПСА. Безрецидивная выживаемость (БРВ) оценивалась по методу Каплана–Майера с использованием *log-rank*-теста для сравнения групп. Для оценки взаимосвязи 2 признаков строили таблицы сопряженности. Для определения потенциального влияния различных факторов риска на БРВ выполнен моновариантный анализ с использованием непараметрической модели пропорции

Таблица 1. Характеристика пациентов исследовательской группы

Параметр	Значение
Средний возраст, лет (стандартное отклонение)	62,8 (5,8)
Медиана исходного ПСА, нг/мл (IQR)	10,8 (8,0–20,9)
Медиана ВУПСА, мес (IQR)	20,0 (6,5–53,5)
Медиана времени наблюдения, мес (IQR)	57,3 (37,2–100,2)

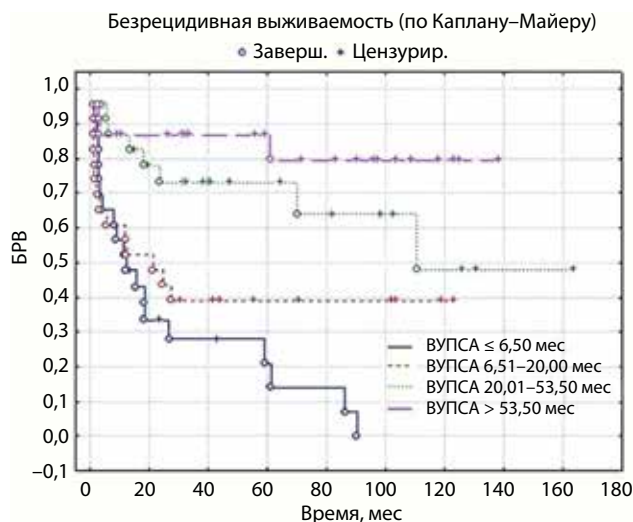


Рис. 1. БРВ больных РПЖ в соответствии с предоперационным ВУПСА

ональных рисков Кокса. В мультивариантную модель были включены факторы риска с наиболее значимым влиянием на выживаемость ($p < 0,05$). Для изученных факторов вычислены отношение рисков (ОР), его 95 % доверительный интервал (ДИ) и статистическая значимость. Различия считались достоверно значимыми при уровне $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Для статистического анализа использован программный комплекс Statistica, v. 7 (StatSoft, Inc., 2002).

Результаты

На рис. 1 представлены кривые БРВ для 4 групп больных, сформированных в соответствии со следующими значениями предоперационного ВУПСА: $\leq 6,50$ мес; 6,51–20,00 мес; 20,01–53,50 мес и $> 53,50$ мес.

БРВ групп больных с предоперационным ВУПСА $\leq 6,50$ мес и 6,51–20,00 мес статистически не различалась ($\log\text{-rank}$, $p = 0,17$). Также не получено достоверных различий между группами пациентов с ВУПСА 20,01–53,50 мес и $> 53,50$ мес ($\log\text{-rank}$, $p = 0,23$). Вместе с тем БРВ пациентов с предоперационным ВУПСА $\leq 6,50$ мес достоверно отличалась от БРВ больных с ВУПСА 20,01–53,50 и $> 53,50$ мес ($\log\text{-rank}$, $p = 0,0001$ и $0,00001$ соответственно). Такие же статистические различия получены при сравнении последних групп с пациентами с ВУПСА 6,51–20,00 мес ($\log\text{-rank}$, $p = 0,04$ и $0,003$ соответственно). Таким образом, значение предоперационного ВУПСА, равное 20,00 мес, позволяло достоверно стратифицировать пациентов по БРВ. В дальнейшем данное пороговое значение ВУПСА использовалось для деления исследовательской группы.

В табл. 2 приведены результаты сравнения частоты обнаружения неблагоприятных гистологических находок после РПЭ в зависимости от уровня предоперационного ВУПСА. У больных с ВУПСА $\leq 20,00$ мес

Таблица 2. Частота обнаружения неблагоприятных гистологических находок в зависимости от уровня предоперационного ВУПСА

Находка	ВУПСА $\leq 20,00$ мес ($n = 46$)	ВУПСА $> 20,00$ мес ($n = 46$)	p
Поражение ЛУ	7	1	0,04
Местное распространение (pT3)	18	6	0,03
Сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) после РПЭ 8–10	9	2	0,046
Положительный хирургический край	6	3	0,34

достоверно чаще выявляли опухолевое поражение удаленных регионарных ЛУ ($p = 0,04$), местное распространение ($p = 0,03$) и низкодифференцированные опухоли ($p = 0,046$). Частота обнаружения положительного хирургического края не различалась в обеих группах ($p = 0,34$).

Необходимо отметить, что все 6 случаев летального исхода от прогрессирования РПЖ зарегистрированы в группе больных с ВУПСА $\leq 20,00$ мес.

Результаты моновариантного и мультивариантного анализов переменных представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3. Моновариантный анализ

Переменные	ОР	95 % ДИ	p
Возраст, лет: ≤ 63 > 63	1 0,794	— 0,515–1,224	0,295
Уровень ПСА до операции, нг/мл: ≤ 10 > 10	1 1,920	— 1,193–3,089	0,007
Предоперационное ВУПСА, мес: ≤ 20 > 20	1 0,353	— 0,211–0,591	0,0001
Индекс Глисона после РПЭ: ≤ 7 8–10	1 1,763	— 1,225–2,537	0,002
Хирургический край: отрицательный положительный	1 1,383	— 0,828–2,311	0,215
Поражение ЛУ: нет есть	1 1,942	— 1,397–2,698	0,0001
Патологическая стадия после РПЭ: pT2 pT3	1 2,286	— 1,579–3,309	$< 0,0001$

Таблица 4. Мультивариантный анализ

Переменные	ОР	95 % ДИ	p
Уровень ПСА до операции, нг/мл: ≤ 10 > 10	1 1,269	— 0,793–3,089	0,519
Предоперационное ВУПСА, мес: ≤ 20 > 20	1 0,216	— 0,101–0,493	0,001
Индекс Глисона после РПЭ: ≤ 7 8–10	1 1,067	— 0,461–2,469	0,879
Поражение ЛУ: нет есть	1 1,443	— 0,498–4,179	0,5
Патологическая стадия после РПЭ: pT2 pT3	1 3,251	— 1,927–8,462	0,005

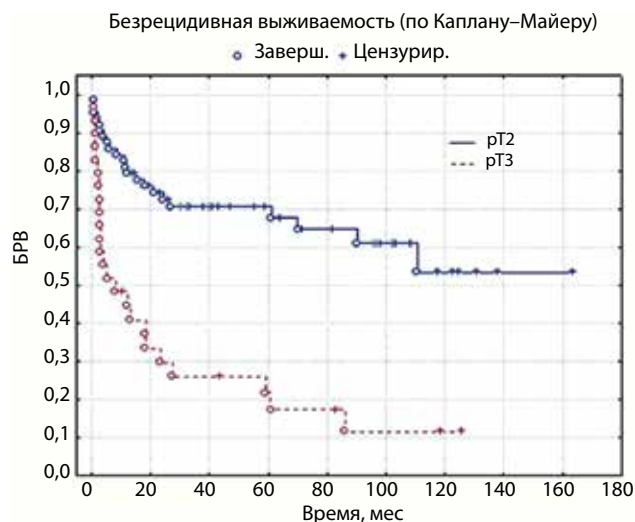


Рис. 3. БРВ больных РПЖ в зависимости от патологической стадии pT

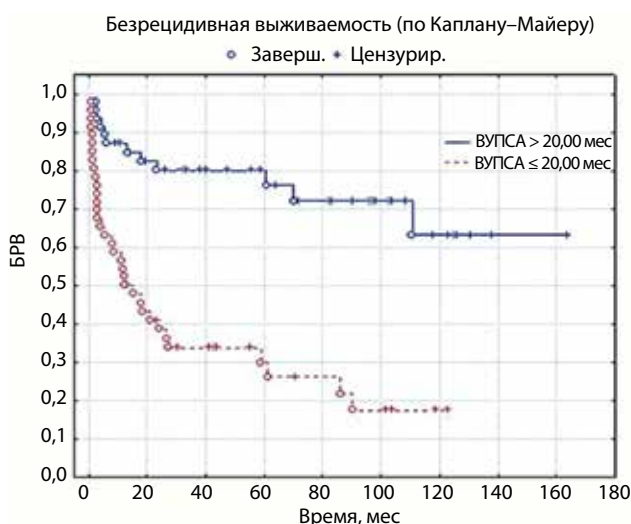


Рис. 2. БРВ больных РПЖ в зависимости от предоперационного ВУПСА

При анализе показателей БРВ в зависимости от факторов прогноза получены следующие данные. По результатам монвариантного анализа возраст и положительный хирургический край не оказывали достоверного влияния на БРВ ($p = 0,295$ и $0,215$ соответственно). В мультивариантной модели предоперационное ВУПСА $\leq 20,00$ мес и патологическая стадия после РПЭ pT3 показали статистически значимое повышение ОР развития БХР. В то же время уровень ПСА до операции, индекс Глисона после РПЭ и опухолевое поражение ЛУ не имели статистически достоверного влияния на БРВ при мультивариантном анализе.

Рис. 2 и 3 иллюстрируют БРВ в зависимости от предоперационного ВУПСА и патологической стадии pT.

Обсуждение

Исследования по оценке корреляции между ВУПСА до назначения лечения и данными патоморфологического исследования дали противоречивые результаты в отношении индекса Глисона, экстракапсулярного распространения и статуса хирургического края (табл. 5).

Таблица 5. Исследования по оценке значения исходного ВУПСА

Авторы	n	Признаки, с которыми сопоставлялись значения ВУПСА*					
		Индекс Глисона	Стадия pT	Экстра-капсулярная инвазия	Поражение семенных пузырьков	Хирургический край	БХР
G. E. Hanks et al. [12]	99	Нет	Нет	Не оценивался	Не оценивался	Не оценивался	Да (< 12 мес)
E. T. Goluboff et al. [13]	56	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет
S. Egawa et al. [14]	62	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да (≤ 36 мес)
S. J. Freedland et al. [15]	86	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

*Да — имеется достоверная корреляция; Нет — корреляция отсутствует

Большинство авторов подтверждают связь между ВУПСА и отдельными послеоперационными патологическими находками после РПЭ, а также БРВ. Только в работе S.J. Freedland и соавт. не было обнаружено зависимости между исходной динамикой ПСА и результатами патоморфологического исследования, а также дальнейшей выживаемостью пациентов после оперативного лечения [15]. Вместе с тем основными недостатками данных ретроспективных исследований являются небольшие когорты больных, короткий период наблюдения и различные варианты хирургической техники. В представленных работах пороговое значение ВУПСА определялось лишь для разделения пациентов по БРВ.

В настоящем исследовании прогностическая значимость ВУПСА оценивалась на когорте больных, получивших лечение в одном центре, с медианой послеоперационного наблюдения 57,3 мес. Показана корреляция между исходной кинетикой ПСА и послеоперационными патологическими находками после

РПЭ. Установлено пороговое значение предоперационного ВУПСА, позволяющее достоверно стратифицировать пациентов. У больных с ВУПСА $\leq 20,00$ мес достоверно чаще выявлялись опухолевое поражение удаленных регионарных ЛУ ($p = 0,04$), местное распространение ($p = 0,03$) и низкодифференцированные опухоли ($p = 0,046$). Также подтверждена роль ВУПСА в качестве фактора прогноза БРВ после РПЭ. По результатам многофакторного анализа предоперационное ВУПСА $\leq 20,00$ мес показало статистически значимое повышение ОР развития БХР.

В настоящее время оценка исходного ВУПСА используется лишь для отбора кандидатов в группу активного наблюдения и дальнейшего ведения данных пациентов [10]. На основании полученных результатов мы полагаем, что расчет ВУПСА может использоваться в клинической практике шире, в том числе для прогнозирования результатов лечения и выбора оптимальной лечебной тактики. Целесообразно проведение проспективных исследований в данном направлении.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Magklara A., Scorilas A., Stephan C. et al. Decreased concentrations of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in malignant versus nonmalignant prostatic tissue. *Urology* 2000;56:527–32.
2. Saleh A. Role of prostate specific antigen (PSA) in pathogenesis of prostate cancer. *J of Cancer Therapy* 2012;3:331–6.
3. Williams S.A., Singh P., Isaacs J.T., Denmeade S.R. Does PSA play a role as a promoting agent during the initiation and/or progression of prostate cancer. *Prostate* 2007;67(3):312–29.
4. Pandey R., Patil N., Rao M. Proteases and Protease Inhibitors: implications in antitumorogenesis and drug development. *Int J Human Genetics* 2007; 7(1): 67–82.
5. Sutkowski D.M., Goode R.L., Banial J. et al. Growth regulation of prostatic stromal cells by prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(19):1663–9.
6. Veveris-Lowe T.L., Lawrence M.G., Collard R.L. et al. Kallikrein 4 (hK4) and prostate-specific antigen (PSA) are associated with the loss of E-cadherin and an epithelial-mesenchymal transition (EMT)-like effect in prostate cancer cells. *Endocrine-Related Cancer* 2005;12:631–43.
7. Lin J.T., Wang J.S., Jiann B.P. et al. Correlation of p53 protein accumulation and Bcl-2 overexpression with histopathological features in prostatic cancer. *J Formosan Med Association* 2005;104(11): 864–7.
8. Wang L.G., Liu X.M., Kreis W., Budman D.R. Down regulation of prostate-specific antigen expression by finasteride through inhibition of complex formation between androgen receptor and steroid receptor binding consensus in the promoter of the PSA gene in LNCaP cells. *Cancer Res* 1997; 57(4):714–9.
9. Iwamura M., Hellman J., Cockett A.T. et al. Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen. *Urology* 1996;48:317–25.
10. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. Members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Guidelines on Prostate Cancer. In: EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010.
11. Ramirez M.L., Nelson E.C., Devere R.W. et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008;54(2):291–300.
12. Hanks G.E., Hanlon A.L., Lee W.R. et al. Pretreatment prostate-specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:549–53.
13. Goluboff E.T., Heitjan D.F., DeVries G.M. et al. Pretreatment prostate specific antigen doubling times: use in patients before radical prostatectomy. *J Urol* 1997;158:1876–8.
14. Egawa S., Arai Y., Tobisu K. et al. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3:269–74.
15. Freedland S.J., Dorey F., Aronson W.J. Preoperative PSA velocity and doubling time do not predict adverse pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2001;57: 476–80.
16. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center cancer information: prostate nomogram. <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>.

Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселом перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года)

А.К. Носов¹, С.Б. Петров¹, С.А. Рева¹, Э.М. Мамижев¹, Р.В. Новиков¹, Е.И. Велиев², В.М. Моисеенко³

¹ Отделение онкоурологии ФГБУ «НИИ онкологии Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

² кафедра урологии и оперативной андрологии РМАПО Минздрава России; 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

³ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а

Контакты: Сергей Александрович Рева sgreva79@mail.ru

Цель исследования — оценка безопасности, частоты патоморфологических изменений и длительных онкологических результатов при проведении радикальной простатэктомии (РПЭ) после неoadъювантной химиотерапии (НХТ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) промежуточного и высокого риска.

Материалы и методы. Нами проведен анализ результатов лечения 44 больных РПЖ, проводимого в период с 1998 по 2003 г. при средней длительности наблюдения 11,4 года. Мы оценили результаты РПЭ у больных РПЖ промежуточного и высокого риска (сT2c–T3a и/или уровень простатспецифического антигена (ПСА) ≥ 10 нг/мл и/или сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7) после еженедельного введения доцетаксела (в дозе 36 мг/м², 6 циклов) и сравнили результаты с группой, в которой проводилось только хирургическое лечение ($n = 23$). Критерием эффективности лечения были безрецидивная выживаемость (БРВ), раковоспецифическая (скорректированная) выживаемость (РСВ) и общая выживаемость (ОВ) в течение периода наблюдения 11,4 года.

Результаты. Среди развившихся осложнений химиотерапии преобладала токсичность I–II степени, а частота III степени токсичности не превышала 10 %. Статистически значимое более чем на 50 % уменьшение уровня ПСА отмечено в 52,4 % случаев. При наблюдении 11,4 года РСВ составила 90 % в группе НХТ и 60,9 % в группе хирургического лечения ($p = 0,042$). БРВ составила 68,5 и 37,7 %, а ОВ — 75,5 и 54,6 % в группах комбинированного лечения и только оперативного лечения соответственно. Однако в отличие от РСВ различия в БРВ ($p = 0,25$) и ОВ ($p = 0,09$) не были статистически достоверны.

Заключение. Использование НХТ представляет собой безопасный и эффективный метод лечения, приводящий к уменьшению объема предстательной железы и снижению уровня ПСА. НХТ с последующей РПЭ ассоциируется с более высокой БРВ и ОВ по сравнению с пациентами, перенесшими только хирургическое лечение. Отмечено статистически значимое улучшение РСВ в группе комбинированного лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, неoadъювантная терапия, доцетаксел, радикальная простатэктомия, выживаемость

Results of a unicenter randomized study of the safety and efficiency of docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer: An 11.4-year follow-up

A.K. Nosov¹, S.B. Petrov¹, S.A. Reva¹, E.M. Mamizhev¹, R.V. Novikov¹, E.I. Veliev², V.M. Moiseenko³

¹Department of Urologic Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758;

²Department of Urology and Operative Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993;

³Saint Petersburg Clinical Research-Practical Center for Specialized Medical (Oncology) Cares; 68a, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Objective. Our retrospective study is aimed to assess safety, pathological response rate, and long-term oncologic outcomes of radical prostatectomy after neoadjuvant chemotherapy for intermediate- to high-risk PCa.

Materials and methods. Forty-four patients were involved in this study, with a 11.4-year follow-up period, on average. We assessed the RPE results in patients with intermediate and high risk of prostate cancer (PSA > 10 ng/ml, Gleason score 7 and more, or clinical stage cT2c and more) after weekly treatment with docetaxel (36 mg/m² for up to 6 cycles, 21 patients) and compared them with those in the second cohort (23 patients) who met oncologic inclusion criteria but received radical prostatectomy only. The long-term oncologic outcomes in both groups of the patients are reported.

Results. Toxicity has been mostly grade 1-2 in intensity and grade 3 and more complication rate does not exceed 10%. A statistically significant of more than 50% reduction in PSA level (pre- vs. post-chemotherapy) was observed in 52.4% cases. During the 11.4-year follow-up period, improvement in cancer-specific survival (CSS) was noted in 90% of patients from the neoadjuvant chemotherapy group, as compared with 60.9% in radical prostatectomy only group. The biochemical recurrence-free survival (BCR) was 68.5 % and 37.7 %, and the overall survival (OS) was 75.5 % and 54.6 % in the combined treatment group and surgery only group, respectively. However, the differences in BCR and OS were not statistically significant.

Conclusion. The use of neoadjuvant chemotherapy represents a safe and practicable treatment strategy resulting in reduced prostate volume and PSA level. Neoadjuvant docetaxel chemotherapy followed by radical prostatectomy was associated with higher observed BCR and OS, as compared with a surgical treatment only group. A statistically significant improvement of CSS is found in the combined treatment group. Therefore, the benefits of this treatment modality need to be validated for feasible implementation in the modern standard practices of prostate cancer treatment.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, neoadjuvant chemotherapy, docetaxel, survival

Введение

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее социально значимых медицинских проблем среди мужского населения ввиду частой выявляемости и нерешенности вопросов лечебной тактики [1]. Заболеваемость варьирует от 4 до 15 % в структуре онкологической заболеваемости мужчин в развивающихся и развитых странах соответственно [2].

Для улучшения результатов хирургического лечения, особенно в случаях РПЖ высокого риска, предлагалось использование различных вариантов гормональной поддержки [3]. В число наиболее распространенных методов входит неоадьювантная гормональная терапия (НГТ), привлекательность которой появилась с доказательством андрогенной зависимости клеток РПЖ. Первые попытки уменьшения размеров опухоли перед радикальной простатэктомией (РПЭ) описаны в 1944 г. в работах B.S. Vallett, в которых показано улучшение результатов хирургического лечения, особенно при местнораспространенном процессе, т.е. при высоком риске прогрессирования заболевания [4].

Интерес к НГТ повторно возник после внедрения скрининга РПЖ, развития системы стратификации заболевания на группы риска и появления данных о значительно худших онкологических результатах РПЭ в группе плохого прогноза [5]. Тем не менее анализ данных по применению неоадьювантной терапии показал, что несмотря на более благоприятные результаты по ряду показателей (меньше частота положительного хирургического края (ПХК), инвазии регионарных лимфатических узлов и выше выявляемость ограниченного железой опухолевого процесса), НГТ не показала улучшения общей выживаемости (ОВ) и раковоспецифической выживаемости (РСВ) [6]. В то же время в другом метаанализе показано значимое улучшение РСВ при применении антиандрогенной терапии перед РПЭ и отсутствие разницы в ОВ [7].

Кроме того, приблизительно в 15 % случаев РПЖ является изначально резистентным к гормональному

лечению [8]. Этот факт в совокупности с отсутствием данных об улучшении выживаемости привел к идее применения препаратов 2-й линии терапии (доцетаксел) для улучшения результатов РПЭ. Первые результаты были представлены в 2001 г. W.K. Oh и соавт., подтвердившими безопасность данной схемы лечения [9], а позднее была показана онкологическая эффективность [10].

Таким образом, на сегодняшний день нет единого мнения об эффективности и целесообразности проведения неоадьювантной терапии перед выполнением РПЭ. Еще меньше данных имеется об эффективности неоадьювантной химиотерапии (НХТ), которая, как и гормональная терапия, показала свою эффективность у пациентов с распространенным заболеванием в виде снижения ПСА, уменьшения выраженности симптомов и улучшения выживаемости [11]. Кроме того, НХТ показала свою эффективность в виде более выраженного снижения ПСА и уменьшения размеров как предстательной железы (ПЖ), так и опухоли [12]. Несмотря на то, что применение доцетаксела перед РПЭ привело к возрождению интереса к неоадьювантной терапии, многие вопросы остаются невыясненными, прежде всего из-за отсутствия отдаленных результатов.

Применение антиандрогенной терапии в период, предшествующий операции, не привело к существенному улучшению результатов. Появление публикаций о достаточно высокой противоопухолевой активности таксанов в отношении аденокарциномы ПЖ определило целесообразность выполнения данного рандомизированного одноцентрового исследования, посвященного клиническим и морфологическим эффектам применения доцетаксела в неоадьювантном режиме у больных РПЖ с высоким риском рецидива после операции.

Материалы и методы

Критерии включения и исключения, характеристика пациентов. Нами проведен анализ результатов лечения 44 больных РПЖ в период с 1998 по 2003 г., имеющих

Таблица 1. Предоперационная характеристика пациентов

Показатель	Группа РПЭ	Группа НХТ + РПЭ
Возраст пациентов (диапазон), лет	65,0 ± 3,9 (59–72)	64,22 ± 4,7 (54–72)
Объем ПЖ (диапазон), см ³	42,2 ± 17,54 (19–80)	48,9 ± 17,24 (20–98,5)
Предоперационная стадия заболевания, n (%): сT2a сT2b сT2c сT3a	1 (4,3) 6 (26,1) 6 (26,1) 10 (43,5)	2 (9,5) 2 (9,5) 7 (33,3) 12 (57,2)
Средний уровень ПСА (диапазон), нг/мл	31,9 ± 28,39 (12–150)	28,5 ± 30,3 (10–150)
Индекс Глисона – биопсия	6,39 ± 0,84 (от 5 до 8)	6,4 ± 0,73 (от 5 до 8)
1-й грейд индексов Глисона – биопсия	3,17 ± 0,49 (от 2 до 4)	3,1 ± 0,47 (от 2 до 4)
2-й грейд индексов Глисона – биопсия	3,2 ± 0,52 (от 2 до 4)	3,2 ± 0,53 (от 2 до 4)

промежуточный и высокий риск развития рецидива после хирургического лечения. В 1-й группе ($n = 23$, средний возраст пациентов 65,8 года, диапазон 59–72 года), выполнялась РПЭ. Во 2-й группе ($n = 21$, средний возраст 64,5 года, диапазон 54–72 года) последовательно проводилась НХТ доцетакселом с последующим радикальным хирургическим лечением. В табл. 1 представлены демографические характеристики пациентов обеих групп.

Все пациенты имели гистологическое подтверждение аденокарциномы ПЖ и являлись кандидатами для выполнения РПЭ. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов составляла не менее 10 лет. Предоперационное обследование проводилось согласно актуальным рекомендациям Европейской ассоциации урологов. Кроме того, всем пациентам выполнялось стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) с исследованием почек, мочевого пузыря, вычислением объема остаточной мочи и трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) с измерением объема ПЖ, оценкой ее зон, состояния семенных пузырьков.

Критериями включения в исследования были гистологически верифицированная аденокарцинома ПЖ промежуточного или высокого риска (ПСА > 10 нг/мл и/или стадия сT2b и более и/или сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7 и более), без признаков

регионарных и отдаленных метастазов по данным компьютерной (КТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ) и остеосцинтиграфии, отсутствие предшествующей терапии (операции, гормонотерапия, лучевая терапия, химиотерапия – ХТ) по поводу данного заболевания, возраст < 75 лет, удовлетворительное общее состояние (статус Карновского > 70 %), удовлетворительные показатели периферической крови (содержание нейтрофилов > $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов > $100 \times 10^9/\text{л}$) и нормальные показатели функций печени и почек. Не включались пациенты с некорригированной выраженной сопутствующей патологией, наличием активного конкурентного злокачественного заболевания и активного воспалительного процесса. Схема лечения была одобрена локальным этическим комитетом. Информированное согласие было получено от всех пациентов перед включением в исследование.

План лечения. Схема лечения представляла собой введение доцетаксела внутривенно капельно в дозе 36 мг/м² с интервалом 7 дней, стандартной премедикацией дексаметазоном 8 мг (рис. 1). Всем пациентам выполнено по 6 курсов введения доцетаксела, проводимых в амбулаторном режиме.

Перед каждым циклом пациенты подвергались обследованию, включавшему оценку нежелательных

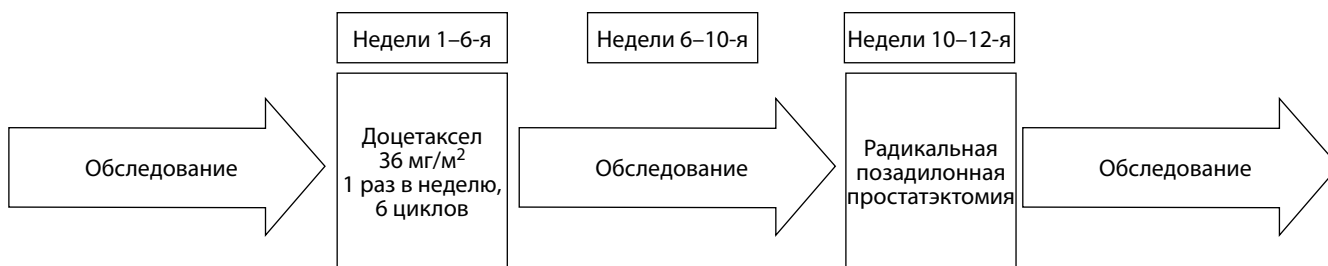


Рис. 1. Схема обследования и лечения

явлений, клинический анализ крови, панель биохимических показателей, включая ПСА. Оценка токсичности проводилась в день каждого введения доцетаксела с использованием общих критериев токсичности, предложенных Национальным институтом рака, США (Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute).

Повторная оценка пациентов на предмет выполнимости хирургического вмешательства проводилась после завершения ХТ. РПЭ выполнялась на 10–12-й неделе с момента включения пациентов в исследование при условии отсутствия нарушений/нормализации показателей периферической крови и отсутствия других значимых побочных эффектов химиопрепаратов. Всего во 2-й группе выполнено 126 введений доцетаксела. Этап хирургического лечения выполнялся при госпитализации пациентов в отделение онкоурологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Все операции выполнялись двумя хирургами, обладавшими на момент операции достаточным опытом подобных вмешательств. Показания, противопоказания и хирургическая техника были описаны ранее [13].

Оценка результатов лечения. Проявления токсичности ХТ оценивались после каждого введения доцетаксела.

Интраоперационные, ранние послеоперационные осложнения оценивались согласно модифицированной классификации Clavien–Dindo [14] и предоставлялись на основании критериев Martin [15]. Осложнения, развившиеся после выписки из стационара и/или в период 30–90 дней после операции, отнесены к поздним операционным.

После выполнения операции удаленные ПЖ были маркированы чернилами и фиксированы в 10 % растворе формалина не менее 24 ч; обработка и исследование макропрепарата проводились по общепринятой методике. У больных, получавших НХТ доцетакселом, проводилась оценка патоморфоза опухоли, для чего анализировали биопсийный и операционный материал. Патоморфоз оценивали по критериям тканевой и клеточной атипии, а также сравнением дифференцировки по системе Глисона до и после ХТ.

Проводилась оценка динамики уровня сывороточного ПСА до начала лечения, через 1 мес после НХТ, через 1 мес после хирургического лечения, 1 раз в 3 мес в течение первого года после лечения и далее каждые 6 мес.

На момент проведения исследования не представлялось возможным адекватно оценить объем опухолевой ткани, поэтому эффект от проводимого неoadъювантного лечения основывался на изменении уровня ПСА и объема ПЖ.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) оценивалась на основании развития биохимического рецидива (БХР) заболевания. БХР расценивался как повышение

ПСА $> 0,2$ нг/мл в 2 последовательных определениях. Во всех случаях БХР зафиксирован раньше, чем развитие клинических симптомов.

ОВ рассчитывалась из реальных данных о длительности жизни каждого больного. При расчете РСВ в категорию «умершие больные» были отнесены пациенты, причиной смерти которых явилось основное заболевание.

Статистическая обработка результатов лечения. Статистическая обработка данных выполнена по стандартным программам для персональных ЭВМ, использованы таблицы Excel и стандартный пакет Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA), которые обеспечили выполнение общепринятых математико-статистических методов: статистических группировок, статистического описания признаков, средних арифметических значений, средних квадратичных отклонений, средних квадратичных ошибок, средних значений, относительных величин частоты и распределения; графического представления данных, многофакторного линейного регрессионного анализа и логистической регрессии.

Оценка степени влияния различных факторов на результаты лечения в группах проведена с использованием t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 Пирсона, кривых выживаемости Каплана–Майера.

Цензурирование пациентов при использовании метода Каплана–Майера в оценке БРВ после РПЭ проводилось среди тех пациентов, кто наблюдался более 60 мес, и тех, у кого срок наблюдения был менее 60 мес при безрецидивном течении.

Алгоритм анализа данных времени жизни включал анализ времени БРВ в одной группе, сравнение БРВ в 2 или более группах, оценку влияния различных факторов на время БРВ объектов.

Результаты

Средний период наблюдения за пациентами составил $137,0 \pm 35,4$ мес (110,5–150,4 мес). При этом 5 больных (2 в 1-й группе и 3 во 2-й) оказались недоступны для дальнейшего наблюдения по различным причинам (основные причины — отсутствие связи с больными и родственниками и нежелание проходить дальнейшее наблюдение), при том что им был проведен весь комплекс лечебных мероприятий согласно плану лечения. Среди оставшихся 39 больных 13 умерли в период наблюдения, из них 9 в группе только хирургического лечения (в том числе 7 — от РПЖ) и 4 в группе комбинированного лечения (2 — от РПЖ).

Оценка результатов ХТ. Всего пациентам 2-й группы выполнено 126 введений доцетаксела. Гематологические осложнения встречались не более чем в 50 % введений, преобладали нарушения I и II степени; IV степень нейтропении была только у 1 пациента на фоне 6-го введения препарата; нейтропении не потребовала дополнительных назначений и купирова-

Таблица 2. Гематологические и негематологические (общие, гастроинтестинальные и эндокринные) осложнения НХТ доцетакселом

Осложнение	Степень выраженности	Частота выявления, %
Нейтропения	I	2,4
	II	4,0
	IV	0,8
Анемия	I	5,6
Тромбоцитопения	I	34,9
Утомление	I	11,1
Тошнота	I	7,9
Стоматит	I	0,8
Флебит в месте введения препарата	I	1,6
Алоpecia	I	5,6
	III	2,4
Гиперкреатининемия	I	7,1
Гипергликемия	I	9,5
	II	1,6
	III	1,6
Повышение уровня аспаргатаминотрансферазы	I	7,9
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	I	15,1
	II	8,7
Повышение уровня щелочной фосфатазы	I	7,9
	IV	0,8

лась самостоятельно. Ни в одном случае не было выявлено фебрильной нейтропении и угрожающих жизни кровотечений. Частота негематологических осложнений не превышала 10 %. Алоpecia III степени развилась у 1 пациента в период 4–6-го введений; после завершения лечения рост волос восстановился. Отдельно выделены гастроинтестинальные осложнения, среди которых также преобладала I степень выраженности нарушений; III степень гипергликемии выявлена у 1 пациента, страдающего сахарным диабетом, нормализация уровня глюкозы в крови достигнута путем коррекции дозы гипогликемических препаратов. Повышение уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови IV степени встретилось у 1 пациента на фоне последнего введения доцетаксела и не потребовало дополнительного лечения (табл. 2).

После НХТ у 20 больных отмечено достоверное снижение уровня ПСА. Уменьшение показателя более

чем на 50 % зафиксировано у 11 из 21 (52,4 %) пациента; у 9 (42,9 %) выявлено уменьшение уровня маркера менее чем на 50 %. В 1 случае на фоне ХТ отмечено повышение уровня ПСА с 27 до 64 нг/мл. Среднее значение уровня ПСА до НХТ составило $28,5 \pm 30,3$ нг/мл, после проведенной ХТ доцетакселом среднее значение маркера снизилось до $13,4 \pm 13,1$ нг/мл. Уменьшение уровня ПСА носило статистически достоверный характер ($p = 0,035$).

По данным УЗИ и КТ было зафиксировано статистически значимое уменьшение объема ПЖ. Его среднее значение до НХТ равнялось $48,9 \pm 17,24$ см³, а при измерении после окончания НХТ $44,5 \pm 19,1$ см³. В течение месяца до РПЭ продолжалось прогрессивное уменьшение объема ПЖ; его среднее значение по данным оценки операционного материала составило $41,95 \pm 18,4$ см³.

Интраоперационные показатели и ранний послеоперационный период

Продолжительность операции в 1-й группе составила $164,5 \pm 37,76$ (120–265) мин и не отличалась по длительности от 2-й группы – $167,2 \pm 9,9$ (130–240) мин.

Средняя кровопотеря в ходе операции среди пациентов, получавших и не получавших доцетаксел, была выше в группе комбинированного лечения – $705,0 \pm 330,8$ (250–1500) мл по сравнению с $590,0 \pm 272,22$ (250–1400) мл среди больных в группе комбинированного лечения, однако разница не была статистически достоверна ($p = 0,8$). Проведение гемотрансфузии понадобилось 2 (8,7 %) пациентам 1-й группы и 2 (9,5 %) больным 2-й группы. Интраоперационных летальных исходов в обеих группах не зарегистрировано.

Сроки до удаления дренажей, уретрального катетера и частота ранних послеоперационных осложнений также не различались в обеих группах; основные показатели, отражающие течение раннего послеоперационного периода, и их статистическая достоверность приведены в табл. 3.

В целом частота хирургических осложнений любой степени составила 26,1 % в 1-й группе и 28,6 % во 2-й группе (по 6 в каждой группе), при этом осложнения III–V степени и выше составили 13 и 9,5 % соответственно.

Среди ранних послеоперационных осложнений отмечено повреждение прямой кишки у 1 (4,4 %) пациента, дефект был ушит интраоперационно без наложения колостомы; у 4 пациентов наблюдалась длительная лимфорей, купировавшаяся самостоятельно. Повторные оперативные вмешательства потребовались 2 пациентам (по 1 в каждой группе, ревизия малого таза) с паравезикальной гематомой.

Средний койко-день составил 10,6 и 11,9 дня в 1-й и 2-й группах соответственно и не различался статистически.

Таблица 3. Сравнительная оценка результатов оперативного вмешательства в группах хирургического и комбинированного лечения

Параметр	Группа РПЭ	Группа НХТ + РПЭ	p	
			t-критерий Стьюдента	Критерий χ^2
Длительность операции, мин	164,5 ± 37,76	167,19 ± 29,93	0,31	—
Длительность послеоперационного дренирования, сут	5,2 ± 2,19	4,95 ± 2,4	0,698	—
Длительность уретрального дренирования, сут	14,64 ± 1,96	15,3 ± 3,69	0,0059	—
Койко-день	10,6 ± 3,23	11,9 ± 4,3	0,1998	—
Объем кровопотери, мл	590,0 ± 272,2	742,9 ± 366,16	0,202	—
Ранение прямой кишки, n (%)	1 (4,4)	0	—	0,33
Лимфорея (> 7 дней), n (%)	2 (8,3)	2 (9,5)	—	0,92
Паравезикальная гематома, n (%)	1 (4,4)	1 (4,8)	—	0,95

Таблица 4. Поздние осложнения РПЭ в группах хирургического и комбинированного лечения

Параметр	Группа РПЭ, n (%)	Группа НХТ + РПЭ, n (%)	p по критерию χ^2
Недержание мочи	4 (17,4)	2 (9,5)	0,27
Нарушение эрекции	21 (91,3)	20 (95,2)	0,60
Стриктуры анастомоза	1 (4,4)	1 (4,8)	0,95

Частота встречаемости поздних осложнений также статистически значимо не различалась в обеих группах (табл. 4). Хирургическое лечение потребовалось обоим больным со стриктурой везикоуретрального анастомоза, которым выполнена трансуретральная резекция рубцовых тканей, благодаря чему мочеиспускание было восстановлено.

Патоморфологические изменения. Результаты патоморфологического исследования в обеих группах представлены в табл. 5.

В группе РПЭ определение степени распространения опухолевого процесса до и после операции совпало у 18 (78,3 %) больных. Завышения стадии заболевания перед операцией не отмечено, а недооценка распространения опухоли за капсулу ПЖ встретилась в 5 (21,7 %) случаях. В группе комбинированного лечения данные о степени распространения опухоли до и после операции совпали у 13 (61,9 %) больных. Гиперстадирования заболевания перед операцией не отмечено, в то время как недооценка распространения опухоли за капсулу ПЖ имела место в 8 (38,1 %) случаях.

Таким образом, в группе комбинированного лечения стадия Т была менее благоприятной и локализо-

Таблица 5. Распределение больных по стадиям РПЖ до и после хирургического лечения

Стадия заболевания	Группа РПЭ		Группа РПЭ + НХТ	
	сТ, n (%)	рТ, n (%)	сТ, n (%)	рТ, n (%)
T0	0	0	0	0
T2a	1 (4,4)	1 (4,4)	2 (9,5)	1 (4,8)
T2b	6 (26,1)	1 (4,4)	1 (4,8)	0
T2c	6 (26,1)	6 (26,1)	7 (33,3)	2 (9,5)
T3a	10 (43,5)	7 (30,4)	11 (52,4)	12 (57,1)
T3b	0	7 (30,4)	0	4 (19,0)
T4a	0	1 (4,3)	0	2 (9,1)
N+	0	2 (8,7)	0	0

ванные стадии РПЖ выявлены у 3 (14,3 %) больных, местно-распространенные — у 18 (85,7 %). Также чаще определялся ПХК (52,2 % в 1-й группе и 81,0 % во 2-й группе, $p = 0,044$). Отмечена достоверная разница в частоте экстракапсулярного распространения (65,2 % в 1-й группе против 81,0 % во 2-й). Частота инвазии опухоли в семенные пузырьки достоверно не различалась — 30,4 и 19,0 % в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,66$) (см. табл. 5). В то же время в 1-й группе поражение лимфатических узлов зафиксировано у 2 (8,7 %) пациентов, оба имели двустороннее поражение, тогда как во 2-й группе больных со стадией pN+ не было ($p > 0,05$).

Средний объем опухоли в группе РПЭ составил $17,7 \pm 14,17$ см³, в группе комбинированного лечения — $18,6 \pm 13,8$ см³; статистически значимых различий этих показателей не выявлено ($p = 0,91$). Также не отмечено различий при сравнении отношения объ-

Таблица 6. Результаты патоморфологического исследования

Параметр	Группа РПЭ	Группа НХТ + РПЭ	p	
			t-критерий Стьюдента	Критерий χ^2
Средний объем опухоли, см ³	17,7 ± 14,17	18,6 ± 13,8	0,91	—
Отношение объема опухоли к объему ПЖ, %	43,5 ± 25,16	48,2 ± 28,35	0,58	—
ПХК, n (%)	12 (52,2)	17 (81)	—	0,044

Таблица 7. Распределение пациентов в зависимости от причины летального исхода

Заболевание	Группа РПЭ, n (%)	Группа НХТ + РПЭ, n (%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (4,3)	—
Сердечно-сосудистые нарушения	1 (4,3)	2 (9,5)
Прогрессирование РПЖ	7 (30,4)	2 (9,5)

ема зоны поражения к объему ПЖ. У пациентов, перенесших только РПЭ, объем опухоли в среднем составил $43,5 \pm 25,16$ % всего объема ПЖ; в группе комбинированного лечения (НХТ + РПЭ) — $48,2 \pm 28,35$ % ($p = 0,58$) (табл. 6).

В 1-й группе суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) до операции ($6,39 \pm 0,84$) и после ее выполнения ($5,96 \pm 0,97$) статистически значимо не различались ($p = 0,057$). Также не выявлено различий при сравнении средних значений 1-го, наиболее значимого грейда индексов Глисона — до операции $3,17 \pm 0,49$, после операции $3,04 \pm 0,47$ ($p = 0,27$) и 2-го грейда индексов Глисона — до операции $3,2 \pm 0,52$ и после операции $2,91 \pm 0,73$ ($p = 0,11$). В 43,5 % индекс Глисона совпал в пред- и послеоперационном материале; в 17,4 % случаев в материале биопсии этот показатель был ниже, а в 39,1 % — выше послеоперационного. Среднее значение индекса Глисона до НХТ составило $6,4 \pm 0,73$ и достоверно снизилось после комбинированного лечения до $6,0 \pm 1,22$ ($p = 0,13$). В 33,3 % индекс Глисон совпал в препаратах до и после комбинированного лечения. В 23,8 % случаев в заключении по материалу биопсии индекс Глисона была ниже, а в 42,9 % — выше значения по материалу операции. При оценке первого грейда индексов Глисона получено статистически значимое снижение его среднего значения с $3,14 \pm 0,49$ до $2,8 \pm 0,6$ в результате НХТ ($p = 0,031$). Различия среднего значения 2-го грейда индексов Глисона были статистически незначимы и составили в материале биопсии $3,2 \pm 0,54$, а после комбинированной терапии $3,1 \pm 0,91$ ($p = 0,61$). Достоверных отличий уровня ошибки в определении индекса Глисона до и после операции в обеих группах не выявлено. Ошибка в определении степени дифференцировки опухоли до операции составила 56,5 %

Таблица 8. Показатели выживаемости в группах за период 11,4 года

Параметр	Группа РПЭ, %	Группа НХТ + РПЭ, %	p
ОВ	54,6	75,5	0,09
PCB	60,9	90,0	0,042
БРВ	37,7	58,5	0,25

(группа РПЭ) и 66,7 % (группа НХТ + РПЭ). При изучении ткани опухоли по микропрепаратам, окрашенным гематоксилином-эозином, признаков терапевтического патоморфоза в результате НХТ доцетаксолом не выявлено.

Онкологические результаты. Медиана наблюдения варьировалась в зависимости от проведенного лечения незначительно и составила в 1-й группе 128,4 (83,6—155,5) мес и во 2-й группе — 141,6 (121,4—146,4) мес.

За весь период наблюдения умерли 9 пациентов в группе РПЭ и 4 в группе комбинированного лечения (табл. 7). Всего 5 пациентов (2 из 1-й и 3 из 2-й группы) выбыли из исследования по причине утери контакта.

От прогрессирования РПЖ погибли 7 больных в группе РПЭ и 2 больных в группе НХТ + РПЭ. Длительность наблюдения позволила рассчитать ОВ, PCB и БРВ за 11,4 года. При оценке за период, превышающий 60 мес, отмечено статистически достоверное различие между группами по PCB ($p = 0,042$) (табл. 8, рис. 2).

Кривые ОВ и БРВ в группах хирургического и комбинированного лечения отличались, однако статистически значимых различий не выявлено (рис. 3, 4).

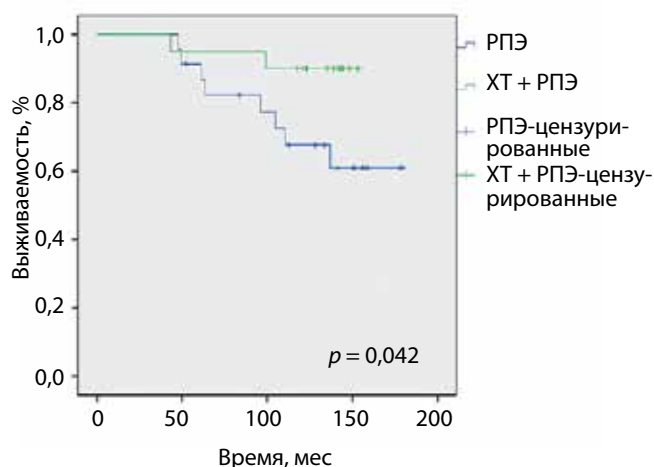


Рис. 2. PCV в группах

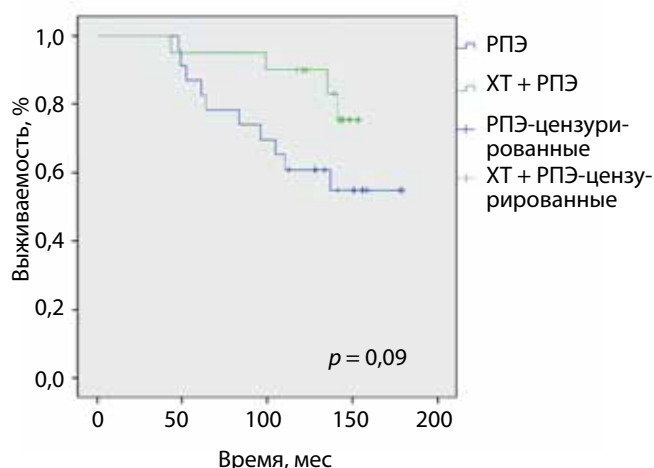


Рис. 3. OB в группах

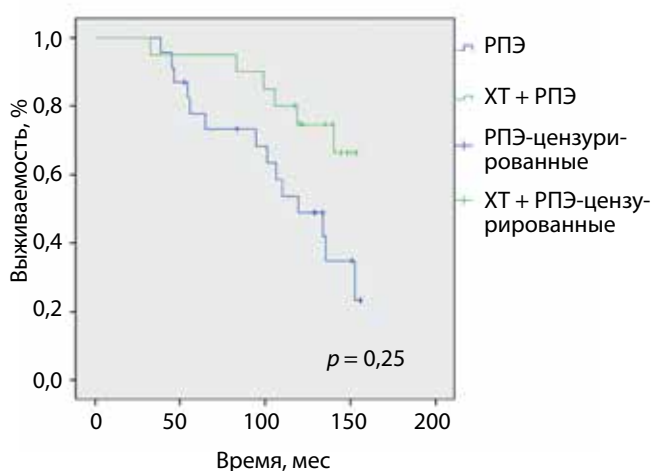


Рис. 4. BPV в группах

Обсуждение

В 1986 г. из биомассы игл европейского тиса *Taxus baccata* был получен алкалоид баккатин, который по-

служил основой для химического синтеза 2-го таксанового производного — доцетаксела [16]. В терапии кастрационно-резистентного РПЖ препарат используется более 15 лет и за это время стал стандартом лечения при прогрессировании на фоне проведения гормональной терапии [17].

В неoadъювантном режиме доцетаксел применяется немногим более 10 лет, однако отдаленные результаты лечения на сегодняшний день отсутствуют. Первые публикации об эффективности такого комбинированного подхода относятся к 2004 г., когда R. Dreicer и соавт. представили результаты II фазы исследования по неoadъювантному применению доцетаксела перед простатэктомией при местно-распространенном РПЖ [18]. В еще одном исследовании II фазы по изучению НХТ доцетакселем перед РПЭ у 19 пациентов показано уменьшение уровня ПСА на 50 % и более у 58 % больных и уменьшение объема опухоли не менее чем на 50 % у 21 % при оценке с помощью эндоректальной МРТ [19]. Несмотря на небольшое число больных в этих исследованиях, результаты явились основой для проведения продолжающейся в настоящее время III фазы исследования по сравнению эффективности комбинации НХТ с простатэктомией и только простатэктомии, инициированной Cancer and Leukemia Group B [20].

В современной онкоурологии основными объективными критериями оценки эффективности комбинированного лечения РПЖ с неoadъювантной терапией считаются динамика ПСА, изменение объема органа и массивности его поражения. При сравнении объема ПЖ до начала лечения с патоморфологическими данными показано его уменьшение с 48,9 до 44,5 см³ (в среднем на 9 % от исходного). Это совпадает с имеющимися результатами исследований, которые ставили своей целью оценить эффект ХТ на объем ПЖ [12]. Несмотря на то, что сегодня динамика изменения объема органа оценивается посредством МРТ с эндоректальной катушкой или без нее, ТРУЗИ также показало свою эффективность [21].

В ряде исследований показано уменьшение объема опухолевой ткани в ПЖ, также определяемое с помощью МРТ до и после НХТ. Такой метод оценки эффективности медикаментозной терапии остается спорным, хотя эти изменения и совпадают с уменьшением патоморфологической стадии по сравнению с клинической [12]. Мы провели косвенное сравнение влияния НХТ на объем поражения (клинически определялся по количеству и локализации биоптатов с опухолевой тканью) и не выявили уменьшения стадии при проведении терапии доцетакселем до РПЭ. Стоит отметить, что в нашем исследовании группы были несопоставимы по стадии Т, и отсутствие разницы в объеме опухолевой ткани при РПЭ и в группе комбинированного лечения косвенно может свидетельствовать об эффективности НХТ.

Влияние медикаментозной терапии на степень дифференцировки опухоли является наиболее спорным аспектом патоморфоза. Изменение структуры опухоли обуславливает «увеличение» индекса Глисона в послеоперационном материале по сравнению с предоперационным исследованием материала биопсии [22, 23]. Некоторые авторы связывают этот феномен с избирательным апоптозом наиболее гормонально-зависимых (хорошо дифференцированных) клеток, в результате чего в ткани опухоли начинают преобладать низкодифференцированные клетки [24].

Для оценки неoadъювантной терапии интерес представляет «феномен исчезающей карциномы» — отсутствие элементов опухоли в послеоперационном материале. В современной литературе описано повышение выявления стадии pT0 с 0,5–1,5 % у больных после РПЭ без неoadъювантной терапии [25, 26] до 16 % при проведении НГТ в течение 6 мес [27]. Данные о влиянии неoadъювантного применения доцетаксела на патоморфоз опухоли и ПЖ в целом в современной литературе скудные. В нашем исследовании по данным оценки патоморфологической стадии РПЖ признаков снижения стадии заболевания (down stage) в результате НХТ доцетакселом в дозе 36 мг/м² не выявлено.

Одним из наиболее важных объективных показателей эффективности неoadъювантной терапии остается ПСА. Полученные нами результаты, как и данные литературы, показали высокую частоту ответа по этому показателю; снижение уровня ПСА на 50 % и более отмечено нами у 52,4 % пациентов, еще у 42,9 % больных уровень ПСА уменьшился менее чем на 50 % и только у 1 больного снижения не отмечено, что было расценено как прогрессирование нечувствительного к доцетакселсодержащей ХТ РПЖ.

В современных исследованиях ранее было показано, что НГТ не повышает сложность операции и частоту интраоперационных осложнений [28]. Аналогичных убедительных данных по сравнению РПЭ с НХТ и без нее нет. В нашем исследовании при операции после терапии доцетакселом и при простатэктомии без предварительного лечения были сопоставимы как общая частота осложнений, так и grade 3 и более.

Таким образом, при большем количестве местнораспространенных форм и, как следствие, более частом выявлении ПХК пациенты группы комбинированного лечения продемонстрировали тенденцию к более высокой 10-летней БРВ.

Недостатками нашего исследования явились небольшая группа пациентов, отсутствие адекватной оценки изменения размеров ПЖ/опухоли (наиболее достоверным инструментом для этого на сегодняшний день считается МРТ), отсутствие прямого сравнения результатов (как онкологических, так и функциональных) при проведении и непроведении НХТ отдельно при РПЖ промежуточного и высокого риска (в этом случае число пациентов в обеих группах оказывалось недостаточным для статистической оценки). Кроме того, на момент проведения исследования (как и сегодня) отсутствуют стандартные схемы проведения НХТ. Согласно протоколу исследования мы проводили 6 еженедельных инстилляций доцетаксела в дозе 36 мг/м²; в более поздних работах используются схемы с введением 70 и 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. Возможно, стандартизация схемы приведет к истинному пониманию эффективности и целесообразности НХТ.

Выводы

В результате применения неoadъювантной терапии доцетакселом достигнуто статистически достоверное снижение уровня сывороточного ПСА, уменьшение объема ПЖ. При этом НХТ в дозе 36 мг/м² еженедельно в течение 6 нед продемонстрировала приемлемый профиль токсичности, не оказала влияния на технические особенности РПЭ и не изменила характера интра- и послеоперационных осложнений.

Использование неoadъювантного лекарственного лечения у пациентов, имеющих и без того низкий риск развития рецидива, нецелесообразно из-за удлинения времени до хирургического вмешательства, возможного развития побочных эффектов и повышения стоимости терапии. Улучшение локального контроля и воздействие на микрометастазы путем применения лекарственных средств перед хирургическим лечением оправдано у пациентов, имеющих высокий риск развития рецидива опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2014;65(2):467–79.
2. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64(1):9–29.
3. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Адьювантная гормональная терапия как метод ради-

- кального лечения у больных местнораспространенным раком предстательной железы. Онкоурология 2007;2: 61–3.
4. Vallett B.S. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. Delaware Med J 1944;16:19–20.
5. Dorff T.B., Glode L.M. Current role of neoadjuvant and adjuvant systemic therapy

- for high-risk localized prostate cancer. Curr Opin Urol 2013;23(4):366–71.
6. Shelley M.D., Kumar S., Wilt T. et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. Cancer Treat Rev 2009;35(1):9–17.
7. McLeod D.G., Iversen P., See W.A. et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists'

- Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2):247–54.
8. Mcleod D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61:3–7.
9. Oh W.K., George D.J., Kaufman D.S. et al. Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: a preliminary report. *Semin Oncol* 2001;28:40–4.
10. Berger A.P., Niescher M., Fischer-Colbrie R. et al. Single-agent chemotherapy with docetaxel significantly reduces PSA levels in patients with high-grade localized prostate cancers. *Urol Int* 2004;73(2):110–2.
11. D'Amico A.V., Chen M.H., Roehl K.A., Catalona W.J. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *The New England Journal of Medicine* 2004;351:125–35.
12. Ross R.W., Galsky M.D., Febbo P. et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and bevacizumab in patients with high-risk localized prostate cancer: a prostate cancer clinical trials consortium trial. *Cancer* 2012;118(19):4777–84.
13. Петров С.Б. Хирургия предстательной железы. СПб.: Издательство Сергея Ходова, 2004; с. 179–192.
14. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
15. Martin II R.C., Brennan M.F., Jaques D.P. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002;235:803–13.
16. Ringel I., Horwitz S.B. Effect of alkaline pH on taxol-microtubule interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259(2):855–60.
17. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Комбинированное лечение рака предстательной железы: клинические наблюдения. *Онкоурология* 2012;4:77–87.
18. Dreicer R., Magi-Galluzzi C., Zhou M. et al. Phase II of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2004;63:1138–42.
19. Febbo P.G., Richie J.P., George D.J. et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:5233–40.
20. Eastham J.A., Kelly W.K., Grossfeld G.D., Small E.J. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. *Urology* 2003;62:55–62.
21. Azuly D.O., Murphy P., Graham J. The accuracy of prostate volume measurement from ultrasound images: a quasi-Monte Carlo simulation study using magnetic resonance imaging. *Comput Med Imaging Graph* 2013;7–8:628–35.
22. Civantos F., Marcial M.A., Banks E.R. et al. Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients. *Cancer* 1995;75(7):1634–41.
23. Bullock M.J., Srigley J.R., Klotz L.H., Goldenberg S.L. Pathologic effects of neoadjuvant cyproterone acetate on nonneoplastic prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: a detailed analysis of radical prostatectomy specimens from a randomized trial. *Am J Surg Pathol* 2002;26(11):1400–13.
24. Smith D.M., Murphy W.M. Histologic changes in prostate carcinomas treated with leuprolide (luteinizing hormone-releasing hormone effect). Distinction from poor tumor differentiation. *Cancer* 1994;73(5):1472–7.
25. Herkommer K., Kuefer R., Gschwend J.E. et al. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol* 2004;45:36–41.
26. Soloway M.S. Role of induction androgen deprivation before radical prostatectomy. *Semin Urol* 1995;13(2):142–7.
27. Köllermann J., Feek U., Müller H. et al. Nondetected tumor (pT0) after prolonged, neoadjuvant treatment of localized prostatic carcinoma. *Eur Urol* 2000;38:714–20.
28. Maldonado-Valadez R., Teber D., Erdogru T. et al. The impact of neoadjuvant hormonal therapy on the outcome of laparoscopic radical prostatectomy: a matched pair analysis. *J Urol* 2006;175(6):2092–6.

Уретросберегающая простатэктомия: показания, хирургическая техника, функциональные и онкологические результаты

И.П. Костюк, Л.А. Васильев, С.С. Крестьянинов, Д.Н. Красиков

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Игорь Петрович Костюк dr.igor.kostyuk@gmail.com

Цель исследования — оценка эффекта сохранения дистального и проксимального сегментов простатического отдела уретры на функциональные и онкологические результаты позадилобной простатэктомии.

Материалы и методы. В исследование были включены 97 мужчин, перенесших радикальную простатэктомию. В основную группу ($n = 49$) включены пациенты с полным сохранением шейки мочевого пузыря (ШМП) и сегментов простатического отдела уретры с последующим прямым уретро-уретральным анастомозом. В контрольную группу ($n = 48$) вошли пациенты, которым ШМП сохранить не удалось. Контроль удержания мочи проводили с помощью метода суточного мониторинга количества выделенной мочи в прокладки. Социальные аспекты и качество жизни пациентов оценивали с помощью общепринятого опросника. Радикальность операции оценивали по характеру хирургического края.

Результаты. В течение 1, 3, 6 и 12-го месяцев после операции средняя потеря мочи у пациентов контрольной группы в сравнении с таковой у пациентов с сохраненными сегментами простатического отдела уретры составила 741,3 г против 218,3 г, 56,9 г против 16,5 г, 48,7 г против 8,5 г и 35,6 г против 3,3 г соответственно (для каждого сравнения $p < 0,05$). Показатель качества жизни пациентов основной группы на всех контрольных точках был статистически значимо выше, чем у пациентов контрольной группы. Не выявлено существенного различия между частотой положительного хирургического края у пациентов контрольной группы и группы с полностью сохраненной ШМП (5,8 % против 5,4 %; $p = 0,65$).

Выводы. Сохранение ШМП, а также дистального и проксимального сегментов простатического отдела уретры при радикальной простатэктомии достоверно улучшает функцию удержания мочи и позволяет достичь полного удовлетворения качеством жизни у данных пациентов в сравнении с пациентами, которым ШМП сохранить не удалось, при условии соблюдения необходимых онкологических результатов.

Ключевые слова: простатический отдел уретры, шейка мочевого пузыря, простатэктомия, недержание мочи, качество жизни

Urethra-sparing prostatectomy: indications, surgical technique, functional and oncologic results

I.P. Kostyuk, L.A. Vasilyev, S.S. Krestyaninov, D.N. Krasikov

S.M. Kirov Military Medical Academy; 6, Ac. Lebedev Street, St. Petersburg, 194044, Russia

Objective. To evaluate the effect of preserving proximal and distal segments of the prostatic urethra on functional and oncological outcomes retropubic prostatectomy.

Patients and methods. 97 men who underwent radical prostatectomy were divided into two groups. The first group ($n = 49$) included patients with complete retention of the bladder neck and prostatic urethra segments followed urethro-urethral anastomosis. The control group ($n = 48$) included patients who have not been saved the bladder neck. Continence control produced by the method of monitoring the daily amount of urine in the pad. Social aspects and quality of life was assessed using conventional questionnaire. Radical surgery was evaluated by «negative surgical margin».

Results. Within 1, 3, 6 and 12 months after surgery the average loss of urine control patients with respect to patients of the study group was 741.3 g vs. 218.3 g, 56.9 g and 16.5 g, 48.7 g, against 8.5 g and 35.6 g from 3.3 g, respectively (for each comparison, $p < 0.05$). The indicator of the quality of life of the patients of the first group on all end points was significantly higher than those of the second group. There were no significant differences between the frequency of «positive margins» in patients in the control group and the group with a fully preserved bladder neck (5.8 % vs. 5.4 %, $p = 0.65$).

Conclusions. Preservation of the bladder neck and proximal and distal segments of the prostatic urethra during radical prostatectomy significantly improved urinary function, and can achieve full satisfaction of quality of life in these patients compared with patients in the control group, subject to the necessary oncologic outcomes.

Key words: prostatic urethra, bladder neck, prostatectomy, urinary incontinence, quality of life

Введение

Благодаря высокому уровню осведомленности пациентов и доступности определения уровня простат-специфического антигена (ПСА) в крови значительно

повысилась вероятность своевременного выявления локализованного рака предстательной железы (РПЖ) [1–4]. Основным методом лечения при данном заболевании по-прежнему остается радикальная простат-

эктомия (РПЭ) [1–3]. Поскольку в большинстве случаев высока вероятность осложнений, особое внимание уделяется таким аспектам, как сохранение функциональных возможностей пациента, и в первую очередь его способности удерживать мочу, а также связанного с этим качества его жизни. Данные аспекты все больше рассматриваются в числе таких важных для исхода заболевания, как собственно контроль над распространением опухоли [5–7].

Значимость шейки мочевого пузыря (ШМП) для удержания мочи, даже в отсутствие нормальной работы сфинктера, была выявлена Р.С. Walsh и соавт. при исследовании различных случаев травмы задней уретры [8]. Это привело к принятию в качестве постулата утверждения, согласно которому сохранение ШМП после РПЭ улучшает функцию удержания мочи. В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется совершенствованию и анализу методов реконструкции мочевого пузыря (МП) с применением шдальных хирургических технологий при выполнении РПЭ [8–11]. Большинство описанных исследований по данной теме не являются рандомизированными и, как правило, эти работы проводились ретроспективно. В некоторых исследованиях анализ базировался в большей степени на интраоперационных решениях хирургов в пользу или против сохранения ШМП, нежели на достоверной предоперационной рандомизации. Что касается аспекта, касающегося качества жизни пациентов, мы обнаружили только 1 специализированное

исследование, в котором среди небольшого числа пациентов проводился анализ оценки качества их жизни в послеоперационном периоде в связи с сохранением ШМП после РПЭ [9]. Лишь в небольшом числе работ изучали влияние сохранения ШМП на характеристики хирургического края удаленной ПЖ [9, 12–14].

В нашей работе изучено влияние полного сохранения ШМП, а также проксимального и дистального сегментов простатического отдела уретры при РПЭ на удержание мочи, качество жизни и онкологическую адекватность вмешательства в рамках рандомизированного исследования.

Материалы и методы

С помощью стандартной трансректальной биопсии потенциальным участникам программы был установлен диагноз локализованного РПЖ, и им предложена позадилонная простатэктомия в качестве метода лечения. В исследование не включали пациентов с недержанием мочи или трансуретральной резекцией ПЖ в анамнезе. До операции 97 мужчин, давших информированное согласие на участие в исследовании, были рандомизированы в 2 группы: 1-я – пациенты с полным сохранением ШМП, а также проксимального и дистального сегментов простатического отдела уретры, 2-я – пациенты, у которых ШМП, а также простатический отдел уретры не сохраняли. Средний возраст пациентов составил $61,1 \pm 5,2$ года, различия в группах не были значимыми ($p = 0,741$). Не было также значимых различий и в таких

Таблица 1. Характеристика параметров пациентов

Показатель	Основная группа (n = 49)	Контрольная группа (n = 48)	p
Возраст пациентов ^a , лет	61,2 ± 4,2	60,8 ± 5,4	0,741*
Продолжительность госпитализации, Ме [Q25; Q75] ^b , дни	12 [9; 16]	14 [9; 19]	0,372**
Уровень общего ПСА, Ме [Q25; Q75] ^b , нг/мл	7,7 [5,1; 13,2]	8,3 [6,2; 14,5]	0,121**
Распределение в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона, n (%)			0,355***
6–7	41 (83,7)	43 (89,6)	
8–10	8 (16,3)	5 (10,4)	
Объем ПЖ (по данным УЗИ), Ме [Q25; Q75] ^b , см ³	36 [22,4; 58,3]	33 [21,6; 54,8]	0,221**
Распределение в зависимости от клинической стадии заболевания, n (%)			0,712***
T1c	29 (59,1)	27 (56,3)	
T2a	5 (10,2)	4 (8,3)	
T2b	7 (14,3)	8 (16,7)	
T2c	8 (16,3)	9 (18,7)	
N0	46 (93,9)	45 (93,7)	
N1	3 (6,1)	3 (6,3)	
M0	49 (100)	48 (100)	
M+	0	0	

Примечание. Использованы следующие методы и тесты: $\bar{X} \pm \delta$ (^a), Ме [Q25 %; Q75 %] (^b); * t-тест Стьюдента, ** U-тест Манна–Уитни, *** тест χ^2 Пирсона

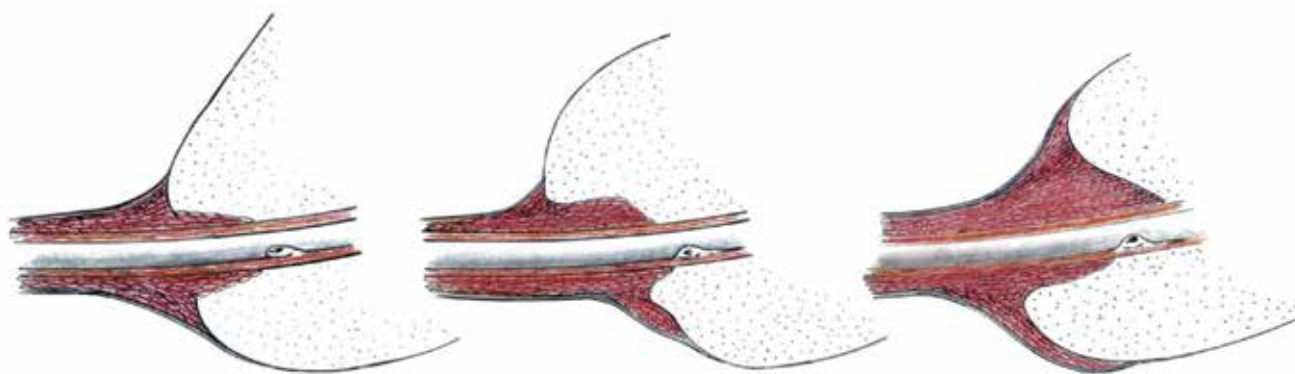


Рис. 1. Варианты строения интрапростатической части сфинктера уретры

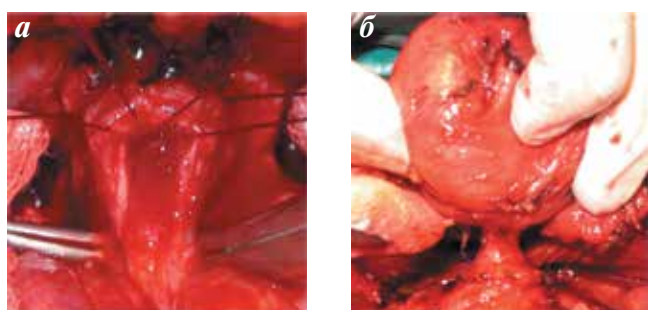


Рис. 2. Диссекция дистального (а) и проксимального (б) сегментов простатического отдела уретры при позадилоной простатэктомии

характеристиках, как предоперационный ПСА ($p = 0,121$) и объем ПЖ ($p = 0,221$) (табл. 1).

Все хирургические вмешательства выполнялись одним хирургом. Используемые хирургические приемы отличались только в отношении ШМП и простатического отдела уретры.

Всем пациентам выполнена позадилоная РПЭ из поперечного надлоного доступа. В процессе вмешательства сначала выделяли верхушку ПЖ с последующей диссекцией дистального сегмента простатического отдела уретры, который может иметь различную конфигурацию (рис. 1).

После его пересечения (рис. 2 а) на уретру накладывали провизорные швы нитью монокрил 3/0. Типично выделяли ПЖ, семявыносящие протоки и семенные пузырьки. После полной мобилизации семенных пузырьков по задней поверхности МП между ним и ПЖ появляется визуально определяемая граница. Циркулярная диссекция по этой границе позволяет визуализировать проксимальную часть простатического отдела уретры длиной около 10 мм (рис. 2 б).

Последняя пересекается и анастомозируется с дистальным сегментом простатического отдела уретры 6 нитями монокрил 3/0 (рис. 3).

Пациентам, рандомизированным в группу с максимальным сохранением простатической уретры, сохраняли циркулярные волокна ШМП и не менее 5 мм

проксимального и дистального сегментов простатического отдела уретры и формировали уретро-уретральный анастомоз (см. рис. 2, 3). Дизайн исследования представлен на рис. 4.

Для исключения опухолевого поражения сохраненной ШМП выполнялась экспресс-биопсия срезов ШМП. Все операции проводили из поперечного доступа (рис. 5), сопровождая расширенной лимфодиссекцией (рис. 6).

Для объективной оценки функции удержания мочи сразу после удаления у пациентов баллонного катетера Фоллея проводили суточный мониторинг количества выделенной мочи в прокладку. Данное исследование повторяли в сроки 3, 6 и 12-й месяцы после РПЭ.

Для дальнейшей оценки функции удержания мочи пациентов разделили на следующие подгруппы: в 1-ю

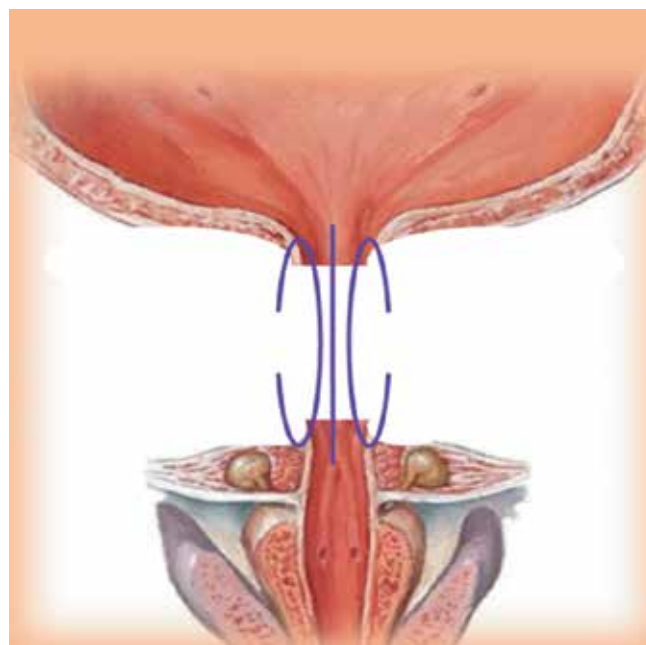


Рис. 3. Схема формирования прямого уретро-уретрального анастомоза после интрапростатической диссекции уретры

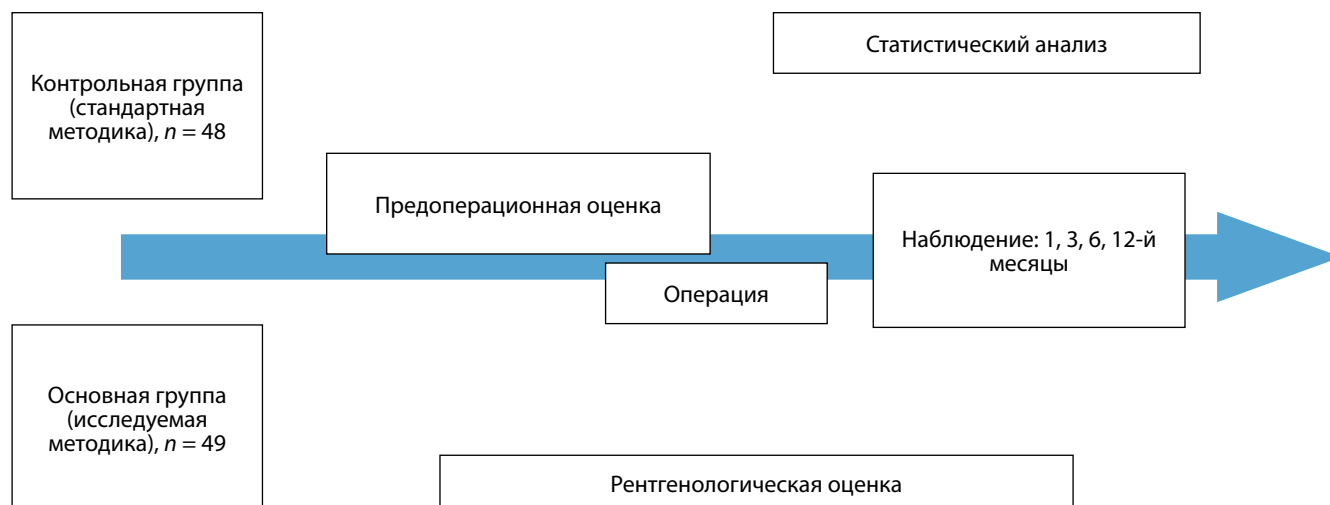


Рис. 4. Дизайн исследования по оценке эффективности интрапростатической диссекции уретры при простатэктомии



Рис. 5. Поперечный доступ при выполнении позадилоной простатэктомии

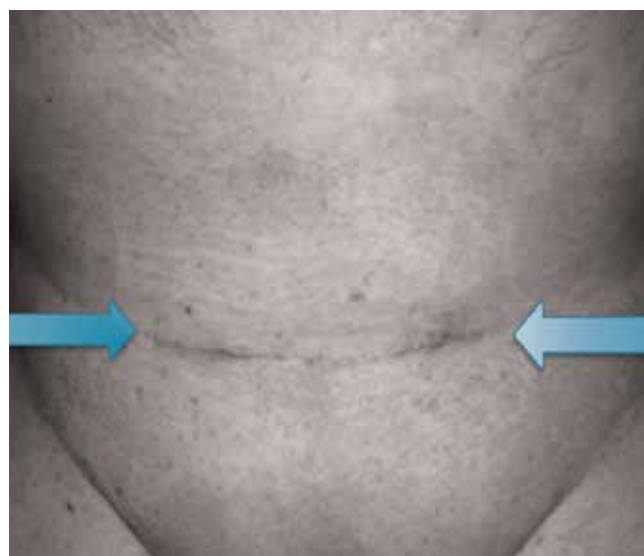


Рис. 6. Вид операционного поля после выполнения расширенной лимфодиссекции

подгруппу вошли пациенты, у которых по объективным данным недержание мочи полностью отсутствовало, во 2-ю – у которых потеря мочи составила

< 50 г/сут, в 3-ю — с потерей мочи 51–200 г/сут и в 4-ю — с потерей мочи > 200 г/сут. Социальные аспекты удержания мочи анализировались в течение 1, 4 и 6-й недель и в срок 3, 6 и 12-й месяцы путем подсчета количества прокладок, использованных пациентом за сутки. В зависимости от величины данного критерия пациенты были также разделены на 4 подгруппы: в 1-ю подгруппу включены пациенты, у которых отсутствовало недержание мочи (они не использовали ни одной прокладки или 1 за сутки), во 2-ю — пациенты с легкой степенью недержания мочи (2 прокладки за сутки), в 3-ю — со средней степенью недержания мочи (3 или 4 прокладки за сутки) и в 4-ю — с тяжелой степенью недержания мочи (≥ 5 за сутки).

С помощью опросника MOS-SF-36 в течение 3, 6 и 12-го месяцев мы оценивали качество жизни в связи со способностью удерживать мочу [15].

Таблица 2. Характеристика пери- и послеоперационных параметров у пациентов

Показатель	Основная группа (n = 49)	Контрольная группа (n = 48)	p
Продолжительность операции, Me [Q25; Q75]*, мин	150 [110; 205]	165 [120; 210]	0,038**
Объем кровопотери, Me [Q25; Q75]*, мл	350 [200; 700]	380 [200; 800]	0,635**
Распределение по количеству швов на анастомоз, n (%):			0,034***
4	12 (24,5)	10 (20,8)	
5	9 (18,4)	15 (31,2)	
6	28 (57,1)	23 (47,9)	
Распределение по типу шовного материала, n (%)			0,074***
викрил 3/0	28 (57,1)	25 (52,1)	
монокрил 3/0	21 (42,9)	23 (47,9)	
Продолжительность дренирования мочевого пузыря катетером, Me [Q25; Q75]*, дни	8 [6; 13]	10 [7; 15]	0,038**
Распределение в зависимости от наличия затек (по результатам контрольной цистографии), n (%)	4 (8,2)	9 (18,7)	0,188***
Продолжительность дренирования малого таза, Me [Q25; Q75]*, дни	5 [3; 9]	6 [3; 11]	0,649**

Примечание. * Me — медиана показателя, Q25—25 % процентиль, Q75—75 % процентиль; ** использован U-тест Манна–Уитни, *** использован тест χ^2 Пирсона

При помощи патоморфологической оценки хирургического края также была исследована взаимосвязь между полным сохранением ШМП и адекватностью удаления раковой опухоли.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 . Различия признавали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$. Отдаленную выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера. Анализ результатов исследования выполнен на персональном компьютере с использованием прикладных программ Statistica for Windows 8.0 для статистического анализа, MS Office 2010 — для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм.

Результаты

Все 97 пациентов завершили 12-месячное исследование. Значимых различий в длительности операции и объеме кровопотери не отмечено (табл. 2).

На рис. 7 представлены значения потери мочи в группах с полным сохранением ШМП и интрапростатической диссекцией уретры и без сохранения ШМП через 0, 3, 6 и 12 мес. Общий уровень удержания мочи на 0, 3, 6 и 12-м месяце составил 19,6; 66,1; 79,4 и 88,6 % соответственно. Показатель континентности в группе без сохранения ШМП в сравнении

с группой с сохранением ШМП на 0, 3, 6 и 12-й месяцы составил 16,7 % против 22,4 %, 52,1 % против 79,6 %, 68,7 % против 89,8 % и 79,1 % против 93,8 % соответственно. Различия в удержании мочи во все сроки были также статистически значимы ($p < 0,05$).

Такие характеристики, как возраст ($p = 0,51$), предоперационный уровень ПСА ($p = 0,14$), опыт хирурга ($p = 0,69$), объем ПЖ ($p = 0,64$), длительность операции ($p = 0,99$), объем кровопотери или нервосбережение ($p = 0,28$) в отношении удержания мочи не имели значимых различий между исследуемыми группами на 12-м месяце наблюдения.

На 1, 4, 6 и 12-й неделях среднее число прокладок, используемых ежедневно, составило $4,8 \pm 3,5$; $2,6 \pm 2,1$; $2,2 \pm 2,0$ и $1,0 \pm 1,6$ соответственно.

Различия в среднем количестве прокладок в день в группах без сохранения ШМП и с ее сохранением в 1, 4, 6 и 12-ю недели были статистически значимыми: 6,4 против 3,0; 3,4 против 1,5; 2,8 против 1,2 и 1,6 против 0,4 соответственно (для каждого сравнения $p < 0,05$). В среднем 12,3; 42,5; 52,1 % из общей когорты сохраняли континентность на 1, 4 и 6-й неделях и 68,5; 80,8 и 87,7 % — на 3, 6 и 12-й месяцы соответственно. Приведем процентные показатели: 7 % против 21,6 % мужчин в 1-ю неделю, 22,2 % против 62,1 % на 4-й неделе, 30,6 % против 72,9 % на 6-й неделе, 52,8 % против 83,8 % через 3 мес, 72,2 % против 89,2 %

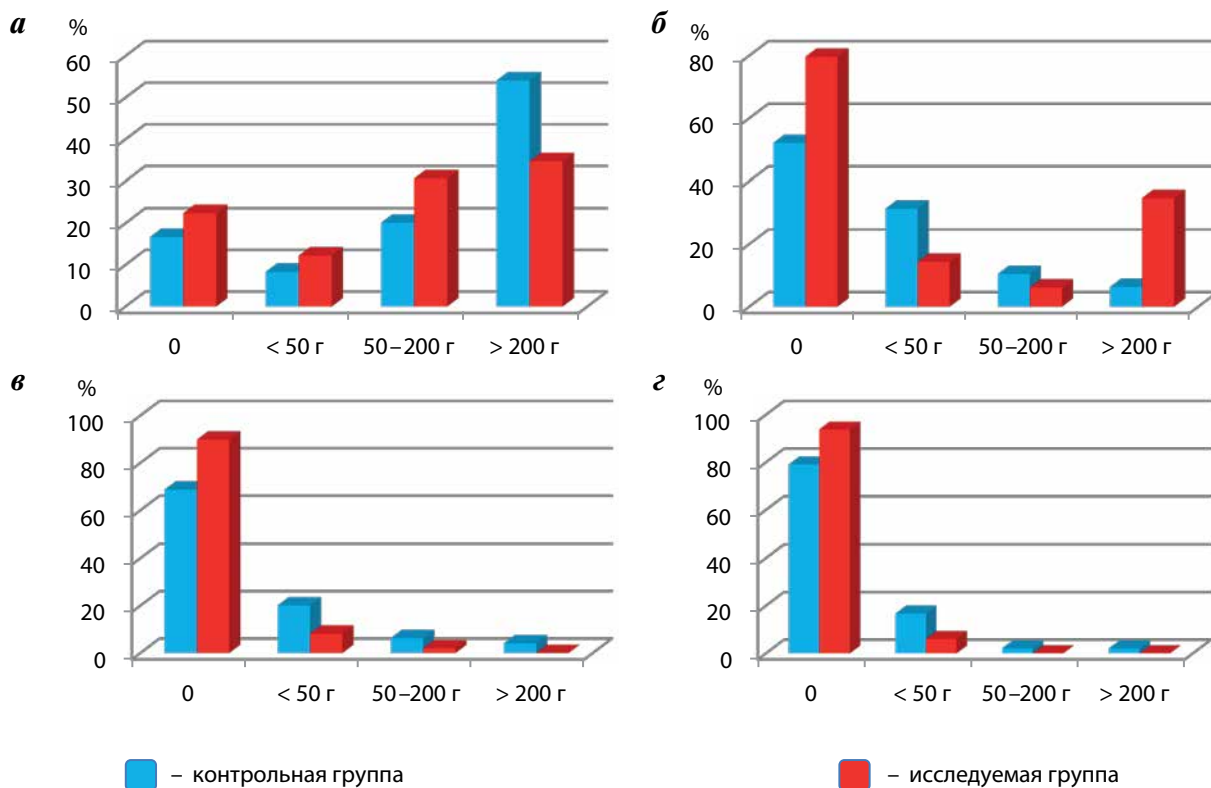


Рис. 7. Распределение пациентов по количеству потери мочи а – в первую неделю после удаления катетера, а также б – через 3 месяца, в – 6 месяцев, и г – 12 месяцев после простатэктомии

через 6 мес и 80,6 % против 94,6 % через 12 мес в группах без сохранения ШМП и с ее сохранением соответственно (для каждого сравнения $p < 0,05$). В социальном аспекте различия в удержании мочи между группами были значимыми.

Средние показатели качества жизни через 3, 6 и 12 мес в основной группе составили $84,5 \pm 17,0$; $88,7 \pm 16,4$ и $89,8 \pm 17,8$ соответственно, в контрольной группе аналогичные показатели были статистически значимо ниже.

В отношении онкологических параметров 57,7 % опухолей были стадированы как pT1 и 42,3 % как pT2, т.е. 59,1 % против 56,3 % для pT1 и 40,8 % против 43,7 % для pT2 опухолей в группах с интрапростатической диссекцией и без нее. Различия были незначимыми ($p = 0,13$). У 7 (7,2 %) пациентов был выявлен положительный хирургический край: 4 (8,1 %) и 3 (6,3 %) случая соответственно в контрольной и основной группах. Разница не была статистически значимой ($p = 0,65$). Стриктур анастомоза не отмечено.

Обсуждение

Положительный эффект от максимального сохранения интрапростатического отдела уретры на функцию удержания мочи после РПЭ впервые обсудили в своих публикациях С.А. Gomez и соавт. и А.А. Latiff [16, 17]. И хотя с тех пор в клинической практике чи-

сло таких операций существенно возросло, в современной литературе выявлено крайне мало работ, в которых были бы обозначены аргументы за или против применения данной технологии при выполнении РПЭ [9, 10, 12].

Относительно функции удержания мочи, мы отмечаем ее достоверное улучшение, которое составило 19,6; 66,1; 79,4 и 88,6 %, в течение 0, 3, 6 и 12-го месяцев после операции соответственно. Эти значения сопоставимы с данными других публикаций [6, 18, 19]. Относительно социального аспекта удержания мочи (использование пациентом 1 прокладки или менее за сутки) также отмечено значительное улучшение данного показателя в случае максимального сохранения простатического отдела уретры: 12,3; 42,5; 52,1 в течение 1, 4 и 6-й недели, 68,5; 80,8 и 87,7 % в сроки 3, 6 и 12 мес после РПЭ. Аналогичные показатели из некоторых современных источников составляют: 62–69, 79–88, 89–92 % в течение 3, 6 и 12-го месяцев после РПЭ соответственно [9, 11, 12, 20, 21]. При сравнении определения «полное сохранение ШМП» с некоторыми вариантами определения «сохранение ШМП» в других публикациях мы отметили, что большинство авторов формулируют данное определение, как «не более чем сохранение некоторого количества циркулярных волокон ШМП» [9, 13, 21–23]. Но столь размытое определение позволяло хирургам по-разно-

му понимать, какая именно часть ШМП должна быть сохранена, чтобы классифицировать данную операцию РПЭ как с сохранением ШМП.

Мы полагаем, что конкретность нашего определения «сохранение интрапростатического отдела уретры с формированием уретро-уретроанастомоза» объясняет различие между полученными нами и опубликованными в других источниках данными. Немаловажным обстоятельством является отсутствие ишемического повреждения сфинктерных аппаратов, так как швы накладываются на интрапростатические сегменты уретры. Кроме того, мы полагаем, что большая часть нервных чувствительных волокон проксимальной части уретры сохраняется при указанном подходе и благодаря этому поддерживаются иннервация и обратная связь со спинномозговым центром мочеиспускания. Следовательно, при полном сохранении ШМП, что всегда достигается при диссекции интрапростатических сегментов уретры, можно достичь оптимального взаимодействия между центром мочеиспускания и наружным (внешним) уретральным сфинктером, тем самым обеспечивая улучшение показателей функции удержания мочи. Сохранение как можно большей части уретры на самом деле может быть более важным фактором, чем просто сохранение циркулярных мышечных волокон ШМП.

В литературе мы не обнаружили сравнительных данных относительно влияния интрапростатических сегментов уретры на качество жизни пациентов после РПЭ. В работах, где исследовалось влияние сохранения ШМП на резекцию опухоли, имеются данные об общем проценте положительного хирургического края порядка 6–32 % [9, 12, 13, 24]. Полученный в нашем исследовании показатель 7,2 % во многом обусловлен исходными данными распространенности заболевания и включением лишь локализованных форм (T1–T2). В то же время (и в полном соответствии с данными из некоторых публикаций [12–14, 22, 24]) можно заключить, что мак-

симальное сохранение интрапростатического отдела не оказывает негативного влияния на процент положительного хирургического края, и достаточно редко встречались случаи изолированного положительного хирургического края в пределах ШМП, даже при полном ее сохранении. Мы определяем и рассматриваем стадию рака в качестве важного независимого фактора, влияющего на наличие положительного хирургического края и его местоположение.

Заключение

Сохранение ШМП, а также дистального и проксимального сегментов простатического отдела уретры при РПЭ достоверно улучшает функцию удержания мочи, способствует уменьшению частоты образования стриктур везикоуретрального анастомоза и позволяет достичь полного удовлетворения качеством жизни у данных пациентов с получением хороших онкологических результатов в сравнении с пациентами без сохранения ШМП.

Показанием к применению данной технологии считаем следующие:

- отсутствие опухоли в переходной зоне и основании ПЖ;
- отсутствие предшествующих операций на ШМП;
- отсутствие средней доли;
- уровень ПСА < 10 нг/мл.

Использование поперечного доступа позволяет добиваться лучшего косметического результата операции без ущерба для ее онкологической адекватности (включая выполнение расширенной лимфодиссекции) и получения хороших функциональных результатов.

Таким образом, мы рекомендуем урологам в своей повседневной хирургической практике опираться на данный вывод и, когда это только возможно, стараться выполнять интрапростатическую диссекцию при выполнении РПЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы. Онкоурология 2007;4:41–4.
2. Ilic D., O'Connor D., Green S. et al. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. Cancer Causes Control 2007;18:279–85.
3. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360:1320–4.
4. Schröder F.H., Hugosson J. Prostate cancer mortality at 11 years of follow up. ERSPC Investigators. N Engl J Med 2012;366: 981–7.
5. Herr H.W. Quality of life of incontinent men after radical prostatectomy. J Urol 1994;151:652–6.
6. Sacco E., Prayer Galetti T., Pinto F. et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: incidence by definition, risk factors and temporal trend in a large series with a long term follow up. BJU Int 2006;97:1234–9.
7. Young M.D., Weizer A.Z., Silverstein A.D. et al. Urinary continence and quality of life in the first year after radical perineal prostatectomy. J Urol 2003;170: 2374–9.
8. Walsh P.C., Marschke P.L. Intussusception of the reconstructed bladder neck leads to earlier continence after radical prostatectomy. Urology 2002;59:934–8.
9. Shelfo S.W., Obek C., Soloway M.S. Update on bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: impact on pathologic outcome, anastomotic strictures, and continence. Urology 1998;51:73–7.
10. Selli C., De Antoni P., Moro U. et al. Role of bladder neck preservation in urinary continence following radical retropubic

- prostatectomy. Scand J Urol Nephrol 2004;38:32–7.
11. Stolzenburg J.U., Kallidonis P., Hicks J. et al. Effect of bladder neck preservation during endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy on urinary continence. Urol Int 2010;85:135–140.
12. Deliveliotis C., Protogerou V., Alargof E. et al. Radical prostatectomy: bladder neck preservation and puboprostatic ligament sparing effects on continence and positive margins. Urology 2002;60:855–8.
13. Poon M., Ruckle H., Bamshad B.R. et al. Radical retropubic prostatectomy: bladder neck preservation versus reconstruction. J Urol 2000;163:194–9.
14. Razi A., Yahyazadeh S.R., Sedighi Gilani M.A. et al. Bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy and postoperative urinary continence. Urol J 2009;6:23–6.
15. Patrick D.L., Martin M.L., Bushnell D.M. et al. Cultural adaptation of a quality of life measure for urinary incontinence. Eur Urol 1999;36:427–31.
16. Gomez C.A., Soloway M.S., Civantos F. et al. Bladder neck preservation and its impact on positive surgical margins during radical prostatectomy. Urology 1993;42:689–93.
17. Latiff A. Preservation of bladder neck fibers in radical prostatectomy. Urology 1993;41:566–7.
18. Patel V.R., Coelho R.F., Chauhan S. et al. Continence, potency and oncological outcomes after robotic assisted radical prostatectomy: early trifecta results of a high volume surgeon. BJU Int 2010;106:696–702.
19. Roberts W.B., Tseng K., Walsh P.C. et al. Critical appraisal of management of rectal injury during radical prostatectomy. Urology 2010;76:1088–93.
20. Freire M.P., Weinberg A.C., Lei Y. et al. Anatomic bladder neck preservation during robotic as- sisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. Eur Urol 2009;56:972–5.
21. Lowe B.A. Comparison of bladder neck preservation to bladder neck resection in maintaining postprostatectomy urinary continence. Urology 1996;48:889–93.
22. Brunocilla E., Pultrone C., Perneti R. et al. Preservation of the smooth muscular internal (vesical) sphincter and of the proximal urethra during ret- ropubic radical prostatectomy: description of the technique. Int J Urol 2012;19:783–9.
23. Thomas C., Jones J., Jäger W. et al. Incidence, clinical symptoms and management of rectoure- thral fistulas after radical prostatectomy. J Urol 2010;183:608–12.
24. Patel V.R., Coelho R.F., Rocco B. et al. Positive surgical margins after robotic assisted radical prostatectomy: a multi institutional study. J Urol 2011;186:511–4.

Антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона у больных раком предстательной железы. Стандартный подход и результаты инновационных исследований

К.М. Ньюшко¹, Б.Я. Алексеев^{1, 2, 3}, А.С. Калпинский^{1, 2}, А.Д. Каприн^{1, 2}

¹ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России; 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3;

²кафедра урологии с курсом онкоурологии ФПК МР РУДН; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21;

³кафедра онкологии МИУВ ГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Гормональная терапия (ГТ) с использованием медикаментозной кастрации остается основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. ГТ с использованием нового класса препаратов, блокирующих рецепторы лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), — перспективный и эффективный метод кастрационной терапии, обладающий рядом существенных преимуществ перед аналогами ЛГРГ. В статье представлен обзор результатов исследований по сравнению эффективности и побочных эффектов ГТ с использованием антагонистов и аналогов ЛГРГ, приведены результаты российского многоцентрового исследования, осветившего отечественный опыт применения дегареликса.

Ключевые слова: рак предстательной железы, аналоги и антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, дегареликс, кастрационная рефрактерность, сердечно-сосудистая патология, кардиоваскулярный риск

Luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in patients with prostate cancer. A standard approach and the results of innovative studies

K.M. Nyushko¹, B.Ya. Alekseev^{1, 2, 3}, A.S. Kalpinsky^{1, 2}, A.D. Kaprin^{1, 2}

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia; 3, Second Botkinsky Pr., Moscow 125284;

²Department of Urology with Course of Urologic Oncology, Faculty for Postgraduate Training of Health Workers, Peoples' Friendship University of Russia; 21, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198;

³Department of Oncology, Medical Institute for Postgraduate Training of Physicians, Moscow State University of Food Productions; 11, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125080, Russia

Prostate cancer (PC) is one of the most burning problems of modern urologic oncology. Hormonal therapy (HT) using medical castration remains a basic therapy for metastatic PC. HT with a novel class of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptor antagonists is a promising and effective castration treatment option that has a number of significant advantages over LHRH analogues. The paper reviews the results of trials comparing the efficiency and adverse reactions of HT using LHRH antagonists and analogues and gives those of a Russian multicenter study covering the countrywide experience with degarelix.

Key words: prostate cancer, luteinizing hormone-releasing hormone analogues and antagonists, degarelix, castration-refractoriness, cardiovascular disease, cardiovascular risk.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Повышенный интерес к данной патологии объясняется сохраняющимися высокими показателями заболеваемости и смертности от РПЖ во всем мире. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где РПЖ продолжает занимать 1-е место в структуре онкологической патологии, несмотря на наметившиеся в последние годы тенденции к снижению показателей заболеваемости. В России

заболеваемость РПЖ продолжает неуклонно возрастать. Так, в 2012 г. зарегистрировано 27 046 новых случаев РПЖ, показатель заболеваемости составил 40,2 на 100 тыс. мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83 %, что соответствует 1-му месту по темпам прироста данного показателя. Локализованный РПЖ диагностирован у 44,8 % больных, местно-распространенный — у 34,9 % пациентов. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ верифицирован у 18,5 % больных. Стадия заболевания не была установлена у 1,8 % больных.

Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, прирост данного показателя за 10 лет составил 57,56 % [1].

Гормональная терапия (ГТ) является основным методом лечения больных метастатическим РПЖ. Впервые зависимость клеток опухоли ПЖ от уровня тестостерона в сыворотке крови показал в своем исследовании С. Huggins и соавт. еще в 1941 г. В своих работах С. Huggins и соавт. доказали, что рост и развитие как нормальных, так и злокачественных клеток ПЖ зависит от концентрации тестостерона в сыворотке, они продемонстрировали также эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ [2]. К основным методам ГТ относятся билатеральная орхиэктомия, терапия аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), монотерапия антиандрогенами, комбинация аналогов ЛГРГ и антиандрогенов — максимальная (комбинированная) андрогенная блокада (МAB) и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии 1-й линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности эстрогенов [3]. В клинической практике сегодня наиболее распространена методика андрогендепривационной (кастрационной) ГТ, которая может быть реализована путем хирургической или медикаментозной (аналоги или антагонисты ЛГРГ) кастрации.

В настоящее время синтезировано 4 основных класса веществ, которые по химической структуре можно отнести к агонистам ЛГРГ: гозерелин, триптоделин, бузерелин и леупролид. Все представленные препараты схожи по своему химическому строению и однотипны по вызываемому эффекту действия и имеют равную эффективность при сравнении с билатеральной орхиэктомией [4]. Терапия агонистами и антагонистами ЛГРГ, как и любое другое гормональное воздействие, может вызывать ряд побочных эффектов, однако они обратимы и нивелируются после отмены препарата. К ним относятся симптомы, возникающие как следствие андрогенной депривации и низкой концентрации тестостерона в сыворотке крови (приливы, снижение либидо и потенции, гинекомастия и др.). Тем не менее длительная терапия ЛГРГ-агонистами также может быть ассоциирована с риском развития сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, а также остеопороза. Так, в одном из крупных исследований, в которое вошли 14 597 больных местно-распространенным или диссеминированным РПЖ, получавших ГТ с использованием аналогов ЛГРГ, проведен ретроспективный анализ ассоциированных с данной терапией осложнений. Результаты исследования показали, что назначение агонистов ЛГРГ сопровождалось достоверным увеличением риска возникновения сахарного диабета на 15 %,

развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 19 %, инфаркта миокарда на 28 %, внезапной сердечной смерти на 35 %, инсульта на 21 %. МAB имела положительную корреляционную зависимость с частотой развития значимых коронарных событий, в то время как кастрационная терапия аналогами ЛГРГ — с вероятностью возникновения ИБС и ее типичных кардиоваскулярных осложнений [5].

Другим, наиболее значимым недостатком ГТ с применением аналогов ЛГРГ является так называемый феномен «вспышки», который наблюдается на начальных этапах проведения терапии данными препаратами и обусловлен механизмом действия аналогов ЛГРГ. Эффект «вспышки» характеризуется временным подъемом уровня тестостерона вследствие гиперстимуляции клеток аденогипофиза, который сохраняется до развития даунрегуляции питуицитов аденогипофиза. Развитие феномена «вспышки» может сопровождаться ухудшением состояния больного, усилением выраженности костных болей или развитием серьезных осложнений онкологического процесса. По этой причине терапию аналогами ЛГРГ на начальных этапах проводят под прикрытием антиандрогенов для нивелирования данного эффекта. В то же время дополнительное назначение антиандрогенов может приводить к повышению токсичности проводимой терапии и увеличению риска развития осложнений. По данным литературы, усугубление клинических симптомов заболевания при развитии эффекта «вспышки» может наблюдаться у 10–41 % больных [6].

Кроме того, на протяжении терапии аналогами ЛГРГ могут наблюдаться изменения концентрации тестостерона, его увеличение выше кастрационного уровня — так называемые всплески тестостерона, которые также могут приводить к снижению эффективности проводимой кастрационной терапии. Стабильный кастрационный уровень тестостерона является основной задачей при проведении ГТ и подтверждением ее эффективности. В исследовании V. Bertaglia и соавт. показано, что максимально низкий кастрационный уровень тестостерона (< 20 нг/дл), а также поддержание данного уровня на протяжении всего периода терапии играет предикторную роль при оценке таких показателей эффективности ГТ у больных РПЖ, как выживаемость без биохимического прогрессирования и общая выживаемость (ОВ). Так, у больных, у которых уровень тестостерона через 6 мес после начала терапии составил ≤ 30 нг/дл, наблюдались максимальные показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с теми, у которых не было достигнуто таких значений. Кроме того, уровень тестостерона имел прогностическое значение при оценке показателей ОВ в подгруппе больных с биохимическим прогрессированием после проведенного

радикального лечения [7]. Таким образом, поддержание стабильной кастрационной концентрации тестостерона у больных РПЖ на фоне проведения ГТ служит важным критерием эффективности проводимой терапии. Терапия аналогами ЛГРГ может сопровождаться подъемами уровня тестостерона, а также развитием эффекта «вспышки» на начальных этапах проводимого лечения.

Новый класс препаратов, направленных на достижение медикаментозной кастрации, представляют антагонисты ЛГРГ. Механизм их действия заключается в блокировании рецепторов ЛГРГ питуицитов, при этом не повышается синтез лютеинизирующего гормона и тестостерона при инициации ГТ, нивелируется эффект «вспышки» и не требуется симультанного назначения антиандрогенов. Кроме того, на протяжении всего периода терапии антагонистами концентрации тестостерона в сыворотке крови остаются стабильными, не превышающими кастрационных значений [8].

Одним из наиболее изученных антагонистов ЛГРГ, в том числе на основании исследований, проведенных в Российской Федерации, является препарат дегареликс (Фирмагон®). Исследования по изучению возможности применения данного препарата в клинической практике у больных РПЖ продемонстрировали его эффективность и безопасность у больных РПЖ [9–11]. Наиболее интересны результаты сравнительных исследований эффективности дегареликса и аналогов ЛГРГ. Так, в исследование E.D. Crawford и соавт. были включены 386 пациентов, рандомизированных на терапию дегареликсом в стартовой дозе 240 мг с последующими поддерживающими инъекциями препарата в дозе 160 или 80 мг и терапию аналогом ЛГРГ леупролидом в дозе 7,5 мг. Через 12 мес с момента начала терапии больных, получавших леупролид, переводили на инъекции дегареликса. После кроссовера все пациенты продолжали получать дегареликс в стандартной дозе [12]. Исходные клинические характеристики больных, включенных в исследование, были сопоставимы в группах сравнения. Период наблюдения, включавший основное и продленное исследования, составил 5 лет. Средняя длительность терапии дегареликсом за весь период исследования равнялась 57,1 (12,8–72,4) мес. Результаты исследования продемонстрировали высокую клиническую эффективность проводимого лечения. На фоне применения дегареликса средние показатели тестостерона в течение первых 3 мес терапии в рамках продленного наблюдения составили 0,1 нг/мл (т.е. ниже кастрационного уровня 0,5 нг/мл). Кроме того, в группе больных, получавших терапию дегареликсом, риск биохимического прогрессирования заболевания был на 34 % ниже, чем при терапии леупролидом. При кроссовере и переводе пациентов с терапии леу-

пролидом на дегареликс отмечены еще более значительные результаты. Так, в ходе контрольного промежуточного обследования, выполненного спустя 2,5 года после перевода больных на дегареликс, отмечалось достоверное снижение риска биохимического рецидива с 20 до 8 % ($p = 0,003$) с сохранением достигнутого эффекта ГТ на протяжении не менее 4 лет наблюдения. Улучшение показателей безрецидивной выживаемости при переключении на дегареликс наблюдалось во всех подгруппах больных, при этом было более выраженным у пациентов с уровнем ПСА ≥ 20 нг/мл. Независимо от терапевтического режима дегареликса (240–160 или 240–80 мг) в течение 4-летнего периода наблюдения после переключения с терапии леупролидом лабораторные параметры были следующими: средний уровень тестостерона 0,2 нг/мл, средний уровень ПСА 1 нг/мл [12].

Сравнительные исследования по оценке эффективности дегареликса были проведены в том числе с гозерелином. Следует отметить, что всего было проведено 5 сравнительных исследований, оценивших эффективность дегареликса по сравнению с аналогами ЛГРГ и включивших в общей сложности 1925 больных РПЖ. В данной объединенной базе из 5 клинических исследований 1266 больных получали дегареликс, 659 больных – аналоги ЛГРГ. Результаты объединенного анализа полученных в ходе исследований данных показали, что терапия дегареликсом приводила к достоверному снижению риска прогрессирования заболевания на 29 % по сравнению с применением аналогов ЛГРГ ($p = 0,017$). Кроме того, выраженность болевого синдрома была ниже на 33 % ($p = 0,007$), риск развития костных осложнений – на 58 % ($p = 0,04$), а риск развития инфекционных осложнений по причине обструкции мочевых путей – на 39 % ($p < 0,001$) в группе дегареликса. Одним из наиболее значимых результатов данного исследования явилось достоверное ($p = 0,006$) увеличение показателей ОВ в группе больных, получавших терапию дегареликсом, по сравнению с контрольной популяцией пациентов, получавших терапию аналогами ЛГРГ [13].

Особый интерес вызывают результаты исследования, продемонстрировавшего возможность применения дегареликса у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ). Так, исследователями из Германии проведено открытое, многоцентровое исследование (CS. 27) по оценке эффективности 2-й линии ГТ антагонистом ЛГРГ дегареликсом у больных РПЖ с биохимическим прогрессированием заболевания на фоне терапии агонистами ЛГРГ [14]. В исследование включено 25 больных КРРПЖ с зарегистрированным повышением уровня ПСА на фоне терапии аналогами ЛГРГ при подтвержденном кастрационном уровне сывороточного тестостерона ($\leq 0,5$ нг/мл). Первичная цель данного исследования заключалась

в оценке клинического эффекта дегареликса, назначенного во 2-й линии ГТ после выявления признаков ранней кастрационной рефрактерности, с регулярной оценкой динамики ПСА на фоне 3 повторных введений дегареликса. Вторичные цели предусматривали оценку уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также безопасность проводимого лечения в течение всего периода наблюдения. Дегареликс назначали подкожно, в стандартном режиме, начиная с 240 мг в 1-й месяц лечения с последующими ежемесячными введениями препарата в дозе 80 мг. Для подтверждения КРРПЖ использовались стандартные критерии верификации: 2 последовательных повышения уровня ПСА сыворотки с интервалом не менее 2 нед, приводящие к увеличению ПСА ≥ 50 % от минимальных значений, достигнутых в результате ГТ, при уровне ПСА $\geq 2,5$ нг/мл. Стабилизация клинического эффекта на фоне 2-й линии ГТ дегареликсом характеризовалась снижением уровня ПСА в течение 3 курсовых введений препарата в пределах не более 10 % от исходного уровня. Полный ответ на терапию дегареликсом расценивался как снижение уровня ПСА на ≥ 50 % на фоне 3 введений препарата. По данным клинического обследования у 44 % больных, включенных в исследование, определялся местно-распространенный РПЖ, диссеминированный процесс с метастазами в костях верифицирован у 28 % пациентов. У 76 % больных определялись умеренно или низкодифференцированные опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7–10. Длительность первоначальной терапии агонистами ЛГРГ в среднем составляла 4 года. У 68 % больных в качестве инициальной ГТ использовали режим МАБ. Результаты исследования продемонстрировали снижение или отсутствие отрицательной динамики по уровню ПСА у 64 % больных, получавших дегареликс. В 20 % случаях отмечался полный ответ на терапию дегареликсом, о чем свидетельствовало значительное снижение уровня ПСА к 3-му месяцу наблюдения. Кроме того, у 40 % больных наблюдалось дополнительное снижение концентраций тестостерона в сыворотке крови. Практически у всех больных на фоне курсовых введений дегареликса отмечен высокий контроль ЛГ и ФСГ, что подтверждалось падением их концентраций в крови в 88 и 84 % случаев соответственно. Большинство нежелательных явлений на фоне терапии дегареликсом имели легкую (76 %) или умеренную (20 %) степень выраженности, при этом не было отмечено случаев прекращения терапии или перерыва в курсовом назначении препарата по причине возникшей лекарственной токсичности. На основании результатов исследования был сделан вывод о том, что терапия дегареликсом эффективна при возникновении начальных проявлений кастрационной рефрак-

терности у больных РПЖ с подтвержденным биохимическим прогрессированием болезни [14].

Еще одним преимуществом использования антагонистов ЛГРГ по сравнению с аналогами является подтвержденное в клинических исследованиях снижение риска развития кардиоваскулярных осложнений. Так, в крупном метаанализе, включившем 2328 больных, продемонстрировано достоверное снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений на 40 % по сравнению с больными, получавшими аналоги ЛГРГ. В подгруппе пациентов с наличием сердечно-сосудистых рисков в анамнезе частота развития данных осложнений была на 56 % ниже, чем при терапии аналогами ЛГРГ [15, 16]. Как показали экспериментальные исследования, данный факт, вероятно, объясняется способностью антагонистов ЛГРГ взаимодействовать с фибробластами, мононуклеарами и эндотелиоцитами в составе атеросклеротической бляшки, что приводит к ее стабилизации и снижению интенсивности агрегации на ее поверхности форменных элементов крови и холестерина [17, 18].

Исследование эффективности препарата дегареликс проведено и в Российской Федерации. В постмаркетинговом исследовании, включившем 190 больных РПЖ из 6 онкологических клиник Москвы и 7 центров из других городов России (всего 13 онкологических центров), оценена эффективность и безопасность препарата дегареликс в клинической практике у российских пациентов. Эффективность препарата оценивалась путем анкетирования врачей и пациентов, принимавших участие в исследовании. Средний возраст больных составил $75 \pm 5,5$ года. Локализованный и местно-распространенный РПЖ верифицирован у 67 % больных, метастатический — у 33 % пациентов. Согласно результатам анкет в подгруппе пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ терапию дегареликсом проводили в основном у больных при выявлении биохимического рецидива или прогрессирования заболевания после радикального лечения (хирургического или лучевого). Дифференцировка опухоли по шкале Глисона ≤ 6 баллов верифицирована у 28 % больных, 7 баллов — у 42 %, 8–10 — у 30 % пациентов. Согласно опроснику IPSS на момент включения в исследование у 29 % испытуемых определялись умеренно выраженные симптомы нарушения мочеиспускания, у 44 % наблюдались выраженные дизурические явления. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология имела место у 47 % больных. До начала терапии дегареликсом 62 % больных получали ГТ аналогами ЛГРГ, антиандрогенами либо в режиме МАБ. Терапию дегареликсом проводили на протяжении 3 мес. Изначально у всех больных использовали индукционную дозу препарата 240 мг, в последующем ежемесячно вводили 80 мг дегареликса. Согласно резуль-

татам исследования 92 % больных получили полный курс терапии дегареликсом. У большинства пациентов наблюдалось снижение уровня ПСА и ответ на проводимое лечение. Терапия была отменена по причине прогрессирования заболевания только у 1,7 % больных. Уровень тестостерона оставался на кастрационных значениях на протяжении всего периода терапии у всех больных. Также следует отметить, что у 68 % пациентов, получавших до включения в исследование ГТ другими препаратами (аналоги ЛГРГ, антиандрогены или комбинацию), отмечена более выраженная супрессия концентраций тестостерона. Переносимость препарата была удовлетворительной. Отмены терапии по причине побочных эффектов или токсичности не отмечено ни у одного пациента. Побочные эффекты наблюдались у 23 % испытуемых и в основном носили легкую степень выраженности. Среди наиболее часто наблюдаемых побочных эффектов терапии отмечались приливы и болезненные ощущения в зоне инъекции препарата. Анкетирование пациентов, проводившееся до начала терапии дегареликсом и по завершении ис-

следования, продемонстрировало улучшение субъективного качества жизни больных во всех подгруппах, в том числе при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, многочисленные исследования подтвердили эффективность и безопасность препарата дегареликс у больных РПЖ. Терапия антагонистами ЛГРГ обладает рядом преимуществ по сравнению с использованием стандартных схем с применением аналогов ЛГРГ, а в ряде случаев может быть эффективна при прогрессировании заболевания на фоне кастрационной терапии данными препаратами. Применение антагонистов ЛГРГ нивелирует эффект «вспышки» и способствует поддержанию тестостерона на стабильном кастрационном уровне. Кроме того, риск развития кардиоваскулярной токсичности при терапии антагонистами ЛГРГ существенно ниже. С учетом данных фактов препарат дегареликс может быть рекомендован для использования в практике при терапии больных РПЖ в различных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013.
2. Huggins C., Huges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941;385–402.
3. Malkowicz S.B. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):108–13.
4. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991;67(5):502–8.
5. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J. et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2010;102:39–46.
6. Bubley G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):5–9.
7. Bertaglia V., Tucci M., Fiori C. et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(3):325–30.
8. Rick F.G., Block N.L., Schally A.V. An update on the use of degarelix in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer. *Onco Targets Ther* 2013;6:391–402.
9. Anderson J. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone blocker for the treatment of prostate cancer. *Future Oncol* 2009;5(4):433–43.
10. Persson B.E., Kold Olesen T., Jensen J.K. Degarelix: a new approach for the treatment of prostate cancer. *Neuroendocrinology* 2009;90(3):235–44.
11. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531–8.
12. Crawford E.D., Shore N.D., Moul J.W. et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology* 2014;83(5):1122–8.
13. Klotz L., Miller K., Crawford E.D. et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol* 2014 Jan 9. pii: S0302–2838(13)01491–7.
14. Miller K., Rüssel C., Goble S. et al. Open-label, exploratory study of degarelix as second-line hormonal therapy in patients with prostate cancer (CS27). *EAU* 2013; Poster 678.
15. Van Poppel H., Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol* 2012;19(7):594–601.
16. Smith M.R., Klotz L., van der Meulen E. et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix. *J Urol* 2011;186(5):1835–42.
17. Tanriverdi F., Gonzalez-Martinez D., Hu Y. et al. GnRH-I and GnRH-II have differential modulatory effects on human peripheral blood mononuclear cell proliferation and interleukin-2 receptor gamma-chain mRNA expression in healthy males. *Clin Exp Immunol* 2005;142(1):103–10.
18. Chen H.F., Jeung E.B., Stephenson M., Leung P.C. Human peripheral blood mononuclear cells express gonadotropin-releasing hormone (GnRH), GnRH receptor, and interleukin-2 receptor gamma-chain messenger ribonucleic acids that are regulated by GnRH in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):743–50.

Лапароскопическая трансперитонеальная адреналэктомия: наш опыт

Б.Г. Гулиев, Д.В. Семенов

Кафедра урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

Контакты: Бахман Гидаятович Гулиев gulievb@mail.ru

Цель исследования — оценка эффективности лапароскопической адреналэктомии (ЛАЭ) в оперативном лечении больных с опухолями надпочечника.

Материалы и методы. В период с 2011 по 2014 г. в Клинике урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова лапароскопическая адреналэктомия выполнена 14 больным (8 мужчин, 6 женщин). Средний возраст пациентов составил $48,0 \pm 4,6$ года. Операция справа проведена 7 больным, слева — 5, билатеральная ЛАЭ выполнена в 2 случаях. Таким образом, у 14 пациентов проведено 16 ЛАЭ. Показаниями к ЛАЭ в нашей серии в основном были первичные и метастатические опухоли надпочечников.

Результаты. Операции были успешно выполнены всем 14 больным. Конверсий не было. Такие ранние послеоперационные осложнения, как кровотечение, потребовавшее проведения гемотрансфузии, артериальная гипотензия, инфицирование троакарных ран, мы не наблюдали. Средний объем интра- и послеоперационной кровопотери составил 160 (120–280) мл, время операции — 120 (100–150) мин. Обезболивание в послеоперационном периоде проводилось в течение 36 (24–48) ч, использовали трамадол 50 мг внутримышечно 2 раза в день. Среднее время госпитализации составило 4 (3–5) дня. При гистологическом исследовании удаленного надпочечника у 13 (92,8 %) больных выявлена аденокарцинома, в 1 (7,2 %) случае — аденома.

Заключение. ЛАЭ является методом выбора при хирургическом лечении больных с опухолями надпочечников. По эффективности данная операция не уступает открытой адреналэктомии, а длительность применения анальгетиков, сроки госпитализации и реабилитации больного при лапароскопическом доступе сравнительно ниже.

Ключевые слова: надпочечник, опухоль, метастазы, лапароскопия, эффективность

Laparoscopic transperitoneal adrenalectomy: our experience

B.G. Guliev, D.V. Semenov

Department of Urology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Objective: to evaluate the efficiency of laparoscopic adrenalectomy (LAE) in the surgical treatment of patients with adrenal tumors.

Subjects and methods. In 2011 to 2014, the Clinic of Urology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, performed LAE in 14 patients (8 men and 6 women). The patients' mean age was 48.0 ± 4.6 years. Right-, left-sided, and bilateral LAEs were carried out in 7, 5, and 2 cases, respectively. Thus, a total of 16 LAEs were performed in 14 patients. The indications for LAE were mainly primary and metastatic adrenal tumors in our series.

Results. The operations were successfully made in all the 14 patients. There were no conversions. Early postoperative complications, such as bleeding requiring blood transfusion, hypotension, and trocar wound infections, were not observed. The mean volume of intra- and postoperative blood losses was 160 (120–280) ml; the time of surgery was 120 (100–150) min. Postoperative analgesia was conducted within 36 (24–48) hours; intramuscular tramadol 50 mg was used twice daily. The mean time of hospitalization was 4 (3–5) days. Histological examination of the adrenal removed revealed adenocarcinoma in 13 (92.8%) patients and adenoma in 1 (7.2%) case.

Conclusion. LAE is the method of choice in the surgical treatment of patients with adrenal tumors. This operation during a laparoscopic access is as effective as open adrenalectomy and the duration of analgesia, the length of hospital stay and the duration of rehabilitation are comparatively shorter.

Key words: adrenal, tumor, metastases, laparoscopy, efficiency

Введение

За последние десятилетия наблюдается увеличение числа больных с новообразованиями надпочечников, что связано с активным использованием таких современных способов диагностики, как компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [1, 2]. В большинстве случаев при обнаружении образования надпочечника приходится прибегать к хи-

рургическому вмешательству. До эры эндовидеохирургии открытые операции были основным способом лечения больных с опухолями надпочечников.

В настоящее время лапароскопическая адреналэктомия (ЛАЭ) стала методом выбора при хирургическом лечении опухолей надпочечников различного генеза. В литературе встречаются публикации о результатах ЛАЭ при феохромоцитоме, кортизолсекретирующей

аденоме, синдроме Кона, миелолипоме, а также первичных и метастатических опухолях надпочечника [3–9]. Эндовидеохирургические вмешательства при заболеваниях надпочечника можно выполнить трансперитонеальным и ретроперитонеальным доступами, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [10, 11]. Однако опыт последних лет показывает, что чрезбрюшинный доступ имеет такие преимущества, как большая рабочая полость, лучшая ориентация хирурга, хороший косметический эффект, минимальное послеоперационное обезболивание, снижение сроков госпитализации и реабилитации больных. Выбор ретроперитонеального доступа, несомненно, зависит от самого хирурга и его индивидуального опыта. Мы приводим результаты ЛАЭ у 14 больных с опухолевыми поражениями надпочечника.

Материалы и методы

В период с 2011 по 2014 г. в Клинике урологии Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова на базе урологического отделения городской многопрофильной больницы № 2 (Санкт-Петербург) и городского онкологического диспансера ЛАЭ выполнена 14 больным (8 мужчин, 6 женщин). Возраст пациентов колебался от 36 до 65 лет, составив в среднем $48,0 \pm 4,6$ года. Операция справа проведена 7 больным, слева – 5, билатеральная ЛАЭ выполнена в 2 случаях. Таким образом, у 14 больных проведено 16 ЛАЭ.

Всем больным проводилось стандартное обследование, включавшее ультразвуковое исследование и КТ

брюшной полости, общую лабораторную диагностику, консультацию эндокринолога. Уровень кортизола в крови определяли утром (8.00–9.00 ч), вечером (22.00–23.00 ч) и после внутримышечного введения 1 мг дексаметазона. Показаниями к ЛАЭ в нашей серии в основном были первичные и метастатические опухоли надпочечников. Сведения об оперированных больных представлены в таблице.

Операцию выполняли чрезбрюшинным доступом в латеропозиции больного под 45°. При ЛАЭ справа использовали 4 порта. Первый порт 11 мм для лапароскопа устанавливали в правой подвздошной области по методу Hanson, проводили инсуффляцию до 12 мм рт. ст. После осмотра брюшной полости под контролем зрения устанавливали 2 порта (6 и 11 мм) для рабочих инструментов по подключичной линии латеральнее и выше пупка и ниже реберной дуги, а 4-й троакар 6 мм – по задней аксиллярной линии. Далее проводилась мобилизация толстой и двенадцатиперстной кишки. После краниальной ретракции печени идентифицировали нижнюю полую вену, мобилизовывали надпочечниковые сосуды, клипировали их и пересекали. Затем выделяли надпочечник вместе с опухолью и паранефральной клетчаткой, помещали в эндомешок и извлекали через порт лапароскопа.

При ЛАЭ слева также использовали 4 порта, расположение которых было практически таковым, как и при операции справа. Проводилась мобилизация толстой кишки по линии Тольда с пересечением селезеночно-кишечных и диафрагмально-кишечных свя-

Сведения о больных, которым выполнена ЛАЭ

№	Пол, возраст	Предыдущие операции, клинический диагноз	Сторона локализации
1	Жен., 60	Нефрэктомия слева	2 стороны
2	Жен., 58	Нефрэктомия справа	Справа
3	Муж., 56	Нефрэктомия справа с адреналэктомией	Слева
4	Муж., 65	Рак предстательной железы, простатэктомия	Справа
5	Жен., 47	Нефрэктомия справа	Слева
6	Муж., 58	Опухоль левой почки	Слева
7	Жен., 44	Нефрэктомия справа	Справа
8	Жен., 50	Нефрэктомия слева	Справа
9	Муж., 52	Нефрэктомия слева	Слева
10	Муж., 48	Нефрэктомия слева	Справа
11	Муж., 36	Опухоль левой почки	Справа
12	Муж., 46	Опухоль правой почки	2 стороны
13	Муж., 38	Нефрэктомия справа	Справа
14	Жен., 58	Нефрэктомия слева	Слева

зок. После инцизии фасции Героты визуализировали верхний полюс почки, далее проводя диссекцию по ее медиальной поверхности; выделяли почечную вену и нижнюю надпочечниковую вену, которую клипировали и пересекали. Далее по ходу аорты мобилизовали надпочечник, идущие к нему сосуды клипировали и пересекали. Удаленный надпочечник вместе с окружающей жировой клетчаткой извлекали с помощью мешка. В зону операции устанавливали дренаж. В послеоперационном периоде проводили антибактериальную и симптоматическую терапию, контроль гемодинамических показателей, патогистологическое исследование удаленного препарата. Больные после билатеральной ЛАЭ получали заместительную гормональную терапию, подобранную эндокринологом на основании результатов предоперационного исследования концентрации кортизола в крови.

Результаты

У 14 больных были успешно выполнены 16 ЛАЭ. Конверсий не было. Такие ранние послеоперационные осложнения, как кровотечение, потребовавшее проведения гемотрансфузии, артериальная гипотензия, инфицирование троакарных ран, мы не наблюдали. Средний объем интра- и послеоперационной кровопотери составил 160 (120–280) мл, время операции – 120 (100–150) мин. Обезболивание в послеоперационном периоде проводилось в течение 36 (24–48) ч, использовали трамадол 50 мг внутримышечно 2 раза в день. Среднее время госпитализации составило 4 (3–5) дня. При гистологическом исследовании удаленного надпочечника у 13 (92,8 %) больных выявлена аденокарцинома, в 1 (7,2 %) случае – аденома.

Приводим **клиническое наблюдение** успешной ЛАЭ при метастатическом поражении единственного контралатерального надпочечника.

Больной, 56 лет, в марте 2013 г. в плановом порядке госпитализирован в нашу клинику в связи с обнаружением при мультиспиральной КТ образования левого надпочечника. В анамнезе – радикальная нефрэктомия справа с адреналэктомией по поводу почечно-клеточного рака (РП) в 2008 г. Спустя 4 года по поводу стриктуры левого пиелоуретерального сегмента больному выполнены лапароскопический уретеролиз и стентирование мочеточника. Однако результаты данного вмешательства были неудовлетворительными, поэтому в нашей клинике была проведена открытая пиелопластика по Хайнсу – Андерсену. При обследовании за этот период КТ-данных, подтверждающих наличие опухоли левого надпочечника, не было. При контрольной КТ от 02.2013 г. обнаружено образование левого надпочечника размерами 3,5 × 3,0 см (рис. 1). С учетом наличия в анамнезе нефрэктомии справа по поводу РП нельзя было исключить метастатическое поражение левого надпочечника. Поэтому решено выполнить ЛАЭ. В латеропозиции больного уста-

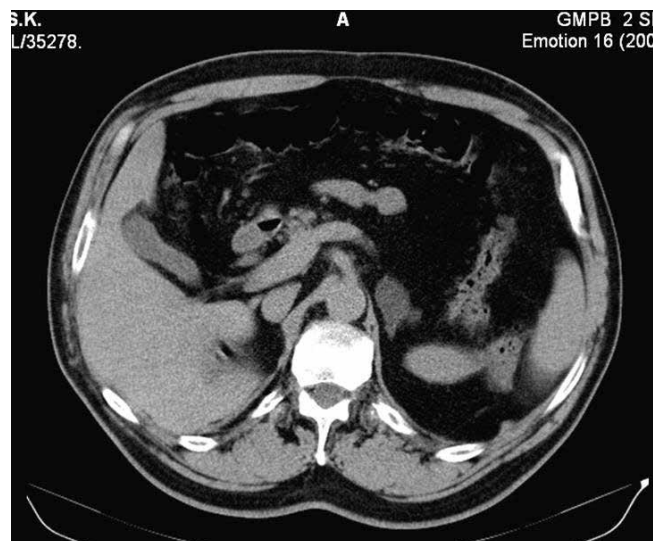


Рис. 1. КТ брюшной полости больного 56 лет. Визуализируется опухольное образование левого надпочечника диаметром 3,5 см

новлены троакары по вышеописанной методике. Несмотря на предыдущие операции на левой почке без технических сложностей выделена почечная вена. Мобилизована нижняя надпочечниковая вена, клипирована и пересечена. Далее клипированы остальные сосуды надпочечника, который вместе с опухолью и окружающей жировой клетчаткой был помещен в эндомешок и извлечен через минилапаротомную рану. При осмотре макропрепарата визуализируется опухоль надпочечника диаметром 3,5 см (рис. 2). Установлен дренаж, троакары извлечены и раны ушиты. Гистологическое заключение: светлоклеточная аденокарцинома. В настоящее время состояние пациента стабильное, он получает заместительную гормональную терапию. При контроле-



Рис. 2. Удаленный левый надпочечник с опухолью

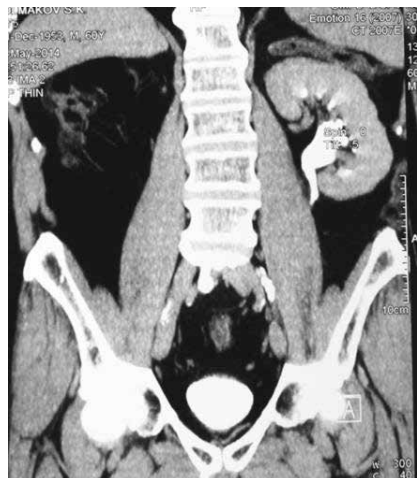


Рис. 3. КТ брюшной полости через 14 мес после ЛАЭ слева. Функция единственной почки удовлетворительная, рецидива опухоли нет

ном обследовании в мае 2014 г. КТ с внутривенным контрастированием показала: функция единственной левой почки удовлетворительная, данных, подтверждающих рецидив опухоли и лимфоаденопатию, не получено (рис. 3).

В данном клиническом случае использование современной лапароскопической техники позволило радикально удалить левый надпочечник с опухолью и реабилитировать больного в кратчайшие сроки.

У одного из больных, которым выполнялась билатеральная ЛАЭ, через 3 мес после операции на фоне артериальной гипотензии развилась острая почечная недостаточность. Подобное состояние было обусловлено самостоятельным прекращением приема гидрокортизона. Пациент был госпитализирован в нефрологический центр, после стабилизации гемодинамических показателей функция единственной почки восстановлена. В настоящее время он регулярно принимает гидрокортизон, показатели гемодинамики стабильные.

Обсуждение

В настоящее время ЛАЭ является методом выбора при хирургическом лечении опухолевых заболеваний надпочечника. Впервые ЛАЭ выполнена М. Gagner и соавт. в 1991 г. [12]. По данным литературы, противопоказаниями к данной операции являются местнораспространенная аденокортикальная карцинома, большие опухоли надпочечника (>10 – 12 см), злокачественная аденокортикотропинсекретирующая феохромоцитома с лимфоаденопатией или аденокортикотропная карцинома с тромбом в нижнюю полую вену. Другими абсолютными противопоказаниями являются неконтролируемая коагулопатия, тяжелые сердечно-легочные болезни, плохо контролируемая феохромоцитома.

Относительным противопоказанием к ЛАЭ служит размер опухоли. В начале освоения методики ЛАЭ

многие хирурги прибегали к операции при размерах опухоли до 5–6 см. В настоящее время максимальным размером для возможного выполнения ЛАЭ считаются опухоли надпочечника диаметром до 10–12 см. Несмотря на то, что новообразования надпочечника 15–16 см лапароскопически являются резектабельными, диссекция их может быть сложной, длительной по времени и неудобной из-за лимитированной рабочей полости. Кроме того, опухоли диаметром >6 – 8 см имеют риск малигнизации [2]. Поэтому многие авторы предлагают выполнить ЛАЭ при опухолях <7 см [6, 13, 14].

Своевременная диагностика опухолей надпочечников с использованием КТ и МРТ позволяет выявлять новообразования небольших размеров, при которых выполнение ЛАЭ становится несложным. Эти современные исследования позволяют установить размеры опухолей надпочечников, оценить их однородность, выявить кальцификаты, участки некротических изменений, а также признаки опухолевой инвазии, что позволяет решить вопрос об операбельности опухоли.

В настоящее время при ЛАЭ используются чрезбрюшинный или ретроперитонеальный доступ, выбор которого зависит от предпочтения хирурга и его индивидуального опыта в эндовидеохирургии [3, 9, 11]. Накопленный опыт многих зарубежных и отечественных клиник свидетельствует о наибольшей популярности трансабдоминального доступа, так как легче выполняется инсусфляция, и анатомические структуры более понятны, что облегчает ориентацию хирурга.

В литературе встречаются сообщения о результатах ЛАЭ с использованием роботизированной техники [15]. Робот-ассистированные операции нашли широкое применение при выполнении таких операций, как пиелопластика, радикальная или парциальная нефрэктомия, простат- и цистэктомия. Данная техника, несомненно, имеет определенные преимущества перед стандартной лапароскопической операцией. Однако авторы, проводившие сравнительный анализ результатов лапароскопической и робот-ассистированной адреналэктомии, значимых различий в продолжительности операции, объеме кровопотери и количестве интра- и послеоперационных осложнений не наблюдали. Так, L. Brunaud и соавт., выполнив 14 лапароскопических и 19 робот-ассистированных адреналэктомий, установили, что среднее операционное время составило 86 мин в 1-й группе и 107 мин — во 2-й [15]. Интраоперационные осложнения наблюдались у 2 и 3 пациентов соответственно.

В нашей серии ЛАЭ в основном выполнялась по поводу метастазов рака почки (РП) в надпочечник. При этом у 10 (71,4 %) больных метастазов наблюдался спустя 5–8 лет после выполненной ранее радикальной нефрэктомии. Из них в 2 случаях диагностировано опухолевое поражение обоих надпочечников,

а в 4 случаях выявлен метастаз в противоположный надпочечник. У 4 (28,6 %) пациентов опухоль надпочечника выявлена при обследовании больного по поводу РП. Наличие образования надпочечника при диагностировании РП еще не указывает на его метастатический характер. Современные методы исследования также не позволяют до конца верифицировать характер опухоли. Так, гормонально неактивные опухоли надпочечников — кисты, аденомы, миелипома, гемангиома, рак или метастазы злокачественных образований — не имеют каких-либо специфических признаков, которые позволили бы современными средствами диагностики отличить их друг от друга и от гормонально активных опухолей. Однако наличие в анамнезе злокачественной

опухоли, в особенности РП, и образования опухоли надпочечника с большей долей вероятности указывает на его метастатический характер и требует проведения хирургического вмешательства [9]. Так, в нашей серии у 13 из 14 больных был выявлен метастаз РП в надпочечник, и только в 1 случае диагностирована доброкачественная опухоль.

Заключение

ЛАЭ является методом выбора при оперативном лечении больных с опухолями надпочечников различного генеза. Данная операция по эффективности не уступает открытой адреналэктомии, а длительность применения анальгетиков, сроки госпитализации и реабилитации больного сравнительно ниже.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Коваленко Е.И. Оценка методов диагностики новообразований надпочечников. Хирургия 2002;1:37–40.
2. Korobkin M., Francis I.R. Imaging of adrenal masses. Urol Clin North Am — 1997;24:603–22.
3. Емельянов С.И., Богданов Д.Ю. Эндохирургия новообразований надпочечников. М.: Издательство Панфилова, 2012. 168 с.
4. Chow G.K., Blute M.L. Surgery of the adrenal glands. In: Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., Partin A.W., Peters C.A., ed. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunder; 2007. P. 1868–1888.
5. Ku J.H., Yeo W.G., Kwon T.G., Kim H.H. Laparoscopic adrenalectomy for functioning and non-functioning adrenal tumors: Analysis of surgical aspects based on histological types. Int J Urol;2005;12:1015–21.
6. El-Kappany H.A., Shoma A.H., El-Tabey N.A. et al. Laparoscopic adrenalectomy: A single-center experience of 43 cases. J Endourol 2005;19(10):1170–73.
7. Hung S.F., Chung S.D., Chueh S.C. et al. Laparoscopic management of potentially or complex adrenal cysts abiding by the principles of surgical oncology. J Endourol 2009;23(1):107–13.
8. Yin L., Teng J., Zhou Q. et al. A 10-year single-center experience with surgical management of adrenal myelolipoma. J Endourol 2014;28(2):252–55.
9. Матвеев В.Б., Баронин А.А. Метастазы рака почки в надпочечник. Урология 2002; 3:11–5.
10. Linos D.A., Stylopoulos N., Boukis M. et al. Anterior, posterior or laparoscopic approach for the management of adrenal disease. Am J Surg 1997;73:120–5.
11. Rubinstein M., Gill I.S., Aron M. et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. J Urol 2005;174:442–5.
12. Gagner M., Lacroix A., Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Gushing's syndrome and pheochromocytoma. N Engl J Med 1992;327:1033.
13. Al-Otaibi K.M. Laparoscopic adrenalectomy: 10-year experience. Urol Ann 2012;4(2):94–7.
14. Cindolo L., Gidaro S., Tamburro F.R., Schips L. Laparo-endoscopic single-site left transperitoneal adrenalectomy. Eur Urol 2010;57(5):911–4.
15. Brinaud L., Bresler L., Ajay A. et al. Robotic assisted adrenalectomy: What advantages compared to lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy? Am J Surg 2008;195:433–8.

Хирургическое лечение рака полового члена *in situ* с пластикой кожным лоскутом: клинический случай

Ф.Ш. Енгальчев, Р.Р. Магдеев, С.В. Лямкин, С.Н. Береснев, М.В. Бурнаев, П.К. Янов

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 440000 Пенза, пр-т Строителей, 37а

Контакты: Руслан Рамисович Магдеев magdeev2008@rambler.ru

«Золотым стандартом» в лечении рака полового члена (РПЧ) является ампутация. Однако удаление пениса приводит к функциональным и психологическим нарушениям. В связи с этим в настоящее время все больше внимания уделяется органосохраняющему лечению больных (РПЧ). В статье представляется клиническое наблюдение РПЧ *in situ* у пациента 47 лет, которому выполнено «деглавирование» с пластикой.

Ключевые слова: рак полового члена, «деглавирование», пластика кожным лоскутом

Surgical treatment for penile carcinoma *in situ* with skin flap plasty: A clinical case

F.Sh. Engalichev, R.R. Magdeev, S.V. Lyamkin, S.N. Beresnev, M.V. Burnaev, P.K. Yanov

Regional Oncology Dispensary; 37a, Stroiteley Prospect, Penza 440000

Gold treatment standard for penile carcinoma (PC) is amputation. However, removal of the penis gives rise to functional and psychological disorders. In this connection, more and more attention is now given to organ-sparing treatment in patients with PC. The paper describes a clinical case of PC *in situ* in a 47-year-old patient who has undergone deglavation with plasty.

Key words: penile carcinoma, deglavation, skin flap plasty

Введение

Рак полового члена (РПЧ) относится к достаточно редко встречающимся онкозаболеваниям. Среди новообразований мужских мочеполовых органов он составляет около 2–4 %. Чаще РПЧ возникает у мужчин в возрасте старше 60 лет. Течение заболевания довольно агрессивное; у 1/3 пациентов метастазы обнаруживаются уже на первой стадии онкопроцесса.

Основными методами консервативного лечения РПЧ являются лучевая, химио- и химиолучевая терапия. Однако в настоящее время оптимальный вид лечения не определен [1–3].

При длительном лучевом воздействии могут отмечаться серьезные осложнения и косметические дефекты. Кроме того, лучевая терапия не может гарантировать излечения.

«Золотым стандартом» в лечении первичной опухоли остается ампутация полового члена. Однако удаление пениса приводит к функциональным и психологическим нарушениям, которые оказываются неприемлемыми для многих пациентов.

В связи с этим в настоящее время все больше внимания уделяется органосохраняющему лечению больных РПЧ, которое позволяет улучшить психосексуальные результаты, не снижая выживаемости [4–6].

Приводим описание клинического наблюдения хирургического лечения РПЧ *in situ*.

Пациент С., 1966 г.р., поступил в хирургическое отделение №3 Областного онкодиспансера (Пенза) 05.03.2013 г. с жалобами на наличие язвенного образования на головке полового члена (рис. 1).

Из анамнеза: около 2 лет беспокоит наличие язвенного образования на головке полового члена, постепенно увеличивающееся в размерах. Обратился к урологу по месту жительства. Направлен в областной онкодиспансер. Амбулаторно проводилась биопсия опухоли. Гистологическое заключение: рак *in situ*.



Рис. 1. Новообразование на головке полового члена. Рак *in situ*



Рис. 2. Завершение пластики головки полового члена

На госпитальном этапе выполнена операция — «деглавирование» с пластикой головки полового члена кожным лоскутом.

Операцию выполняли под общей анестезией, при этом на основание полового члена накладывали жгут. После предварительной разметки выполнили дистальный разрез эпителия в обход наружного отверстия мочеиспускательного канала и проксимальный разрез ниже коронарного края. Вертикальный срединный разрез, выполненный по дорсальной и вентральной поверхности, соединил дистальный и проксимальный разрезы, благодаря чему удалось разделить эпителий, покрывающий головку полового члена на 2 половины.

Далее проводили диссекцию эпителия, покрывающего головку полового члена, единым блоком. Диссекцию следует выполнять аккуратно и тщательно, так как образовавшаяся раневая поверхность должна быть ровной. После проведения диссекции приступили к следующему этапу операции — пластике головки полового члена с помощью кожного трансплантата. Последний выкраивали в верхней наружной части бедра в районе тазобедренного сустава, так как образовавшийся дефект тканей в данной области легко устраняется и практически незаметен.

Кожный трансплантат разрезали посередине, чтобы его можно было зафиксировать на головке полового члена вокруг мочевого катетера, который вводится до начала операции. Края трансплантата соединили с помощью рассасывающегося шовного материала на дорсальной поверхности головки полового члена. Еще одним швом в области дорсальной поверхности по срединной линии фиксировали трансплантат к субкоронарному участку полового члена. Затем осуществили моделирование фор-



Рис. 3. Вид после завершения лечения

мы трансплантата и фиксацию его вокруг венчика полового члена, а также вокруг наружного отверстия мочеиспускательного канала. В качестве шовного материала использовали викриловые нити. Фиксацию трансплантата к раневой поверхности проводили с помощью множества матрасных швов с одинаковыми интервалами, не превышающими 0,5 см. Благодаря этому образующиеся гематомы или серомы не мешают реваскуляризации трансплантата (рис. 2, 3) [7–9].

Пациенту рекомендовали не вступать в половой контакт в течение как минимум 6–8 нед после операции. Данное время необходимо для приживания трансплантата с головкой полового члена.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводили антибактериальную, противовоспалительную, общеукрепляющую терапию, делали перевязки. Катетер удален на 7-е сутки.

Гистологическое заключение: в эпителии акантоз и участки рака *in situ*, линия резекции без опухолевого роста.

Заключение

На первое место при выборе лечебной тактики ставятся вопросы качества жизни, определяемые возможностью сохранения сексуальной функции, мочеиспускания стоя, низкой токсичности лечения и его короткий срок. При этом у больных РПЧ необходимо учитывать факторы прогноза и их сочетание. Повышение частоты органосохраняющих вмешательств возможно при более раннем выявлении РПЧ, важное значение при этом будет иметь своевременное обращение пациентов за медицинской помощью и раннее направление их в онкологические учреждения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Minhas S., Kayes O., Hegarty P. What surgical resection margins are required to achieve oncologic control in man with primary penile cancer? BJU Int 2005;96(7):1040–4.
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225525>
3. Hadway P., Corbishley C.M., Watkin N.A. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. BJU Int 2006;98(3):532–6.
4. <http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/16925748>
5. Windahl T., Andersson S.O. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term follow up. J Urol 2003;169(6):2118–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771731>
6. Bandieramonte G., Colecchia M., Mariani L. et al. Peniscopicaiiy controlled CO₂ laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. Eur Urol 2008;54(4):875–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243513>
7. Shindel A.W., Mann M.W., Lev R.Y. et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. J Urol 2007;178(5):1980–5.
8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869306>
9. Э. Аустони. Атлас по реконструктивной хирургии полового члена. М.: АБВ-пресс, 2012.

Органосохраняющее лечение опухолевого поражения верхних мочевых путей единственной функционирующей почки в условиях анатомической аномалии

Д.А. Рошин, Д.В. Перепечин, А.А. Качмазов

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России; 105425 Москва, 3-я Парковая, 51

Контакты: Дмитрий Владимирович Перепечин Medcraft@mail.ru

Основным методом лечения уротелиального рака верхних мочевых путей являются хирургические органосохраняющие вмешательства. В неклассифицируемых случаях (при наличии обширной площади опухолевого поражения чашечно-лоханочной системы единственной функционирующей почки, невозможности полноценной оптической ревизии зоны интереса) неотвратимость органосохраняющего хирургического вмешательства может быть подвергнута сомнению. Каждый подобный пациент требует особого подхода на этапе диагностики и выбора лечебной тактики. Представлен случай успешного органосохраняющего лечения рака верхних мочевых путей при наличии полностью удвоенной правой почки.

Ключевые слова: поражение верхних мочевых путей, уротелиальный рак, органосохраняющее лечение, удвоенная почка

Organ-sparing treatment for upper urinary tract tumors in the single functioning kidney in the presence of anatomic anomaly

D.A. Roshchin, D.V. Perepechin, A.A. Kachmazov

Research Institute of Urology, Ministry of Health of Russia; 51, Third Parkovaya St., Moscow 105425

The main treatment of urothelial carcinoma of the upper urinary tract is organ-sparing surgery. The unavoidability of the latter may be in doubt in unclassified cases (an extensive tumor involvement area of the calycolpelvic system in the single functioning kidney and failure to make an adequate optic revision of the zone of interest). Each of these patients requires a special approach at the stage of diagnosis and choice of treatment policy. The paper describes a case of successful organ-sparing treatment for upper urinary tract cancer in the presence of completely doubled right kidney.

Key words: upper urinary tract involvement, urothelial carcinoma, organ-sparing treatment, double kidney

Введение

Злокачественные новообразования верхних мочевых путей (ВМП) сравнительно редки и составляют всего 5 % в структуре всех опухолей мочевыводящего тракта и 7 % среди новообразований почек [1]. Вследствие общности процессов эмбриогенеза, этиологические и патогистологические характеристики опухолей лоханки и мочеточника во многом мимикрируют первичные опухоли мочевого пузыря. Ежегодная заболеваемость раком ВМП в западных странах составляет 2 случая на 100 тыс. населения. Опухоли лоханки почки встречаются в 2 раза чаще, чем опухоли мочеточника [2]. В 90 % случаев первичная опухоль ВМП представлена переходно-клеточной карциномой [3]. Еще 10 % приходится на плоскоклеточный и железистый рак, часто сочетающийся с хроническим воспалением, инфекцией, длительным присутствием в полости лоханки и мочеточника инородных тел (камни, катетеры), хронически травмирующих слизистую оболочку.

Первичное поражение уротелия лоханки и мочеточника подчас служит сигналом системного генети-

ческого сбоя и нарушения клеточной дифференцировки на всех уровнях ВМП. Наличие подобного полихронотропизма во многом объясняет мультифокальность поражения и способность возникновения очагов в разное время и в различных отделах мочевого тракта. На сегодняшний день феномен множественного поражения одинаково достоверно может быть подтвержден как теорией моноклональности, так и имплантационным механизмом распространения новых синхронных опухолей [4].

Весомый процент первичного мультифокального поражения ипсилатеральных лоханки и мочеточника, агрессивность течения опухолевого процесса и высокий процент местных и системных рецидивов окончательно сформировали агрессивную хирургическую тактику по отношению к уротелиальному раку ВМП. «Золотым стандартом» для локализованных низкодифференцированных поражений ВМП в настоящий момент является нефруретерэктомия с резекцией устья мочеточника. И если в случае высокодифференцированных неинвазивных опухолей малого размера еще допускается возможность органосохраняющего

эндоскопического пособия по облигатным показаниям к сбережению ВМП, то при наличии морфологически агрессивной опухоли радикальный лечебный эффект дает только агрессивное хирургическое вмешательство [5].

Особенностью эмбриогенеза мочевых путей является формирование их из различных зародышевых тканей. Мочеточник формируется из вентрального отдела уrogenитального сегмента клоаки, зона лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) — из Вольфова протока. При удвоении почки обе ее части являются самостоятельным органом в анатомическом и физиологическом плане. При этом обе половины почки не равнозначны. В большинстве случаев отмечается, что нижняя часть развита нормально, верхняя, как правило, остается недоразвитой. Таким образом, разделение мочевых путей позволяет надеяться на то, что уротелий чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) во второй половине почки может и не быть подвержен тем генетическим ошибкам и сбою дифференцировки, как в первой [6]. При наличии таких анатомических особенностей имеется техническая возможность обособленного удаления первой половины без нарушения целостности второй.

Рассмотрим клинический пример.

В НИИ урологии поступил пациент М., 72 лет. Считает себя больным около 2 мес. В дебюте заболевание проявилось выраженной примесью крови в моче. В анамнезе факторов риска уротелиального рака не отмечалось; пациент не курил, не работал на химических производствах. При обследовании по месту жительства заподозрена опухоль верхней трети правого мочеточника. Пациенту была предложена нефруретерэктомия справа по облигатным показаниям, от которой он отказался и самостоятельно обратился в НИИ урологии.

Данные обследования. В клинике было проведено комплексное обследование. Отдаленных метастазов в кости, паренхиматозные органы и периферические лимфатические узлы не выявлено. Касательно локального статуса поражения отмечено, что в процессе первичной диагностики был применен стандартный алгоритм обследования пациента с подозрением на опухоль ВМП/почечной паренхимы. Неоднократно выполненное в процессе скрининга и на стационарном этапе ультразвуковое исследование оказалось практически неинформативным. При более углубленном исследовании по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) (режимы T1 и T2) у пациента отмечалось полное удвоение правой почки. Зафиксировано расширение ЧЛС (чашки — до 2,1 см, лоханки — до 2,9 см) и начальных отделов ипсилатерального мочеточника (до 0,9 см). Также в правом мочеточнике, в верхней его трети определялось объемное образование неправильной формы, размерами 2,2 × 1,1 × 2,5 см с неровными нечеткими контурами, имеющее изоинтенсивный сигнал по T2 и T1, второй мочеточник (верхнего

комплекса) интимно прилежал к образованию и не был расширен. Рентгенологи расценили данные изменения, как объемное образование правого мочеточника с гидронефрозом нижнего комплекса правой почки на фоне аномалий развития ВМП — полного их удвоения, поясничной дистопии правой почки, а также тазовой дистопии левой почки.

Для уточнения диагноза на основе как можно большей диагностической информации пациенту была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости. По данным обследования, выполненного с болюсным контрастным усилением, были выявлены анатомические особенности, описание которых сходно с описанием МРТ, однако на этот раз четкого заключения о наличии опухолевого субстрата в нижней половине ЧЛС рентгенологи дать не смогли. Было лишь повторно зафиксировано удвоение правой почки, расширение полостей лоханки и мочеточника нижней половины правой почки. Патологическая зона на уровне ЛМС расценена, как стриктура либо облитерация мочеточника нижней половины правой почки.

Таким образом, единого мнения среди врачей-рентгенологов касательно происхождения патологического субстрата не было достигнуто. Такое положение вещей продиктовано сложностью при выявлении опухолей ВМП, обусловленной взаимной мимикрией опухолевой и неопухолевой патологии. Ведь типичным, но не патогномоничным симптомом наличия опухоли мочеточника является дефект наполнения контрастного вещества в проекции возможного расположения опухоли.

Обычно в ряду гипотез для дифференциальной диагностики чаще всего упоминаются такие причины, как опухоль почечной паренхимы, мочекаменная болезнь, стриктуры либо облитерации мочеточника, гидронефроз, инфекционные поражения и др. При компьютерной томографии дифференциальным признаком между опухолью и конкрементом является наличие различной плотности тканей, измеряемых в единицах Hounsfield. В случае стриктуры мочеточника данным приемом нельзя воспользоваться. Методика ядерно-магнитного резонанса позволяет более точно дифференцировать мягкие ткани и обычно способствует более точной дифференциальной диагностике [7, 8].

Безусловно, наиболее информативным способом дифференцировать поражение остается эндоскопическая диагностика, позволяющая не только увидеть данную опухоль, но и взять материал для гистологической верификации. Другое дело, что во многих клинических ситуациях (как и в данном случае) анатомические особенности не позволяют не только ретроградно провести уретероскоп, но даже просто обнаружить устье мочеточника. Пациенту было выполнено 2 цистоскопии с безуспешными попытками визуализации второго устья. В заключении, представленном опытным врачом-эндоскопистом, фигурировало лишь 2 устья, расположенные

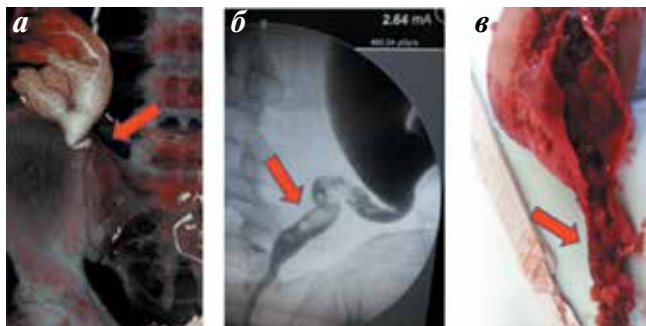


Рис. 1. Клинико-диагностические параллели: а — КТ (3D-реконструкция); б — антеградная пиелоуретрография; в — морфологический препарат. Стрелками указана зона опухоли

в пределах типичных анатомических ориентиров. Более того, восходящая уретероскопия оказалась невозможной для выполнения из-за узости интрамурального отдела правого мочеточника (< 8 Ch).

Таким образом, спустя 3 дня нахождения пациента в клинике, специалисты не имели четкого диагноза и представления о характере поражения в ЛМС нижней половины полностью удвоенной правой почки, а следовательно, тактика лечения была также неясной. Нерешительность перед эксплоративной операцией была продиктована прежде всего тем фактом, что объем перфузии и секреторно-эксcretорная функция контралатеральной тазово-дистопированной почки были значительно снижены, а значит орган-уносящее вмешательство, пусть даже и по облигатным показаниям, с большой долей вероятности обрекало пациента на острую почечную недостаточность (ОПН) в послеоперационном периоде. Стоит также отметить, что наличие врожденных аномалий и стигматичная анатомия мочевых путей могли привести к ятрогенным осложнениям уже на этапе выделения вовлеченных структур.

Исходя из вышеперечисленного, было принято решение о проведении на первом этапе перкутанной нефроскопии справа. Логика подобного вмешательства была продиктована возможными вариантами развития событий в зависимости от найденной патологии: при обнаруже-

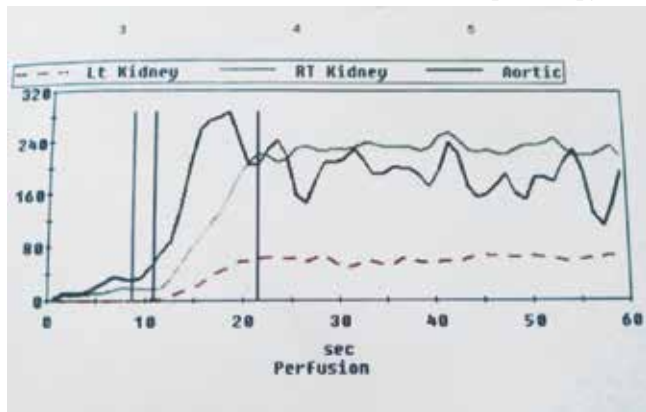


Рис. 2. Ренография. Отмечается выраженное снижение функции левой почки

нии опухоли в лоханке — выполнение резекции нижней половины удвоенной правой почки; при выявлении компонента нарушающего отток из нижней половины — контактная нефролитотрипсия; в случае неопухолевой облитерации ЛМС нижней половины удвоенной правой почки — вариант нефростомии с решением вопроса о реканализации либо пластике мочеточника. Итак, при неосложненном выполнении диагностической чрескожной нефроскопии в верхней трети мочеточника была выявлена крупноворсинчатая опухоль, полностью обтурирующая просвет ЧЛС.

Исходя из полученных данных, принято решение о проведении симультанного хирургического вмешательства. Выполнена срединная лапаротомия. Выделена и мобилизована удвоенная правая почка с сосудами (и соответственно оба мочеточника с протяженностью ревизии последних до мочевого пузыря), зафиксировано полное удвоение всех структур ВМП. В верхней трети мочеточника нижней половины удвоенной правой почки пальпаторно определялось плотное образование протяженностью около 4 см, визуальное ограничение его стенками. Мочеточник нижней половины почки перевязан и отсечен в интрамуральном отделе единым блоком с фрагментом стенки мочевого пузыря. Выделены почечные сосуды справа. Мобилизованы главные, а также сегментарные артериальные и венозные стволы, отдельно питающие обе половины правой почки. На сегментарную почечную артерию нижней половины наложен зажим «бульдозер». Паренхима почки визуально неоднородная, за счет выраженного дольчатого строения — ишемизирована в зоне нижней половины органа (около 40 % от всего объема органа) после наложения зажима. Перевязаны сегментарные венозные стволы почечной вены, также идущие к нижней половине почки. Проведена геминефрэктомия справа в пределах здоровой паренхимы. Паренхима ушита викриловыми швами, гемостатическая губка дополнительно фиксирована на ушитое ложе резекции. Общности между элементами ЧЛС обеих половин не отмечено. Снят зажим с почечной артерии. Время тепловой ишемии — 25 мин. Выполнена расширенная паракавальная лимфаденэктомия (рис. 3).

Послеоперационный период протекал гладко. По данным контрольного обследования спустя 3 нед после операции экскреторная функция правой почки сохранена. ЧЛС и мочеточник не расширены. Мочеточник контрастирован до мочевого пузыря. В забрюшинном пространстве справа определяется 2 жидкостных образования размерами 5,1 и 4,1 см в диаметре — лимфоцеле, располагающиеся в зоне операции (рис. 4). Существенной элевации продуктов азотистого обмена в раннем и отсроченном послеоперационном периоде не зафиксировано.

По данным патогистологического исследования, опухолевое новообразование было представлено высокодифференцированным папиллярным уротелиальным раком мочеточника, врастающим в мышечную пластинку сли-

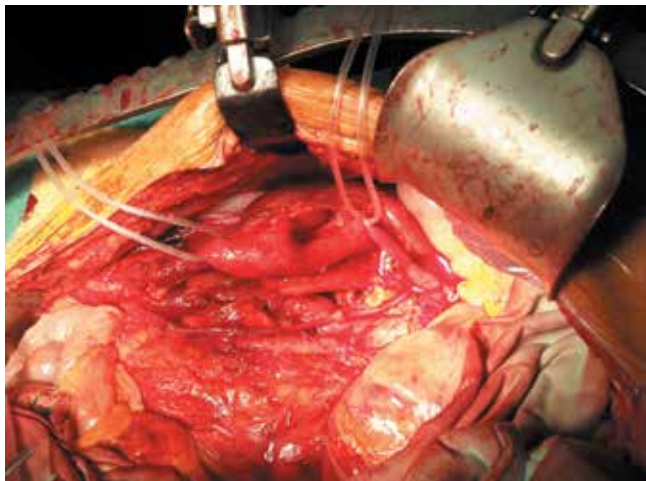


Рис. 3. Вид почки до резекции

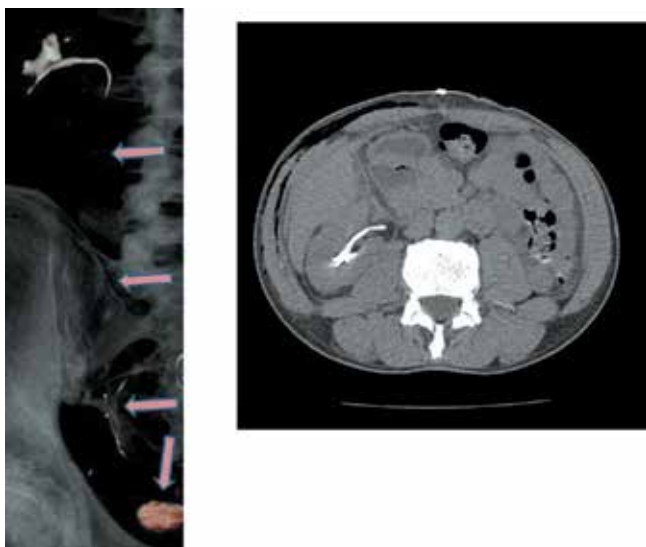


Рис. 4. Состояние после операции. Стрелками отмечен мочеточник, прослеживаемый на всем протяжении

зистой оболочки и поражающим поверхность около 4 см³. В лимфатических узлах метастатического поражения не выявлено.

Окончательный диагноз при выписке из стационара: уротелиальный рак верхней трети мочеточника нижней половины удвоенной правой почки стадии pT1N0M0G₁. Состояние после геминефруретерэктомии справа с забрюшинной лимфаденэктомией. Аномалия развития ВМП. Полностью удвоенная правая почка. Тазовая дистопия левой почки.

Заключение

Традиционно основным методом лечения уротелиального рака ВМП являются хирургические, зачастую органосохраняющие вмешательства. При наличии малых неинвазивных новообразований слизистой оболочки согласно строго определенным и обоснованным факкультативным и облигатным показаниям возможно выполнение эндоскопической электроэксцизии опухолей лоханки и мочеточника. Однако в неклассифицируемых случаях, например при наличии обширной площади опухолевого поражения ЧЛС единственной функционирующей почки, невозможности полноценной оптической ревизии зоны интереса, неотвратимость органосохраняющего хирургического вмешательства может быть подвергнута сомнению по причине неотвратимости развития возможной ОПН, хотя радикальность противоопухолевого лечения, конечно же, имеет главенствующее значение. Безусловно, каждый подобный пациент требует особого подхода на этапе диагностики и выбора лечебной тактики. В данном случае наличие врожденной аномалии развития почек и мочевых путей не только существенно осложнило ситуацию, но и парадоксально позволило выполнить неклассифицируемое радикальное хирургическое вмешательство, полностью сохранив выделительную функцию, не жертвуя радикальностью лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009;59(4):225–49.
2. Raman J.D., Ng C.K., Scherr D.S. et al. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. Eur Urol 2010;57:1072–93.
3. Azemar M.D., Comperat E., Richard F. et al. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: Frequency, risk factors, and surveillance. Urol Oncol 2011;29(2):130–6.
4. Duggan B.J., Gray S.B., McKnight J.J. et al. Oligoclonality in bladder cancer: the implication for molecular therapies. J Urol 2004;171(1):419–25.
5. Waldert M., Karakiewicz P.I., Raman J.D. et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. BJU Int 2010;105(6):812–7.
6. Руководство по урологии. Под ред. Н.А. Лопаткина: в 3 т. Т.3: Медицина, 1998. 672 с.
7. McCoy J., Honda H., Resnick M., Williams R.D. Computerized tomography for detection and staging of localized and pathologically defined upper tract urothelial tumors. J Urol 1991;146:1500–3.
8. Planz B., George R., Adam G. et al. Computed tomography for detection and staging of transitional cell carcinoma of the upper tract. Eur Urol 1995;27:146–50.

Диагностическая значимость [-2]proPSA и PHI (обзор литературы)

А.В. Сидоренков¹, А.В. Говоров¹, А.В. Садченко², Д.Ю. Пушкар¹

¹Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
Минздрава России; 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр.1;

²Городская клиническая больница № 50; Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, д. 21

Контакты: Александр Владимирович Сидоренков avsid-v@mail.ru

Измерение уровня простат-специфического антигена (ПСА) в крови привело к увеличению количества выполняемых биопсий предстательной железы (ПЖ), а снижение порога возрастных норм ПСА — к увеличению числа «ненужных» биопсий ПЖ. Сегодня только у 35 % пациентов с уровнем общего ПСА 4–10 нг/мл выявляется рак предстательной железы (РПЖ), а у 20–25 % имеет место «ПСА-негативный» РПЖ. Очевидно, ПСА, как самостоятельный маркер, исчерпал свои диагностические возможности. Представленные в литературе новые маркеры РПЖ, несомненно, заслуживают пристального внимания и изучения. К наиболее перспективным маркерам относятся также [-2]proPSA и PHI (Prostate Health Index, индекс здоровья ПЖ).

Согласно последним данным литературы в настоящее время [-2]proPSA и PHI являются лучшими предикторами РПЖ при выполнении как первичной, так и повторной биопсии ПЖ. В некоторых публикациях показана возможность использования PHI при планировании и первичной, и повторной биопсии ПЖ, с построением номограмм рисков, в комплексе с другими индивидуальными показателями обследования пациента, в том числе с другими новейшими биомаркерами РПЖ. Применение [-2]proPSA и PHI в повседневной практике может способствовать увеличению специфичности диагностики РПЖ и уменьшению количества «ненужных» биопсий ПЖ. Очевидная важность диагностики РПЖ на ранних стадиях (в том числе с использованием PHI) побудила нас провести собственное исследование по данной теме. Несмотря на значительное число печатных работ, посвященных данной проблеме, их количество продолжает увеличиваться, но четкие руководства к действию в этой области пока не разработаны, и решение по каждому конкретному случаю принимается индивидуально.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биомаркер, простат-специфический антиген, [-2]proPSA, PHI, биопсия предстательной железы, чувствительность и специфичность метода

Diagnostic value of [-2]proPSA and PHI index (review of literature)

A.V. Sidorenkov¹, A.V. Govorov¹, A.V. Sadchenko², D.Yu. Pushkar¹

¹Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473;

²City Clinical Hospital Fifty; 21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia

Measurement of blood prostate-specific antigen (PSA) levels resulted in an increasing number of performed prostate biopsies and the lower age-adjusted PSA threshold led to a larger number of unnecessary prostate biopsies. Today prostate cancer (PC) is identified in only 35% of the patients with a total PSA level of 4–10 ng/ml and PSA-negative PC occurs in 20–25%. Obviously, PSA as an independent marker has exhausted its diagnostic potentialities. The new PC markers presented in the literature indubitably deserve close attention and further investigation. The most promising markers also include [-2]proPSA and PHI index.

According to the latest evidence available in the literature now, [-2]proPSA and PHI index are the best predictors of PC during both primary and secondary prostate biopsy. Some publications show it possible to use the PHI index in planning both primary and secondary prostate biopsies, by constructing risk nomograms, in combination with other individual patient examination parameters, including those with the other latest biomarkers of PC. The use of [-2]proPSA and PHI index in everyday practice can assist in increasing the specificity of PC diagnosis and reducing the number of unnecessary prostate biopsies. The apparent importance of the diagnosis of PC at its early stages (including that using the PHI index) made us investigate this topic. Despite a great number of printed papers dealing with this problem, their number continues to increase, but clear guides to make actions in this field are yet to be elaborated and a decision on each specific case is made individually.

Key words: prostate cancer, biomarker, prostate-specific antigen, [-2]proPSA, PHI index, prostate biopsy, sensitivity and specificity of the method

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Во всем мире заболеваемость и смертность от данной патологии постоянно возрастает.

В Европе РПЖ является наиболее частым солидным раком, заболеваемость которым составляет 214 случаев на 1000 мужчин, опережая рак легких и рак прямой и ободочной кишки [1]. К тому же в настоящее время РПЖ занимает 2-е место среди онкологических забо-

лений по смертности у мужчин [2]. Основные наиболее изученные факторы риска развития РПЖ включают возраст, расовую принадлежность, а также наличие отягощенного семейного анамнеза. Кроме того, рядом исследований продемонстрировано влияние на частоту возникновения РПЖ и других факторов, таких как гормональный статус организма, диета, факторы внешней среды и генетические особенности.

РПЖ встречается чаще у пожилых мужчин. Следовательно, он представляет большую проблему в развитых странах, где процент пожилых мужчин выше. Так, в развитых странах РПЖ составляет около 15 % случаев рака у мужчин, тогда как в развивающихся странах — 4 % [3]. Следует отметить, что уровень заболеваемости РПЖ существенно различается в зависимости от региона. Например, в Швеции, которая отличается высокой продолжительностью жизни и относительно низкой смертностью от заболеваний, связанных с курением, РПЖ является наиболее распространенной злокачественной опухолью у мужчин и составляет примерно 37 % всех новых случаев рака [4].

Диагностика и лечение ранних стадий РПЖ — важные задачи. В последние 2 десятилетия достигнуто существенное улучшение в диагностике РПЖ [5, 6]. Более широкое использование простат-специфического антигена (ПСА) привело к так называемой миграции диагностики заболевания, т. е. к сдвигу выявления локализованных форм заболевания от 20–30 % в эпоху «до ПСА» до 70–80 % в настоящее время [7].

С началом эры ПСА этот метод зарекомендовал себя как наиболее точный в диагностике, стадировании и осуществлении динамического мониторинга РПЖ. Впоследствии многими исследованиями было доказано, что у мужчин с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл РПЖ диагностируется только у каждого 4-го, а частота отрицательных биопсий составляет 70–80 %. Затем было доказано, что ПСА — не раковоспецифический маркер, а всего лишь органоспецифический, и его повышение может быть обусловлено другими заболеваниями предстательной железы (ПЖ) — доброкачественной гиперплазией ПЖ (ДГПЖ), острым или хроническим простатитом; повышение уровня ПСА возможно после различных манипуляций на ПЖ (пальцевое ректальное исследование (ПРИ), массаж ПЖ, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), эякуляция, острая задержка мочи, недавно перенесенная биопсия ПЖ или другая операция на ПЖ и др.) [8, 9].

Сегодня выделяют несколько форм ПСА, каждой из которых отводят определенную роль в диагностике РПЖ, например: общий ПСА (tPSA), свободный ПСА (fPSA), связанный ПСА (cPSA). Довольно широко в настоящее время пользуются такими показателями, как: соотношение уровня свободного ПСА к общему (f/tPSA, %fPSA), показатель плотности ПСА (PSAD),

определение скорости прироста ПСА (PSAV), время удвоения ПСА (PSADT), нормы общего ПСА с учетом возраста, показатели плотности ПСА переходной зоны (PSAT) и др. [10–12].

С каждым годом появляется все больше новых онкомаркеров, в том числе и биомаркеров РПЖ. Это обусловлено прежде всего развитием науки, нанотехнологий, молекулярной биологии, генетики. К наиболее многообещающим и изученным относятся: [-2]proPSA (незрелая форма ПСА или предшественник), PSCA (антиген простатических стволовых клеток), PSP 94 (секретируемый белок ПЖ 94), ECPA и ECPA-2 (ранние антигены РПЖ), uPA/uPAR (рецепторы активатора плазминогена урокиназы), GSTP1 (глутатион-S-трансфераза P1), TMPRESS2: ERG (химерный белок, образующийся при хромосомной мутации со слиянием генов *TMPRESS2* и *ERG*), PCA3 (специфический антиген РПЖ 3) [13].

Несмотря на появление новых способов выявления заболевания, биопсия ПЖ является единственным методом диагностики РПЖ. С учетом значительного сдвига в выявлении РПЖ в сторону локализованных форм остается множество нерешенных проблем в диагностике РПЖ.

Определение [-2]proPSA и PHI

Несмотря на значительный прогресс в изучении ДНК и РНК биомаркеров РПЖ, проформ ПСА, проблема гипердиагностики клинически незначимого РПЖ и позднего выявления агрессивных форм остается важной в современной онкоурологии [13]. Тест, который все чаще изучается в последнее время и которому посвящается все больше публикаций, — анализ на проэнзим ПСА (proPSA), и в частности на [-2]proPSA [14].

ProPSA является естественным предшественником активного ПСА и быстро расщепляется с образованием активной формы ПСА в нормальных физиологических условиях. В опухолевых клетках proPSA, по-видимому, преобразуется менее быстро в активный фермент. Молекулы proPSA, накапливаясь в опухолевой ткани, подвергаются деградации молекулярных структур proPSA, что, в свою очередь, приводит к образованию усеченных форм [15, 16]. Усеченные формы proPSA устойчивы к преобразованию в активные формы ПСА. Структурные особенности fPSA, присутствующие в сыворотке крови человека, не выяснены до сих пор и таким образом неизвестно, почему fPSA не образует комплексы с помощью ингибиторов протеаз, которые присутствуют в крови человека в больших количествах [16]. В настоящее время достоверно известно, что проформы fPSA в сыворотке представлены в виде смеси различных proPSA-форм (зимогенных форм) и что в некоторых из этих форм присутствует обычный NH2-конец, а в других отсут-

ствует. Пять проформ fPSA: (-7), (-5), (-4), (-2) и (-1), содержащие в своей форме регулярный NH₂-конец, выделены; (-3) и (-6) proPSA-формы не обнаружены до сих пор.

ProPSA, любая из форм, представляет собой белок, состоящий из аминокислот различной длины, которые могут существовать в сыворотке, в том числе и [-2]proPSA, стабильно устойчивой к активации созревания ПСА [15, 17]. Наибольший интерес для онкоурологии представляет [-2]proPSA, так как данная форма proPSA наиболее устойчивая в сыворотке крови.

История изучения [-2]proPSA

Молекулярная природа свободного ПСА была неизвестна вплоть до конца 1990-х годов. Свободный ПСА представляли ферментативно неактивной формой ПСА, так как активные формы ПСА быстро и необратимо образовывали комплексы с ингибиторами протеазы сыворотки. Высокий процент неактивного ПСА наблюдали в доброкачественной ткани ПЖ по сравнению с нормальной семенной жидкостью [18]. Другие исследователи активно изучали fPSA в тканях ПЖ, считая, что неактивная форма ПСА обусловлена секрецией семенной жидкостью [19].

Впервые S.D. Mikolajczyk и соавт. сообщили о свободной форме PSA – proPSA при совместной работе с Hybritech Inc. в 1997 г. Исследователи отметили, что proPSA ассоциирован в большей степени именно с РПЖ, а не с доброкачественной тканью ПЖ, как ранее считалось [15, 20]. В более поздних работах S.D. Mikolajczyk, работая в Baylor College of Medicine, обнаружил еще одну форму свободного ПСА – BPSA, которая больше коррелировала с ДГПЖ [21]. В 2003 г. он высказал мнение о том, что «BPSA и proPSA представляют собой доброкачественную и раково-ассоциированную свободные формы ПСА и вместе могут рассматриваться как *инь* и *янь* свободного ПСА» [22].

Третья молекулярная форма свободного ПСА – inPSA (intact PSA), которая была идентифицирована в ткани ПЖ и сыворотке крови [17]. В отличие от BPSA и proPSA молекулярная характеристика inPSA неизвестна. В сыворотке крови в процентном соотношении 3 фракции fPSA содержатся в среднем в равном количестве, но относительные количества proPSA и BPSA могут значительно отличаться у отдельных пациентов и коррелируют с раком или доброкачественной тканью ПЖ. Доля inPSA в сыворотке крови повышается при ДГПЖ и имеет тенденцию быть обратно пропорциональной уровню proPSA.

В 2009 г. D.V. Makarov и соавт. (США) показали, что [-2]proPSA позволяет определить, у каких пациентов может развиваться агрессивный РПЖ при активном наблюдении и у каких на основании данного анализа можно прогнозировать появление так называемой неблагоприятной контрольной биопсии. К «неблагопри-

ятной» биопсии авторы относили выявление при контрольной биопсии суммы баллов по шкале Глисона 7 или выше, наличие 3 или более положительных столбиков или выявление РПЖ более чем в 50 % ткани любого столбика [23]. На основании данного анализа был создан индекс здоровья ПЖ – PHI (Prostate Health Index) совместно с компанией Beckman Coulter. В ходе исследования было показано, что наибольшую прогностическую значимость при обследовании мужчин на вероятность наличия РПЖ имеет комплекс показателей – tPSA, fPSA и [-2]proPSA, объединенных расчетной формулой в PHI. Это является следствием разнонаправленной динамики фракций ПСА, которая была отмечена при наличии злокачественной опухоли ПЖ. При РПЖ процент содержания свободного ПСА в общем ПСА снижается, а доля proPSA в свободном ПСА, наоборот, растет. Данная закономерность была учтена в формуле расчета индекса здоровья ПЖ: $PHI = ([-2]proPSA/fPSA) \times \sqrt{tPSA}$. Данный показатель автоматически рассчитывается в специальной компьютерной программе. Известен ряд публикаций, показавших, что прогностическое значение PHI в дифференцировке между РПЖ и доброкачественными заболеваниями ПЖ у мужчин старше 50 лет (при общем ПСА от 2 до 10 нг/мл и нормальных данных ПРИ) достоверно выше, чем у общего ПСА или %fPSA [14].

[-2]proPSA, PHI и выявляемость РПЖ

На сегодняшний день значение ПСА в урологии трудно переоценить. Несмотря на популярность ПСА, его диагностические возможности имеют ряд ограничений. Точное различие пациентов с РПЖ и без РПЖ, дифференцировка агрессивных форм заболевания и клинически незначимого РПЖ имеет первоочередное значение в своевременном и необходимом лечении [24]. Эти утверждения особенно актуальны при уровне общего ПСА < 10 нг/мл. В связи с этим очевидна необходимость изучения новых сывороточных маркеров, которые могут помочь в диагностике РПЖ. Многие исследования показывают, что [-2]proPSA является наиболее раковоспецифической из всех форм proPSA и ее уровень может быть значительно повышен в сыворотке крови мужчин с РПЖ.

Впервые в 2003 г. L.J. Sokoll и соавт. продемонстрировали, что с помощью определения уровня proPSA можно снизить количество «ненужных» биопсий ПЖ у мужчин с общим ПСА 2,5–4,0 нг/мл [25]. В том же году M.A. Khan и соавт. показали значительное корреляционное превышение уровня %proPSA в группе РПЖ с уровнем PSA 4–10 нг/мл по сравнению с контрольной группой [26]. Эти данные были подтверждены в 2008 г., когда L.J. Sokoll и соавт. показали, что [-2]proPSA – лучший предиктор РПЖ, особенно в диапазоне общего ПСА от 2 до 10 нг/мл [27].

W.J. Catalona и соавт. показали, что более высокий предоперационный уровень proPSA коррелирует с более высокой степенью злокачественности послеоперационного материала у больных с уровнем общего ПСА 2–4 нг/мл [28].

В 2009 г. С. Stephan и соавт. продемонстрировали, что уровень [-2]proPSA коррелирует с выявляемостью РПЖ. Они также отметили значительную корреляцию уровня [-2]proPSA со степенью злокачественности РПЖ. Было показано, что при определении данного маркера прослеживается достоверная корреляция с патологической стадией после радикальной простатэктомии (в том числе со стадией Т3–4) и имеется прямая зависимость с индексом Глисона (более или менее 7 баллов) [29].

В 2010 г. B.V. Le и соавт. представили работу о роли %[-2]proPSA ($[-2]proPSA \text{ pg/ml} / (fPSA \text{ ng/ml} \times 1,000) \times 100$) и показателя PHI в выявляемости РПЖ в скрининговой программе. Авторы отметили, что это первое проспективное исследование по данному вопросу, а также продемонстрировали, что указанные показатели позволяют спрогнозировать, у кого из больных будет выявлен РПЖ или ДГПЖ в рамках скрининговой программы (при «нормальном» ПРИ и уровне общего ПСА от 2,5 до 10 нг/мл) [30]. W.J. Catalona и соавт. в 2011 г. показали, что использование данного теста улучшает выявляемость РПЖ у больных с общим ПСА от 4 до 10 нг/мл и при соотношении свободного к общему ПСА более 25 %. Было также показано, что использование показателя %[-2]proPSA улучшает выявляемость РПЖ при общем ПСА от 2 до 10 нг/мл [31].

В 2010 г. F.H. Jansen и соавт. опубликовали результаты европейского мультицентрового исследования, показав, что на основании определения %[-2]proPSA и PHI значительно улучшается положительное прогностическое значение, специфичность и чувствительность данных тестов по сравнению с общим ПСА и свободным ПСА. Также было отмечено, что при использовании %[-2]proPSA можно достоверно выявлять РПЖ высокой степени злокачественности [32].

В еще одной европейской публикации 2011 г. G. Guazzoni и соавт. определили точность прогноза послеоперационного гистологического заключения на основании различных показателей предоперационного обследования и пришли к выводу, что достоверно с высокой долей вероятности уровень [-2]proPSA и PHI являются предикторами стадии РПЖ и индекса Глисона ≥ 7 [33]. В 2013 г. M. Lazzeri и соавт. опубликовали данные крупного мультицентрового исследования «Прометей», в которое было включено 1026 пациентов с семейным анамнезом РПЖ, с 1 или 2 отрицательными биопсиями, из них 15,4 % имели родственников I степени с РПЖ. Авторы смогли сделать выводы о том, что %[-2]proPSA и PHI более точны,

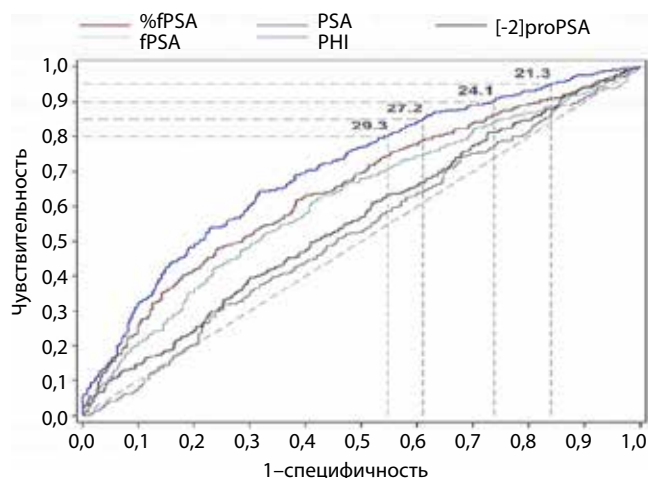
чем общий ПСА, fPSA и %fPSA в прогнозировании РПЖ у мужчин с семейным анамнезом РПЖ; использование %[-2]proPSA и PHI позволило избежать выполнения ряда «ненужных» биопсий ПЖ, [-2]proPSA, %[-2]proPSA и PHI коррелируют с агрессивностью РПЖ [34].

Чувствительность и специфичность теста [-2]proPSA и PHI

Еще в 2003 г. W.J. Catalona и соавт. показали, что чувствительность и специфичность %proPSA (общего proPSA) выше, чем специфичность и чувствительность свободного и связанного ПСА. Авторы особо отметили, что при значении общего ПСА от 2 до 4 нг/мл специфичность достигает 90 %, а при значении общего ПСА 4–10 нг/мл чувствительность %proPSA (именно в этом промежутке ПСА) может достигать 89–90 % [35]. В том же году L.J. Sokoll и соавт. показали, что при фиксированной чувствительности 75 % специфичность %proPSA достигает 59 % против 33 % для %fPSA с уровнем общего ПСА 2,5–4,0 нг/мл [25]. По данным M.A. Khan и соавт., чувствительность и специфичность proPSA составили 90 % и 45 % соответственно. При построении ROC-кривых площадь под общим ПСА и под fPSA составила 0,51 и 0,54, в то время как для proPSA/BPSA – 0,72 [36]. В исследовании 2008 г. L.J. Sokoll и соавт. приняли участие 123 мужчины с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл, из них у 51 % выявлен РПЖ. До биопсии ПЖ выполнялись анализы крови на общий ПСА, fPSA, [-2]proPSA, BPSA и определение уровня общего тестостерона. При анализе данных с фиксированной чувствительностью 90 % специфичность %[-2]proPSA и %fPSA составила 41 и 18 % соответственно, а с 95 % – 31 и 16 % соответственно. Наибольшая площадь под ROC-кривой наблюдалось у %[-2]proPSA ($AUC = 0,69$) по сравнению с %fPSA ($AUC = 0,61$) [27].

В исследовании B.V. Le и соавт. продемонстрировано, что при чувствительности [-2]proPSA 88,5 % отмечается существенное улучшение специфичности [30].

В 2010 г. L.J. Sokoll и соавт. в мультицентровом проспективном исследовании EDNRN сделали выводы о роли [-2]proPSA в диагностике РПЖ. В исследование было включено 566 мужчин, у 245 (43 %) из них диагностирован РПЖ по данным биопсии ПЖ. В группу РПЖ были включены первичные пациенты с отсутствием подозрительных данных ПРИ и уровнем ПСА 2–10 нг/мл. При анализе данных была построена логистическая регрессионная модель, которая включала возраст, расу, данные ПРИ и семейный анамнез РПЖ. Используя ROC-кривые, сравнили специфичность каждого теста с фиксированной чувствительностью 80 %. Специфичность общего ПСА, %fPSA и %[-2]proPSA были сопоставимы – 41,7 % (95 % доверитель-



Отображение чувствительности и 1-специфичности на ROC-кривых для тестов общего ПСА, свободного ПСА и РНІ в диапазоне общего ПСА от 2 до 10 нг/мл при разных пороговых значениях (калибровка Hybritech)

ный интервал (ДИ) 36,3–47,4), 40,2 % (95 % ДИ 34,8–45,8), 42,1 % (95 % ДИ 36,6–47,7), в то время как в логистической модели специфичность была самая высокая — 61,4 % (95 % ДИ 56,0–66,7) [37]. Аналогичные результаты в своем исследовании показывают S. Vincendeau и соавт. в 2010 г., указав, что %[-2]proPSA превосходит другие анализы крови в диагностике РПЖ, а определение РНІ является лучшим диагностическим методом РПЖ с использованием сыворотки [38].

W.J. Catalona, A.W. Partin и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты крупного мультицентрового исследования, в которое было включено 892 пациента. Критериями включения были первичные пациенты с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл и «нормальным» ПРИ, которым затем выполнялась трансректальная биопсия ПЖ [31]. Авторы смогли сделать выводы: специфичность и чувствительность РНІ (на основании площади ROC-кривых) превышают значения общего ПСА, fPSA, [-2]proPSA и %fPSA (см. рисунок). К примеру, при специфичности 95 % чувствительность РНІ составляла 16,0 % против 8,4 % для %fPSA, 7,6 % для [-2]proPSA, 6,5 % для общего ПСА и 3,5 % для fPSA. Авторы отметили, что при чувствительности 95 % и специфичности 16 % пороговое значение РНІ равно 21,3.

При чувствительности 90 % специфичность составила 26 %, при этом пороговое значение РНІ равно 24,1, а для чувствительности 80 % специфичность была равна уже 45 % при пороговом значении РНІ 29,3 (калибровка Hybritech). Также, в работе W.J. Catalona и соавт. была продемонстрирована зависимость между вероятностью наличия РПЖ и величиной РНІ. Показано, что для пациентов со значением РНІ < 25 вероятность наличия РПЖ низкая и составляет 11 %. По мере увеличения РНІ возрастает и вероятность наличия РПЖ. Так, при РНІ > 55 относительный риск наличия РПЖ возрастает в 4,7 раза по сравнению с пациентами со значениями РНІ < 25 и составляет 52,1 % (табл. 1).

G. Guazzoni и соавт. в 2012 г. в исследовании, включавшем 350 мужчин, перенесших радикальную простатэктомию, показали, что предоперационное определение %[-2]proPSA и РНІ обладает высокой предсказательной ценностью по отношению к последующему результату гистологического исследования. Было показано, что добавление РНІ в мультивариантную модель исследования позволяет предсказать наличие агрессивной формы РПЖ (индекс Глисона > 7) с оптимальным балансом между чувствительностью и специфичностью (табл. 2) [39].

В 2013 г. X. Filella и N. Giménez опубликовали данные анализа 12 исследований: 10 исследований диагностической значимости %[-2]proPSA ($n = 3928$, в том числе 1762 с подтвержденным РПЖ) и 8 исследований диагностической значимости РНІ ($n = 2919$, в том числе 1515 с подтвержденным РПЖ). Чувствительность для %[-2]proPSA и РНІ составила 90 %, специфичность — 32,5 % (95 % ДИ 30,6–34,5) и 31,6 % (95 % ДИ 29,2–34,0) для %[-2]proPSA и РНІ соответственно. Согласно указанному анализу определение %[-2] proPSA повышает точность обнаружения РПЖ по сравнению с общим ПСА или %fPSA, особенно в группе больных с уровнем ПСА 2–10 нг/мл. Авторы отмечают, что с помощью этих тестов можно уменьшить число «ненужных» биопсий и %[-2]proPSA и РНІ связаны с агрессивностью опухоли [40].

Определение показаний для выполнения биопсии ПЖ

Мультифокальная биопсия ПЖ является основным методом диагностики РПЖ. С 2011 г. изучается возможность использовать [-2]proPSA и РНІ

Таблица 1. Вероятность наличия РПЖ в зависимости от величины РНІ

Показатель	Диапазон РНІ			
	0–24,9	25,0–34,9	35,0–54,9	55,0 +
% вероятности наличия РПЖ	11,0 (6,5–15,8)	18,1 (13,7–22,6)	32,7 (27,3–38,0)	52,1 (42,0–62,1)
RR (ОР; 95 % ДИ)	1,0	1,6	3,0	4,7

Таблица 2. Чувствительность и специфичность РНІ как предиктора заболеваний с индексом Глисона > 7

Показатель	Уровень	Чувствительность, %	95 % ДИ	Специфичность, %	95 % ДИ
tPSA, нг/мл	≥ 3,3	90,8	86,6–94,0	22,5	14,3–32,6
	≥ 5,3	64,8	58,6–70,5	62,9	52,0–72,9
	≥ 10,6	19,5	14,9–24,9	91,0	83,0–96,0
fPSA, нг/мл	≥ 0,37	90,0	85,7–93,4	11,2	5,5–19,7
	≥ 0,80	52,9	46,6–59,1	51,7	40,8–62,4
	≥ 1,70	8,8	5,7–12,9	91,0	83,0–96,0
%fPSA	< 0,21	90,0	85,7–93,4	30,0	18,1–37,4
	< 0,14	62,8	56,7–68,7	62,9	52,0–72,9
	< 0,09	26,4	21,2–32,2	89,9	81,7–95,3
[-2]proPSA, пг/мл	≥ 7,6	89,7	85,3–93,1	21,3	13,4–31,3
	≥ 13,7	61,3	55,1–67,2	60,7	49,7–70,9
	≥ 29,0	18,4	13,9–23,6	91,0	83,0–96,0
%proPSA	≥ 1,3	91,9	88,0–94,9	24,7	16,2–35,0
	≥ 1,85	64,8	58,6–70,5	66,3	55,5–76,0
	≥ 2,4	38,7	32,8–44,9	91,0	83,0–96,0
РНІ	≥ 30,9	90,8	86,6–94,0	34,8	25,0–45,7
	≥ 44,0	66,3	60,2–72,0	66,3	55,5–76,0
	≥ 56,2	44,8	38,7–51,1	89,9	85,6–93,5

для определения показаний к выполнению первичной и повторной биопсии ПЖ. G. Guazzoni и соавт. в 2011 г. опубликовали результаты исследования, в которое включили 268 пациентов с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл с определением %[-2]proPSA и РНІ, всем была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия ПЖ из 18–22 точек, из них у 107 пациентов верифицирован РПЖ. При мультивариантном анализе полученных данных авторы сделали выводы, что %[-2]proPSA и РНІ являются наиболее точными предикторами обнаружения РПЖ при первичной биопсии по сравнению с %fPSA, общим ПСА и PSAD [33]. Аналогичные результаты продемонстрировали в 2012 г. A. Houlgatte и соавт.: в исследование было включено 452 пациента с уровнем общего ПСА 1,6–8 нг/мл, у 243 верифицирован РПЖ. Средний уровень РНІ в группе РПЖ составил 65,8, против 40,6 в группе отрицательных биопсий [41]. В том же году в публикации G. Lughezzani и соавт. рассматривалась возможность создания номограммы прогноза при диагностике РПЖ на основании биопсии ПЖ. Критериями включения в исследование были повышение общего ПСА и/или подозрительные данные ПРИ. До выполнения биопсии определялся уровень общего ПСА, fPSA, %fPSA, [-2]proPSA и РНІ, при создании логистической регрессионной модели учитывались также возраст, объем ПЖ, данные ПРИ и гистологическое заключение предшествующих биопсий ПЖ. Авторы сделали вывод о том, что номограмма, основанная на использовании РНІ, может помочь клиницистам принять решение

в отношении целесообразности проведения биопсии ПЖ, точно оценивая индивидуальный риск обнаружения РПЖ [42].

Возможность использования %[-2]proPSA и РНІ в прогнозировании результатов повторных биопсий ПЖ изучала группа авторов из Италии. M. Lazzeri и соавт. включили в исследование 222 пациента с 1 или 2 отрицательными биопсиями ПЖ и постоянно повышенным уровнем общего ПСА. У 71 (31,9 %) выявлен РПЖ. Установлено, что %[-2]proPSA и РНІ являются более точными предикторами РПЖ, чем общий ПСА, fPSA и %fPSA. При уровне %[-2]proPSA ≥ 1,23 можно было не выполнять 153 (68,9 %) биопсии, а при значениях РНІ ≥ 28,8 можно было избежать также 116 (52,25 %) биопсий [43]. В еще одном мультицентровом исследовании 2013 г. M. Lazzeri и соавт. показали прогностическое преимущество %[-2]proPSA и РНІ в диагностике РПЖ непосредственно перед первичной биопсией ПЖ у пациентов с уровнем общего ПСА 2–10 нг/мл. Авторы отметили, что медиана общего ПСА (5,7 против 5,8 нг/мл) и [-2]proPSA (15,0 против 14,7 пг/мл) в группе РПЖ и в группе отрицательной биопсии ПЖ существенно не различались, а, например, средний уровень fPSA в группе РПЖ и отрицательной биопсии составил 0,7 и 1 нг/мл ($p < 0,001$), %fPSA – 0,14 и 0,17 ($p < 0,001$). При получении средних значений %[-2]proPSA (2,1 и 1,6) ($p < 0,001$) и РНІ в этих группах (48,2 и 38) ($p < 0,001$) отмечены значимые корреляционные различия. Исследователи также отметили, что при пороговом значении РНІ ≥ 27,6 можно было бы не выполнять 15,5 % биопсий [44].

Таблица 3. Сравнение калькулятора риска на основе данных ERSPC с добавлением РНІ для определения агрессивных форм РПЖ с другими моделями

№	Модель	AUC (95 % ДИ)	Уровень достоверности (p)	Специфичность при 95 % чувствительности
1	ПСА	0,61 (0,54–0,68)		20
2	ПСА + ПРИ	0,65 (0,58–0,72)	2 vs**1: 0,115	18
3	РНІ + ПРИ	0,77 (0,70–0,82)	3 vs 2:0,007	41
4	ERSPC RC*	0,77 (0,70–0,82)	4 vs 3:0,986 4 vs 2:0,001	40
5	ERSPC RC + РНІ	0,80 (0,73–0,85)	5 vs 4:0,247 5 vs 3:0,022	58

* RC — risk calculator, калькулятор риска; ** vs, versus — по сравнению.

В последнее время все больший интерес вызывает использование номограмм или калькуляторов риска наличия РПЖ как персонифицированного подхода к конкретному пациенту и определения индивидуальной вероятности наличия агрессивного РПЖ. По результатам ERSPC было разработано несколько калькуляторов — 2 для пациентов и (на данный момент) 4 для врачей. Калькуляторы доступны как в англоязычной, так и в русскоязычной версии (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>; <http://www.prostatecancer-riskcalculator.ru/>). Так, например, калькулятор № 3+ПРИ позволяет с высокой степенью вероятности предсказать положительный результат биопсии, а также вероятность выявления высоко-злокачественной формы РПЖ (индекс Глисона > 7) у пациентов, не подвергавшихся ранее скринингу. Для оценки индивидуальной вероятности наличия РПЖ учитываются следующие параметры: результат ПРИ, объем ПЖ, уровень общего ПСА (нг/мл). Калькулятор № 4+ПРИ учитывает все вышеперечисленные показатели, а также наличие отрицательной биопсии в анамнезе (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>). Последняя разработка в этой области — калькуляторы, учитывающие помимо результатов ПРИ, общего ПСА и ТРУЗИ также РНІ — ПРИ_калькулятор № 3+РНІ, ПРИ_калькулятор № 4+РНІ.

Показано, что добавление в калькулятор риска РНІ приводит к значительному увеличению специфичности по сравнению с базовой моделью (58 % по сравнению с 40 %) при чувствительности 95 % (AUC = 0,80). Это позволяет существенно улучшить выявление агрессивных форм РПЖ и снизить количество необязательных биопсий (табл. 3) [45].

[-2]proPSA, РНІ и активное наблюдение больных РПЖ

Активное наблюдение (больных РПЖ низкого риска) применяется с 1995 г. в различных ведущих специализированных учреждениях США [46, 47]. Критерии РПЖ низкого риска определены J.I. Epstein

и P.C. Walsh еще в 1994 г. [48] и одобрены NCCN (National Comprehensive Cancer Network) в 2010 г. [49]. J.J. Tosoian и соавт. в 2012 г. опубликовали данные исследования, включающего 689 мужчин с РПЖ низкого риска, которые были включены в программу активного наблюдения. Медиана активного наблюдения после постановки диагноза составила 4,3 (0,96–10,47) года. Всем больным каждые 6 месяцев определяли уровень общего и свободного ПСА, выполняли ПРИ, ежегодно — биопсию ПЖ. Из общей когорты 167 больным определялся %[-2]proPSA и РНІ. После статистической обработки данных авторы отметили, что 63 (37,7 %) пациента переведены из группы низкого риска в группу среднего риска (по тому или иному критерию), у 29 (17,4 %) — выявлен индекс Глисона ≥ 7. В остальных 104 (62,3 %) случаях не отмечено изменений в течение всего наблюдения. Авторы не нашли статистической разницы в отношении возраста, уровня %[-2]proPSA и объема ПЖ между 2 группами (среднего и низкого риска), в то же время в группе среднего риска («реклассифицированный» низкий риск) первоначально достоверно выше был уровень общего ПСА ($p = 0,0004$), %fPSA ($p = 0,0016$), PSAD ($p < 0,0001$), [-2]proPSA/ %fPSA ($p = 0,0001$) и РНІ ($p = 0,0002$). Вышеуказанное свидетельствует о ценности %[-2]proPSA и РНІ при использовании в рамках активного наблюдения [50].

Заключение

Определение общего ПСА с %fPSA, ПРИ, ТРУЗИ с последующей трансректальной биопсией ПЖ остаются основными методами диагностики РПЖ в повседневной практике уролога, несмотря на многочисленные исследования по выявлению и диагностической значимости новых онкомаркеров. В свою очередь, измерение уровня ПСА в крови рутинно привело к увеличению количества выполняемых биопсий ПЖ, а снижение порога возрастных норм ПСА — к увеличению числа «ненужных» биопсий ПЖ. Сегодня только у 35 %

пациентов с уровнем общего ПСА 4–10 нг/мл выявляется РПЖ, а у 20–25 % имеет место «ПСА-негативный» РПЖ. ПСА, как самостоятельный маркер, исчерпал свои диагностические возможности — это очевидно. Представленные в литературе новые маркеры РПЖ, несомненно, заслуживают пристального внимания и изучения. Одними из наиболее перспективных маркеров из всего многообразия являются [-2]proPSA и PHI.

Согласно последним данным литературы в настоящее время [-2]proPSA и PHI являются лучшими предикторами РПЖ при выполнении как первичной, так и повторной биопсии ПЖ. В некоторых публикациях показана возможность использования PHI при планировании и первичной, и повторной биопсии ПЖ с по-

строением номограмм рисков, в комплексе с другими индивидуальными показателями обследования пациента, в том числе с другими новейшими биомаркерами РПЖ. Применение [-2]proPSA и PHI в повседневной практике может способствовать увеличению специфичности диагностики РПЖ и уменьшению количества «ненужных» биопсий ПЖ. Очевидная важность диагностики РПЖ на ранних стадиях (в том числе с использованием PHI) побудила нас провести собственное исследование по данной теме. Несмотря на значительное число печатных работ, посвященных данной проблеме, их количество продолжает увеличиваться, но четких руководств к действию в этой области пока не разработано, и решение по каждому конкретному случаю принимается индивидуально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Autier P., Boniol M. et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581–92.
2. Siegel R., DeSantis C., Virgo K. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):220–41.
3. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001;37:4–66.
4. Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm. http://sjp.sagepub.com/cgi/reprint/34/67_suppl/3.pdf.
5. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320–28.
6. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310–19.
7. Noldus J., Graefen M., Haese A. et al. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38; 74–78.
8. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Степанов В.П., Крохотина Л.В. Дифференциальная диагностика опухолей предстательной железы с помощью определения уровня простат-специфического антигена сыворотки крови. М., 2000.
9. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс, 1999.
10. Bangma C.N., Kranse R., Blijenberg B.G., Schroder F.H. The free-to-total serum prostate specific antigen ratio for staging prostatic carcinoma. *J Urology* 1997;157: 544–7.
11. Catalona W.J. Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA). *Prostate* 1996; : 64–9.
12. Seamen E., Whang M. Prostate-specific antigen3 density (PSAD): pole in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653–6.
13. Cuvillier O., Malavaud B. Biomarkers of aggressiveness in prostate cancer. *Prostate cancer — diagnostic and therapeutic advances*. November 2011;3–20.
14. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Маркеры рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2001; 2–3:19–21.
15. Mikolajczyk S.D., Marker K.M., Millar L.S. et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:6958–63.
16. Peter J., Unverzagt C., Krogh T.N. et al. Identification of precursor forms of prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res* 2001;61:957–62.
17. Mikolajczyk S.D., Marks L.S., Partin A.W., Rittenhouse H.G. Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex. *Urology* 2002;59:797–802.
18. Chen Z., Chen H., Stamey T.A. Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: purification and characterization. *J Urol* 1997;157:2166–70.
19. Zhang W.M., Leinonen J., Kalkkinen N. et al. Purification and characterization of different molecular forms of prostate-specific antigen in human seminal fluid. *Clin Chem* 1995;41:1567–73.
20. Mikolajczyk S.D., Grauer L.S., Millar L.S. et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology* 1997;50:710–4.
21. Mikolajczyk S.D., Millar L.S., Wang T.J. et al. “BPSA,” a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000;55:41–5.
22. Mikolajczyk S.D., Rittenhouse H.G. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med* 2003;52:86–91.
23. Makarov D., Isharwal S., Sokoll L. et al. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and biopsy tissue predict the need for prostate cancer treatment among men enrolled in an expectant management program. *Clin Cancer Res* 2009;15:7316–21.
24. Hori S., Blanchet J.S., McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSA in the detection and management of early prostate cancer. *BJU International* 2013;112:6.
25. Sokoll L.J., Chan D.W., Mikolajczyk S.D. et al. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5–4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. *Urology* 2003;61:274–6.
26. Khan M.A., Partin A.W., Rittenhouse H.G. et al. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. *J Urol* 2003;170:723–6.
27. Sokoll L.J., Wang Y., Feng Z. et al. [-2] proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study. *J Urol* 2008;180:539–43.
28. Catalona W.J., Bartsch G., Rittenhouse H.G. et al. Serum pro-prostate specific antigen

- preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 2004;171:2239–44.
29. Stephan C., Kahrs A.M., Cammann H. et al. A [-2]proPSA-based artificial neural network significantly improves differentiation between prostate cancer and benign prostatic diseases. *Prostate* 2009;69(2):198–207.
30. Le B.V., Griffin C.R., Loeb S. et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010;183(4):1355–9.
31. Catalona W.J., Partin A.W., Sanda M.G. et al. A Multicenter study of [-2]Pro-Prostate-Specific Antigen (PSA) in combination with PSA and free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA range. *J Urol* 2011;185:1650–5.
32. Jansen F.H., van Schaik R.H., Kurstjens J. et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol* 2010;57(6):921–7.
33. Guazzoni G., Nava L., Lazzeri M. et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011; 60(2):214–22.
34. Lazzeri M., Haese A., Abrate A. et al. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMetheus project. *BJU Int* 2013;112(3):313–21.
35. Catalona W.J., Bartsch G., Rettenhous H.G. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 2003;170:2181–5.
36. Khan M.A., Sokoll L.J., Chan D.W. et al. Clinical utility of proPSA and "benign" PSA when percent free PSA is less than 15%. *Urology*. 2004;64(6):1160–4.
37. Sokoll L.J., Sanda M.G., Feng Z. et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1193–200.
38. Vincendeau S., Ramirez J. The beckman coulter prostate health index (phi) improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol Suppl* 2010;9:309.
39. Guazzoni G., Lazzeri M., Nava L. et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:455–66.
40. Filella X., Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(4):729–39.
41. Houlgatte A., Vincendeau S., Desfemmes F. et al. [Use of [-2] pro PSA and phi index for early detection of prostate cancer: a prospective of 452 patients]. *Prog Urol* 2012;22(5):279–83.
42. Lughezzani G., Lazzeri M., Larcher A. et al. Development and internal validation of a Prostate Health Index based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *J Urol* 2012;188:1144–50.
43. Lazzeri M., Briganti A., Scattoni V. et al. Serum index test %[-2]proPSA and Prostate Health Index are more accurate than prostate specific antigen and %fPSA in predicting a positive repeat prostate biopsy. *J Urol* 2012; 88(4):1137–4.
44. Lazzeri M., Haese A., de la Taille A. et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013; 63(6): 986–94.
45. Roobol M.J., Semjonow A., Bangma C.H. Performance of the ERSPC risk calculator for high grade prostate cancer in a clinical setting and the additional value of the Prostate Health Index (PHI®). *J Urol Suppl* 2011:139.
46. Carter H.B., Walsh P.C., Landis P., Epstein J.I. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002;167:1231–4.
47. Tosoian J.J., Trock B.J., Landis P. et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185.
48. Epstein J.I., Walsh P.C., Carmichael M., Brendler C.B. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368–74.
49. Mohler J., Bahnson R.R., Boston B. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:162–200.
50. Tosoian J.J., Loeb S., Feng Z. et al. Association of [-2]proPSA with Biopsy Reclassification During Active Surveillance for Prostate Cancer. *J Urol* 2012;188: 1131–6.

60 лет Олегу Борисовичу Карякину

5 ноября 2014 г. исполнилось 60 лет со дня рождения и 31 год научной деятельности заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Олега Борисовича Карякина. В 1977 г. О.Б. Карякин окончил Черновицкий государственный медицинский институт, позднее, в 1981–1983 гг. проходил обучение в клинической ординатуре НИИ медицинской радиологии АМН СССР. С этого времени и по сегодняшний день Олег Борисович работает в Медицинском радиологическом научном центре (МРНЦ) Минздрава России (ныне МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России), где прошел путь от старшего лаборанта до заведующего урологическим отделением.

Кандидатскую диссертацию О.Б. Карякин защитил в 1986 г., докторскую – в 1996 г. Тема докторской диссертации была посвящена проблемам комбинированного лечения рака мочевого пузыря.

В 2006 г. решением Высшей аттестационной комиссии РФ О.Б. Карякину было присвоено звание профессора по специальности «онкология». За годы своей деятельности О.Б. Карякин создал научную школу



по онкоурологии, под его руководством подготовлены одна докторская и 7 кандидатских диссертаций.

Основные научные исследования Олега Борисовича посвящены проблемам онкоурологии: разработке комбинированных и комплексных методов лечения злокачественных новообразований мочеполовой системы с использованием последних достижений онкологии, биологии опухолей, лазерных технологий. Автор более 100 научных работ, в том числе 9 монографий, О.Б. Карякин – прекрасный врач, владеющий техникой большинства урологических операций высшей категории сложности: радикальной нефрэктомией, цистэктомией с различными вариантами деривации мочи, простатэктомией, эндоскопи-

ческими методами оперативного лечения.

Профессор О.Б. Карякин проводит большую научно-организационную работу. Олег Борисович – один из идеологов и создателей Российского общества онкоурологов, в которое на сегодняшний день входит более 2000 специалистов и вице-президентом которого он является. Кроме того, он член правления Всероссийского общества урологов, Европейской ассоциации урологов, Европейской организации по лечению и исследованию рака, заместитель главного редактора журнала «Онкоурология». Ежегодно Олег Борисович участвует в работе конференций по онкоурологии, является модератором раздела «Рак мочевого пузыря». О.Б. Карякин имеет государственные награды – орден «Знак Почета», орден Мужества, орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, отраслевые награды.

Нам приятно отметить, что 60-летний рубеж Олег Борисович, переходит в расцвете творческих сил, полный планов, идей и надежд, находясь на передовой медицинской науки. Высокий уровень научных разработок, его талант врача помогают сохранить здоровье не одному поколению людей.

Правление Российского общества онкоурологов, редколлегия журнала «Онкоурология» сердечно поздравляют Олега Борисовича с 60-летием и желают крепкого здоровья и дальнейших успехов в профессиональной деятельности.

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Онкоурология», следует руководствоваться обновленными правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме** (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). **Объем резюме – 2000–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 10 до 50.**

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.
- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование общепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится в **порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, проф. Б.П. Матвееву, либо по электронной почте на адрес: goou@goou.ru с обязательным указанием названия журнала.



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



Книги и наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:
г. Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 15
и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.
Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.netoncology.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.urotoday.ru

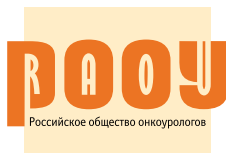


www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru

Мероприятия РООУ 2015 г.



Уважаемые читатели!

Приглашаем вас принять участие в мероприятиях Российского общества онкоурологов (РООУ) в 2015 году. Ознакомиться с подробной информацией, условиями и сроками регистрации вы можете на сайтах www.roou.ru, www.abvexpo.ru.

Официальный технический организатор: ООО «Агентство «АБВ-экспо».

При поддержке Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака».

Информационная поддержка:

Издательский дом «АБВ-пресс» (журнал «Онкоурология», специализированное издание для урологов «Урология сегодня», специализированная газета для онкологов «Онкология сегодня»).

Подать заявку на участие в мероприятиях вы можете на сайте www.roou.ru, для этого необходимо:

- зайти в личный кабинет на сайте (авторизоваться);
- в разделе «Мероприятия» выбрать необходимую Конференцию (Конгресс);
- выбрать на экране «Подать заявку на участие»;
- проверить добавление вашей фамилии в меню «Список зарегистрированных на данное мероприятие» (ссылка на экране).

В вашем личном кабинете сохраняются сведения о мероприятиях, на участие в которых были поданы заявки.

Вы также можете обратиться за помощью к сотрудникам РООУ по электронной почте roou@roou.ru или по телефону **+7 (495) 645-21-98**. Вас зарегистрируют на мероприятие по телефону или при необходимости направят вам бланк регистрационной анкеты.

По любым дополнительным вопросам, связанным с участием в мероприятиях РООУ, обращайтесь по телефонам: **+7 (495) 988-89-92, +7 (962) 954-01-19** или e-mail: info@abvexpo.ru.

17
апреля
2015 г.

Конференция РООУ в Уральском федеральном округе

Место проведения: г. Тюмень

1–3
октября
2015 г.

X Конгресс Российского общества онкоурологов

Место проведения: г. Москва

4
декабря
2015 г.

Конференция РООУ в Северо-Западном федеральном округе

Место проведения: г. Санкт-Петербург

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Московского регионального отделения (МРО) Российского общества онкоурологов в 2015 г.

Если вы желаете выступить с докладом на ежеквартальных заседаниях МРО РООУ, присылайте заявку с тезисами доклада на e-mail: info@abvexpo.ru или по факсу **+7 (495) 988-89-92**. Заявки принимаются **до 14 февраля 2015 г. включительно** (просим вас указать в заявке контактную информацию).

Предпочтительны оригинальные доклады, основанные на собственном клиническом материале.

По вопросам участия в заседаниях МРО РООУ обращайтесь в Агентство «АБВ-экспо» по телефонам: **+7 (495) 988-89-92, +7 (962) 954-01-19**.

С подробной информацией о прошедших и предстоящих заседаниях МРО РООУ вы можете ознакомиться на сайте www.roou.ru.

Уважаемые авторы!

Приглашаем вас к сотрудничеству. Правила оформления статей в журнал «Онкоурология» размещены на официальном сайте ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»»: www.abvpress.ru по ссылке: Наши издания — Журналы — Онкоурология — Для авторов.

Статьи можно направить по адресу roou@roou.ru, в теме письма необходимо указать «статья в журнал «Онкоурология»». Если вам не пришел ответ, во избежание технических сбоев просим вас уточнить по телефону **+7 (495) 645-21-98**, получена ли ваша статья.

● Контролируй ангиогенез ● Сохрани и продли достигнутый результат

Подтверждено в 13 клинических исследованиях при 6 типах опухолей¹⁻¹⁴



Показания
Метастатический колоректальный рак: в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина. Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы: в качестве первой линии терапии в комбинации с паклитакселом. Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий нематозный рак легкого: в качестве первой линии терапии. Дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины. Распространенный или метастатический почечно-почечный рак: в качестве первой линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2a. Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой; в монотерапии или в комбинации с иринотеканом при рецидиве глиобластомы или прогрессировании заболевания. Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины: в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом при распространенном (IIIB, IIIC и IV стадии по классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO)) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины; в комбинации с карбоплатином и гемцитабином при рецидивирующем, чувствительном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, ранее не получавших терапию бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF; в комбинации с паклитакселом, или топотеканом, или пегилированным липосомальным доксорубином при рецидивирующем, резистентном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, получавших ранее не более двух режимов химиотерапии.

Противопоказания
Повышенная чувствительность к бевацизумабу или к любому другому компоненту препарата, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антигенам. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст до 18 лет, почечная и печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью
При артериальной тромбоэмболии в анамнезе; сахарном диабете; возрасте старше 65 лет; врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; при приеме антикоагулянтов для лечения тромбоэмболии до начала терапии препаратом Авастином; клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании (ишемическая болезнь сердца или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе); артериальной гипертензией; венозным тромбозом; заживлении ран; кровотечениях/кровоснабжении; желудочно-кишечной перфорации в анамнезе; синдроме задней обратной энцефалопатии; нейтропении; протеинурии.

Побочное действие
Наиболее серьезные побочные действия: перфорация желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровоснабжение (чаще встречаются у пациентов с нематозным раком легкого), артериальная тромбоэмболия. У пациентов, получавших препарат Авастином, наиболее часто наблюдались: повышение артериального давления, слабость или астения, диарея и боль в животе. Повышение артериального давления и развитие протеинурии, вероятно, имеет дозозависимый характер. Ниже представлены побочные реакции всех степеней тяжести по классификации Национального института рака (NCI-CTC), встречающиеся у пациентов, получавших препарат Авастином в комбинации с различными химиотерапевтическими режимами по всем показаниям. Для описания частоты побочных реакций используются следующие категории: очень часто (≥10%), часто (≥1% – <10%), нечасто (≥0,1% – <1%), редко (≥0,01% – <0,1%) и очень редко (<0,01%). Нежелательные реакции отнесены к определенной категории в соответствии с наибольшей частотой возникновения. В рамках одной катего-

рии частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Некоторые из перечисленных нежелательных реакций часто наблюдаются при химиотерапии (например, ладонно-подошвенный синдром при терапии капецитабином и периферическая сенсорная нейропатия при терапии паклитакселом или оксалиплатином); однако нельзя исключать ухудшение состояния при терапии препаратом Авастином. При применении препарата Авастином в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубином возможно повышение риска развития ладонно-подошвенного синдрома. Со стороны системы кровообращения: очень часто – фебрильная нейтропения, нейтропения, тромбоцитопения; часто – анемия. Со стороны нервной системы: очень часто – периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль, диарея; часто – инсульт, синкопе, сонливость. Со стороны органа зрения: очень часто – нарушение зрения, повышенное слезотечение. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – повышение артериального давления; часто – хроническая сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия, артериальная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, кровотечение, в том числе легочное, внутримозговое, со стороны слизистой оболочки и кожи, ЖКТ и из опухом. Со стороны органов дыхания: очень часто – одышка, носовое кровотечение, ринит; часто – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), гипоксия. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – анорексия, диарея, тошнота, рвота, запор, стоматит, ректальное кровотечение; часто – перфорация желудочно-кишечного тракта, непроходимость кишечника, в том числе обструкционная, боль в животе, желудочно-кишечные расстройства. Со стороны репродуктивной системы: очень часто – недостаточность функции яичников (амеоры продолжительностью 3 мес. и более (концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >30 мМЕ/мл при отрицательном тесте на беременность с определением бета хорионического гонадотропина человека (β-HCG) в сыворотке). Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто – экзfolиативный дерматит, сухость кожи, изменение цвета кожи; часто – ладонно-подошвенный синдром. Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – артралгия; часто – мышечная слабость, миалгия. Со стороны мочевыделительной системы: очень часто – протеинурия; часто – инфекция мочевыводящих путей. Местные реакции: очень часто – боли, в том числе в месте введения препарата. Прочие: очень часто – астения, повышенная усталость, пирексия, воспаление слизистой оболочки различной локализации; часто – летаргия, заторможенность, спазм, абсцесс, присоединение вторичных инфекций, депрессия. Нарушения со стороны лабораторных показателей: гипергликемия, гипокальциемия, гипонатриемия, увеличение протромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения (МНО).

Постмаркетинговое наблюдение
Со стороны нервной системы: гипертензивная энцефалопатия (очень редко); синдром задней обратной энцефалопатии (редко). Со стороны сердечно-сосудистой системы: тромбоцитарная микроангиопатия почек, клинически проявляющаяся протенурией (частота возникновения неизвестна). Со стороны органов дыхания: перфорация носовой перегородки (частота возникновения неизвестна), легочная гипертензия (частота возникновения неизвестна), дисфония (часто). Со стороны желудочно-кишечного тракта: гастроинтестинальная язва (частота возникновения неизвестна). Со стороны печени и желчевыводящих путей: перфорация желчного пузыря (частота возникновения неизвестна). Аллергические и инфузионные реакции: реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции (частота возникновения неизвестна); со следующими возможными одновременными проявлениями: одышка/затруднение дыхания, приливов/покраснение/сыпь, снижение или повышение артериального давления, снижение насыщения кислородом, боль в груди, озноб и тошнота/рвота. Со стороны костно-мышечной системы: остеонекроз челюсти (в основном у пациентов, получавших сопутствующую терапию бифосфонатами или получавших терапию бифосфонатами ранее). Прочие: некротизирующий фасцит, как правило, на фоне нарушения заживления ран, перфорация желудочно-кишечного тракта или образования фистул (редко).

1. Hurwitz H et al. N Engl J Med. 2004; 2. Giontano B et al. J Clin Oncol. 2007; 3. Saltz L et al. J Clin Oncol. 2008; 4. Bennaoui J et al. Lancet Oncol. 2013; 5. Sandler A et al. N Engl J Med. 2006; 6. Reck M et al. J Clin Oncol. 2009; 7. Miller K et al. N Engl J Med. 2007; 8. Burger R et al. N Engl J Med. 2011; 9. Perren T et al. N Engl J Med. 2011; 10. Aghajanian C et al. J Clin Oncol. 2012; 11. Escudier B et al. Lancet. 2007; 12. Melichar B et al. Ann Oncol 2013; 13. Friedman HS et al. J Clin Oncol 2009; 14. Инструкция по медицинскому применению препарата Авастином® PY N/A-000533.

ЗАО "Рош-Москва"
Официальный дистрибьютор
"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария)
Россия, 107031, Москва,
Трубинная площадь, д.2
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

АВАСТИН®
бевацизумаб



Дорогие наши читатели,
уважаемые коллеги!

В завершающем выпуске этого года
хочу выразить вам благодарность
за плодотворное сотрудничество,
интерес к журналу,
к своей профессиональной сфере,
за стремление узнавать новое
и делиться своим опытом.
Спасибо за то, что вы с нами!

Желаю вам крепкого здоровья,
профессионального роста,
активной жизненной позиции
на благо наших пациентов
и российского здравоохранения.

Поздравляю с наступающим
Новым годом!

Главный редактор *Матвеев* Б.П. Матвеев

**АФИНИТОР® – признанный стандарт во 2 линии
таргетной терапии распространенного рака почки¹⁻⁴**

Благодаря смене механизма действия
(ИТК-VEGFR* → ингибитор mTOR**),
Афинитор® – лучший выбор после
ИТК-VEGFR^{1, 5-7}



**Краткая инструкция по применению
препарата АФИНТОР®/AFINITOR®**

[illegible]

* ИТК-VEGFR – ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов. ** mTOR – мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Асмонор ДСР 002269/10-05. 35.2013. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Kidney Cancer (V3.2014). ©2014 National Comprehensive Cancer Network. In: Available at: NCCN.org. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go to www.nccn.org. 3. Escudier B, T. Treatment on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23 (suppl 7) vii85-vii91. 4. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell Carcinoma Update March 2013. European Association of Urology, Milan, Italy. 5. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, et al. Efficacies in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. Eur J Cancer. 2012;43(4):333-339. 6. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. for the RECORD-1 Investigators. Sunitinib versus sorafenib in patients with metastatic renal-cell carcinoma: final results and analysis of prognosis factors. Cancer. 2010;116:4256-4267. 7. Wong MK, Yang H, Sznajder J, et al. Comparative outcomes of everolimus (sirolimus) and sorafenib as second therapy for metastatic renal cell carcinoma: a US multicenter study. Curr Med Res Opin. 2013; 49:10.1185/03093947.2013.871423.



125315, Россия, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корп. 3.
Тел.: (495) 967 12 70. www.novartis.ru

АФИНИТОР®
(эверолимус) таблетки