

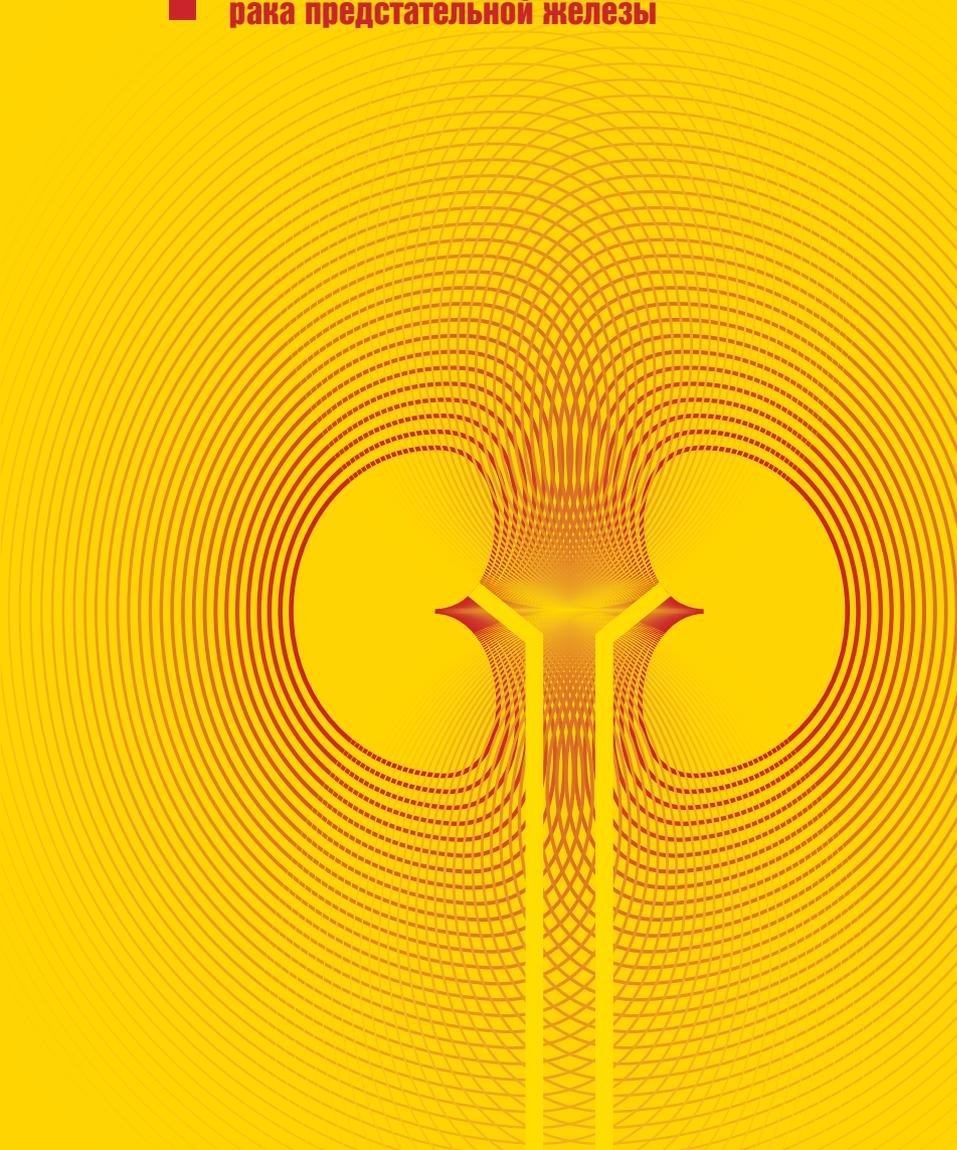
№ 4

# ОНКОУРОЛОГИЯ

(2008)

- **Ангиогенные факторы при раке почки**
- **Тазовая лимфаденэктомия больных раком мочевого пузыря**
- **Магнитно-резонансная томография в диагностике рака предстательной железы**

ОНКОУРОЛОГИЯ





Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

# Атаковать опухоль

# Спасти пациента

## Нексавар –

- **увеличение на 39% общей выживаемости по сравнению с плацебо (p=0,018)**
- **снижение риска прогрессирования на 56% по сравнению с плацебо (p<0,000001)**
- **предсказуемые и легко контролируемые побочные эффекты**
- **удобство амбулаторного приема**

УВЕЛИЧИВАЕТ  
ОБЩУЮ  
ВЫЖИВАЕМОСТЬ

ЗАО «АО ШЕРИНГ», полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России

Москва.....	(495) 231 12 00
Санкт-Петербург.....	(812) 331 36 00
Ростов-на-Дону.....	(863) 295 05 14
Казань.....	(843) 267 61 27
Екатеринбург.....	(343) 378 41 26/27
Новосибирск.....	(383) 222 18 97
Хабаровск.....	(4212) 41 42 29
Отдел оптовых продаж.....	(495) 231 12 10
Аптечный склад ЗАО «АО ШЕРИНГ».....	(495) 231 49 56

[www.bayerscheringpharma.ru](http://www.bayerscheringpharma.ru)



СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

**Информация о препарате НЕКСАВАР (NEXAVAR)**

Регистрационный номер: № ЛСР-000093. Торговое название препарата: Нексавар. Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Состав: 1 таблетка содержит действующее вещество: сорафениб тизолат - 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания) вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалогель, гипромеллоза (5 сР), натрия стеарат, натрия лаурилсульфат, гипромеллоза (15 сР) состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 3350, диоксид титана, оксид железа красный. Описание: Крупные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, с одной стороны таблетки выделен логотип компании, с другой стороны цифра 200. Фармакологическая группа: противоопухолевый препарат, ингибитор тирозинкиназы. Код АТХ: L01XE05. Показания: Метастатический почечно-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. 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 промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей умеренное количество жира. Таблетки запивают стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекар-

ственных реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы сорафениба. При необходимости дозы сорафениба может быть снижена до 400-200 мг один раз в сутки. Побочное действие: Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10) нечасто (от > 1/1000 до <1/100). Со стороны системы кровообращения: очень часто - лейкопения, лимфопения; часто - анемия, нейтропения, тромбоцитопения; нечасто - нарушение свертываемости крови. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - кровотечения (включая кровотечения из ротовой полости, желудочно-кишечные, ректальные, дыхательного тракта, носовые, ногтевого ложа, гематомы), приливы крови к лицу; часто - повышение артериального давления; нечасто - гипертонической криз, ишемия миокарда или инфаркт миокарда. Со стороны дыхательной системы: часто - одышка; нечасто - ринорея. Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто - кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритема, зуд (зуд кожи); часто - экзfolиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи; нечасто - фолликулит, экзема, мультиформная эритема. Со стороны системы пищеварения: очень часто - диарея, тошнота; часто - мукозит, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, глосситидия, диспепсия, рвота, анорексия, запор; нечасто - гастроинтестинальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, повышение уровня билирубина (включая желтуху). Со стороны нервной системы: часто - диспестсия, парестезия, депрессия; нечасто - тиннит (звон в ушах). Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгия, миалгия. Со стороны репродуктивной функции: часто - эректильная дисфункция; нечасто - снижение фертильности. Аллергические реакции: нечасто - кожные реакции и уртикарии. Нарушения лабораторных показателей: очень часто - гипосфатемия, увеличение уровня лактазы и амиллазы; час-

то - транзиторное повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ); нечасто - дегидратация, гипонатриемия, транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение международного нормализованного отношения (МНО), гипотиреозидизм. Прочие: очень часто - астения, повышенная утомляемость; часто - гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто - присоединение вторичных инфекций. Особые указания: Лечение сорафенибом следует проводить под наблюдением специалиста имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Во время терапии сорафенибом необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты) Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба были кожные реакции в области конечностей (ладонно-подошвенная эритема/диспестзия) и сыпь. В большинстве случаев они были I и 2 степени тяжести и проявлялись, главным образом, в течение первых шести недель лечения сорафенибом. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симитоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение и/или изменяют дозы сорафениба или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию сорафенибом отменяют. У больных, получавших лечение сорафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения сорафенибом следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при появлении гипертонических кризов, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении

лечения сорафенибом. Сорафениб может привести к увеличению риска кровотечения. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. При совместном назначении варфарина и сорафениба у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышение Международного Нормализованного Отношения (МНО). При совместном назначении варфарина и сорафениба необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, клинических признаков кровотечения. В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется определять оценку адекватности заживления раны. При возникновении хирургических вмешательств, очень немногочисленных. Поэтому решение о возобновлении терапии сорафенибом после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны. При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует временно или постоянно прекратить терапию сорафенибом. С осторожностью назначают сорафениб вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием UGT1A1 (например, иринотекан). Во время и как минимум в течение 3-х месяцев после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции. Форма выпуска: Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 200 мг. По 28 таблеток в блистере из ПП/АЛ. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: При температуре не выше 25 С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптеки: По рецепту. Название и адрес изготовителя: Байер Хелскаг АБ, Д-51368 Лехервузен, Германия



## Спокойная ночь для активного дня

**Омник® Окас уменьшает частоту мочеиспусканий в ночное время и способствует восстановлению сил, необходимых пациенту в течение дня**



# Омник® Окас

тамсулозин

**Побеждает ноктурию. Повышает качество жизни.**

### Омник® Окас. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

**Форма выпуска:** Омник® Окас - таблетка с контролируемым высвобождением на основе матрикса с использованием геля неионного типа. Содержит тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг. **Показания к применению:** лечение симптомов со стороны нижних мочевых путей (СНМП), связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). **Способ применения и дозы:** одна таблетка в день, которую следует проглатывать целиком. Таблетку не следует разламывать или жевать, поскольку это нарушает пролонгированное высвобождение активного вещества. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к тамсулозину или любому другому компоненту препарата, ортостатическая гипотензия, выраженная печеночная недостаточность. **Передозировка:** В случае развития острой гипотензии при передозировке, необходимо обеспечить поддержание сердечно-сосудистой деятельности (лечение - симптоматическое). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** При назначении тамсулозина вместе с атенололом, эналаприлом, нифедипином или теофиллином взаимодействий обнаружено не было. При одновременном применении с циметидином отмечено некоторое повышение концентрации тамсулозина в плазме крови; с фуросемидом - снижение концентрации, однако это не требует изменения дозы

Омник® Окас. Одновременное назначение других антагонистов  $\alpha_1$ -адренорецепторов может привести к гипотензивному эффекту.

**Особые указания:** Прежде чем начать терапию препаратом Омник® Окас, пациент должен быть обследован с тем, чтобы исключить наличие других заболеваний, которые могут вызывать такие же симптомы, как и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Перед началом лечения и регулярно во время терапии должно выполняться ПРИ и, если требуется, определение специфического простатического антигена (ПСА). При почечной недостаточности не требуется изменения дозы.

Омник® Окас 0.4 является зарегистрированным товарным знаком. Регистрационное удостоверение №: ЛС-000849 от 28.10.2005

**Астеллас Фарма Юроп Б.В.**  
Московское Представительство,  
109147, Москва, Марксистская ул. 16  
Тел. (495) 737-07-55 Факс. (495) 737-07-57



**МУЖЧИНЕ – РАДОСТЬ ЖИЗНИ  
БОЛЕЗНИ – КОНТРОЛЬ**



**Касодекс** 150 мг  
бикалутамид

**150 мг**

- **ПОДДЕРЖАНИЕ ПОЛОВОГО ВЛЕЧЕНИЯ**  
*на фоне терапии\**
- **ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**  
*в режиме монотерапии\**
- **ВОЗМОЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА КАСТРАЦИИ**  
*при местно-распространенном раке предстательной железы\**
- **ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ**  
*с малым числом побочных эффектов\**

\*PETER IVERSEN ET AL.: BICALUTAMIDE MONOTHERAPY COMPARED WITH CASTRATION IN PATIENTS WITH NONMETASTATIC LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER: 6.3 YEARS OF FOLLOWUP. THE JOURNAL OF UROLOGY(r) Vol. 164, 1579-1582, November 2000

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания) в г. Москве  
119334 Москва, улица Вавилова, дом 24, корпус 1  
тел. +7 (495) 799 5699, факс +7 (495) 799 5698  
[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

«Касодекс» – зарегистрированная торговая марка, собственность компании «АстраЗенека»

АстраЗенека  
**ОНКОЛОГИЯ**  
прогресс науки – в клиническую практику

CAS3098



## Достоинства ПОЗИЦИИ

- Соединяется с тубулином митотических микротрубочек в положительной позиции
- Уничтожает опухолевые клетки, нарушая процесс их деления в фазах G2 и M
- Эффективен при
  - раке молочной железы
  - опухолях головы и шеи
  - раке желудка и пищевода
  - раке легкого
  - гормонорефрактерном раке простаты

veropharm   
**Таутакс**

доцетаксел 20 мг  
доцетаксел 80 мг

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

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

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

Основан в 2005 г.

# ОНКОУРОЛОГИЯ

**4 ' 2008**

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

*проф. Б.П. Матвеев*

## Заместители

главного редактора:

*член-корр. РАМН, проф. Ю.Г. Аляев*

*проф. О.Б. Карякин*

*член-корр. РАМН, проф. О.Б. Лоран*

*проф. И.Г. Русаков*

## Ответственный секретарь

*докт. мед. наук Б.Я. Алексеев*

## Редакторы от стран СНГ:

*Д.Т. Гоцадзе (Грузия)*

*А.С. Переверзев (Украина)*

*О.Г. Суконко (Беларусь)*

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

*Б.В. Бухаркин (Москва)*

*Е.И. Велиев (Москва)*

*А.З. Винаров (Москва)*

*Р.Х. Галеев (Казань)*

*С.П. Даренков (Москва)*

*А.В. Зырянов (Екатеринбург)*

*В.П. Изгейм (Тюмень)*

*А.Д. Каприн (Москва)*

*П.А. Карлов (С.-Петербург)*

*М.И. Коган (Ростов)*

*В.О. Магер (Екатеринбург)*

*В.Б. Матвеев (Москва)*

*В.М. Моисеенко (С.-Петербург)*

*С.Б. Петров (С.-Петербург)*

*А.Н. Понукалин (Саратов)*

*С.А. Тюляндин (Москва)*

*К.М. Фигурин (Москва)*

*Ю.Н. Хризман (Уфа)*

*Л.В. Шаплыгин (Москва)*

Адрес редакции:  
125009, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15  
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж, «АБВ-пресс»  
Тел./факс: 8(499) 929-96-19  
Статьи направлять по адресу:  
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,  
проф. Б.П. Матвееву  
e-mail: [oncurolog@netoncology.ru](mailto:oncurolog@netoncology.ru)  
[www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru)

Зав. редакцией **Е.В. Колесникова**  
Редактор-координатор **Б.Ш. Камолов**  
Редактор **Н.В. Черножукова**  
Корректор **Т.С. Овчинникова**  
Дизайн и верстка **А.В. Амаспр**  
Служба подписки и распространения  
**С.А. Горбунова**

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
за соблюдением законодательства в сфере  
массовых коммуникаций и охране культурного  
наследия 30 декабря 2004 г. ПИ № ФС 77-19283  
ISSN 1726-9776. Онкоурология. 2008. №4. 1—92.  
© ООО «АБВ-пресс», 2008  
При перепечатке материалов ссылка  
на журнал «Онкоурология» обязательна  
Подписной индекс  
в каталогах: «Почта России» — 12312  
«Пресса России» — 42169

Отпечатано в типографии ЗАО «Д-графикс»  
Тираж 2000 экз.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

### Рак почки

<i>Ю.В. Суворова, П.Г. Таразов, М.И. Школьник, Д.Г. Прохоров</i> Чрескатетерная артериальная эмболизация при опухоли единственной почки .....	7
<i>Б.П. Матвеев, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова</i> Роль сорафениба (Нексавар) в лечении неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного почечно-клеточного рака .....	11
<i>О.Б. Карякин, А.М. Попов</i> Эффективность применения вакцины Онкофаг у больных раком почки .....	17
<i>С.И. Емельянов, В.А. Вередченко</i> Возможности применения трехмерной визуализации для дифференциальной диагностики опухолевидных образований надпочечников .....	22

### Рак предстательной железы

<i>С.В. Китаев, К.А. Павленко, Т.В. Волков, А.В. Кочин, А.С. Жданов</i> Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии с использованием катушки для тела в определении стадии рака предстательной железы .....	25
<i>М.А. Курджишев, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь, М.В. Ковылина</i> Повторная трансректальная биопсия предстательной железы у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени: сроки и особенности проведения .....	30
<i>К.А. Ильин, В.О. Магер, С.Е. Завацкий, А.В. Зырянов, И.В. Баженов, О.В. Журавлев, Д.А. Деминов, Я.В. Бершадский, А.А. Баженов, М.А. Франк, Р.Ш. Шамуратов, Е.А. Сафронова, В.Б. Яковлев, В.В. Третьяков, А.С. Сушенцев</i> Анализ результатов биопсий предстательной железы в лечебных учреждениях Екатеринбургa за 2000—2006 гг. ....	33
<i>В.Б. Матвеев, С.И. Ткачев, М.И. Волкова, А.А. Митин, В.М. Шелепова</i> Лечение клинически локализованного рака предстательной железы .....	38
<i>А.Д. Каприн, Р.А. Гафанов, М. Халил Фарзат</i> Неоадьювантная гормонотерапия бикалутамидом 150 мг перед проведением радикальных методов лечения у больших локализованных и местно-распространенным раком предстательной железы. ....	44
<i>И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, Г.В. Верещагин, А.А. Грицкевич</i> Таксотер® — новый стандарт лечения гормонорефрактерного рака предстательной железы .....	49
<i>Б.П. Матвеев</i> Роль трипторелина (Диферелин) в лечении рака предстательной железы .....	53

### Рак мочевого пузыря

<i>В.Н. Павлов, А.А. Казихируров, В.Н. Крупин, О.С. Стрельцова, В.З. Галимзянов, А.Р. Загитов, Р.Р. Ишемгулов, А.Т. Мустафин, Е.В. Загайнова, Е.Б. Киселева</i> Изменения ультраструктуры и микроциркуляции стенки мочевого пузыря у пациентов с неинвазивными формами рака .....	57
<i>А.В. Севаньяев, Е.Ф. Лушников, О.Б. Карякин, Г.Ф. Михайлова, Н.А. Горбань, С.В. Башкатов, Е.В. Голуб, Т.Г. Шкаврова, В.В. Цепенко</i> Клиническое применение FISH-метода в ранней диагностике поверхностного рака мочевого пузыря .....	61
<i>С.Б. Петров, В.Д. Король, С.А. Рева, М.В. Кириченко</i> Значение и объем тазовой лимфаденэктомии в лечении больных раком мочевого пузыря .....	65
<i>М.И. Коган, О.Н. Васильев, А.В. Мариков</i> Летальность при 100 последних случаях радикальной цистэктомии .....	71
<i>В.Б. Матвеев, М.И. Волкова</i> Гемцитабин (Цитогем®) в лечении распространенного переходно-клеточного рака мочевого пузыря .....	74

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Д.Ю. Волков, Е.Б. Дроздов, А.А. Артифексова, А.В. Крупин, Д.В. Кураев, С.В. Попова, В.С. Щепетильников</i> Фиброма стенки мочевого пузыря .....	80
---	----

### ОБЗОРЫ

<i>М.Ф. Трапезникова, П.А. Глыбин, А.П. Морозов, М.Б. Кылычбеков, Н.Е. Кушлинский</i> Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке .....	82
---	----

### СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

<i>П.В. Свиридов, О.Б. Карякин</i> Отчет о конференции Российского общества онкоурологов, ГУ Медицинского радиологического научного центра РАМН, Российской ассоциации терапевтических и радиационных онкологов и Ассоциации лучевых диагностов «Диагностическая и терапевтическая радиология в онкоурологии», 5—6 июня 2008 г., Обнинск .....	88
<i>С.Б. Петров, В.Д. Король, С.А. Ракул</i> Отчет о Школе Российского общества онкоурологов в Северо-Западном федеральном округе .....	90

<b>МЕРОПРИЯТИЯ РООУ</b> .....	92
-------------------------------	----

# C O N T E N T S

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GENITOURINARY TUMORS

### Renal cancer

*Yu.V. Suvorova, P.G. Tarazov, M.I. Shkolnik, D.G. Prokhorov*

Selective arterial embolization in patients with tumor of only kidney . . . . . 7

*B.P. Matveyev, V.B. Matveyev, M.I. Volkova*

The role of sorafenib (Nexavar) in the treatment  
of inoperable locally advanced and disseminated renal cell cancer . . . . . 11

*O.B. Karyakin, A.M. Popov*

Efficacy of vaccine Oncophage application in patients with renal cancer . . . . . 17

*S.I. Yemelyanov, V.A. Veredchenko*

Three-dimensional visualization of suprarenal tumors for differential diagnosis . . . . . 22

### Prostate cancer

*S.V. Kitayev, K.A. Pavlenko, T.V. Volkov, A.V. Kochin, A.S. Zhdanov*

Diagnostic possibilities of Magnetic Resonance Imaging body coil  
in the determining of prostate cancer stage . . . . . 25

*M.A. Kurdzhiyev, A.V. Govorov, D.Y. Pushkar, M.V. Kovylyna*

Repeat transrectal prostate biopsy in patients  
with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: optimal time and technique . . . . . 30

*K.A. Ilyin, V.O. Mager, S.E. Zavatsky, A.V. Zyryanov, I.V. Badgenov,  
O.V. Juravlyov, D.A. Dyeminov, Ya.V. Bershadsky, A.A. Badgenov, M.A. Frank,  
R.Sh. Shamuratov, Ye.A. Saffronova, V.B. Yakovlev, V.V. Tretyakov, A.S. Sushentsev*

Analysis of prostate gland biopsy findings in clinics of Yekaterinburg from 2000 to 2006 . . . . . 33

*V.B. Matveyev, S.I. Tkachev, M.I. Volkova, A.A. Mitin, V.M. Shelepova*

Treatment of clinically localized prostate cancer . . . . . 38

*A.D. Kaprin, R.A. Gafanov, M. Halil Farzat*

Neoadjuvant hormonal therapy with bicalutamide 150 mg  
before radical treatment in patients with localized and locally advanced prostate cancer . . . . . 44

*I.G. Rusakov, B.Ya. Alekseyev, G.V. Vereshagina, A.A. Gritskevich*

Taxoter as a new standard for treatment of hormone-refractory prostate cancer . . . . . 49

*B.P. Matveyev*

The role of triptorelin (Diphereline) in the treatment of prostate cancer . . . . . 53

### Bladder cancer

*V.N. Pavlov, A.A. Kazihinurov, V.N. Krupin, O.S. Streltsova, V.Z. Galimzyanov,  
A.R. Zagitov, R.R. Ishemgulov, A.T. Mustafin, Ye.V. Zagaynova, Ye.B. Kiseleva*

Changes of the ultrastructure and microcirculation of bladder wall  
in patients with non-invasive types of cancer . . . . . 57

*A.V. Sevankaev, E.F. Lushnikov, O.B. Karyakin, G.F. Mikhailova, N.A. Gorban,  
S.V. Bashkatov, E.V. Goloub, T.G. Shkavrova, V.V. Tsepenco*

Clinical application of FISH method in the early diagnostics of superficial bladder cancer . . . . . 61

*S.B. Petrov, V.D. Korol, S.A. Reva, M.V. Kirichenko*

Importance and extent of lymph node dissection in the treatment of patients with bladder cancer . . . . . 65

*M.I. Kogan, O.N. Vasilev, A.V. Marikov*

Mortality rate of last 100 cases of Radical Cystectomy . . . . . 71

*V.B. Matveyev, M.I. Volkova*

Gemcitabine (Citochem) in the treatment of advanced transitional cell bladder cancer . . . . . 74

### CLINICAL CASE

*D.Yu. Volkov, Ye.B. Drozdov, A.A. Artifexova,  
A.V. Krupin, D.V. Kurayev, S.V. Popova, V.S. Shepetilnikov*

Fibroma of bladder wall . . . . . 80

### REVIEW

*M.F. Trapeznikova, P.A. Glybin, A.P. Morozov, M.B. Kylychbekov, N.Ye. Kushlinskiy*

Angiogenic factors in renal cell carcinoma . . . . . 82

### CONGRESSES, CONFERENCES

*P.V. Sviridov, O.B. Karyakin*

Report from the conference of Russian Association of oncurologists, Russian Association of therapeutic  
and radiology oncologists and Association of radiology diagnosticians  
«Diagnostic and Therapeutic Radiology in Oncurology», June 5–6, 2008, Obninsk . . . . . 88

*S.B. Petrov, V.D. Korol, S.A. Rakul*

Report from the School of Russian Association of oncurologists in North-West federal district . . . . . 90

ACTIVITIES OF RUSSIAN ASSOCIATION OF ONCOUROLOGISTS . . . . . 92

## Чрескатетерная артериальная эмболизация при опухоли единственной почки

Ю.В. Суворова, П.Г. Таразов, М.И. Школьник, Д.Г. Прохоров

ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий

Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Санкт-Петербург

### SELECTIVE ARTERIAL EMBOLIZATION IN PATIENTS WITH TUMOR OF ONLY KIDNEY

*Yu.V. Suvorova, P.G. Tarazov, M.I. Shkolnik, D.G. Prokhorov*

*Federal State Enterprise Russian Scientific Center of Radiology*

*and Surgical Technologies of Federal Agency of High-technology Medical Service, St. Petersburg*

**Purpose:** to evaluate the efficacy and safety of selective arterial embolization in patients with tumors of the only kidney.

**Materials and methods:** in our clinic we performed embolization in 9 patients with median age of 56 years (range from 49 to 65 years) from 1999 to 2007. The tumor of the only kidney was diagnosed 1–27 years after (median time interval 11 years) contralateral nephrectomy performed for renal cell carcinoma (n=6), hydronephrosis (n=2) and cystic disease (n=1).

Maximal dimensions of tumor in the remnant kidney ranged from 2 to 9 cm (median  $5,0 \pm 1,7$  cm). Selective embolization of arteries feeding the tumor was carried out by polyvinyl-alcohol particles with diameter 0,1 mm, finely sliced haemostatic sponge, ethanol of 96° mixed with lipidol in 2 to 1 proportion, fragments of metallic spirals.

**Results:** no complications after selective arterial embolization were observed. After the procedure body temperature elevation up to 38° C and moderate pain syndrome in the projection of embolized kidney were seen for a short period of time. Insignificant elevation of serum urea and creatinine were registered in 2 of 9 patients.

In 1 month after embolization reduction of tumor volume was registered in 5 patients and stabilization — in 4 patients. During follow up angiography repeated embolization was carried out to 4 of 5 patients. At present 8 of 9 patients are alive with follow up times ranging from 1 to 7 years. One patient died after 7 month after procedure due to progression of disease.

**Conclusion:** selective arterial embolization is effective and safe modality of treatment of patients with tumor of the only kidney.

#### ВВЕДЕНИЕ

Существует несколько подходов к лечению пациентов с опухолью единственной почки. Основным методом лечения является оперативное вмешательство — резекция почки либо применение методов локального воздействия на опухоль — радиочастотной термодеструкции, криодеструкции [1–3]. В случае нерезектабельной опухоли возможно применение системной химиогормонотерапии, а в ряде случаев — нефрэктомии с последующим гемодиализом и/или трансплантацией почки.

Альтернативным методом лечения при неоперабельной опухоли единственной почки или отказе пациента от оперативного лечения может служить селективная эмболизация новообразования, однако в литературе встречаются лишь единичные сообщения, посвященные этому вопросу [4].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности селективной артериальной эмболизации при опухолях единственной почки.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике ФГУ РНЦРХТ с 1999 по 2007 г. рентгеноэндоваскулярные вмешательства выполнены у 9 пациентов с опухолью единственной почки без признаков отдаленных метастазов. Трое

больных были признаны операбельными, однако воздержались от резекции почки, у 6 риск оперативного лечения был крайне высоким в силу сопутствующей патологии. Пациенты (6 мужчин и 3 женщины) были в возрасте от 49 до 65 лет (средний возраст 56 лет). Диагноз был установлен на основании комплексного клинического и рентгенологического обследования в сроки от 1 года до 27 лет (в среднем 9,7 года) после контралатеральной нефрэктомии, показаниями к которой явились почечно-клеточный рак (6 больных), гидронефроз (2) и поликистоз почки (1).

На момент выполнения процедуры боли на стороне поражения имели место у 3 пациентов, а в одном случае наблюдалась гематурия (см. таблицу). У оставшихся 5 больных заболевание протекало бессимптомно, однако сопровождалось быстрым увеличением размеров новообразования. При морфологическом исследовании опухоли у 8 больных установлен диагноз почечно-клеточного рака. У 1 пациентки имелись две опухоли в единственной почке: размерами в верхнем полюсе 2 × 2 см, в нижнем — 4 × 4 см, гистологически — ангиомиолипомы. У нее же наблюдалась хроническая почечная недостаточность, тогда как в остальных случаях показатели креатинина и мочевины были в пределах

нормы. Размеры опухолей варьировали от 2 до 9 см (в среднем  $6,0 \pm 1,9$  см).

Эндоваскулярное вмешательство выполняли под местной анестезией 0,5—1,0% раствором новокаина или лидокаина. После пункции бедренной артерии по Сельдингеру катетер pigtail размером 5F (1,7 мм) устанавливали в аорте на уровне почечных артерий и осуществляли ангиографию с введением водорастворимого контрастного препарата (60% ультравист или омнипак) (рис. 1, а). Затем производили замену катетера на другой типа hook 5F и выполняли катетеризацию основного ствола почечной артерии на стороне поражения. Обязательно выполняли серию снимков из всех ветвей почечной артерии, принимающих участие в кровоснабжении опухоли (рис. 1, в, г). На ангиограммах оценивали размеры патологического образования, а также источники и характер кровоснабжения опухоли (рис. 1, б).

После диагностического этапа приступали к процедуре селективной эмболизации. Для катетеризации мелких артерий использовали коаксиальный микрокатетер 3F (1 мм). Оклюзию осуществляли таким образом, чтобы эмболизирующий материал не попал в артерии, кровоснабжающие здоровую ткань почки. В качестве эмболизатов использовали частицы поливинилалкоголя диаметром 0,1 мм, мелко нарезанную гемостатическую губку (кубики  $1 \times 1$  мм), а также 96° этанол, смешанный с липидолом в соотношении 2:1. При необходимости дополнительно вводили фрагменты металлической спирали. Процедуру считали адекватно выполненной, если на контрольных ангиограммах определялось отсутствие кровотока в патологическом образовании при сохранении кровоснабжения здоровой ткани почки.

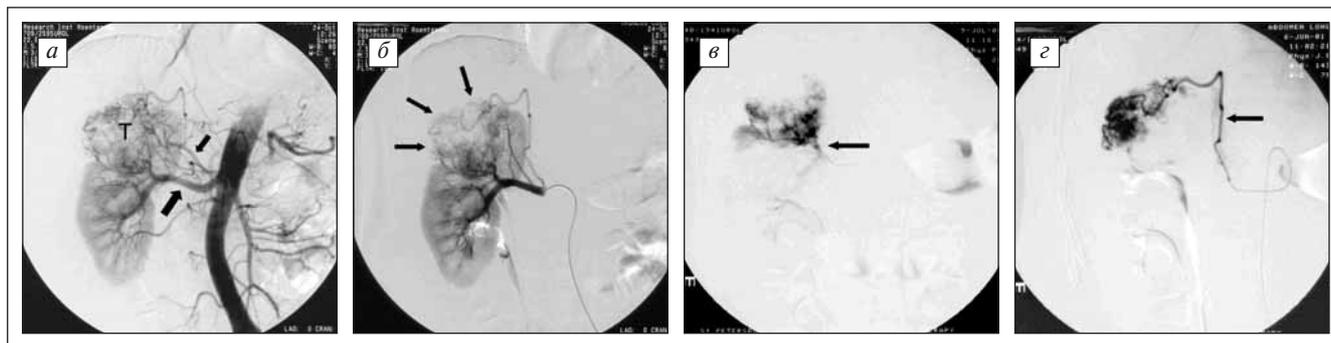
После процедуры оценивали выраженность постэмболизационного синдрома. Для определения

функционального состояния оставшейся части почечной паренхимы в течение 1—2 нед определяли биохимические показатели сыворотки крови. Сроки госпитализации составили 7—10 сут. Через 1 мес пациенты проходили контрольное обследование, при котором по данным ультразвукового исследования и/или компьютерной томографии оценивалась динамика размеров образования, а по биохимическим показателям крови — функциональное состояние почки. В дальнейшем пациентов обследовали каждые 3 мес. Показанием для повторного ангиографического вмешательства у 5 пациентов послужило восстановление кровотока в опухоли по данным ангиофлюоросцинтиграфии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

При ангиографии опухоль была гиперваскулярной во всех случаях. В кровоснабжении патологического очага у 7 из 9 больных принимали участие ветви основного ствола почечной артерии, в оставшемся наблюдении одна из двух опухолей кровоснабжалась ветвями основной почечной артерии, а другая — добавочной (к верхнему полюсу). Селективная окклюзия сосудов опухоли была технически успешной у всех больных (рис. 2, а, б).

Осложнений после эмболизации отмечено не было. Постэмболизационный период сопровождался подъемом температуры тела до 38°С в течение 2 сут у 4 и умеренными болями в области почки в течение 4 сут у 5 больных. У одного пациента наблюдалось снижение диуреза в ближайшие сутки после процедуры эмболизации. Все симптомы прошли самостоятельно и не потребовали медикаментозной коррекции. Макрогематурия, имевшая место у одного больного, прекратилась на вторые сутки после эмболизации. У 2 больных отмечалось незначительное повышение мочевины и креатинина. Средние показатели мочевины до процедуры составили



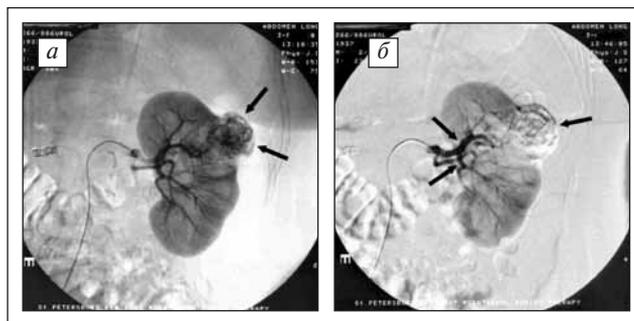
**Рис 1.** Ангиография больного с опухолью единственной правой почки. а — аортограмма. Левая почка не определяется (удалена). В проекции верхней трети правой почки — гиперваскулярное образование размером  $6 \times 6$  см, содержащее патологические сосуды (Т). Кровоснабжение опухоли осуществляется из ветвей основного ствола правой почечной (большая стрелка) и правой нижней надпочечниковой артерий (маленькая стрелка); б — ангиография правой почечной артерии. На ангиограммах определяется патологическая васкуляризация в проекции верхней трети почки. Размеры образования  $6 \times 6$  см (стрелки); в — ангиография правой нижней надпочечниковой артерии, принимающей участие в кровоснабжении верхних участков опухоли (стрелка); г — ангиография ветви правой почечной артерии, кровоснабжающей нижние и медиальные участки опухоли (стрелка)

8,15±2,4 ммоль/л, а через 1 и 2 нед после эндоваскулярного вмешательства — 9,8±3,1 и 8,9±2,9 ммоль/л соответственно. Показатели креатинина в аналогичные сроки составили 84,4±20, 108,6±32,7 и 95,8±21,2 мкмоль/л.

Через 1 мес после эмболизации все пациенты отметили улучшение самочувствия, исчезновение болей. Уменьшение объема опухоли на 25% отмечено у 7 пациентов, а в оставшихся 2 случаях наблюдалась стабилизация процесса (см. таблицу).

Повторные эндоваскулярные вмешательства выполнены у 5 из 9 пациентов в сроки от 2 мес до 2 лет (в среднем 13 мес). По данным контрольной ангиографии, после первой эмболизации полная деваскуляризация опухоли была достигнута лишь у меньшего из двух образований у пациентки с двумя ангиомиолипомами, полный ответ второй опухоли был достигнут после третьей эндоваскулярной процедуры. В остальных наблюдениях патологическая васкуляризация опухоли уменьшилась ( $n=2$ ) или восстановилась до прежнего уровня ( $n=2$ ). Источниками кровоснабжения образований во всех случаях служили частично реканализированные ветви основного ствола почечной артерии, а также расширившиеся капсулярные артерии. Доэмболизация успешно осуществлена у 4 больных, а в оставшемся случае питающие опухоль артерии были недоступны для катетеризации.

В результате трех эмболизаций уменьшение объема патологического образования в одном наблюдении позволило выполнить органосохраняющее хирургическое удаление опухоли. В настоящее время 8 из 9 больных живы и находятся в состоянии ремиссии в сроки от 1 года до 7,3 года. Один пациент умер через 7 мес после эмболизации от диссемина-



**Рис 2.** Артериография до и после селективной эмболизации опухоли левой почки. а — ангиограмма до эмболизации: в проекции средней трети с выходом за латеральный контур почки определяется гиперваскулярное образование размером 3 × 3 см (стрелки); б — ангиограмма после эмболизации: васкуляризация в проекции опухоли отсутствует, артерии здоровой ткани сохранены (стрелки)

ции опухолевого процесса, возникшего через 3 мес после эндоваскулярной процедуры.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Лечение опухоли единственной почки представляет серьезную проблему, особенно в тех случаях, когда заболевание осложняется болевым синдромом, гематурией, быстрым ростом новообразования. Наиболее эффективным методом лечения является органосохраняющая операция: показатели 5- и 10-летней выживаемости достигают 74,7 и 45,8% соответственно [5].

В случае нерезектабельной опухоли, выраженной сопутствующей патологии или отказе пациента от оперативного лечения, дополнением, а иногда и альтернативой системной химиогормонотерапии может служить селективная эмболизация новообразования, однако в большинстве сообщений описаны лишь единичные наблюдения [6, 7]. По данным ли-

*Характеристика больных и результаты лечения*

№ п/п, пол, возраст, годы	Морфология опухоли	Показания к эмболизации	Размеры опухоли, см	Число эмболизаций	Размеры опухоли после эмболизации, см
1. М., 61	ПКР	Рост опухоли	5 × 6	1	4 × 4,5
2. Ж., 65	ПКР	Рост опухоли	3 × 3	2	3 × 3
3. М., 49	ПКР	Боли	8 × 9	2	6,5 × 7
4. М., 61	ПКР	Боли	4 × 5	1	4 × 4
5. М., 50	ПКР	Гематурия	6 × 6	3	5 × 5
6. Ж., 53	Ангиомиолипомы	Боли	2 × 2 (верхний полюс) 4 × 4 (нижний полюс)	1 3	Не определены Не определены
7. Ж., 62	ПКР	Рост опухоли	5 × 6	2	4 × 5
8. М., 51	ПКР	Рост опухоли	4 × 5	1	3,5 × 4,5
9. М., 52	ПКР	Рост опухоли	7 × 8	1	4 × 6,5

**Примечание.** ПКР — почечно-клеточный рак.

тературы, эмболизация опухоли почки достаточно эффективна и безопасна в комбинации с методами локального воздействия [8].

Как показывают результаты диагностической ангиографии, основным источником кровоснабжения опухоли являются ветви основного ствола почечной артерии. Однако в ряде случаев дополнительными источниками питания новообразования могут служить надпочечниковые, капсулярные, а также добавочные почечные артерии. Это свидетельствует о необходимости тщательного ангиографического исследования, включающего в себя выполнение катетеризации всех сосудов, которые могут участвовать в кровоснабжении почки и опухоли. При невозможности селективной катетеризации с помощью стандартного катетера использование микрокатетера 3F позволяет в большинстве случаев выполнить эмболизацию мелких ветвей.

В качестве эмболизирующего материала применяют частицы поливинилалкоголя и металлические спирали, а для достижения более дистальной окклюзии успешно используют 96° этанол. Учитывая необходимость визуального контроля за процессом эмболизации, мы считаем наиболее целесообразным использовать смесь этилового спирта с масляным контрастным препаратом, в частности с липидолом [9].

Серьезных осложнений, в том числе выраженной почечной недостаточности, после эндоваскулярного вмешательства не было ни в одном случае. Постэмболизационный период у наших пациентов сопровождался лишь незначительными болями в области почки, а также непродолжительным подъемом температуры. Однако в одном наблюдении отмечено снижение диуреза в ближайшие сутки, что говорит о необходимости тщательного контроля за состоянием функции почки после процедуры.

Являясь безопасным методом лечения, селективная эмболизация опухоли позволяет достичь частичного ответа или стабилизации опухолевого процесса у большинства больных, а также успешно купирует гематурию [10]. В нашем исследовании макрогематурия, имевшая место у 1 больного, прекратилась на вторые сутки после эмболизации.

Несмотря на окклюзию всех опухолевых сосудов на момент выполнения процедуры, полной деваскуляризации патологического очага удается достигнуть крайне редко. При контрольной ангиографии, выполнявшейся у наших пациентов, во всех случаях отмечено частичное восстановление кровотока в опухоли. Об этом же свидетельствуют и данные повторных ангиографических исследований [11, 12]. Источниками реваскуляризации служили rekanализированные ветви основного ствола почечной артерии, а также компенсаторно расширившиеся капсулярные артерии, что свидетельствует о необходимости повторных эндоваскулярных процедур с возможной доэмболизацией. Это подтверждается данными клинических наблюдений: после трех эмболизаций у 1 больного уменьшение объема патологического образования позволило выполнить органосохраняющее удаление опухоли. Трехкратная эмболизация у пациентки с ангиомиолипомом вызвала полный ответ и стойкую ремиссию заболевания.

Таким образом, собственные наблюдения и данные литературы свидетельствуют о том, что селективную эмболизацию можно рассматривать как эффективный и безопасный метод лечения неоперабельной опухоли единственной почки у ограниченного числа пациентов. Для достижения максимального результата необходимо проводить тщательные контрольные обследования больных, а при восстановлении кровотока в опухоли — повторные эндоваскулярные вмешательства.

### Литература

1. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция? Онкоурология 2005;(1):10—4.
2. Duque J.L., Loughlin K.R., O'Leary M.P. et al. Partial nephrectomy: Alternative treatment for selected patients with renal cell carcinoma. *Urology* 1998;52(4):584—90.
3. Black P., Filipas D., Fichtner J. et al. Nephron sparing surgery for central renal tumors: Experience with 33 cases. *J Urol* 2000;163(3):737—43.
4. Kozak B.E., Keller F.S., Rosch J., Barry J. Selective therapeutic embolization of renal cell carcinoma in solitary kidneys. *J Urol* 1987;137(1):1223—5.
5. Ghavamian R., Cheville J.C., Lohse C.M. et al. Renal cell carcinoma in the solitary kidney: An analysis of complication and outcome of nephron sparing surgery. *J Urol* 2002;168(2):454—9.
6. Deutz F.J., Rubben H., Vorverk D., Lutzeyer W. Superselective embolization of inoperable renal carcinoma in patients with solitary kidney. *Eur Urol* 1988;15(1—2):134—8.
7. Cos L.R., Gutierrez O. Repeat selective embolization of solitary with renal cell carcinoma: Case report. *J Urol* 1989;141(1):115—6.
8. Sokiranski R., Gorich J., van Ahlen H. et al. Superselective embolization of tumor nodes in solitary kidney in inoperable patients. *РБФо* 1996;164(5):427—31.
9. Park J.Y., Kim S.H., Han J.K. et al. Transcatheter arterial embolization of unresectable renal cell carcinoma with a mixture of ethanol and iodized oil. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994;17(6):323—7.
10. Gebauer B., Werk M., Lopez-HKnninen E. et al. Radiofrequency ablation in combination with embolization in metachronous recurrent renal cancer in solitary kidney after contralateral tumor nephrectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30(4):644—9.
11. Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Суворова Ю.В. и др. Ангиографическая оценка коллатерального кровообращения инопереабельной опухоли почки после эмболизации. *Урол нефрол* 1996;(3):15—7.
12. Soo C.S., Chuang V.P., Wallace S. et al. Segmental renal artery embolization in solitary renal carcinoma. *Urology* 1981;18(4):420—3.

## Роль сорафениба (Нексавар) в лечении неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного почечно-клеточного рака

Б.П. Матвеев, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### *THE ROLE OF SORAFENIB (NEXAVAR) IN THE TREATMENT OF INOPERABLE LOCALLY ADVANCED AND DISSEMINATED RENAL CELL CANCER*

*B.P. Matveyev, V.B. Matveyev, M.I. Volkova*

*State Enterprise N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Efficacy and safety issues of sorafenib (Nexavar) use in the treatment of patients with inoperable locally advanced and disseminated renal cell cancer are addressed. Several clinical studies of efficacy of treatment with sorafenib both in mono-regimen and combined with other drugs are discussed.*

Рак почки (РП) занимает 10-е место по степени заболеваемости среди злокачественных новообразований, а по уровню прироста уступает только раку предстательной железы. В структуре смертности населения России от онкологических заболеваний данное заболевание составляет среди мужчин 2,7%, среди женщин — 2,1% [1].

По нашим данным, на момент первичного диагноза неоперабельный местно-распространенный РП диагностируется в 6,0%, диссеминированный опухолевый процесс — в 32,5% случаев. Медиана общей выживаемости подобных пациентов составляет всего 9,3 и 18,4 мес соответственно. У 68,1% больных локализованным и местно-распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) в различные сроки после радикальной нефрэктомии развивается прогрессирование опухолевого процесса. Прогноз этой группы больных несколько лучше, однако 5-летний срок после удаления первичной опухоли переживают только 48,9% пациентов.

В настоящее время наиболее эффективный метод лечения РП — хирургический. Однако его значение при распространенных формах заболевания ограничено паллиативной нефрэктомией и удалением солитарных метастазов различных локализаций. Единственной возможностью улучшить прогноз больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РП является системное лечение.

РП характеризуется отсутствием чувствительности к системной химиотерапии. Биологическим основанием этому служит гиперпродукция продукта гена множественной лекарственной устойчивости MDR-1 — мембранного гликопротеина P-170. Средняя частота достижения объективного ответа на лечение цитостатическими препаратами

при РП составляет 4% [2]. Несмотря на обнаружение эстрогенных рецепторов в почечно-клеточных опухолях, использование гормональных препаратов при диссеминированном раке не привело к улучшению результатов лечения [3]. До недавнего времени иммунотерапия играла ведущую роль в лечении распространенных форм РП. Стандартом лечения считалась терапия с использованием интерферона-2-альфа (ИФН- $\alpha$ ) и интерлейкина-2 (ИЛ-2), позволяющая добиться объективного ответа приблизительно в 15% случаев [4]. Попытки улучшить отдаленные результаты иммунотерапии распространенного РП за счет применения комбинаций ИФН и ИЛ-2, а также сочетанного использования цитокинов и цитостатических препаратов не увенчались успехом [5].

В 2002 г. R.J. Motzer и соавт. [6], проанализировав результаты лечения 463 больных ИФН- $\alpha$ , выявили факторы неблагоприятного прогноза, к которым были отнесены соматический статус, высокий уровень лактатдегидрогеназы, гиперкальциемия, анемия и время от первичного диагноза до начала системного лечения менее 1 года. На основании полученных результатов была разработана прогностическая модель MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), выделяющая группы плохого (более 3 факторов риска, медиана выживаемости — 6 мес), умеренного (1–2 фактора риска, медиана выживаемости — 14 мес) и благоприятного прогноза (0 факторов риска, медиана выживаемости — 30 мес) [6]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что стандартная терапия цитокинами высокоэффективна в группе хорошего прогноза, малоэффективна среди пациентов с умеренным и неэффективна — у больных с плохим прогнозом.

Неудовлетворительные результаты существующих методов системного лечения неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного ПКР послужили причиной поиска принципиально новых подходов. Одним из них является терапия молекулярными целевыми агентами, направленными на блокаду сигнальных путей канцерогенеза. Сорафениб (Нексавар, Bayer Schering Pharma) — таргетный препарат, обладающий свойствами мультикиназного ингибитора, продемонстрировавший высокую эффективность при лечении распространенного РП.

Активация сигнального пути Ras-Raf-МЕК-ERK играет важную роль в процессах клеточного роста и пролиферации. Мутации генов, кодирующих протеины Ras-Raf-МЕК-ERK, часто встречаются при различных опухолях человека, в том числе при почечной аденокарциноме. Аберрации Ras и Raf приводят к гиперактивации митоген-активирующей протеинкиназы (МЕК), а также внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) и, как следствие, нарушению роста клетки и ее митотической активности [7]. Сорафениб (Нексавар) связывает Raf, блокируя ее киназную активность за счет поддержания ее в виде неактивной конфигурации. Это приводит к снижению активации ERK и блокаде роста и пролиферации опухолевых клеток [8].

У 80% больных ПКР выявляют мутации гена опухолевой супрессии Ван-Гиппеля — Линдау (VHL), приводящие к его инактивации. В результате этого возникает стимуляция эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Сорафениб (Нексавар) блокирует рецепторы VEGFR-2 и VEGFR-3, а также PDGFR- $\beta$ , c-KIT и Flt-3, активация которых в клетках эндотелия играет существенную роль в ключевых моментах ангиогенеза, таких как дифференцировка, пролиферация, миграция эндотелиоцитов, а также тубулярная формация [9].

Способность сорафениба ингибировать рецепторы тирозинкиназ VEGFR и PDGFR, а также сериновых/треониновых киназ Raf-МЕК-ERK продемонстрирована в биохимических исследованиях *in vitro* [9, 10].

Антиангиогенное действие сорафениба (Нексавар) подтверждено на этапе доклинических испытаний при нескольких видах опухоли человека, в том числе РП [11].

Сорафениб в монотерапии изучался в 4 исследованиях I фазы [12—15], направленных на оценку безопасности, фармакокинетики, противоопухолевой активности, выявление биомаркеров сорафениба, а также определение оптимальной дозы агента, позволяющей добиться максимального противоопухолевого эффекта при приемлемом уровне

токсичности у больных солидными опухолями, рефрактерными к стандартному лечению. В данные протоколы были включены 173 пациента старше 16 лет с удовлетворительным соматическим статусом (от 0 до 2 баллов по шкале ECOG), ожидаемой продолжительностью жизни более 12 нед, радиологически измеряемыми проявлениями заболевания, а также имеющих удовлетворительную функцию костного мозга, печени и почек. У 11 больных, вошедших в исследования I фазы, был ПКР. Использовались следующие режимы: 7 дней лечения с перерывом 7 дней [12], 21 день лечения с перерывом 7 дней [13], 28 дней лечения с перерывом 7 дней [14], лечение без перерыва [15]. Сорафениб назначался перорально в возрастающих дозах от 50 мг 1 раз в сутки до 800 мг дважды в сутки по стандартизованной схеме повышения доз. Стартовая доза 50 мг/сут была предложена на основании результатов преклинических испытаний на собаках. Повышение дозы сорафениба производилось до достижения максимальной переносимой дозы.

В исследованиях I фазы сорафениб продемонстрировал приемлемый уровень токсичности. У большинства пациентов, включенных в протоколы, сорафениб вызвал развитие побочных эффектов, наиболее распространенными из которых были слабость (40%), анорексия (35%), диарея (35%), сыпь/десквамация эпителия (27%) и ладонно-подошвенный синдром (25%). Однако большинство проявлений токсичности имело слабую или умеренную степень тяжести и легко купировалось при снижении дозы препарата или отмене лечения. В 4 исследованиях доза 400 мг/сут признана максимально переносимой и рекомендована для дальнейшего изучения в исследованиях II—III фаз [12—15].

По данным 4 исследований I фазы, аккумуляция препарата в плазме происходит через 7 дней. Согласно другим работам, при использовании различных доз дальнейшего увеличения концентрации сорафениба в сыворотке крови через 7 сут не отмечается [16]. Несмотря на высокую фармакокинетическую вариабельность, обусловленную использованием разных доз и режимов применения сорафениба в исследованиях I фазы, доказательств увеличения токсичности по мере повышения концентрации препарата в плазме ( $C_{max}$  и AUC) не получено. Также не выявлено зависимости противоопухолевой активности от содержания агента в сыворотке крови. Однако для оценки корреляции концентрации сорафениба в плазме и токсичности/эффекта необходимо проведение дальнейших исследований.

В одном из исследований I фазы выявлено практически полное ингибирование фосфорилирования ERK в периферических лимфоцитах крови у больных, получавших сорафениб в дозе 400 мг/сут

[15]. Исследователи полагают, что противоопухолевая активность препарата может коррелировать со снижением уровня ядерной ERK, которая может служить биомаркером эффективности лечения. Потенциальными маркерами ответа на терапию сорафенибом также являются VEGFR-2, VEGFR-3, Flt-3 и c-KIT [9].

Монотерапия сорафенибом в исследованиях I фазы продемонстрировала противоопухолевую активность при ряде солидных опухолей, включая ПКР. В основном препарат вызывал стабилизацию течения опухолевого процесса (28%), в том числе — длительную (11%), однако у 2 пациентов (среди которых 1 — большой РП) привел к частичной регрессии. Обнадеживающие результаты, полученные в исследованиях I фазы, послужили предпосылкой для проведения протоколов II и III фаз. В преждевременно прекращенное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы вошли 202 больных диссеминированным РП, рефрактерным к терапии цитокинами [17]. Всем пациентам назначали сорафениб в суточной дозе 400 мг 2 раза в день. Через 12 нед производилась оценка эффекта. Больных со стабилизацией опухолевого процесса рандомизировали в группу продолжения терапии сорафенибом или в группу плацебо. Целью исследования являлась оценка выживаемости без признаков прогрессирования. Пациенты, у которых через 12 нед было зарегистрировано уменьшение опухоли на 25% по сумме двух измерений, продолжали терапию сорафенибом. Большинство больных, включенных в исследование, относились к группам низкого или умеренного риска MSKCC. В течение этапа включения в протокол уменьшение опухоли на 25% зарегистрировано у 73 (36,1%) больных. 65 пациентов со стабилизацией опухолевого процесса на 12-й неделе были рандомизированы на терапию сорафенибом ( $n=32$ ) или плацебо ( $n=33$ ). К 24-й неделе 50% больных в группе, получавшей сорафениб, не имели признаков прогрессирования заболевания по сравнению с 18% в группе плацебо ( $p=0,0077$ ). Медиана выживаемости без признаков прогрессирования от момента рандомизации оказалась достоверно больше среди пациентов в группе терапии сорафенибом (24 нед), чем у больных, которым назначали плацебо (6 нед;  $p=0,0087$ ). Медиана общей выживаемости без прогрессирования всех 202 пациентов, страдавших РП, составила 29 нед. В исследовании II фазы наиболее распространенными побочными эффектами также являлись кожная сыпь, десквамация эпителия, ладонно-подошвенный синдром и астения. Токсичность послужила причиной отмены терапии сорафенибом в 9% наблюдений. Ни один больной не умер от осложнений, возникших в результате лечения.

В завершенное в 2005 г. многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы TARGETs вошли 903 больных прогрессирующим распространенным ПКР, получавших предшествующую терапию: цитокины — 742 (82,2%), другое лечение — 161 (17,8%). Цель исследования — оценка эффективности и безопасности сорафениба (Нексавар) по сравнению с плацебо. Первичным критерием ответа на лечение являлась выживаемость без признаков прогрессирования, вторичным — изменение объема опухоли и профиль толерантности. Пациенты были рандомизированы на терапию сорафенибом ( $n=451$ ) или плацебо ( $n=452$ ). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, соматическому статусу, категории риска MSKCC и частоте предшествующего использования цитокинов.

Согласно критериям RECIST, объективный ответ зарегистрирован у 7 (2%) больных, получавших сорафениб. Стабилизация отмечена у 78% пациентов в группе лечения по сравнению с 55% больных в группе, получавшей плацебо. Кроме того, в 74% наблюдений на фоне приема сорафениба зафиксировано некоторое уменьшение объема опухоли.

В плановом анализе медиана выживаемости без признаков прогрессирования в группе сорафениба составила 24 нед, что достоверно больше 12 нед среди пациентов, получавших плацебо ( $p=0,000001$ ). Преимущество выживаемости без признаков прогрессирования в группе больных, рандомизированных на терапию сорафенибом, по сравнению с пациентами, которым назначали плацебо, сохранялось во всех подгруппах, независимо от возраста, соматического статуса, прогностической группы MSKCC, предшествующей терапии по поводу метастазов, ранее проводившегося лечения цитокинами, времени от выявления РП, наличия метастазов в печени и легких. Промежуточный анализ общей выживаемости продемонстрировал преимущество сорафениба по сравнению с плацебо (медиана не достигнута и 14,7 мес соответственно,  $p=0,018$ , разница недостоверна, O'Brien—Fleming  $\alpha=0,0005$ ) [18].

В связи с результатами, полученными в данном анализе, дизайн исследования претерпел радикальные изменения: пациентам, ранее рандомизированным в группу плацебо, был назначен сорафениб. Во втором промежуточном анализе общей выживаемости, проведенном через 6 мес после перевода пациентов, получавших плацебо, в группу терапии сорафенибом, выявлено преимущество общей выживаемости среди больных, рандомизированных на сорафениб, по сравнению с плацебо (19,3 и 15,9 мес соответственно,  $p=0,015$ , разница недостоверна, O'Brien—Fleming  $\alpha=0,0094$ ) [19].

Окончательный анализ общей выживаемости, проведенный через 12 мес после перевода пациентов, получавших плацебо, в группу терапии сорафенибом, показал отсутствие достоверных различий между группами плацебо и таргетной терапии (медиана — 12 и 40,1 нед соответственно,  $p=0,146$ ). Данный результат следует признать закономерным следствием назначения эффективной терапии пациентам, рандомизированным на плацебо. С целью нивелировки влияния перехода больных из одной группы в другую проведен второй окончательный анализ общей выживаемости с исключением данных пациентов из группы плацебо, переведенных на терапию сорафенибом. При этом отмечено достоверное преимущество в группе сорафениба по сравнению с группой плацебо (медиана — 17,8 и 14,3 мес соответственно,  $p=0,0287$ , O'Brien—Fleming  $\alpha=0,037$ ) [20].

В III фазе сорафениб также продемонстрировал удовлетворительный профиль толерантности при хорошей управляемости побочных эффектов. Большинство проявлений токсичности имели I и II степень тяжести и включали гипертензию, слабость, гастроинтестинальные, дерматологические и неврологические симптомы. Гематологические и биохимические отклонения III и IV степени на фоне терапии сорафенибом развились только у 2% пациентов. Частота прерывания терапии в исследовании III фазы составила 10%, что сравнимо с 8% в группе плацебо [18].

Сорафениб в качестве 1-й линии терапии при светлоклеточном ПКР всех групп риска MSKCC изучался в рандомизированном исследовании C. Szczylik и соавт. [21], сравнивавших терапию таргетным агентом в дозе 800 мг/сут ( $n=97$ ) и иммунотерапию ИФН- $\alpha$  ( $n=92$ ) — 1-й период исследования. В случае прогрессирования заболевания в группе сорафениба производили эскалацию дозы до 1200 мг/сут, в группе ИФН- $\alpha$  назначали сорафениб в дозе 800 мг/сут (2-й период исследования). В течение 1-го периода исследования уменьшение размеров целевых очагов зарегистрировано у 68% пациентов, получавших сорафениб, и 39% больных, рандомизированных на терапию ИФН- $\alpha$  ( $p<0,05$ ). Медиана беспрогрессивной выживаемости в группах не различалась и составила 5,7 и 5,6 мес соответственно ( $p=0,504$ ). При оценке качества жизни отмечено достоверное преимущество сорафениба в отношении времени до ухудшения состояния здоровья по сравнению с ИФН- $\alpha$ . В течение 2-го периода исследования после перевода 44 пациентов группы ИФН- $\alpha$  на терапию сорафенибом уменьшение опухоли зарегистрировано в 75% (33) случаев. Согласно критериям RECIST, полный ответ достигнут у 2%, частичный — у 20%, стабилизация —

у 54%, прогрессирование — у 24% больных. В течение 2-го периода исследования после элевации дозы сорафениба у 34 больных уменьшение опухоли зарегистрировано в 44,1% (15) случаев. Согласно критериям RECIST, у 46% пациентов достигнута стабилизация, у 54% — прогрессирование. Таким образом, сорафениб в качестве 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР не уступает ИФН- $\alpha$  в отношении беспрогрессивной выживаемости, обеспечивая преимущество частоты уменьшения опухоли и качества жизни. Эскалация дозы сорафениба при прогрессировании заболевания хорошо переносится, улучшая клинический исход и замедляя дальнейшее прогрессирование. В данном исследовании сорафениб в качестве 2-й линии терапии позволил добиться результатов, аналогичных таковым в исследовании TARGET [21].

Значительный интерес представляет собой нерандомизированное исследование ARCCS (Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib), направленное на изучение эффективности, беспрогрессивной и общей выживаемости, а также безопасности применения сорафениба у больных ( $n=1871$ ) распространенным ПКР, которым невозможно проводить терапию данным агентом в рамках других исследований. В протокол вошли пациенты с несветлоклеточными опухолями, метастазами в головной мозг, старческого возраста, а также больные, ранее получавшие терапию другими препаратами, в том числе таргетными. В рамках исследования всем пациентам проводилась терапия сорафенибом в дозе 400 мг дважды в сутки. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания; в случае прогрессирования терапия могла быть продолжена, если, по мнению исследователя, могла принести больному пользу. При медиане наблюдения 12,3 нед опубликованы результаты оценки эффективности терапии сорафенибом. Частота полного ответа на лечение составила 0,05% ( $n=1$ ), частичного — 4% ( $n=67$ ), стабилизации — 80% ( $n=1500$ ), прогрессирования — 16% ( $n=303$ ); суммарный ответ на лечение (сумма полных, частичных ремиссий и стабилизации) достигнут у 84% больных. Не отмечено различий эффективности терапии сорафенибом в зависимости от гистологического варианта ПКР, наличия метастазов в головной мозг, возраста и ранее проводившегося лечения. Токсичность, зарегистрированная в исследовании, аналогична таковой в протоколе TARGET. Не обнаружено различий частоты развития нежелательных побочных явлений в зависимости от гистологического варианта ПКР, наличия метастазов в головной мозг, возраста и числа линий ранее проводившегося лечения. В группе больных с церебральными метастазами геморрагических инсультов не зарегистрировано [22]. Несмотря на явные недо-

статки исследования ARCCS (отсутствие лабораторных анализов, централизованной оценки данных радиологических исследований, недостаточный срок наблюдения), полученные данные могут свидетельствовать о прорыве, совершенном в области системного лечения распространенного РП у «неподходящих» больных.

Высказано предположение, что увеличение дозы сорафениба может улучшить результаты терапии при диссеминированных светлоклеточных почечно-клеточных опухолях. В исследовании R. Amato и соавт. [23] лечение 46 больных начинали с дозировки 400 мг дважды в сутки; эскалация дозы в 2 раза производилась каждые 4 нед при отсутствии проявлений токсичности III–IV степени. Увеличение дозы сорафениба переносилось больными удовлетворительно, при этом 91% пациентов хорошо переносили увеличение дозы до 1200 или 1600 мг/сут. В исследовании продемонстрирован высокий уровень противоопухолевой активности: полная ремиссия зарегистрирована в 18,2%, частичная — в 30,8% наблюдений. Медиана времени до прогрессирования составила 8,4 мес. Для окончательного определения роли эскалации дозы сорафениба в лечении РП необходимо проведение дальнейших исследований.

Еще один нерешенный вопрос таргетной терапии ПКР — последовательное применение мультикиназных ингибиторов. В исследовании A. Dham и соавт. [24], включившем 37 больных ПКР, 23 пациента получали сорафениб со сменой препарата на сунитиниб в случае прогрессирования заболевания, 14 — сунитиниб с последующим назначением сорафениба при прогрессировании опухолевого процесса. Медиана времени до первого прогрессирования между группами не различалась (19 и 24,3 нед соответственно,  $p=0,738$ ). Отмечено достоверное преимущество времени до второго прогрессирования среди больных, получавших препараты в последовательности сорафениб → сунитиниб по сравнению с пациентами, которым назначали сунитиниб → сорафениб (69,4 и 36,1 нед соответственно,  $p=0,016$ ). Для подтверждения эффективности последовательного назначения сорафениба и сунитиниба необходимы дальнейшие исследования.

Удовлетворительный профиль безопасности сорафениба предполагает возможность его комбинации с другими препаратами, включая агенты, ассоциированные с высокой токсичностью, которые потенциально могут повысить противоопухолевый эффект.

В нескольких работах оценивалась роль назначения сорафениба дополнительно к терапии ИФН- $\alpha$  у ранее не леченных пациентов с диссеминированным РП. В протокол J. Gollob и соавт. [25]

включен 31 пациент с метастатическим ПКР, не получавший предшествующего лечения. Терапия включает проведение 8-недельных курсов сорафениба в дозе 400 мг 2 раза в сутки *per os* в сочетании с ИФН- $\alpha$  10 млн ЕД 3 раза в неделю. Среди 24 пациентов, у которых возможна оценка эффекта, частота объективных ответов по критериям RECIST составила 42% (частичная регрессия — 38%, полная — 4%). Стабилизация опухолевого процесса после завершения, по крайней мере, 1 лечебного цикла достигнута в 46% наблюдений, включая 8% случаев с уменьшением объема опухоли на 20%. Проявления токсичности имели преимущественно I и II степень тяжести и включали: слабость (78%), анорексию (74%), сыпь (70%; III степень — 11%), диарею (67%), снижение массы тела (63%), гипофосфатемия (59%; III степень — 33%), тошноту (56%), нейтропению (48%; III степень — 19%), алопецию (44%) и стоматит (26%).

В исследовании SWOG также изучалась эффективность комбинации сорафениба и ИФН- $\alpha$  у 58 ранее не леченных больных диссеминированным РП. Режим лечения аналогичен таковому в протоколе [25]. Частота ответов на лечение составила 19%. Проявления токсичности зарегистрированы у 50% больных [26].

В рандомизированное исследование RAP-SODY, сравнивавшее комбинацию сорафениба (800 мг/сут) и ИФН- $\alpha$  в дозе 9 млн ЕД 3 (группа А) или 4 (группа В) раза в неделю, вошли 95 больных диссеминированным РП, подвергнутых паллиативной нефрэктомии. Частота частичных ответов на лечение составила 25,4% (группа А — 29%, группа В — 22%), стабилизации — 41,3% (группа А — 29%, В — 53%), прогрессирования — 33,3% (42 и 25% соответственно). Оба режима переносились больными удовлетворительно [27].

Данные исследования демонстрируют возможность использования комбинированной терапии сорафенибом и цитокинами. Для подтверждения преимуществ подобной комбинации перед монотерапией необходимо ее дальнейшее изучение.

Еще одним перспективным направлением исследований является комбинированная таргетная терапия. Так, комбинация авастина и сорафениба позволила добиться частичной ремиссии у 40% из 24 больных; еще у 15% пациентов зарегистрировано уменьшение опухоли, не укладывающееся в понятие частичного ответа по критериям RECIST. Продолжается исследование VeST, направленное на сравнение монотерапии авастином с различными комбинациями таргетных агентов, в том числе основанных на сорафенибе.

В настоящее время не существует эффективных методов адьювантной терапии, способных предот-

вратить прогрессирование ПКР группы высокого риска после радикального хирургического лечения. В продолжающихся исследованиях ASSURE и SORCE изучается роль сорафениба в качестве адьювантного агента при РП.

#### Заключение

Сорафениб (Нексавар) — низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ, играющих роль в процессах пролиферации опухолевых клеток (VEGFR-2, VEGFR-3, FLT-3, PDGFR, c-KIT) и опухолевого ангиогенеза (Raf) при ПКР. Сорафениб может быть рекомендован в качестве 1-й линии терапии больным неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РП групп хорошего и умеренного прогноза MSKCC, а также как 2-я линия лечения — при опухолях, рефрактерных к цитокинам, инесветлоклеточном РП. Для сорафениба характерен удовлетворительный профиль толерантности; проявления токсичности терапии, как правило, имеют I и II степень тяжести и легко контролируются.

гиогенеза (Raf) при ПКР. Сорафениб может быть рекомендован в качестве 1-й линии терапии больным неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным РП групп хорошего и умеренного прогноза MSKCC, а также как 2-я линия лечения — при опухолях, рефрактерных к цитокинам, инесветлоклеточном РП. Для сорафениба характерен удовлетворительный профиль толерантности; проявления токсичности терапии, как правило, имеют I и II степень тяжести и легко контролируются.

#### Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1):6—9.
2. Yagoda A. Petrylak D., Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1993;20:303.
3. Papac R.J., Keohane M.F. Hormonal therapy for metastatic renal cell carcinoma combined androgen and provera followed by high dose tamoxifen. Eur J Cancer 1993;29A:997.
4. Savage P.D., Muss H.B. Renal cell cancer. Philadelphia, Lippincott Co; 1995. p. 373—87.
5. Negrier S., Escudier B., Dovillard J.Y. et al. Randomized study of interleukin-2 (IL-2) and interferon (IFN) with or without 5-FU (FUCY study) in metastatic renal cell carcinoma (MRCC). Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:1161.
6. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004;22:454—63.
7. Mercer K.E., Pritchard C.A. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target. Biochim Biophys Acta 2003;1653:25—40.
8. Lyons J.F., Wilhelm S., Hibner B., Bollag G. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. Endocr Relat Cancer 2001;8:219—25.
9. Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004;64:7099—109.
10. Levy A.P., Pauloski N., Braun D. et al. Analysis of transcription and protein expression changes in the 786-O human renal cell carcinoma tumor xenograft model in response to treatment with the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006). Proc Am Assoc Cancer Res 2006;47:213—4.
11. Chang Y.S., Adnane L., Henderson A. et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor necrosis in the human RCC xenograft model, 786-O. Clin Cancer Res 2005;11:9011.
12. Clark J.W., Eder J.P., Ryan D. et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. Clin Cancer Res 2005;11:5472—80.
13. Awada A., Hendlitz A., Gil T. et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. Br J Cancer 2005;92:1855—61.
14. Moore M., Hirte H.W., Siu L. et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. Ann Oncol 2005;16:1688—94.
15. Strumberg D., Richly H., Hilger R.A. et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. J Clin Oncol 2005;23:965—72.
16. Wright J., Zerivitz K., Gravel A. Clinical trials referral resource. Current clinical trials of BAY 43-9006, Part 1. Oncology (Williston Park) 2005;19:499—502.
17. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:2505—12.
18. Escudier B., Szczylik C., Eisen T. et al. Randomized phase III trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Eur J Cancer Suppl 2005;3:226.
19. Eisen T., Bukowski R.M., Staehler M. et al. Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of crossover on survival. J Clin Oncol 2006;24 (Suppl):4524:abstr 4524.
20. Bukowski R.M., Eisen T., Szczylik C. et al. Escudier Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis. J Clin Oncol 2007;25(18S):240:abstr 5023.
21. Szczylik C., Demkow T., Staehler M. et al. Escudier Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. J Clin Oncol 2007;25(18S):241:abstr 5025.
22. Knox J.J., Figlin R.A., Stadler W.M. et al., on behalf of the ARCCS Investigators The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in North America: Safety and efficacy. J Clin Oncol 2007;25(18S):237:abstr 5011.
23. Amato R.J., Harris P., Dalton M. et al. Phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (MRCC). J Clin Oncol 2007;25(18S):241:abstr 5026.
24. Dham A., Dudek A.Z. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2007;25(18S):261:abstr 5106.
25. Gollob J., Richmond T., Jones J. et al. Phase II trial of sorafenib plus interferon-alpha 2b (IFN-α2b) as first- or second-line therapy in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (RCC). J Clin Oncol 2006;24(Suppl):4538:abstr 4538.
26. Ryan C.W., Goldman B.H., Lara P.N. et al. Sorafenib plus interferon-α2b (IFN) as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): SWOG 0412. J Clin Oncol 2006;24(Suppl):4525:abstr 4525.
27. Bracarda S., Porta C., Boni C. et al., GOIRC Study Group. Randomized prospective phase II trial of two schedules of sorafenib daily and interferon-α2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (RAP-SODY): GOIRC Study 0681. J Clin Oncol 2007;25(18S):259:abstr 5100.

# Эффективность применения вакцины Онкофаг у больных раком почки

О.Б. Карякин, А.М. Попов  
 ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

## EFFICACY OF VACCINE ONCOPHAGE APPLICATION IN PATIENTS WITH RENAL CANCER

O.B. Karyakin, A.M. Popov

State Enterprise Medical Radiological Research Centre of Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

*Renal cancer is one of the most severe oncurologic diseases. In 2005, 15,733 new cases were registered in the Russian Federation. Total life expectancy of patients with advanced form of the disease is around one year unless patients respond to treatment with available late stage therapeutic agents. Therefore, delaying or preventing disease recurrence in patients with early-stage disease is critical. Oncophage was evaluated as an adjuvant treatment after nephrectomy in patients with high relapse risk in a randomized, multicenter, international Phase III study. At the moment Oncophage can be regarded as effective treatment in the adjuvant setting in the management of renal cancer patients with intermediate prognosis after radical nephrectomy.*

Рак почки (РП) является одним из наиболее тяжелых онкоурологических заболеваний. В 2005 г. в РФ зарегистрировано 15 733 новых случаев этой патологии. В 1990 г. заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) на 100 тыс. человек составляла 5,6 случая, а в 2005 г. это число увеличилось почти вдвое и было зарегистрировано 10,6 случая [1]. Вероятно, что одна из причин такого прироста — развитие диагностических служб. Широкое выполнение ультразвукового исследования в практическом здравоохранении позволяет диагностировать большее число новообразований почек на ранних стадиях. Тем не менее отмечено, что у тех больных, которым выполнено оперативное вмешательство по поводу локализованной опухоли, метастазы появляются в 40—50% случаев при последующем наблюдении [2—5]. Общая продолжительность жизни пациентов с распространенной формой опухоли составляет 11—13 мес [6]. В связи с этим проблема профилактики рецидива и лечения метастатической болезни представляется чрезвычайно актуальной.

Прогноз после хирургического лечения больных локализованным и местно-распространен-

ным РП в большинстве лечебных учреждений нашей страны определяется на основании стадирования согласно классификации TNM (ASmerican Joint Committee on Cancer — AJCC, 2002). Однако ее прогностическая точность, по данным Н.Л. Ким и соавт., составляет всего 73% [7]. В настоящее время предложены более точные прогностические модели, учитывающие не только анатомическое распространение болезни, но и состояние больного, морфологические характеристики опухоли (табл. 1) [8—13].

Прогностическая точность представленных моделей превышает 80% [14]. Во всех случаях для определения прогноза используется стадия заболевания (TNM), в двух из трех случаев — размер опухоли и степень ее дифференцировки (по Fuhrman), основанная на характеристике ядер клеток. Несмотря на высокую прогностическую точность этих моделей, на данном этапе нет единой общепринятой прогностической системы для больных после радикальной хирургии. Возможно, это связано с отсутствием эффективных методов профилактики рецидива заболевания. Стандартным видом лечения больных распространенным РП до недавнего вре-

Таблица 1. Современные прогностические модели

Характеристики	Kattan	Модель SSIGN	UISS
Гистологический вариант	Все	Светлоклеточный рак	Все
Используемые факторы	Гистологический вариант, стадия (TNM), размер опухоли, наличие симптомов	Стадия (TNM), размер опухоли, градация Fuhrman, наличие некроза в опухоли	Стадия (TNM), градация Fuhrman, статус пациента (ECOG)
Прогнозируемый критерий	Рецидив	Выживаемость	Выживаемость
Прогностическая значимость, %	82	84	80

мени являлась неспецифическая иммунотерапия. Назначение же цитокинов после радикальной нефрэктомии оказалось неоправданным. Проведенные рандомизированные исследования эффективности интерферона- $\alpha$ , а также высоких доз интерлейкина-2 (ИЛ-2) в адьювантных режимах не продемонстрировали преимуществ в общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с одним только хирургическим лечением [15—19]. Можно надеяться, что применение после радикальной нефрэктомии таргетной терапии, доказавшей свою эффективность при диссеминированном РП, позволит снизить число рецидивов заболевания [20, 21]. В настоящее время иницированы испытания (исследование ASSURE) таргетных препаратов (сунитиниб, сорафениб) в качестве адьювантов у больных РП с промежуточным и неблагоприятным прогнозом. Окончательные результаты этих исследований ожидаются через 5—10 лет [22].

В последние десятилетия активно изучается использование вакцин у больных ПКР в адьювантном режиме, а также у пациентов с распространенной формой заболевания [23—27]. Одним из вариантов такого лечения является создание терапевтической вакцины на основе белков теплового шока (БТШ), в том числе БТШ-96, или Онкофаг.

БТШ экспрессируются во всех клетках организма и играют ведущую роль в активации иммунной системы при распознавании и разрушении патологических клеток и тканей. БТШ связываются со всеми белками в клетках, включая опухолевые. Следовательно, комплексы БТШ с опухолевыми белками являются уникальным антигенным отпечатком опухоли у каждого конкретного пациента. После инъекции БТШ захватываются дендритными клетками и затем презентуются системой гистосовместимости для распознавания Т-лимфоцитам (CD8+) [28, 29]. Таким образом, выделение подобных структур из опухолевой ткани позволяет получить вакцину, содержащую антигенную структуру опухолевой клетки и активатор иммунного ответа.

В США компанией «Антидженикс» создана терапевтическая вакцина Онкофаг. Изучение этого препарата в рамках II фазы клинических испытаний проводилось у больных метастатическим ПКР [30]. В исследование были включены 84 пациента. Всем больным была выполнена циторедуктивная нефрэктомия. Из опухолевой ткани готовилась аутологичная вакцина. Лечение начиналось через 4 нед после хирургического этапа и состояло из 6 инъекций препарата. В течение первого месяца вакцину вводили еженедельно, затем 1 раз в 2 нед. Больным, достигшим объективного ответа, продолжали вакцинацию каждые 2 нед, при прогресси-

ровании заболевания пациентам назначали ИЛ-2 в комбинации с вакциной. Результаты вакцинации были оценены у 60 больных, большинство из них имели благоприятный или промежуточный прогноз по критериям Motzer [31]. Через 2 мес с момента начала вакцинации ответ на лечение был зарегистрирован у 20 пациентов. У 39 больных отмечено прогрессирование заболевания, 23 из них назначена комбинация вакцина + ИЛ-2. Добавление ИЛ-2 позволило добиться частичной регрессии в 1 случае и стабилизации заболевания — у 5 пациентов. Медиана выживаемости больных после данного лечения составила 476 дней (15,6 мес). У 2 больных зафиксированы побочные эффекты, связанные с лечением, в виде болезненности и воспаления в месте инъекции. У 1 больного с метастазами в легкие и кости через 3 нед после начала лечения была зарегистрирована лейкомоидная реакция, которая привела к повышенной проницаемости капилляров с последующим развитием дыхательной и почечной недостаточности и смерти пациента. Тем не менее аккумулированный опыт применения Онкофага насчитывает более 700 пациентов с различными опухолевыми заболеваниями. В подавляющем большинстве случаев препарат имеет хорошую переносимость. Развития подобных синдромов не наблюдалось.

При минимальных побочных эффектах препарата малый опыт применения вакцины у больных метастатическим РП не позволяет судить о ее перспективах в данной группе пациентов.

Создатели вакцины иницировали рандомизированное мультицентровое исследование III фазы, целью которого являлось изучение эффективности применения Онкофага в качестве адьювантной терапии у больных с высоким риском рецидивирования после радикальной нефрэктомии [27]. Были сформированы две ветви лечения (Онкофаг против наблюдения), в каждую из которых с февраля 2001 г. по сентябрь 2004 г. входило по 409 больных. Критериями включения служил светлоклеточный РП (25% и более клеточного состава опухоли) в стадии T1b—T4aN0M0 или N1—2M0. Стратификацию больных производили по статусу активности пациента (0 против 1 по шкале ECOG), вовлечению лимфоузлов (N1/2 против N0/x), градации Fuhrman (G<sub>1-2</sub> против G<sub>3-4</sub>). Лечение Онкофагом начиналось в течение 8 нед после выполнения радикальной нефрэктомии. Препарат в дозе 25 мкг вводился интрадермально 1 раз в неделю в течение первого месяца, затем каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или окончания приготовленной дозы.

По различным причинам (наличие резидуальных очагов после операции, недостаточное количе-

ство или качество вакцины, отзыв информированного согласия на участие в исследовании, потеря для наблюдения) после хирургического этапа из анализируемой группы были исключены 214 пациентов. Результаты исследования оценены у 604 (включая 172 — в РФ) больных, 300 из которых получили адьювантное лечение Онкофагом и 304 — находились под наблюдением. Сравнимые группы были сопоставимы по демографическим признакам и основным характеристикам заболевания. Запланированный согласно протоколу анализ безрецидивной выживаемости состоялся в ноябре 2005 г., средний период наблюдения составил 1,9 года. Всего было выявлено 158 случаев рецидива заболевания, из них 75 (25%) — в группе Онкофага и 83 (27,3%) — в группе наблюдения (относительный риск — ОР 0,870,  $p=0,39$ ).

Среди больных с I—II стадией заболевания (согласно AJCC [32]) и низкой степенью дифференцировки по Fuhrman (3—4), имеющих лучший прогноз, но при этом достаточно высокий риск развития рецидива, 240 пациентов (включая 63 больных из России) были рандомизированы следующим образом: 125 — в группе, получавшей Онкофаг, и 115 — в группе наблюдения. У пациентов, получавших Онкофаг, отмечено снижение частоты рецидивов после вакцинации: 19 (15,2%) случаев против 31 (27%) соответственно (ОР 0,576,  $p=0,056$ ). Это различие было выражено в увеличении на 42% безрецидивной выживаемости в группе больных, которым назначался Онкофаг (табл. 2).

При распределении пациентов, согласно алгоритму ECOG, по критериям прогноза (стадия заболевания, грация опухолевых клеток по Fuhrman, статус активности ECOG) на группы промежуточного — I и II стадия с высокой степенью градации (3—4) и III (T1/T2/T3a) с низкой степенью градации (1—2) — и высокого риска обнаружено достоверное уменьшение числа рецидивов при использовании Онкофага в группе больных с промежуточным прогнозом: 28 (15,2%) против 47 (26,4%), ОР 0,589,  $p=0,026$ . Для подтверждения выявленной закономерности было продолжено наблюдение за больными и через 17 мес выполнен повторный сбор и анализ данных. Медиана наблюдения к этому моменту составила 3 года. Резуль-

таты анализа безрецидивной выживаемости подтвердили ту же тенденцию. В группе промежуточного риска зарегистрировано 30 (16,3%) случаев рецидива заболевания среди больных, которым вводился Онкофаг, против 55 (30,9%) — оставшихся под наблюдением, ОР 0,521,  $p=0,004$  (табл. 3). Это различие также было выражено в увеличении на 48% безрецидивной выживаемости больных, подвергнутых вакцинации, и удлинении безрецидивного периода на 1,7 года.

Несмотря на то, что на момент последнего анализа статистически достоверных различий в общей выживаемости получено не было, среди больных I—II стадией РП в группе Онкофага выявлено меньшее число случаев смерти пациентов: 12 (9,6%) против 16 (13,9%) соответственно. Та же позитивная тенденция зарегистрирована и у больных с промежуточным риском рецидивирования болезни: 15 (8,2%) случаев смерти в группе с использованием вакцины и 25 (14%) — без адьювантного лечения. Авторы продолжают вести наблюдение за более чем 500 больными и планируют проведение повторной оценки показателей выживаемости через 3 года.

Наиболее частыми осложнениями применения Онкофага, по данным приведенного исследования, явились эритема (49,7%), индурация (48,1%) в месте введения препарата, боль в спине (12,3%), головная боль (12,3%), слабость (10,4%). Не было зарегистрировано ни одного случая побочных эффектов III—IV степени тяжести.

Таблица 2. Сравнение безрецидивной выживаемости больных РП с I—II стадией

Показатель	Онкофаг	Наблюдение
Число больных	125	115
Число рецидивов (%)	19 (15,2)	21 (27,0)
Безрецидивная выживаемость (25-й процентиль)	Не оценена	720
Медиана безрецидивной выживаемости	Не оценена	Не оценена
<i>Примечание.</i> ОР 0,576 (95% доверительный интервал — ДИ 0,324—1,023), $p=0,028$ .		

Таблица 3. Сравнение безрецидивной выживаемости больных РП с промежуточным прогнозом

Показатель	Онкофаг	Наблюдение
Число больных	184	178
Число рецидивов (%)	30 (16,3)	55 (30,9)
Безрецидивная выживаемость (25-й процентиль)	1,524	905
Медиана безрецидивной выживаемости	Не оценена	Не оценена
<i>Примечание.</i> ОР 0,521 (95% доверительный интервал — ДИ 0,333—0,815), $p=0,004$ .		

В настоящее время можно говорить об эффективности Онкофага как адъюванта у больных РП с умеренным прогнозом после радикальной нефрэктомии. В апреле 2008 г. Онкофаг был зарегистрирован Министерством здравоохранения и социального развития РФ для применения.

В настоящее время проводится подготовка клиник, медицинских центров, которые будут участвовать в клиническом использовании вакцины Онкофаг в РФ у больных РП. Коммерческое применение вакцины планируется начать в IV квартале 2008 г.

### Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность). М., 2007.
2. Tsui K.H., Shvarts O., Smith R.B. et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163: 1090—5.
3. Pizzocaro G., Piva L., Colavita M. et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 425—31.
4. Giuliani L., Giberti C., Martorana G., Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol* 1990; 143: 468—73.
5. Messing E.M., Manola J., Wilding G. et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1214—22.
6. Negrier S., Perol D. et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal cell carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 110(11): 2468—77.
7. Kim H.L., Seligson D., Liu X. et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5464—71.
8. Kunkle D.A., Crispen P.L., Li T., Uzzo R.G. Tumor size predicts synchronous metastatic renal cell carcinoma: implications for surveillance of small renal masses. *J Urol* 2007; 177: 1692—6.
9. Zisman A., Pantuck A.J., Wieder J. et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4559—66.
10. Shvarts O., Lam J.S., Kim H.L., Belldegrin A.S. Staging of renal cell carcinoma: current concepts. *BJU Int* 2005; 95(suppl 2): 8—13.
11. Frank I., Blute M.L., Cheville J.C. et al. A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2003; 170: 2225—32.
12. Zisman A., Pantuck A.J., Dorey F. et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1649—57.
13. Kattan M.W., Reuter V., Motzer R.J. et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 63—7.
14. Galfano A., Novara G., Iafrate M. et al. Mathematical models for prognostic prediction in patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 2008; 80(2): 113—23.
15. Fyfe G., Fisher R.I., Rosenberg S.A. et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13(3): 688—96.
16. MRCRC Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 14—7.
17. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 vs subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133—41.
18. Pyrhonen S., Salminen E., Ruutu M. et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine vs vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859—67.
19. Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M. et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127—32.
20. 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.
21. Motzer R.J., Hutson T.E., Pharm D. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115—24.
22. Haas N. Update on targeted therapy adjuvant trials (ECOG/MRC). 5th International Symposium of the Kidney Cancer Association. Chicago, IL, USA; Sept 22-23, 2006.
23. Jocham D., Richter A., Homann L. et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 594—9.
24. Doehn C., Richter A., Theodor R. et al. Prolongation of progression-free and overall survival following an adjuvant vaccination with Reniale in patients with non-metastatic renal cell carcinoma: secondary analysis of a multicenter phase-III trial. *Onkologie* 2006; 29(3 suppl): 58.
25. Holtl L., Zelle-Rieser C., Gander H. et al. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with tumor lysate-pulsed autologous dendritic cells. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3369—76.
26. Galligioni E., Quaia M., Merlo A. et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: Five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996; 77: 2560—6.
27. Wood C., Srivastava P., Bukowski R. et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9633): 145—54.
28. Srivastava P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 395—425.
29. Suto R., Srivastava P.K. A mechanism for the specific immunogenicity of heat shock protein-chaperoned peptides. *Science* 1995; 269: 1585—8.
30. Jonasch E., Wood C., Tamboli P. et al. Vaccination of renal cell carcinoma patients with autologous tumor-derived vitespen vaccine: clinical findings. *Br J Cancer* 2008; 98(8): 1336—41.
31. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530—40.
32. Joint Committee on Cancer. Kidney cancer. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. *AJCC cancer staging manual*, 6th edn. New York: Springer, 2002: 323—25.

# онкофаг (HSPPC-96)

25 мкг HSPPC-96 для инъекций

Доказано – предотвращает или задерживает рецидив рака

# БЫТЬ НА ШАГ ВПЕРЕДИ

## Первый и единственный препарат для адъювантной терапии пациентов с почечноклеточным раком с промежуточным риском рецидива

- У 40% пациентов с ПКР из группы промежуточного риска рецидив возникает в течение 5 лет<sup>1</sup>
- Онкофаг снижает риск рецидива на 48%<sup>2</sup>
- Превосходные показатели безопасности<sup>3</sup>

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название препарата. Онкофаг

Фармакотерапевтическая группа. противоопухолевое средство - вакцина

Код АТХ. L01XX

Форма выпуска.

Раствор для внутривенного введения по 0,4 мл препарата в прозрачных пластиковых флаконах.

#### Показания к применению.

Адъювантная терапия больных почечноклеточным раком с промежуточным риском рецидивирования.

Под промежуточным риском подразумевается:

- Наличие первичной опухоли T1 или T2 с высокой (3 или 4) степенью злокачественности или pT3a с низкой (1 или 2) степенью злокачественности без метастазов в лимфатические узлы
- Отсутствие признаков остаточной опухоли и/или метастазов после хирургического вмешательства

#### Противопоказания.

- детский возраст (отсутствие достаточных данных)

- беременность и период кормления грудью

#### Способ применения и дозы.

Онкофаг предназначен исключительно для аутологичного применения. Забор материала для приготовления препарата Онкофаг осуществляется исключительно в специализированных лечебных учреждениях по предварительной договоренности с производителем строго в соответствии с предоставленными рекомендациями.

Препарат вводится внутривенно в дозе 25 мкг 1 раз в неделю в течение первых 4-х недель и далее 1 раз в 2 недели в той же дозе, пока не закончится запас препарата.

Инъекцию можно вводить в одну область (0,4 мл) или в два соседних участка (по 0,2 мл в каждый) с интервалом в несколько сантиметров. Для достижения более эффективной иммунизации участки введения Онкофага необходимо ежедневно менять, захватывая переднюю область дельтовидной мышцы, медиальные паховые и подключичные области с обеих сторон. Инъекции не следует делать в участки, расположенные дистально

от лимфатических узлов, подвергшихся резекции или облучению, или в дистальные хирургическому рубцу участки.

Препарат не требует разведения.

Онкофаг поставляется во флаконе для однократного введения. Инъекцию Онкофага необходимо произвести непосредственно после прогрева флакона в руках.

Повторно не замораживать.

#### Побочное действие.

Ниже перечислены все нежелательные явления, наблюдавшиеся у  $\geq 5\%$  больных в ходе клинических исследований Онкофага, вне зависимости от связи с препаратом. Только эритема и уплотнение в месте инъекции, а также утомляемость признаны исследователями возможно связанными с введением Онкофага.

**Местные реакции:** эритема, уплотнение в месте инъекции

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:** повышение артериального давления

**Со стороны органов пищеварения:** тошнота, диарея, запор

**Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль

**Прочие:** боль в спине, повышенная утомляемость, артралгия, лихорадка, назофарингит, замедление заживления послеоперационной раны.

#### Передозировка.

Не описано.

#### Особые указания.

Онкофаг следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Онкофаг предназначен исключительно для аутологичного применения.

При работе с образцом опухоли и Онкофагом необходимо соблюдать универсальные меры предосторожности в связи с теоретической возможностью передачи инфекционных заболеваний.

Пациентам, которым предполагается проведение терапии Онкофагом, не следует назначать иммунодепрессанты. Подавление иммунитета сопровождается снижением эффективности препарата.

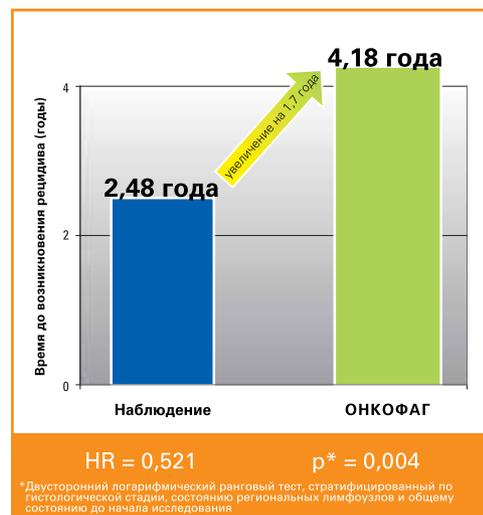
#### Условия хранения.

При температуре от минус 100 до минус 60 °С.

#### Срок годности.

1,5 года в оригинальной упаковке.

## Онкофаг увеличивает безрецидивную выживаемость<sup>2</sup>



Регистрационный номер: ЛСП-002472/08 от 03.04.2008, Перед использованием ознакомьтесь с медицинской инструкцией по применению препарата. Для получения более подробной информации, пожалуйста, обращайтесь производителю препарата - компании «Антидженикс»: (Адрес: 3 Forbes Road, Lexington, MA 02421. Бесплатная телефонная линия в России: +7 (800) 700 5782 или 8 (800) 700 5782.)

## Возможности применения трехмерной визуализации для дифференциальной диагностики опухолевидных образований надпочечников

С.И. Емельянов, В.А. Вередченко

МГМСУ им. Н.А. Семашко

### THREE-DIMENSIONAL VISUALIZATION OF SUPRARENAL TUMORS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

S.I. Yemelyanov, V.A. Veredchenko

N.A. Semashko Moscow State Stomatology University

*Authors show that three-dimensional visualization significantly simplifies the differential diagnosis of suprarenal tumors and allows carrying out comprehensive planning of laparoscopic adrenalectomy even in patients with huge suprarenal tumors.*

Для дифференциальной диагностики опухолевидных образований надпочечников, а также для планирования проведения лапароскопической адреналэктомии по данным двухмерной визуализации требуются изучение множества томограмм и немалый диагностический опыт. Трехмерная визуализация, на наш взгляд, в значительной степени упрощает решение этой задачи. Трехмерный вид опухолевидных образований надпочечников и брюшинного пространства в целом в большинстве случаев позволил нам провести всестороннее планирование лапароскопической адреналэктомии даже при новообразованиях значительных размеров.

Наиболее простой трехмерный вид имели кисты надпочечников, которые выглядели как жидкостные образования, не содержащие каких-либо дополнительных компонентов в просвете. Стенка таких кист на всем протяжении тонкая с равномерной толщиной даже при наличии 2—3 камер в кисте или нескольких кист одного надпочечника, расположенных рядом. Во всех случаях важными трехмерными признаками кист надпочечников являлись ровные, слегка сглаженные наружные и внутренние контуры образования (рис. 1).

Трехмерный вид кисты надпочечника с солидным содержимым позволяет легко выявить неодинаковую толщину стенок этого образования, а также установить общее число и местоположение внутриполостных включений. Основными признаками таких кист являются правильная округлая форма, резкие изменения толщины стенки, полиморфное пристеночное содержимое.

Кроме того, для этого вида, так называемых осложненных кист надпочечников, характерен трехмерный вид внутриполостных перегородок, толщина которых резко меняется даже на небольшом протяжении (рис. 2).

Трехмерные данные позволили с высокой точностью определить не только местоположение солидного компонента кисты надпочечника, но и его объем и структуру. В наших исследованиях в 2 случаях объем солидного компонента кисты надпочечника составлял до 20% общего объема новообразования.

При относительно больших размерах в изображении аденомы надпочечника на компьютерных томограммах выявлялась гетерогенность опухоли, что в ряде случаев существенно затруднило осуществление автоматизированной сегментации томограмм. При проведении рентгеноконтрастной КТ плот-

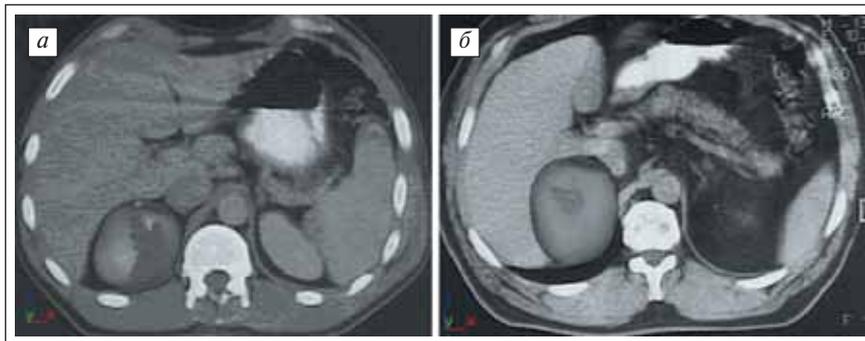


Рис. 1, а, б. Однородное жидкостное образование правого надпочечника с ровными контурами (компьютерная томография — КТ)

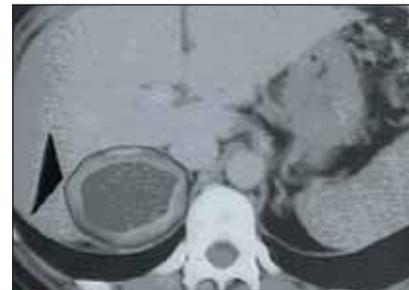


Рис. 2. Жидкостное образование правого надпочечника с неравномерно утолщенными стенками и внутриполостным содержимым

ность аденомы надпочечника селективно возрастала (рис. 3), что позволило выполнить автоматизированную сегментацию изображения опухоли и получить ее трехмерное изображение.

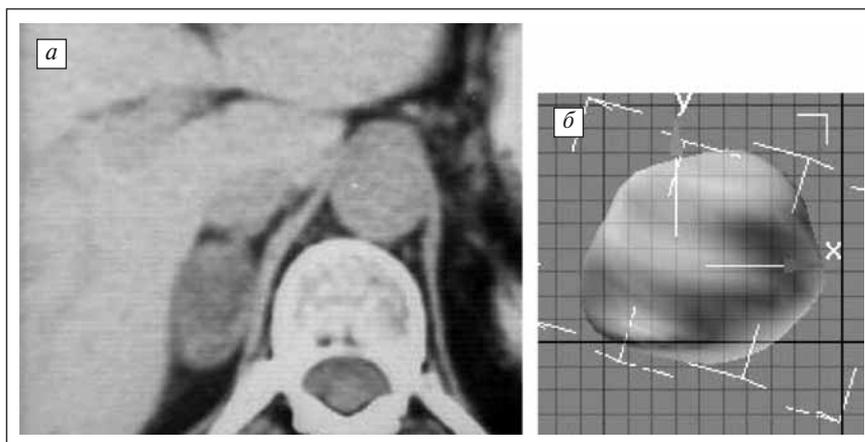
В 3 случаях по данным КТ исключить злокачественное поражение надпочечника (даже при его трехмерной визуализации) не представлялось возможным. В наших наблюдениях подобного рода затруднения возникали из-за неопределенной структуры опухоли при ее небольших размерах или в случаях, когда размеры опухолевого узла были нехарактерны для аденомы надпочечника, несмотря на ее типичную рентгенологическую структуру.

Первичные опухоли надпочечников в большинстве случаев не имели патогномичных томографических или ультразвукографических признаков доброкачественности или злокачественности процесса, как на двухмерных, так и на трехмерных изображениях. Нам также не удалось выявить каких-либо признаков органоспецифичности или гормональной активности опухолей надпочечников. Общими признаками, характерными для доброкачественного новообразования надпочечника, можно считать определяемую, в ряде случаев хорошо дифференцируемую капсулу опухоли и однородную внутреннюю структуру средней или низкой плотности.

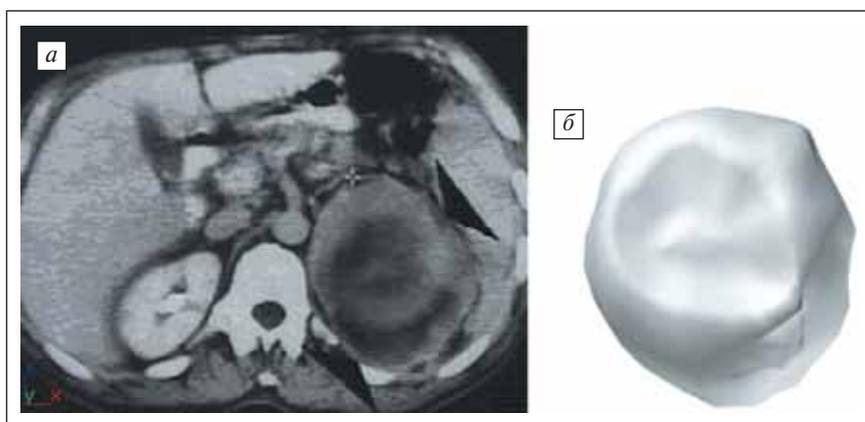
Признаками, наиболее характерными для органоспецифических злокачественных опухолей надпочечника, мы считаем наличие неровности и нечеткости контура новообразования, а также неоднородность внутренней структуры, возникающую вследствие наличия множественных зон некроза и геморрагий. Один из наиболее достоверных признаков опухолевого поражения надпочечника — присутствие в нем полостей распада (рис. 4, 5).

Мы считаем, что диагностические трехмерные изображения при метастатическом поражении

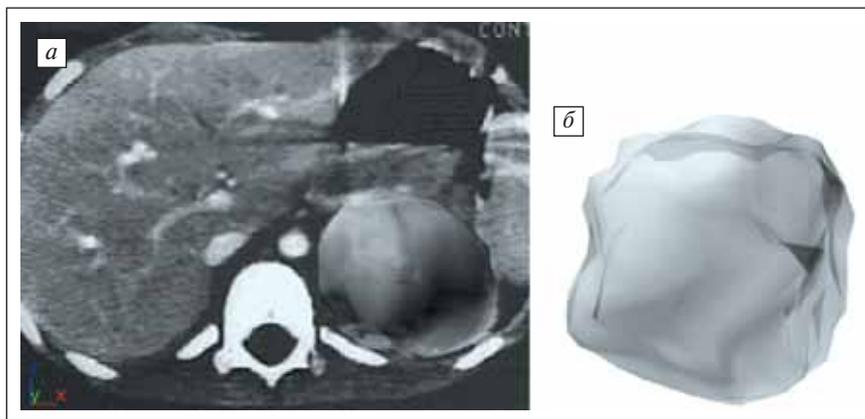
надпочечника отличаются малохарактерным видом из-за крайне незакономерного строения этих опухолей. Они могут не иметь специфических признаков или выглядеть, например, как жидкостное образова-



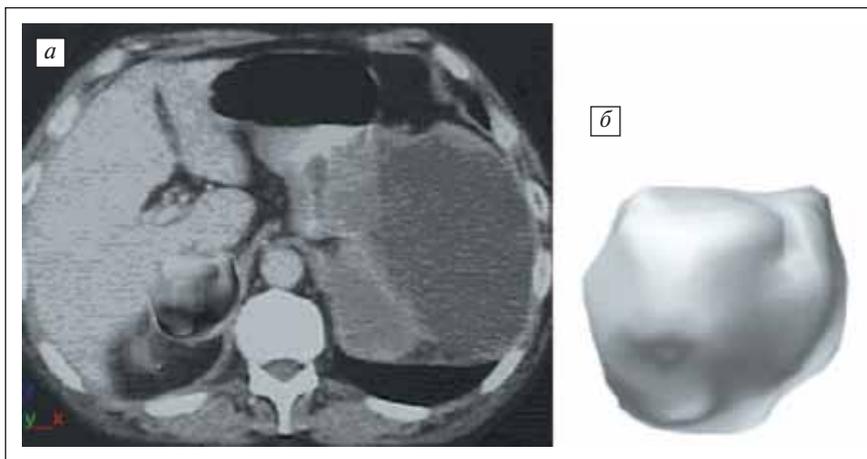
**Рис. 3.** Опухолевидное образование в правом надпочечнике, накапливающее контрастное вещество — аденома надпочечника (КТ): а — общий вид; б — трехмерное изображение опухоли, развернутое на 70°



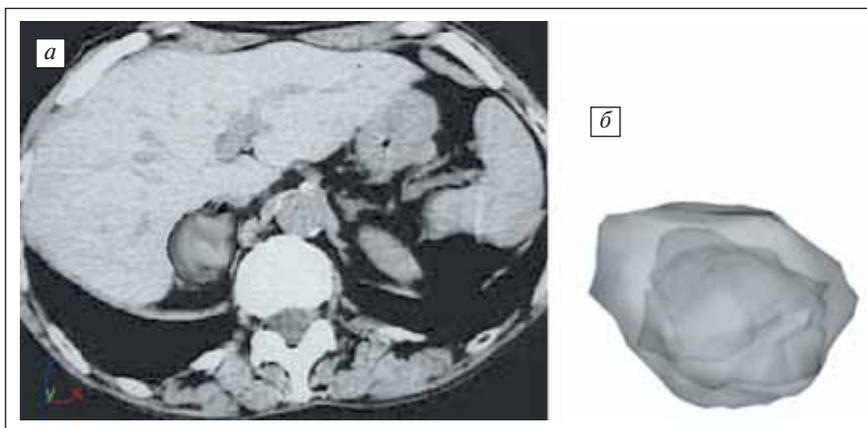
**Рис. 4.** Гетерогенное образование левого надпочечника с четким контуром, содержащее в своей центральной части зону некроза (КТ): а — общий вид; б — трехмерное изображение опухоли, развернутое на 100°



**Рис. 5.** Ограниченное гетерогенное образование левого надпочечника с зонами некроза — ганглионейробластома (КТ): а — общий вид; б — трехмерное изображение опухоли, развернутое на 110°



**Рис. 6.** Плотность образования в проекции правого надпочечника близка к плотности жидкости (зона тканевого некроза) — метастатическое поражение обоих надпочечников и селезенки (КТ): а — общий вид; б — изображение опухоли, развернутое на 110°



**Рис. 7.** Опухолевидное образование правого надпочечника диаметром 3 см — метастаз бронхопьюльмонального рака (КТ): а — общий вид; б — трехмерное изображение опухоли, развернутое на 70°

ние, или же обладать четкими ровными контурами, округлой формой и гомогенной структурой (рис. 6).

Тем не менее при тщательной оценке трехмерного комплекса можно выделить трехмерные признаки, позволяющие обоснованно предположить наличие метастаза злокачественной опухоли, так как поверхность метастатической опухоли надпочечника имеет неправильную форму, выраженную бугристость, а во внутренней структуре образования преобладают участки низкой плотности (рис. 7).

Следовательно, одним из наиболее достоверных признаков метастатического поражения надпо-

чечников можно считать крайне выраженную гетерогенность их изображения.

Диагностическая точность трехмерной визуализации при опухолевидных образованиях надпочечников по сравнению с двухмерными данными составила 82,4 и 71,6%, чувствительность — 95,1 и 87,2%, специфичность — 90,8 и 75,3% соответственно.

Однако, несмотря на то, что с помощью двухмерной визуализации теоретически можно решать такие диагностические вопросы, как определение места положения опухоли в забрюшинном пространстве, а также выявление некоторых косвенных признаков злокачественного поражения, данное решение в значительной степени субъективно и требует кропотливой совокупной оценки десятков срезов.

Трехмерные данные, являясь привычным и естественным отображением визуальной информации, позволяя, используя 2—3 изображения, установить тонкие топографические особенности опухолевидных образований надпочечников, а также наилучшим образом оценить их внутреннюю структуру.

При этом данные трехмерного исследования можно считать исчерпывающими для оценки как внутренней структуры

опухоли, так и особенностей топографической ситуации в целом и планирования эндохирургического вмешательства. Наибольшую диагностическую ценность трехмерные данные приобретают, на наш взгляд, при визуализации всего забрюшинного пространства, в частности при опухолях надпочечников больших размеров. Тем не менее окончательное слово в дифференциальной диагностике новообразований надпочечников должно оставаться за патоморфологической верификацией, основанной на изучении цитологического материала, полученного при выполнении прицельной пункционной биопсии.

### Рекомендуемая литература

1. Бондарев А.А., Мясников А.Д., Работский И.А. Критерии оценки оперативных доступов в эндохирургии. Эндоскоп хирург 2003;(4):30—4.
2. Бондаренко В.О., Ермолов А.С., Коваленко Т.И., Кондратьев А.В. Хирургия опухолей надпочечников. Хирургия 2004;(5):30—6.

3. Борисов А.Е., Краснов А.М., Семенов В.А., Непомнящая С.Л. Выбор оперативного доступа при эндовидеохирургических вмешательствах на надпочечниках. Эндоскоп хирург 2004;(1):17.
4. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Ветшев С.П., Коваленко Е.И. Спорные вопросы и негатив-

- ные тенденции в диагностике и хирургическом лечении случайно выявленных опухолей надпочечников. Хирургия 2005;(6):11—2.
5. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Коваленко Е.И. Оценка методов диагностики новообразований надпочечников. Хирургия 2002;(1):37—40.

## Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии с использованием катушки для тела в определении стадии рака предстательной железы

С.В. Китаев, К.А. Павленко, Т.В. Волков, А.В. Кочин, А.С. Жданов

Клиническая больница № 6 им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

### DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING BODY COIL IN THE DETERMINING OF PROSTATE CANCER STAGE

S.V. Kitayev, K.A. Pavlenko, T.V. Volkov, A.V. Kochin, A.S. Zhdanov

Department of MRI diagnostics, Department of Urology; Department of pathomorphology of A.I. Burnazyan Clinical hospital №6 of Federal Medical Biologic Agency of Russia, Moscow

**Purpose:** to define diagnostic possibilities of Magnetic Resonance Imaging (MRI) with body coil in the determining of the stage and local extent of prostate cancer

**Materials and methods:** Analysis of MRI studies of 49 patients aged from 48 to 78 ( $65 \pm 6$ ) with confirmed diagnosis of prostate cancer who underwent radical retropubic prostatectomy in 2007 was carried out.

**Conclusions:** sensitivity of MRI in terms of primary diagnosis was 84% and in detection of prostate gland capsule invasion — 62%, specificity was 92%. Sensitivity of the method in terms of determining the invasion of seminal vesicles was 75% and specificity — 97%. At last, sensitivity of the method in the diagnosis of regional lymph node involvement was 40% and specificity — 98%.

**Conclusion:** application of MRI with surface coil allows defining the local extent of the tumor, its size and invasion of prostate gland capsule.

Оценка степени местной распространенности опухоли является первоочередной задачей при обследовании больных раком предстательной железы (РПЖ). Важность вопроса объясняется тем, что клиническая стадия заболевания играет главенствующую роль в выборе метода лечения. Завышение клинической стадии нередко исключает возможность радикального лечения, а ее занижение, напротив, приводит к рецидиву заболевания. По данным G.J. O'Dowd и соавт. [1], только 52,4% наблюдений клинически локализованного (T1—T2 стадии) РПЖ были подтверждены морфологически после радикальной простатэктомии (РПЭ), у остальных же пациентов выявлялась экстракапсулярная экстензия.

Риск местного распространения опухолевого процесса может быть определен на основании комплекса клинических данных: пальцевого ректального исследования (ПРИ), уровня простатспецифического антигена (ПСА) и результатов морфологического исследования биоптатов предстательной железы [2]. Однако точность этих методов не слишком высока. Так, например, показатель Глисона 6—7 встречается примерно у 80% больных, а повышение уровня ПСА до средних величин (10—20 нг/мл) возможно как при локализованном, так и при местнораспространенном раке [3].

Очевидно, что с помощью только этих методов невозможно точно исключить местную распространенность опухолевого процесса, для более объек-

тивной оценки которой следует прибегать к различным визуализационным методам.

Несмотря на то что трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) продолжает оставаться в настоящее время обязательным методом диагностического обследования пациента, попытки его использования для уточнения стадии заболевания не увенчались успехом. Согласно данным M.D. Rifkin и соавт. [4], чувствительность ТРУЗИ в установлении распространения процесса за капсулу составляет 66%, специфичность — 46%. ТРУЗИ в сочетании с цветовым доплеровским картированием позволяет локализовать очаги рака в периферической зоне предстательной железы (ПЖ), но не дает возможности визуализировать капсулу и оценить регионарные лимфоузлы (ЛУ). Компьютерная томография (КТ) позволяет, как правило, выявить опухоль только больших размеров, зачастую с инвазией окружающих тканей. Возможности КТ, так же как и ТРУЗИ, не позволяют определить наличие инвазии капсулы ПЖ.

Цель нашего исследования — оценка диагностических возможностей магнитно-резонансной томографии (МРТ) с применением поверхностной катушки для тела в определении степени местной распространенности РПЖ.

#### Материалы и методы

Нами проведен анализ МРТ-исследований больных с гистологически подтвержденным РПЖ, которым в 2007 г. была выполнена позадилоная



Рис. 1. МРТ в режиме T2/TSE. Опухолевый узел в правой доле железы (показан стрелкой)

РПЭ. Также были оценены результаты МРТ-исследований 49 мужчин в возрасте от 48 до 78 (65±6) лет. Всем больным проводили ПРИ, определение уровня ПСА, ТРУЗИ с биопсией и завершающим этапом — МРТ с поверхностной катушкой для тела.

При оценке ПЖ учитывалась визуализация непосредственно опухоли в виде гипоинтенсивного (T2) узла в периферической зоне или на границе с переходной зоной (рис. 1) и его распространенность за капсулу и на семенные пузырьки. Основными критериями распространенности опухоли за капсулу считались: наличие экстракапсулярного компонента опухоли; неровность контура края железы; асимметрия нейроваскулярных пучков; широкий контакт опухоли с капсулой; облитерация ректопростатического угла (рис. 2). Инвазию семенных пузырьков подозревали при выявлении образования

с низкой интенсивностью сигнала, исходящего из ПЖ, и врастающего в семенной пузырек или по ходу семявыносящего протока (рис. 3).

Регионарный ЛУ рассматривался как потенциально пораженный в случае, если аксиальный его диаметр превышал 8 мм для округлых ЛУ или 10 мм — для овальных (рис. 4). Распределение больных по стадиям представлено в табл. 1.

Всем больным в последующем была выполнена РПЭ с одновременной тазовой лимфаденэктомией. После получения результатов морфологического исследования удаленного материала мы ретроспективно оценивали истинность и ложность заключений МРТ по каждому из перечисленных критериев: распространение опухоли за капсулу и на семенные пузырьки, состояние регионарных ЛУ (рис. 5).

Для каждого из представленных критериев рассчитывались чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов по следующим формулам:

$$Ч = \frac{ИП}{ИП + ЛО}; С = \frac{ИО}{ИО + ИЛ};$$

$$ПЦПР = \frac{ИП}{ИП + ЛП}; ПЦОР = \frac{ИО}{ИО + ЛО},$$

где Ч — чувствительность; С — специфичность; ПЦПР — предсказательная ценность положительного результата; ПЦОР — предсказательная ценность отрицательного результата; ИП — истинно положительный; ИО — истинно отрицательный; ЛП — ложноположительный; ЛО — ложноотрицательный.

Для определения группы риска с высокой вероятностью местного распространения опухоли за капсулу мы сравнили средние показатели уровня

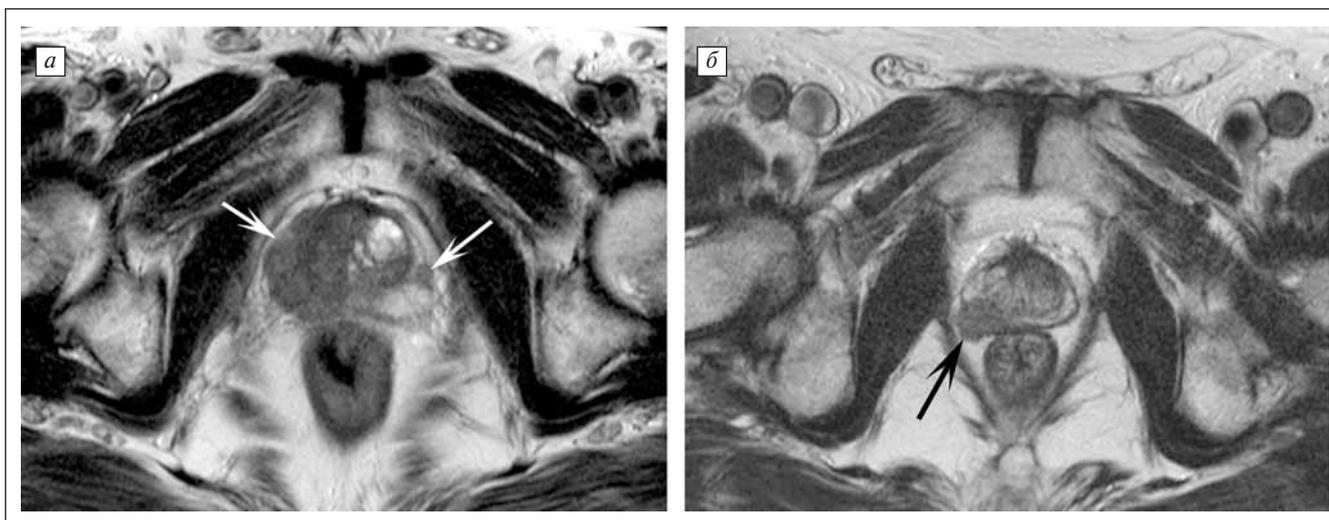


Рис. 2. Распространение опухоли за капсулу железы. О распространении за капсулу можно судить по бугристости контура опухоли, широком контакте опухоли с капсулой (а), облитерации ректопростатического угла (б) — показаны стрелками

ПСА и баллов по Глисон у больных с локализованными формами ( $n=33$ ), распространением опухоли за капсулу ( $n=10$ ) и на семенные пузырьки ( $n=12$ ).

Результаты МРТ представлены в табл. 2. У 8 из 49 пациентов на МРТ опухоль не визуализировалась. Таким образом, можно сказать, что чувствительность метода в первичной диагностике опухоли составила 84%. Чувствительность метода в констатации распространения опухоли за капсулу — 62%, специфичность — 92%. Предсказательная ценность положительного результата для этого же критерия составила 73%, отрицательного — 87%. Чувствительность метода в определении инвазии семенных пузырьков — 75%, специфичность — 97%. Предсказательная ценность положительного результата для этого — 90%, отрицательного — 92%. Чувствительность МРТ в диагностике поражения регионарных ЛУ — 40%, специфичность — 98%.

В группе больных с локализованными формами РПЖ (табл. 3) средний уровень ПСА составил  $10,68 \pm 4,46$  нг/мл. В группах пациентов с распространенными формами заболевания распределение уровня ПСА выходило за рамки нормального —  $21,11 \pm 22,02$ , что не позволило нам провести оценку. Средний балл по шкале Глисона у больных с распространенными формами опухоли был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе пациентов с локализованными формами.

Правильно заподозрить поражение ЛУ нам удалось только в 2 случаях. В 1 случае заключение оказалось ошибочным, в 3 — ЛУ нашим методом не визуализировались вообще. Интересно отметить, что у 4 из 5 пациентов имелись гистологические признаки распространения опухоли за капсулу. У всех 5 пациентов наблюдалось повышение уровня ПСА выше 10 нг/мл (у 4 из них — выше 20 нг/мл), при этом балл по шкале Глисона составил 6 и более.

**Обсуждение**

Специфичность МРТ в диагностике распространения опухоли за капсулу варьирует от исследования к исследованию и составляет в среднем 80—97% [5—7]. Данные о чувствительности метода более противоречивы и варьируют от 36 до 87%. Это объясняется в первую очередь невозможно-

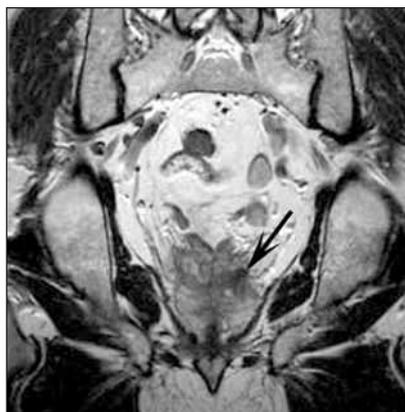


Рис. 3. Распространение опухоли на правый семенной пузырек (показано стрелкой)



Рис. 4. Увеличение регионарного (подвздошного) ЛУ (показано стрелкой)

Таблица 1. Распределение больных по стадиям

Стадия	Число больных (n=49)
T1	9
T2	24
T3	14
T4	2
Метастазы в регионарные ЛУ	5

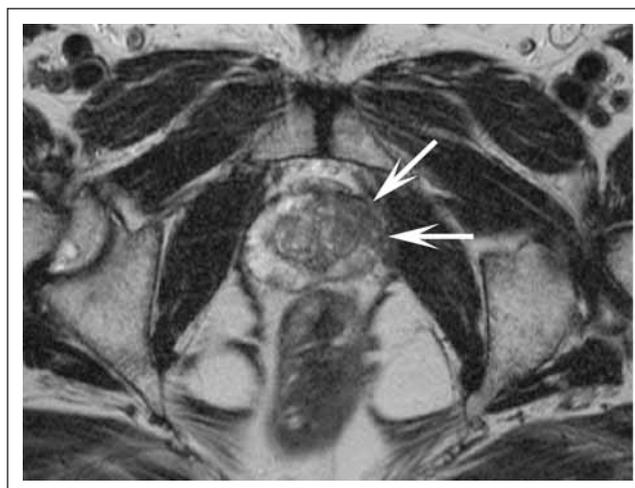


Рис. 5. В обеих долях имеются участки опухолевой инфильтрации. В левой доле видны признаки экстракапсулярной инвазии (показано стрелками), наличие которой поставлено под сомнение после исследования с введением контрастного вещества. Выполнена РПЭ. Гистологически: мелкоацинарная светлоклеточная аденокарцинома, прорастает в капсулу железы на одном участке с признаками инфильтрации опухолью окружающей жировой клетчатки

стью визуализации микроскопического прорастания капсулы железы. Чувствительность МРТ в выявлении экстензии за капсулу глубиной < 1 мм со-

Таблица 2. Результаты патоморфологических исследований в сравнении с данными МРТ

Показатель	Результат			
	истинно положительный	истинно отрицательный	ложноположительный	ложноотрицательный
Визуализация самой опухоли	41		8	
Прорастание за капсулу	8	33	3	5
Прорастание в семенные пузырьки	9	36	1	3
Метастазы в регионарные ЛУ	2	43	1	3

ставляет всего 14%, тогда как при прорастании опухоли > 1 см она возрастает до 71% [8]. Наше исследование демонстрирует сопоставимость чувствительности исследования с поверхностной катушкой в выявлении распространения процесса за капсулу (62%) с чувствительностью исследования с использованием эндоректальной катушки, а в некоторых случаях даже превышение последней [9]. Относительно невысокую чувствительность метода в нашем исследовании можно объяснить, во-первых, небольшим числом пациентов с экстракапсулярной инвазией, а во-вторых, преобладанием микроскопической инвазии (7 больных), скрытой от возможностей визуализационных методов. Следует

отметить, что у некоторых пациентов исследование выполнялось после проведения диагностической биопсии без соблюдения рекомендуемого выжидательного интервала в 2—3 нед. В этом случае основным препятствием для адекватной оценки распространенности опухоли является геморрагическое пропитывание железистой ткани, а иногда и окружающей клетчатки (см. рис. 4). Во всех случаях ложных МРТ-заключений в ПЖ наблюдалось геморрагическое пропитывание, мешающее интерпретации картины (рис. 6). Наличие аденомы также снижает возможности метода, как в визуализации самой опухоли, так и в определении экстракапсулярной инвазии и инвазии семенных пузырьков.

Основное препятствие в данном случае — истончение периферической зоны и деформация железы узлами гиперплазии (рис. 7).

В диагностике инвазии семенных пузырьков наше исследование продемонстрировало чувствительность (75%), сопоставимую с исследованием эндоректальной катушкой [7, 9]. Специфичность нашего метода, как в диагностике экстракапсулярной инвазии, так и инвазии семенных пузырьков, существенным образом не отличалась от результатов МРТ с использованием эндоректальной катушки.

В ранее проведенных исследованиях уже обращалось внимание на повышенную частоту обнаружения опухолевого роста в крае резекции среди больных с уровнем ПСА > 10 нг/мл [10]. В нашей работе значения уровня ПСА в группах больных с распространенной формой рака отличались большей вариабельностью и только 50% значений оказались выше

Таблица 3. Зависимость стадии РПЖ от уровня ПСА и баллов по шкале Глисона

Распространение	Число больных	Уровень ПСА, нг/мл	Шкала Глисона, баллы
Локализованный рак	33	10,68±4,46	4,3±1,4
Инвазия капсулы	10	21,11±22,02	7±1,9
Инвазия семенных пузырьков	12	21,68±21,61	6,5±2

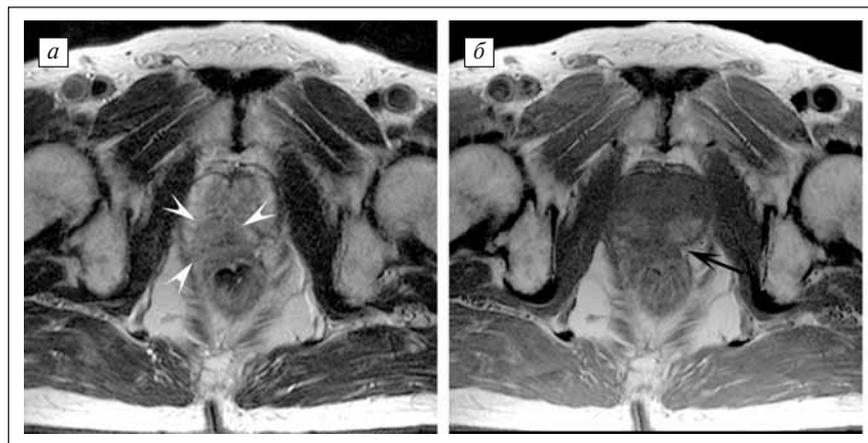
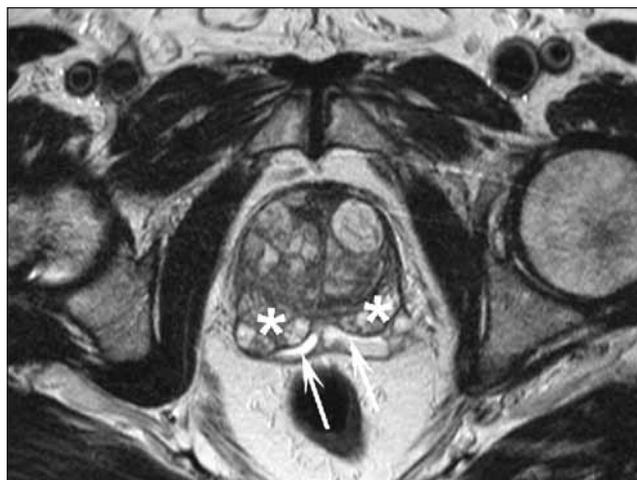


Рис. 6. МРТ проведена на 3-и сутки после пункции ПЖ. Правый ректопростатический угол облитерирован гипоинтенсивным образованием (белые указатели), симулирующим в T2-взвешенном изображении (а) экстракапсулярное распространение опухоли. Периферическая зона железы пропитана кровью (б), левый ректопростатический угол (черная стрелка) свободен

10 нг/мл. Среднее значение уровня ПСА в группе больных с локализованными формами составило  $10,68 \pm 4,46$  нг/мл. Таким образом, значение ПСА < 10 нг/мл не может служить достаточно основательным критерием отрицания распространения опухоли за капсулу.

Показатель Глисона > 5 вероятно повышает частоту распространения опухоли за капсулу ПЖ, что подтверждают и наши данные, и данные других исследователей [10]. Исследователи из США, учитывая показатель Глисона в оценке распространенности рака методом эндоректальной МРТ, смогли повысить точность диагностики до 97% [11].

Оценивая с помощью томографических визуализационных методов состояние ЛУ при онкологических заболеваниях органов мочеполовой системы, мы придерживались общепринятого правила, согласно которому подозрительными в отношении опухолевого поражения являются узлы аксиальным размером более 8 мм для округлых или 10 мм — для овальных [12]. Используя этот критерий, правильно определить поражение ЛУ нам удалось только в 2 случаях. В 1 наблюдении заключение оказалось ошибочным, в 3 — ЛУ методом МРТ визуализировать не удалось. Чувствительность МРТ в диагностике поражения ЛУ при РПЖ на сегодняшний день остается ограниченной, что связано с отсутствием в них на ранних стадиях каких-либо видимых макроскопических изменений. Именно преобладанием в нашем исследовании больных с T1—T2 стадией опухолевого процесса, при которой вероятность поражения ЛУ очень мала, объясняются высокая специ-



**Рис. 7.** ПЖ увеличена в размерах вследствие наличия аденомы. Гиперплазированная центральная доля деформирует контуры железы (показано звездочками). Периферическая зона не дифференцируется. Стрелками обозначены расширенные семявыбрасывающие протоки

фичность метода и предсказательная ценность отрицательного результата.

**Заключение**

МРТ с применением поверхностной катушки для тела — эффективный метод оценки степени местной распространенности РПЖ, не уступающий по своей информативности эндоректальной МРТ. Возможности МРТ с использованием поверхностной катушки позволяют достаточно точно оценить местную распространенность опухоли, ее размер и выявить инвазию капсулы ПЖ. Оценка состояния ЛУ приобретает актуальность только при наличии высокого риска их поражения (уровень ПСА > 10 нг/мл и более 7 баллов по шкале Глисона) [12].

**Литература**

1. O'Dowd G.J., Veltri R.W., Orozco R. et al. Update on the appropriate staging evaluation fro newly diagnosed prostate cancer. J Urol 1997;158:687—98.
2. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993;150:110—4.
3. D'Amico A.V., Whittington R., Schnall M. et al. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. Cancer 1995;75:2368—72.
4. Rifkin M.D., Zerhouni E.A., Gatsonic C.A. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer: results of multiinstitutional cooperative trial. N Engl J Med 1990;323(4):621—6.
5. Sala E., Akin O., Moskowitz C.S. et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. Radiology 2006;238(3):929—37.
6. Brassell S.A., Krueger W.R., Choi J.H. et al. Correlation of endorectal coil magnetic resonance imaging of the prostate with pathologic stage. World J Urol 2004;22(4):289—92.
7. Аляев Ю.Г., Терновой С.К., Сеницын В.Е. и др. Диагностические возможности эндоректальной магнитно-резонансной томографии в стадировании рака предстательной железы. Онкоурология 2007;(3):52—7.
8. Jager C.J., Ruijter E.T., van de Kaa C.A. et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. Am J Roentgenol 1996;166(4):845—52.
9. Stephen A.B., William R.K., Jong-Ho Choi et al. Correlation of endorectal coil magnetic resonance imaging of the prostate with pathologic stage. World J Urol 2004;22:289—92.
10. Cheng L., Slezak J., Bergstralh E.J. Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. J Clin Oncol 2000;18(15):2862—8.
11. D'Amico A.V., Whittington R., Schnall M. et al. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. Cancer 1995;75:2368—72.
12. Barentsz J.O., Jager G.J., Engelbrecht M.R.W. MR imaging of the male pelvis / MRI from basic knowledge to advanced strategies. Vienna: Springer; 2000. p. 177—91.

# Повторная трансректальная биопсия предстательной железы у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени: сроки и особенности проведения

М.А. Курджиев, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкар, М.В. Ковылина

Кафедра урологии МГМСУ

## REPEAT TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY IN PATIENTS WITH HIGH GRADE PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: OPTIMAL TIME AND TECHNIQUE

M.A. Kurdzhev, A.V. Govorov, D.Y. Pushkar, M.V. Kovylyna

Urology Department of Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Purpose.** The aim of our study was to define optimal time and technique of repeat transrectal prostate biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia.

**Materials and Methods.** A total of 277 men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia regardless of changes in serum prostate specific antigen (PSA) or digital rectal examination findings underwent follow up biopsy in 8 months (range 1–12 months) after diagnosis. All men had at least 12 (12–18) biopsy cores taken at the time of diagnosis.

**Results.** Prostate cancer was found in 29,2% cases (81 of 277 patients) after the second biopsy and in 2,9 % (1 of 35) cases after the third biopsy. The highest detection rate was found using 14 and 16 core biopsy schemes 12 and 6 months after the first biopsy.

**Conclusions.** Our findings support the concept that high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a precursor to prostate cancer and that repeat biopsy at a delayed interval is recommended regardless of changes in PSA.

### Введение

По данным различных авторов, частота встречаемости простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) при пункционных биопсиях, выполненных больным с подозрением на рак предстательной железы (РПЖ), составляет от 8 до 50% [1–3]. В ряде исследований отстаивается точка зрения, что ПИН удовлетворяет критериям предракового состояния предстательной железы (ПЖ). Кроме того, ПИН высокой степени часто сочетается с обнаружением инвазивных форм аденокарциномы ПЖ [4, 5]. Частое сочетание ПИН низкой степени с воспалительными изменениями позволяет предположить, что она является следствием регенераторно-диспластических процессов в эпителии желез на фоне хронического воспаления, а не проявлением канцерогенеза. Частота встречаемости ПИН высокой степени при первич-

ных биопсиях ПЖ колеблется от 4 до 14% [6–8]. Наличие ПИН высокой степени длительное время являлось показанием к выполнению повторной биопсии ПЖ, поскольку частота выявляемости РПЖ при повторной пункции составляла 27–65%, а при ПИН низкой степени 13–30% [9–12]. В последнее время появилось мнение, что столь высокая выявляемость РПЖ при повторных биопсиях в 90-е годы XX в. обусловлена тем, что ПИН в основном была обнаружена при первичных секстантных биопсиях, а современные расширенные методики биопсии адекватно выявляют связанные с ПИН высокой степени случаи РПЖ уже при первичной биопсии [13–16].

### Материалы и методы

В клинике урологии МГМСУ в связи с наличием ПИН высокой степени при первичном исследовании повторная биопсия ПЖ выполнена 277 пациентам. В изучаемой группе среднее значение уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) крови составило 12,09 (от 2,5 до 27,5) нг/мл, средний возраст — 65,5 (от 45 до 80) года, средний объем ПЖ — 78 (27–125) мл. Повторное пункционное исследование ПЖ выполнялось в среднем через 8 мес после первой биопсии (от 1 до 12 мес) и включало 12, 14, 16 и 18 пункций. Всем пациентам исследование проводилось под местной анестезией путем интратректального введения 10 мл 2% геля с лидокаином («Инстиллагель» или «Катеджель») или билатеральной инъекции 5 мл 1% раствора лидокаина в область сосудисто-нервных пучков. Все биоптаты маркировались и помещались в специальные контейнеры, где фиксировались в 10%

Таблица 1. Результаты морфологического исследования биоптатов ПЖ после повторной биопсии, выполненной в связи с наличием ПИН высокой степени при первичной биопсии

Гистологическое заключение	Число пациентов (%) n=277
Аденокарцинома ПЖ	81 (29,2)
ПИН высокой степени	86 (31)
ДГПЖ, хронический простатит	70 (25,3)
ДГПЖ	40 (14,5)

растворе формалина. Затем каждый биоптат погружали в парафин, после чего производили продольные срезы с шагом 3 мкм. На стекле располагались четыре серийных среза каждого кусочка. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

**Результаты и обсуждение**

При анализе гистологических заключений в нашей серии биопсий аденокарцинома ПЖ была диагностирована у 81 (29,2%) пациента, у 86 (31%) больных выявлена ПИН высокой степени и у 110 (39,8%) — доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ), а также ее сочетание с хроническим простатитом (табл. 1).

В последующем только 35 из 86 пациентов перенесли третью биопсию в связи с выявлением ПИН высокой степени после второго исследования. Из этих 35 больных у 1 по результатам третьей биопсии диагностирована аденокарцинома. Таким образом, аденокарцинома была выявлена в 81 (29,2%) из 277 случаев по результатам второй биопсии и у 1 (2,9%) пациента из 35 — после третьей биопсии. В табл. 2 приведены результаты проведения повторных биопсий у пациентов с ПИН высокой степени в соответствии с числом полученных фрагментов ткани ПЖ.

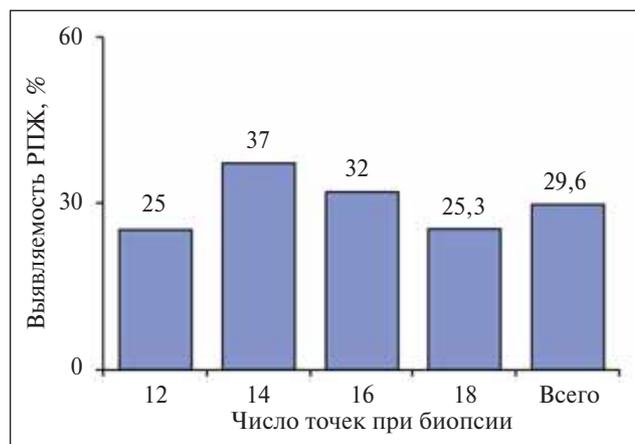
Из табл. 2 и рисунка видно, что при увеличении числа получаемых столбиков ткани с 12, 14, 16 и 18 точками выявляемость РПЖ составила 25, 37, 32 и 25,3% соответственно ( $p > 0,05$ ). Наибольший процент выявленной опухоли отмечался при биопсии из 14 и 16 точек, когда забор дополнительных образцов ткани производился из периферических отделов железы (апико-дорсальные и постеро-латеральные зоны). На основании того, что различие оказалось статистически недостоверным, можно предположить, что в связи с отсутствием существенной динамики в выявлении РПЖ при увеличении числа пункций с 12 до 18 достаточно было во всех случаях ограничиваться только 12 точками. Однако вопрос о количестве пункций должен решаться в каждом конкретном случае индивидуально на основании целого ряда показателей: объем ПЖ в целом, объем ее переходной зоны, возраст, уровень и плотность ПСА, соотношение свободный/общий ПСА.

Следует отметить, что первичная биопсия выполнялась всем пациентам в клинике урологии МГМСУ из 10—12 точек, т.е. помимо забора образцов ткани ПЖ из стандартных мест (основания, средней части и верхушки обеих долей) также проводилась биопсия периферических отделов ПЖ. Из табл. 3 видно, что самый высокий процент выявления карциномы ПЖ у пациентов с ранее диагностированной ПИН получен через 12 мес (59%) и 6 мес (34,6%) по-

Таблица 2. *Выявляемость РПЖ в зависимости от числа точек при повторном исследовании у пациентов с ПИН высокой степени*

Показатель	Число точек при биопсии			
	12	14	16	18
Число пациентов	69	68	69	71
Число выявленных случаев рака (%)	17 (25)	25 (37)	22 (32)	18 (25,3)

сле первичного исследования. С учетом собственных результатов и международного опыта мы считаем необходимым отметить, что столь низкая частота обнаружения рака при повторной пункции в ранние сроки обусловлена прежде всего тем, что современные расширенные методики биопсии позволяют адекватно выявлять связанные с ПИН случаи РПЖ уже при первичной биопсии. Таким образом, нами сделан вывод, что пациенты с ранее диагностированной высокой ПИН по результатам биопсии, выполненной по расширенной методике, не нуждаются в выполнении повторного исследования в течение одного года. В подтверждение этой концепции нами были проанализированы 43 первичных биопсии ПЖ, при которых была обнаружена высокая ПИН. Все биопсии ранее были выполнены по стандартной секстантной мето-



*Выявляемость РПЖ при различном числе точек при повторном исследовании у пациентов с ПИН высокой степени*

Таблица 3. *Выявляемость РПЖ в различные сроки выполнения повторной биопсии у пациентов с ПИН высокой степени ( $p < 0,01$ )*

Срок выполнения повторной биопсии	Число выявленных случаев РПЖ (%)
3—4 нед	3/65 (4,6)
3 мес	11/67 (16,4)
6 мес	24/70 (34,3)
12 мес	44/75 (59)

Таблица 4. Морфологические результаты повторных биопсий, выполненных в различные сроки после первичной пункции из 6 точек (у пациентов с ПИН высокой степени)

Срок выполнения повторной биопсии, мес	Число выявленных случаев РПЖ (%) n=43
1	21/13 (62)
3	22/12 (55)

дик в других лечебных учреждениях. Повторное исследование включало в себя забор ткани ПЖ из 10–12 точек. В 25 (58,1%) из 43 случаев была верифицирована аденокарцинома ПЖ (табл. 4).

Благодаря разделному размещению получаемых фрагментов ткани было установлено, что у 63 (22,7%) из 277 пациентов ПИН локализовалась изолированно во фрагменте из основания ПЖ, и ни у одного из этих пациентов не была верифицирована аденокарцинома. Ткань биоптата, получаемая из основания ПЖ, представлена в основном центральной зоной. В последнее время существует два мнения относительно ПИН в центральной зоне: нормальная гистология центральной зоны в биоптатах стимулирует ПИН и ПИН центральной зоны является клинически незначимой [17–19].

Следовательно, исходя из полученных результатов и опираясь на данные мировой литературы, можно сделать вывод, что ПИН в центральной зоне клинически незначима и не требует выполнения повторных биопсий ПЖ. Наиболее часто злокачественная опухоль выявлялась в области верхушки ПЖ, а также в периферических зонах ее среднего отдела и основа-

ния. Полное совпадение зон выявленной ПИН при первичной биопсии и аденокарциномы при повторном исследовании зафиксировано в 43% случаев. В ходе исследования не было отмечено взаимосвязи между уровнем ПСА и частотой выявления аденокарциномы ПЖ у пациентов с ПИН высокой степени.

**Заключение**

ПИН высокой степени является предраковым заболеванием ПЖ и ее наличие в морфологическом материале при первичной пункции требует выполнения повторной биопсии ПЖ независимо от уровня ПСА сыворотки крови. Оптимальные сроки выполнения повторной пункции ПЖ напрямую зависят от числа получаемых фрагментов ткани при первичном исследовании. В случае выполнения первичной биопсии по стандартной секстантной схеме оправдано проведение повторного исследования в ранние сроки (1–3 мес). Если же первичная пункция ПЖ осуществлялась по расширенной методике (10–12 точек), то таким пациентам может быть выполнено повторное исследование в пределах одного года. Повторное пункционное исследование ПЖ у больных с ранее диагностированной ПИН целесообразно проводить по расширенной методике, которая должна включать как минимум 12 точек с обязательным получением материала для гистологического исследования из периферических отделов ПЖ. ПИН, обнаруженная изолированно во фрагменте из основания ПЖ, где ткань в основном представлена центральной зоной, не требует выполнения повторных биопсий, т.е. ПИН, локализуемая в центральной зоне, является клинически незначимой. Выявление ПИН в этих фрагментах может повлечь за собой выполнение ненужных повторных биопсий ПЖ.

**Литература**

1. Ayala A.G., Naya Y., Tamboli P. et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and invasive adenocarcinoma: case report and preliminary study of 103 patients with high-grade PIN. *Pathol Case Rev* 2003;8:61–7.
2. Bishara T., Rammani D.M., Epstein J.I. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 2004;28:629–33.
3. Bostwick D.G. High grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2004;17:360–79.
4. Bostwick D.G. Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN). *Urology* 1989;34:16–22.
5. McNeal J.E., Bostwick D.G. Intraductal dysplasia: A premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 1986;17:64–71.
6. Epstein J.I., Grignon D.J., Humphrey P. et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1995;19:873–6.
7. Orozco R., O'Dowd G.J., Kunnel B. et al. Observations on pathology trends in 62,537 prostate biopsies obtained from urology private practices in the United States. *Urology* 1998;51:186–95.
8. Steiner M.S. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer risk reduction. *World J Urol* 2003;21:15–20.
9. Davidson D., Bostwick D.G., Qian J. et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995;154:1295–9.
10. Girasole C.R., Cookson M.S., Putzi M.J. et al. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *J Urol* 2006;175(3):929–33.
11. Joniau S., Goeman L., Pennings J., Van Poppel H. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): importance and clinical management. *Eur Urol* 2005;48(3):379–85.
12. O'Dowd G.J., Miller G., Orozco R., Veltri R.W. Analysis of repeated biopsy result within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 2000;55(4):553–9.
13. Epstein J.I., Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175(3):820–34.
14. Herawi M., Kahane H., Cavallo C., Epstein J.I. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol* 2006;175(1):121–4.
15. Moore C.K., Karikehallis S., Nazeer T. et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005;173(1):70–2.
16. Lefkowitz G.K., Taneja S.S., Brown J. et al. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol* 2002;168(4):1415–8.
17. Ковылина М.В. Клинико-морфологическая характеристика предраковых заболеваний и рака предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2006.
18. McNeal J.E., Villers A., Redwine E.A. et al. Microcarcinoma of the prostate: its association with duct-acinar dysplasia. *Hum Pathol* 1991;22:644.
19. Srodom M., Epstein J.I. Central zone histology of the prostate: a mimicker of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 2002;33:518–23.

## Анализ результатов биопсий предстательной железы в лечебных учреждениях Екатеринбурга за 2000—2006 гг.

К.А. Ильин<sup>2</sup>, В.О. Магер<sup>2</sup>, С.Е. Завацкий<sup>2</sup>, А.В. Зырянов<sup>1</sup>, И.В. Баженов<sup>1</sup>, О.В. Журавлев<sup>1</sup>, Д.А. Деминов<sup>1</sup>, Я.В. Бершадский<sup>1</sup>, А.А. Баженов<sup>1</sup>, М.А. Франк<sup>3</sup>, Р.Ш. Шамуратов<sup>3</sup>, Е.А. Сафронова<sup>4</sup>, В.Б. Яковлев<sup>4</sup>, В.В. Третьяков<sup>5</sup>, А.С. Сушенцев<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Свердловская областная клиническая больница №1; <sup>2</sup>Свердловский областной онкологический диспансер;

<sup>3</sup>Городская клиническая больница №40 (Екатеринбург); <sup>4</sup>Екатеринбургский диагностический центр;

<sup>5</sup>Свердловский областной госпиталь инвалидов войн

### ANALYSIS OF PROSTATE GLAND BIOPSY FINDINGS IN CLINICS OF YEKATERINBURG FROM 2000 TO 2006

K.A. Ilyin<sup>2</sup>, V.O. Mager<sup>2</sup>, S.E. Zavatsky<sup>2</sup>, A.V. Zyryanov<sup>1</sup>, I.V. Badgenov<sup>1</sup>, O.V. Juravlyov<sup>1</sup>, D.A. Dyeminov<sup>1</sup>, Ya.V. Bershadsky<sup>1</sup>, A.A. Badgenov<sup>1</sup>, M.A. Frank<sup>3</sup>, R.Sh. Shamuratov<sup>3</sup>, Ye.A. Saffronova<sup>4</sup>, V.B. Yakovlev<sup>4</sup>, V.V. Tretyakov<sup>5</sup>, A.S. Sushentsev<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, <sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Oncologic Dispensary,

<sup>3</sup>City Clinical Hospital №40 (Yekaterinburg), <sup>4</sup>Yekaterinburg Diagnostic Centre, <sup>5</sup>Sverdlovsk Regional Hospital For War Invalids

**Introduction.** New facilities in the diagnosis of prostate cancer and their wide introduction into the every-day practice bring about significant changes in the epidemiology of this clinical entity.

The application of screening tests with biopsy has led to developing of heterogeneous diagnostic contingents. They are characterized by various methods of forming, by stage of disease revealed on the first level of medical aid, by demographic indices.

**Objective.** To evaluate the structure of the diagnostic contingents formed in the patient care institutions of Sverdlovsk region we analyzed the findings of the prostate biopsies performed.

**Subjects and methods.** The results of 3133 prostate biopsies carried out in five patient care institutions of Yekaterinburg for a period from 2000 to 2006 were analyzed taking into account the specificity of these institutions. All the biopsies were carried out transrectally, under the control of ultrasound.

**Results.** Significant differences in grouping according to the stages of newly determined cases of the disease were obtained depending on the profile of the patient care institution.

**Conclusion.** When evaluating the diagnosis of the prostate cancer it is necessary to take into consideration the heterogeneity of the diagnostic contingents depending on the profile of the patient care institution. The percentage of the positive biopsies findings and grouping according to the stages of newly determined cases, on the whole, may serve as epidemiologic indices.

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является важной медико-биологической и социальной проблемой. В последние годы это заболевание выходит на первое место по темпам роста среди онкологической патологии у мужчин [1, 2]. Характеризуя эпидемиологию РПЖ, необходимо учитывать высокую распространенность этого заболевания в популяции [3]. Однако далеко не каждый мужчина, имеющий очаги карциномы в предстательной железе (ПЖ), испытывает клинические проявления РПЖ в течение своей жизни, так как известно, что многие пациенты умирают не от РПЖ, а вместе с ним от других, чаще всего сердечно-сосудистых заболеваний [4]. В связи с этим целью программ по раннему выявлению болезни является не диагностика всех карцином в мужской популяции, а выявление летальных фенотипов опухоли [5]. Таким образом, важнейшая задача при установленном диагнозе РПЖ — определение потенциала злокачественности опухоли, ее способность со временем реализоваться в заболевание с клинической картиной [6]. Современные исследования показали, что локальный высокодифференцированный РПЖ мо-

жет развиваться в течение многих лет, так и не причинив беспокойства его хозяину [7, 8]. Тем не менее в настоящее время не существует надежных критериев, по которым можно было бы прогнозировать дальнейшее поведение вновь выявленного РПЖ [9, 10].

Большинство специалистов полагают, что наблюдаемый рост заболеваемости РПЖ в России и западных странах обусловлен не биологическим изменением поведения опухоли в популяции, а происходит в результате улучшения диагностики [1, 11].

На протяжении многих лет пальцевое ректальное исследование являлось единственным методом диагностики ранних форм РПЖ [12]. Последнее десятилетие характеризуется широким внедрением в клиническую практику новых диагностических возможностей. К ним относится использование простатспецифического антигена (ПСА) и трансректального ультразвукового сканирования ПЖ. Выполнение этих исследований теперь возможно практически в каждом городе Свердловской области. Известно, что использование ПСА может приблизить момент постановки диагноза РПЖ, т.е. способствует более раннему выявлению болезни [13]. По данным скрининговых про-

грамм, около 10% участвующих в них мужчин имеют повышенный уровень ПСА (> 4 нг/мл), что может служить показанием к выполнению биопсии ПЖ (БПЖ) [14]. Объединенные в метаанализ данные научной литературы показывают, что БПЖ в группе лиц с уровнем ПСА > 4 нг/мл позволяет выявить рак в каждом 2—8-м случае. Такое широкое колебание зависит от ряда причин, в частности, от числа взятых из ПЖ биоптатов. Исследования продемонстрировали, что стандартная БПЖ из 6 точек не выявляет рак в 20—30% случаев [15]. Биопсийный протокол может быть расширен до 10, 12, 14 вколов. Существует методика взятия нескольких десятков биоптатов [16]. Однако оптимальный протокол до сих пор не определен, поскольку расширенные агрессивные методики выполнения БПЖ приводят к обнаружению малых, клинически не значимых опухолей, что не является редкостью при таком распространении болезни в популяции [17]. Это приводит к гипердиагностике и неэффективности лечения у ряда больных [18]. С другой стороны, поскольку повышение уровня ПСА может быть обусловлено причинами, не связанными с РПЖ (чаще всего аденома ПЖ), значительная часть мужчин подвергаются напрасному инвазивному исследованию. В связи с этим не все специалисты в обязательном порядке назначают БПЖ при повышенном уровне ПСА. На процесс принятия решения о выполнении БПЖ в данной ситуации также влияют возраст больного, т.е. ожидаемая продолжительность его жизни, и наличие интеркуррентных заболеваний [19].

Скрининговые мероприятия по раннему выявлению болезни проводят в интактной популяции асимптомных мужчин, у которых предполагается наличие болезни [20]. Диагностические контингенты, формируемые в устойчивой структуре медицинской помощи населению, отличаются от скрининговых групп. Это лица, уже обратившиеся за медицинской помощью и имеющие ту или иную симптоматику, связанную или не связанную с РПЖ. Чаще всего наблюдают симптомы нижних мочевых путей, обусловленные аденомой ПЖ, роль которой в уровне и кинетике ПСА активно уточняется в последние годы [17, 21]. Другим отличием диагностического контингента лечебного учреждения (ЛУ) от скрининговой группы является то, что пациенты, обратившиеся за медицинской помощью, проходят предскрининговые тесты, которые могут служить показанием к определению ПСА или отказу от этого исследования [22].

Таким образом, показания к выполнению БПЖ, биопсийные протоколы, а следовательно, и получаемые результаты могут варьировать. Диагностические контингенты ЛУ по своей структуре не идентичны скрининговым, так как методы формирования таких контингентов различны. Следовательно, для четкого уяснения состояния диагностического процесса необходим сравнительный анализ данных, полученных в лечебных учреждениях различного профиля, занимающихся диагностикой РПЖ и выполняющих БПЖ.

Таблица 1. Результаты биопсий, выполненных в ООД в период с 2001 по 2006 г.

Год	Число биопсий	Число случаев выявления РПЖ	Процент позитивных результатов
2001	97	57	58,8
2002	432	256	59,3
2003	475	244	51,4
2004	345	223	64,6
2005	404	246	60,9
2006	271	146	53,9

Таблица 2. Общее число биопсий, проведенных в трех ЛУ в период с 2000 по 2006 г.

ЛУ	Число биопсий	Число случаев выявления РПЖ	Процент позитивных результатов
ООД*	2024	1172	57,9
ОКБ №1*	661	422	63,8
ГКБ №40	130	46	35,4

\*С учетом повторных биопсий.

**Цель исследования** — оценить структуру диагностических контингентов, формируемых в лечебных учреждениях Свердловской области при помощи анализа результатов проведенных БПЖ.

**Материалы и методы**

Нами проведено многоцентровое исследование результатов БПЖ, выполненных в пяти ЛУ Екатеринбурга в период с 2000 по 2006 г.: Свердловский областной онкологический диспансер (ООД), Областная клиническая больница №1 (ОКБ №1), Городская клиническая больница №40 (ГКБ №40), Госпиталь инвалидов войн (ГИВ) и Екатеринбургский диагностический центр (ЕДЦ). Прикрепленные территории данных ЛУ охватывают население Свердловской области и областного центра. Пациенты с подозрением на злокачественное новообразование ПЖ были направлены

на проведение биопсии. Все биопсии выполняли трансректально, под ультразвуковым наведением в стандартном протоколе из 6 точек. В ООД и ОКБ №1 наряду с 6-точковым протоколом использовались 8, 10, 12-точковые протоколы, а также сатурационная биопсия. Всего в пяти ЛУ за указанный период времени было выполнено 3133 биопсии. Данные собраны при анализе регистрационных журналов, которые ведутся в соответствующих отделениях ЛУ.

**Результаты**

Полученные данные сгруппированы в таблицы. В табл. 1 показаны результаты биопсийной диагностики РПЖ у пациентов, направленных в ООД в период с конца 2000 г. до 2006 г. включительно. В табл. 2 представлены результаты биопсий, проведенных в трех ЛУ в период с 2000 по 2006 г. На рис. 1 отражено распределение вновь выявленных верифицированных случаев РПЖ по стадиям в зависимости от профиля ЛУ.

**Обсуждение**

По нашим данным, ООД, ОКБ №1, ГKB №40, ЕДЦ и ГИВ за указанный период времени фактически являются единственными ЛУ, где БПЖ была выполнена по стандартной общепринятой методике. Пункционные цитологические исследования, проводящиеся в некоторых ЛУ области в настоящий момент, не могут являться достаточно объективными для верификации РПЖ и составления программы лечения. Число этих исследований крайне невелико, и всем пациентам, направленным в областные центры, была повторно выполнена биопсия по стандартной методике. В связи с этим можно считать, что перечисленные выше ЛУ осуществляли все БПЖ на территории Свердловской области. Расчетные данные свидетельствуют о высоком проценте позитивных результатов биопсий (ПРБ) в ООД и ОКБ №1 (58 и 64 соответственно). Рак диагностирован у каждого второго пациента и более. Мы расцениваем это как следствие специализации соответствующих отделений данных ЛУ, в которые с прикрепленных территорий поступают больные, в том числе и с запущенными формами РПЖ. Группировка по стадиям такова, что около 3/4 вновь выявленных случаев заболевания в ООД и ОКБ №1 приходится на местно-

распространенные и генерализованные формы заболевания (см. рис. 1, а, б). У большинства таких больных клинический диагноз не вызывает сомнений, и биопсия является верификационной — она необходима для морфологического подтверждения наличия заболевания и назначения специального лечения. Такая концентрация больных приводит к повышению числа ПРБ. По данным урологического отделения ГKB №40, рак обнаружен только у каждого третьего пациента из всех подвергнутых БПЖ. Это соотношение более соответствует данным, получаемым в скрининговых программах, где, как правило, оно равно 1:3—1:4. Группировка по стадиям вновь выявленных случаев РПЖ такова, что 2/3 приходится на рак, диагностированный на локальной стадии болезни (см. рис. 1, в). Причина этого — отсутствие специализированного приема и концентрации больных с запущенными формами заболевания. Процент ПРБ может быть еще более уменьшен, если расширять показания к биопсии, например, придерживаться более низкого критического порога ПСА, оптимальное значение для которого до сих пор не определено [23]. Это позволяет выявить рак у тех мужчин, уровень ПСА которых ниже условного значения 4 нг/мл. Считается, что у больных данной группы результаты радикального лечения в плане безрецидивной выживаемости могут быть лучше [24]. Тем не менее приходится учитывать то, что понижение порога ПСА приводит к увеличению числа пациентов, подвергшихся напрасной биопсии, а также к выявлению опухолей со значительно менее изученным биологическим потенциалом и прогнозом прогрессии [25].

Представленные из ЕДЦ и ГИВ данные не сопровождаются указанием на клиническую стадию болезни, определяемую на момент получения результатов биопсии. Обращает внимание существенное различие доли ПРБ, которая составила 20 и 54,4% в ЕДЦ и ГИВ соответственно (всего выполнено: в ЕДЦ — 250 биопсий, в ГИВ — 68). Это различие, на наш взгляд, объясняется разнородностью диагностических контингентов. В данном случае речь может идти о возрастной структуре пациентов, которая в случае ГИВ тяготеет к превалированию лиц пожилого и старческого возраста. Известно, что РПЖ является функцией воз-

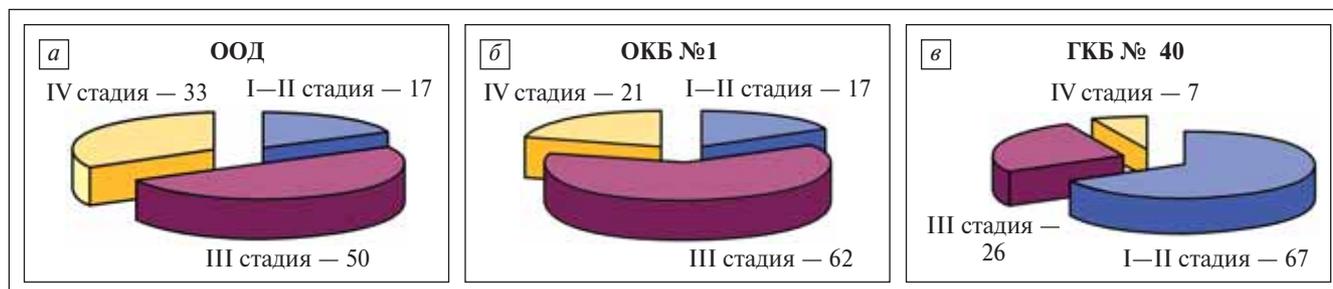


Рис. 1. Распределение вновь выявленных случаев заболевания (в %) по стадиям: а — в ООД; б — в ОКБ №1; в — в ГKB №40

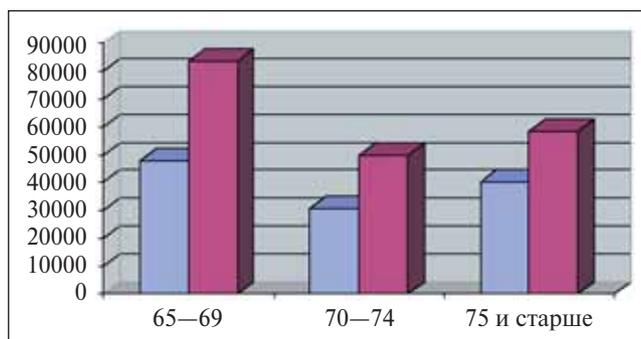


Рис. 2. Численность мужского населения Свердловской области в возрастных промежутках 65–69, 70–74, 75 лет и старше (по данным на 1990 и 2007 г.)

раста, и ежегодный риск заболевания повышается с числом прожитых лет [18]. Гистологическая распространенность РПЖ в популяции мужчин старше 50 лет достигает 30% и нарастает до 41% у 70-летних, а у 80-летних встречается в 57% случаев [3,26].

Население России претерпевает процесс старения, проявляющийся в снижении числа молодых, росте доли пожилых людей и увеличении среднего возраста живущих [27]. Население Свердловской области также не стало исключением. На рис. 2 показано, как увеличилась численность мужчин старше 65 лет в 2007 г. по сравнению с 1990 г. Относительный прирост в этой возрастной группе за 17 лет составил 61%. Данные тенденции свидетельствуют о том, что в структуре населения, обращающегося за медицинской помощью, доля больных геронтологического профиля неуклонно возрастает. С учетом широкого распространения РПЖ у пожилых в виде субклинических форм болезни и современных возможностей их выявления клиницисты неизбежно столкнутся

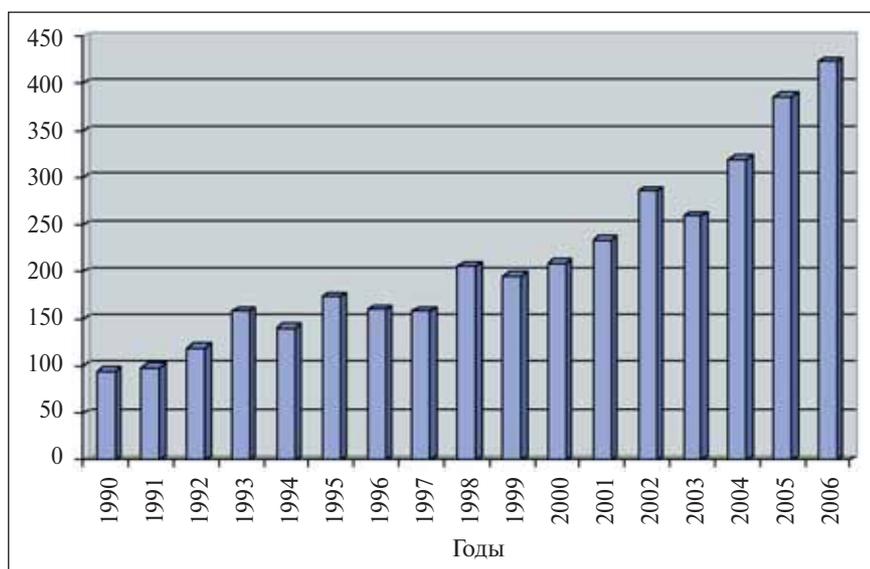


Рис. 3. Рост числа мужчин старше 65 лет с впервые установленным диагнозом РПЖ в Свердловской области

с нарастающим числом пожилых пациентов, выбор тактики лечения которых является далеко не простой задачей. Это подтверждается и тем, что, несмотря на имеющуюся возможность более ранней диагностики РПЖ, свыше 70% впервые выявленных случаев заболевания приходится на возрастную группу мужчин старше 65 лет без динамики абсолютного и относительного уменьшения этой возрастной когорты в структуре заболеваемости (рис. 3).

Позитивный прогноз положительного результата биопсии в группе онкологической сети выше, чем в группе, сформированной в общей лечебной сети. Относительное число ПРБ в ЛУ, где оказывается специализированная уроонкологическая помощь, является показателем, косвенно характеризующим состояние онкологической помощи на прикрепленных территориях — чем оно выше, тем выше онкологическая запущенность. ПРБ в общей лечебной сети более характеризует онкологическую настороженность. Небольшое число ПРБ может свидетельствовать в пользу высокой онкологической настороженности, способствующей расширению показаний к выполнению биопсии. Оптимальный процент ПРБ в работе онкоучреждения и ЛУ общей сети в настоящий момент не определен. Отсутствуют данные по сравнению с другими регионами. Этот показатель зависит от уровня диагностики на местах, широты охвата населения профилактическими осмотрами, показаний к биопсии, числа вколов, демографических характеристик региона.

С учетом того, что современные требования к БПЖ подразумевают наличие высокотехнологичного оборудования и профессиональных кадров (в том числе и патоморфологического звена), данный вид

исследований не может считаться рутинным. За исключением инцидентальных злокачественных процессов, выявляемых в хирургическом материале после операции по поводу аденомы ПЖ, все вновь диагностируемые и морфологически верифицированные случаи РПЖ проходят через этап специализированной биопсии в соответствующем кабинете. Поскольку такие кабинеты на территории областного центра и области могут быть учтены, то возможно проведение эффективного мониторинга состояния медицинской помощи в данном разделе онкологии. Для успешного анализа результатов этого вида медицинской деятельности необходимо разработать единое стандартное документиро-

вание. Создание единой формы отчетности, например «биопсийного журнала», позволило бы корректно оценивать показания, инициирующие биопсию (включая данные скрининговых тестов), группировку по клиническим стадиям диагностируемых контингентов, возрастную разнородность контингентов. Патоморфологическая оценка злокачественности вновь выявляемых опухолей во времени и с учетом территории проживания позволила бы вести наблюдение за биологическим поведением опухоли в популяции.

### Заключение

В данной статье за рамками обсуждения остались вопросы интенсивности применения диагностики и лечения в популяции мужчин, процесс миграции стадии в сторону более ранних форм болезни и изменения в выживаемости больных РПЖ с приходом современных средств раннего выявления болезни. Комплекс этих вопросов может и должен быть подвергнут эпидемиологическому анализу оценить сложившуюся ситуацию, скорректировать результаты работы и тем самым оптимизировать региональ-

ную программу борьбы с раком. Без подобного рода информации невозможно стратегическое планирование медицинской помощи на уровне такого крупного региона, каким является Свердловская область.

### Выводы

1. При оценке состояния диагностики РПЖ следует учитывать разнородность диагностических контингентов в зависимости от профиля ЛУ.

2. Процент ПРБ может быть использован как аналитический показатель, характеризующий состояние онкологической помощи населению в плане диагностики РПЖ. При этом необходимо сопоставление данного показателя с группировкой по стадиям вновь выявленных случаев РПЖ и возрастной структурой диагностического контингента.

3. Для эффективного мониторинга состояния диагностической работы по выявлению РПЖ необходима интеграция усилий всех специалистов, сталкивающихся с данным заболеванием, а также единая форма документирования получаемых в ходе работы результатов.

### Литература

1. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.; 2003. с. 435—44.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2005 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007; 18(2)(прил. 1):52—89.
3. Sakr W.A., Haas G.P., Cassin B.F. et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993;150:379—85.
4. Satariano W.A., Ragland K.E., Van Den Eeden S.K. Cause of death in men diagnosed with prostate carcinoma. Cancer 1998;83(6):1180—8.
5. Scardino P.T., Weaver R., Hudson A.L. Early detection of prostate cancer. Hum Pathol 1992; 23(3):211—22.
6. Coldman A.J., Phillips N., Pickles T.A. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. CMAJ 2003;168(1):31—5.
7. Holmberg L., Bill-Axelsson A., Helgesen F. et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. NEJM 2002;347(11):781—9.
8. Albertsen P.C., Hanley J.A., Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA 2005;293(17):2095—101.
9. Pu Y.-S., Fujimoto H., Kakizoe T., Myers R. The 18th International Symposium: controversies in prostate cancer diagnosis and treatment. Jpn J Clin Oncol 2005;35(11):680—9.
10. Johansson J.-E., Andersson O., Andersson S.-O. et al. Natural history of early, localized prostate cancer. JAMA 2004;291(22):2713—9.
11. Jemal A., Ward E., Wu X. et al. Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(3):590—5.
12. Маринбах Е.Б. Рак предстательной железы. М.: Медицина; 1989.
13. Gann P.H., Hennekens C.H., Stampfer M.J. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. JAMA 1995;273(4):289—94.
14. Keetch D.W., McMurtry J.M., Smith D.S. et al. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. J Urol 1996;156:428—31.
15. Presti J.C. Jr., Chang J.J., Bhargava V. et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol 2000;163(1):163—6.
16. Stewart C.S., Leibovich B.C., Weaver A.L., Lieber M.M. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J Urol 2001;166(1):86—91.
17. Zackrisson B., Aus G., Bergdahl S. et al. The risk of finding focal cancer (less than 3 mm) remains high on rebiopsy of patients with persistently increased prostate specific antigen but the clinical significance is questionable. J Urol 2004;171(4):1500—3.
18. Coley C.M., Barry M.J., Mulley A.G. Clinical guideline. Part III: Screening for prostate cancer. Ann Intern Med 1997;126(6):480—4.
19. Scherr D., Swindle P.R., Scardino P.T. National comprehensive cancer network guidelines for the management of prostate cancer. Urology 2003;61(Suppl 2A):14—24.
20. Brawer M.K. Screening for prostate cancer. Semin Surg Oncol 2000;18:29—36.
21. Roehrborn C.G., NcConnell J., Bonilla J. et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostatic growth in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 2000;163(1):13—20.
22. Basler J.W., Thompson I.M. Lest we abandon digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90(23):1761—3.
23. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004;350(22):2239—46.
24. Graefen M., Karakiewicz P.I., Cagiannos I. International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2002;20(15):3206—12.
25. Karazanashvili G., Abrahamsson P.-A. Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. J Urol 2003;169(2):445—57.
26. Scott R., Mutchnik D.L., Laskowski T.Z., Schmalhorst W.R. Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence, growth characteristics and clinical significance. J Urol 1969;101(4):602—7.
27. Вишневский А.Г. Население России 2003—2004. Одиннадцатый—двенадцатый ежегодный демографический доклад. М.: Наука; 2006.

## Лечение клинически локализованного рака предстательной железы

В.Б. Матвеев, С.И. Ткачев, М.И. Волкова, А.А. Митин, В.М. Шелепова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, кафедра онкологии ФПДО МГМСУ

### TREATMENT OF CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER

V.B. Matveyev, S.I. Tkachev, M.I. Volkova, A.A. Mitin, V.M. Shelepova

State Enterprise N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Department of Oncology of Faculty for Post-Graduate Education of Moscow State Medical and Dentistry University

**Purpose** of our study is to carry out: comparative analysis of results of radical prostatectomy and conformal radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer.

**Materials and methods.** For retrospective analysis we chose data from 177 patients with stage cT1–2N0M0 prostate cancer treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences from 1997 to 2007. Median age of patients was 61,3 years and ranged from 38 to 76 years. Before treatment median level of serum prostate specific antigen was  $15,5 \pm 15,1$  ng/ml and median Gleason index —  $2,6 \pm 0,7 + 3,2 \pm 0,6 = 5,7 \pm 1,1$ . Retropubic radical prostatectomy was performed in 133 (75,4%) patients and external conformal radiotherapy — in 44 (24,6%) patients. Study groups were matched according to main parameters. Median follow-up time was  $26,2 \pm 30,2$  months.

**Results.** Prostate gland capsule invasion was found in 43 (32,3%), perineural growth — in 56 (31,3%), invasion of seminal vesicles — in 12 (6,8%), angiolymphatic invasion — in 53 (29,9%), positive surgical margins — in 9 (5,1%), pN+ — in 7 (4,0%) from 133 operated patients. In all 44 cases complete responses to radiotherapy were registered. Among 177 patients 5-year survival was 95,0%, specific survival — 100%, and survival without PSA relapse — 76,8%. According to monofactorial and multifactorial analyses favorable prognostic factors for survival without PSA relapse are radical prostatectomy ( $p=0,003$  and  $p=0,019$  respectively) and Gleason index  $<7$  ( $p=0,012$  and  $p=0,045$  respectively). Advantage of operated patients over the patients treated with radiotherapy in regard to survival without PSA relapse rates is statistically significant in cases with Gleason indices  $<7$  ( $p=0,013$ ) and initial level of serum prostate specific antigen  $<10$  ng/ml ( $p=0,005$ ).

**Conclusion.** Both surgical treatment and radiotherapy allows reaching favorable results in patients with stage cT1–2N0M0 prostate cancer. It is obvious that when choosing the preferred treatment modality the Gleason index and level of prostate specific antigen should be taken into account. Probably, repeat analysis after longer follow up time will allow drawing more definite conclusions about advantages of surgery and radiotherapy in the treatment of patients with stage cT1–2N0M0 prostate cancer of different prognostic groups.

Широкое внедрение определения концентрации простатического специфического антигена (ПСА) в клиническую практику привело к возрастанию доли локализованного рака предстательной железы (РПЖ) среди впервые диагностированных случаев заболевания. Наиболее распространенными методами лечения данной категории больных являются лучевой и хирургический. Вопрос о выборе оптимальной лечебной тактики, позволяющей добиться удовлетворительной выживаемости при сохранении хорошего качества жизни, до сих пор носит дискуссионный характер. Мы ретроспективно оценили и сравнили собственные результаты радикальной простатэктомии (РПЭ) и конформной лучевой терапии (ЛТ) при клинически локализованном РПЖ.

#### Материалы и методы

Для проведения исследования ретроспективно отобраны 177 больных клинически локализованным РПЖ, получавших лечение в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1997 по 2007 г. Средний возраст пациентов — 61,3 (38–76) года. Медиана концентрации ПСА до начала лечения —  $15,5 \pm 15,1$  нг/мл (ПСА  $<10$  нг/мл — 44,9%, ПСА  $\geq 10$

нг/мл — 55,1%). Категория cT расценена как cT1 у 42 (23,8%), cT2 — у 135 (76,3%) из 177 больных. Метастазов не выявлено ни в одном случае. Во всех наблюдениях до начала лечения верифицирована аденокарцинома. Медиана исходного показателя Глисона —  $2,6 \pm 0,7 + 3,2 \pm 0,6 = 5,7 \pm 1,1$  (показатель Глисона  $<7$  — 75,6%, показатель Глисона  $\geq 7$  — 24,4%).

Позадилонная РПЭ выполнена 133 (75,4%) из 177 пациентов [с неoadъювантной гормонотерапией — ГТ агонистами рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона — 33 (18,6%)]. Хирургическое вмешательство включало двустороннюю тазовую лимфаденэктомию и удаление предстательной железы (ПЖ) с семенными пузырьками. Сосудисто-нервные пучки сохранены у 57 (42,9%) пациентов: с обеих сторон — у 47 (35,3%), с одной — у 10 (7,5%); шейка мочевого пузыря — у 66 (49,6%) из 133 больных.

Дистанционную конформную ЛТ на область ПЖ получили 44 (24,6%) больных. Облучение проводили разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 60–76 Гр [СОД  $\leq 70$

Гр — 24 (54,5%), >70 Гр — 20 (45,5%)]]. Неoadъювантная ГТ назначалась 15 (8,5%), неoadъювантная, конкурентная и длительная адъювантная — 22 (12,4%) облученным пациентам. Использовались режимы максимальной андрогенной блокады — 24 (13,6%) и монотерапии антиандрогенами (бикалутамид в дозе 150 мг/сут) — 13 (7,3%).

Группы пациентов, получавших разные виды радикального лечения, сопоставимы по исходному уровню ПСА, категории Т и показателю Глисона; медиана возраста облученных больных достоверно больше, чем у оперированных пациентов (табл. 1).

Медиана наблюдения — 26,2±30,2 мес. Продолжительность жизни оценивали с первого дня лечения РПЖ до последнего дня наблюдения или смерти. Биохимическим рецидивом у оперированных больных считали появление определяемого ПСА, у облученных пациентов — повышение ПСА в трех последовательных измерениях. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью блока статистических программ SPSS 13.0 for Windows. Общую и специфическую выживаемость оценивали по методу Каплана — Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ Соx. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию *t* Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Для сравнения качественных параметров применялся точный критерий Фишера и  $\chi^2$  с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

Медиана длительности РПЭ составила 179,5±42,9 мин. Операционные осложнения зарегистрированы в 16 (12,0%) из 133 случаев и потребовали выполнения повторного вмешательства у 2 больных (эвентрация), проведения консервативного лечения — у 14 пациентов [нагноение раны — 2, лимфоцеле — 4, тромбоз глубоких вен нижних конечностей — 2, тромбоз эмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА) — 3, инфаркт миокарда — 1, пневмония — 2]. Летальность — 0,7% (1 больной) — обусловлена ТЭЛА.

При гистологическом исследовании во всех препаратах подтверждено наличие аденокарциномы; медиана показателя Глисона — 5,6±1,3 (показатель Глисона <7 — 78,2%, ≥7 — 21,8%). Специфичность, чувствительность и диагностическая эффективность биопсии ПЖ в отношении оценки показателя Глисона составили 88,5, 58,6 и 81,9% соответственно.

Прорастание капсулы ПЖ обнаружено у 43 (32,3%) пациентов: фокальное — у 11 (8,3%), протяженное — у 32 (24,1%); перинеуральный рост — у 56 (31,3%), инвазия семенных пузырьков — у 12 (6,8%), ангиолимфатическая инвазия — у 53 (29,9%) из 133 больных.

Положительный хирургический край выявлен в 9 (5,1%) случаях. Не отмечено влияния на риск обнаружения клеток опухоли по краю разреза таких факторов, как предоперационный ПСА ( $p=0,433$ ), исходный показатель Глисона ( $p=0,375$ ), сохранение нервных волокон ( $p=0,606$ ) и шейки мочевого пузыря ( $p=0,478$ ). Отмечено увеличение частоты положительного хирургического края по мере увеличения категории сТ с 4,1% при сТ1 до 14,3% при сТ2 ( $p=0,053$ ).

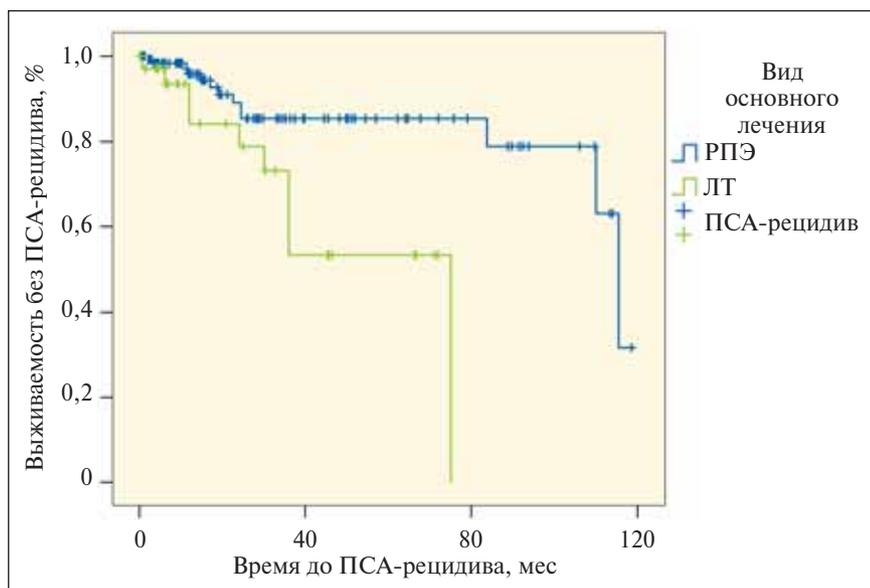
У 7 (4,0%) пациентов верифицирована категория рN+ (метастазы в 1 лимфоузле — у 6, в 2 — у 1 больного). Выявлено достоверное увеличение риска регионарного метастазирования при исходном уровне ПСА >10 нг/мл ( $p=0,010$ ); других факторов, влияющих на частоту категории рN+, не выявлено.

Через 1 мес после операции полное удержание мочи днем зарегистрировано у 78,2% больных, ночью — у 84,2%. Фактором благоприятного прогноза удержания мочи является шейкоберегающая методика операции ( $p=0,051$ ). Потенция сохранена у 72,7% пациентов, подвергнутых нервосберегающим операциям. Отмечена тенденция к улучшению

Таблица 1. Характеристика больных локализованным РПЖ, получавших разные виды радикального лечения

Фактор	Вид лечения		p
	РПЭ (n=133)	ЛТ (n=44)	
Медиана возраста, годы	60,0±6,7	67,5±7,1	0,000
Уровень ПСА, нг/мл	<10	63 (47,4)	0,162
	≥10	70 (52,6)	
Категория	сТ1	35 (26,3)	0,068
	сТ2	7 (15,1)	
Показатель Глисона	<7	104 (78,2)	0,112
	≥7	29 (65,9)	

*Примечание.* Представлено число больных (в скобках — процент).



Выживаемость без ПСА-рецидива больных клинически локализованным РПЖ в зависимости от основного вида лечения

потенции при сбережении нервных волокон с обеих сторон ( $p=0,077$ ).

Во всех 44 случаях эффект ЛТ расценен как полный. Медиана надир ПСА в группе составила  $0,9 \pm 1,9$  нг/мл ( $<0,1$  нг/мл — 38,2%,  $0,1-1$  нг/мл — 35,3%,  $>1$  нг/мл — 26,5%).

Осложнения ЛТ зарегистрированы у 41 (93,2%) из 44 больных: цистит — 41 (93,2%) — I—II степени — 36 (81,8%), III степени — 5 (11,4%); ректит — 41 (93,2%) — I—II степени — 37 (84,1%), III степени — 4 (9,1%); эпителиит — 37 (84,1%) — I—II степени — 36 (81,8%), III степени — 1 (2,3%). Полное удержание мочи после окончания ЛТ зарегистрировано у 43 (97,7%) пациентов. Эрек-

Все 6 больных с метастазами и 8 пациентов с биохимическим рецидивом получали немедленную андрогенную депривацию, 6 больных с ПСА-рецидивом — отсроченную ГТ, что сопровождалось положительным эффектом. В дальнейшем в 3 (1,8%) случаях отмечено прогрессирование с переходом заболевания в гормонорефрактерную форму, потребовавшее проведения химиотерапии таксанами.

Из 177 больных, включенных в исследование, 172 (97,2%) живы: 151 (85,3%) — без признаков болезни, 14 (7,9%) — с ПСА-рецидивом, 7 (4,0%) — с метастазами — 5 (2,8%) — умерли: 2 (1,1%) — от рака, 2 (1,1%) — без признаков опухоли от других причин, 1 (0,6%) — от осложнений послеоперационного периода.

Общая 5-летняя выживаемость в группе 177 больных составила 95,0%, специфическая — 100%, выживаемость без ПСА-рецидива — 76,8%. Медиана общей и специфической выживаемости не достигнута, медиана выживаемости без ПСА-рецидива —  $115,4 \pm 15,9$  мес.

Недостаточное количество смертей при медиане наблюдения 26,2 мес не позволило выявить признаки, влияющие на общую и специфическую выживаемость. По данным одно- и многофакторного анализов, факторами благоприятного про-

Таблица 2. Выживаемость без ПСА-рецидива в зависимости от исходных характеристик опухоли и основного вида лечения

Фактор	Выживаемость без ПСА-рецидива 5 лет, %	Выживаемость без ПСА-рецидива медиана, мес	ОФ	Р	МФ
Уровень ПСА, нг/мл					
<10	80,3	Не достигнута	0,187		0,478
≥10	74,5	$109,9 \pm 26,9$			
Показатель Глисона					
<7	81,2	$115,4 \pm 56,4$	0,012		0,045
≥7	18,3	$83,7 \pm 29,9$			
Категория					
cT1	86,6	$109,9 \pm 0,0$	0,489		0,840
cT2	76,0	$115,4 \pm 23,0$			
Вид лечения					
РПЭ	85,4	$115,4 \pm 4,1$	0,003		0,019
ЛТ	53,3	$75,0 \pm 0,1$			

Примечание. Здесь и в табл. 3: ОФ — однофакторный анализ, МФ — многофакторный анализ.

гноза выживаемости без ПСА-рецидива у больных клинически локализованным РПЖ, подвергнутых радикальному лечению, являются проведение РПЭ,  $p=0,003$  и  $p=0,019$  соответственно (см. рисунок) и показатель Глисона  $<7$ ,  $p=0,012$  и  $p=0,045$  соответственно (табл. 2).

Преимущество оперированных больных по сравнению с пациентами, получавшими ЛТ, в отношении выживаемости без ПСА-рецидива достоверно только при показателе Глисона  $<7$  ( $p=0,013$ ) и исходном уровне ПСА  $<10$  нг/мл ( $p=0,005$ ). У больных с высоким исходным уровнем ПСА ( $\geq 10$  нг/мл) и низкодифференцированными опухолями хирургический метод не улучшает прогноза по сравнению с облучением ( $p>0,05$ ).

По данным однофакторного анализа, на выживаемость без ПСА-рецидива после РПЭ благоприятно влияют дооперационный и послеоперационный показатели Глисона  $<7$  ( $p=0,003$  и  $p=0,001$  соответственно), отсутствие инвазии в семенные пузырьки ( $p=0,004$ ) и перинеурального роста опухоли ( $p=0,039$ ). Отмечена тенденция к увеличению выживаемости без биохимического рецидива при отсутствии прорастания опухоли капсулы органа ( $p=0,061$ ), при этом протяженность капсулярного поражения прогностического значения не имела ( $p=0,790$ ). В многофакторном анализе подтверждена только прогностическая значимость дооперационного и послеоперационного показателей Глисона,  $p=0,026$  и  $p=0,003$  соответственно (табл. 3).

В группе облученных больных не выявлено значимого влияния на выживаемость без ПСА-рецидива СОД ЛТ ( $p=0,264$ ), ГТ ( $p=0,491$ ) и надира ПСА ( $p=0,843$ ), что вероятнее всего связано с недостаточным объемом выборки (табл. 4).

**Обсуждение**

В настоящее время наиболее распространенными методами лечения клинически локализованного РПЖ являются РПЭ и ЛТ. Каждый из этих лечебных подходов имеет свои преимуще-

ства и недостатки, однако данных, позволяющих однозначно склониться в пользу одного из них, не существует. РПЭ, помимо излечения от РПЖ, дает возможность адекватно установить стадию заболевания, а также удалить узлы доброкачественной гиперплазии. Однако хирургическое вмешательство ассоциировано с риском летальности (0,3%) и развития таких осложнений, как импотенция ( $>50\%$ ), недержание мочи ( $<5\%$ ), ТЭЛА ( $<1\%$ ), повреждение прямой кишки ( $<1\%$ ), стриктура уретры ( $<5\%$ ). ЛТ также является потенциально радикальным методом, позволяющим избежать операционно-анестезиологического риска и применимым в амбулаторных условиях. Недостатки облучения: большая длительность лечения (5—8

Таблица 3. Факторы прогноза выживаемости оперированных больных клинически локализованным РПЖ

Фактор	Выживаемость без ПСА-рецидива		ОФ	p МФ	
	5 лет, %	медиана, мес			
Уровень ПСА, нг/мл	$<10$	88,9	115,4±14,8	0,103	0,332
	$\geq 10$	81,7	115,4±4,2		
Показатель Глисона до операции	$<7$	90,5	115,4±0,0	0,003	0,026
	$\geq 7$	69,3	83,7±38,6		
Категория	cT1	84,2	109,9±0,0	0,881	0,988
	cT2	85,3	115,4±22,8		
Неoadьювантная ГТ	Нет	81,2	115,4±4,2	0,235	0,793
	Нет	95,0	Не достигнута		
Сохранение шейки мочевого пузыря	Нет	85,5	115,4±4,2	0,529	0,249
	Нет	84,7	Не достигнута		
Сохранение нервных пучков	Нет	89,6	Не достигнута	0,789	0,257
	Нет	80,5	115,4±4,1		
Показатель Глисона после операции	$<7$	92,6	115,4±22,7	0,001	0,003
	$\geq 7$	62,9	109,9±0,0		
Прорастание капсулы	да	81,8	Не достигнута	0,061	0,174
	нет	87,8	109,9±19,6		
	фокальное	90,9	83,7±41,2	0,322	0,790
	протяженное	83,3	Не достигнута		
Перинеуральная инвазия	Нет	78,5	Не достигнута	0,039	0,611
	Нет	89,9	109,9±19,3		
Инвазия в семенные пузырьки	Нет	50,0	19,1±28,4	0,004	0,698
	Нет	89,1	115,4±22,6		
Ангиолимфатическая инвазия	Нет	82,8	Не достигнута	0,163	0,672
	Нет	87,6	109,9±19,6		
pN0	Нет	84,3	115,4±4,1	0,987	0,804
	pN+	50,0	83,7±0,0		
Положительный край	Нет	84,9	—	0,389	0,989
	Нет	100	—		

нед), отсутствие возможности точного стадирования опухолевого процесса, а также ранние и поздние лучевые реакции со стороны мочевого пузыря и прямой кишки (2—5%), импотенция (20—30%) и недержание мочи (<5%) [1].

Данное исследование, включившее 177 больных клинически локализованным РПЖ, носит ретроспективный характер, однако группы пациентов, получавших разные виды радикального лечения (хирургическое и лучевое), сопоставимы по основным признакам, к которым относят стадию заболевания, показатель Глисона и исходный уровень ПСА.

В хирургической группе обращает на себя внимание высокая частота тромботических и тромбоэмболических осложнений, достигающая 3,8% (5 из 133). В других сериях наблюдений этот показатель колеблется от 0,4 до 6,3% [2, 3]. Вероятнее всего тромбозы и ТЭЛА являются следствием облитерантной тазовой лимфодиссекции, приводящей к формированию гематом и лимфоцеле, нарушающих ламинарность кровотока по подвздошным венам. Мы полагаем, что рутинное использование профилактики тромбообразования (тугое бинтование нижних конечностей, назначение низких доз фракционированных гепаринов и дезагрегантов, ранняя активация больных) после РПЭ показано всем пациентам.

Специфичным осложнением данного хирургического вмешательства является формирование лимфоцеле, обусловленное лимфореей из пересеченных лимфатических сосудов.

Мы отметили формирование клинически значимого лимфоцеле у 3% наших больных, при этом во всех случаях потребовалось только консервативное лечение. По данным литературы, это осложнение регистрируется у 3,5—27% пациентов [4, 5]. Клипирование пересеченных лимфатических коллекторов и адекватное дренирование позволяет избежать формирования лимфоцеле.

Наиболее значимыми факторами прогноза при РПЖ являются исходный уровень ПСА, показатель Глисона и стадия заболевания [6, 7]. Некоторые авторы отмечают, что морфологическое исследование биоптатов ПЖ позволяет предсказать финальный показатель Глисона [8], однако точность оценки данного параметра невысока. В нашей серии наблюдений диагностическая эффективность биопсии ПЖ в отношении определения показателя Глисона составила 81,9% при медиане числа столбцов ткани, равной 8. В других исследованиях частота совпадений суммы баллов по Глисону в биопсийном и операционном материалах колеблется от 42% при сектантной до 69,5% — при 10-точковой биопсии [9]. Частота ошибок дооперационного стадирования РПЖ высока. У 32,3% наших больных отмечено клиническое занижение категории Т3, что соответствует данным литературы [10]. Ограниченная диагностическая эффективность современных методов обследования и биопсии должна приниматься во внимание при составлении прогноза заболевания и планировании лечебной тактики.

Через 1 мес после операции полное удержание мочи днем зарегистрировано нами у 78,2%, ночью — у 84,2% оперированных больных. В других работах недержание мочи после РПЭ отмечено у 9,6—49% пациентов [11, 12]. Для улучшения результатов хирургического лечения в отношении удержания мочи мы используем методику сохранения шейки мочевого пузыря. В нескольких исследованиях продемонстрировано отсутствие влияния шейкосберегающей техники операции на частоту позитивных хирургических краев и выживаемость [13, 14], что согласуется с результатами нашей работы. По нашим данным, сохранение шейки мочевого пузыря является фактором благоприятного прогноза удержания мочи ( $p=0,051$ ). Другими автора-

Таблица 4. Факторы прогноза выживаемости облученных больных клинически локализованным РПЖ

Фактор	Выживаемость без ПСА-рецидива 5 лет, %		<i>p</i>
		медиана, мес	
Уровень ПСА, нг/мл			
<10	56,3	75,0±0,0	0,953
≥10	52,3	75,0±0,0	
Показатель Глисона			
<7	54,0	75,0±0,0	0,976
≥7	64,3	75,0±0,0	
Категория			
cT1	100	—	0,236
cT2	50,0	—	
СОД, Гр			
≤70	43,6	36,0±3,2	0,264
>70	90,0	Не достигнута	
ГТ	56,1	30,0±0,0	0,491
Нет	0,0	75,0±0,0	
Надир ПСА, нг/мл			
<0,1	64,8	75,0±0,0	0,843
0,1—1	52,5	Не достигнута	
>1	50,0	30,0±0,0	

ми отмечено уменьшение риска недержания мочи через 3 и 6 мес после выполнения шейкосберегающей РПЭ по сравнению с традиционной методикой. При длительных сроках наблюдения различий между группами в отношении удержания мочи не выявлено [14]. Существуют данные, свидетельствующие о снижении частоты недержания мочи при использовании нервосберегающей методики РПЭ [15], однако в нашем исследовании подобной закономерности не обнаружено.

Потенция сохранена у 72,7% наших пациентов, подвергнутых нервосберегающим операциям. В разных сериях наблюдений этот показатель колеблется от 41,4 до 76% [16, 17]. Мы отметили тенденцию к улучшению потенции при сбережении нервных волокон с обеих сторон ( $p=0,077$ ). Аналогично S.D. Kundu и соавт. зафиксировали повышение частоты сохранения потенции с 53 до 76% при выполнении двусторонней нервосберегающей простатэктомии по сравнению с односторонней [17]. Сохранение нервных пучков при локализованной форме РПЖ безопасно, так как не оказывает влияния на частоту позитивного хирургического края и выживаемость.

Эффективность конформной ЛТ при локализованном РПЖ высока [1]. Полный локальный контроль за опухолью достигнут у всех наших больных. Частота выраженных осложнений конформного облучения у них была небольшой (цистит — 11,4%, ректит — 9,1%), при этом ни в одном случае не наблюдалось лучевых реакций IV степени. Полное удержание мочи после облучения зарегистрировано у 97,7% пациентов, что согласуется с данными других авторов [18]. Учитывая существенное различие структуры осложнений в группах, сравнительный анализ хирургического и лучевого методов не проводился.

Значимым фактором прогноза при клинически локализованном РПЖ является тактика лечения. В исследовании C. Jeldres и соавт., включившем данные 17 570 больных, подвергнутых РПЭ или ЛТ, отмечено достоверное преимущество общей 10-летней выживаемости оперированных пациентов по сравнению с группой лучевого лечения (75,3 и 36,7% соответственно,  $p<0,001$ ) [19]. Мы установили достоверное преимущество выживаемости без ПСА-рецидива оперированных пациентов по сравнению с облученными больными при показателе Глисона  $<7$  и ПСА  $<10$  нг/мл. Данные различия не транслируются в разницу специ-

фической и общей выживаемости, что обусловлено недостаточным количеством смертей при медиане наблюдения 26,2 мес.

Общепризнанными факторами прогноза рецидива после РПЭ являются предоперационный уровень ПСА, показатель Глисона, инвазия капсулы ПЖ, хирургический край, инвазия в семенные пузырьки и категория N [20]. В нашей серии наблюдений, по данным однофакторного анализа, на выживаемость без ПСА-рецидива в группе оперированных больных влияние оказывали предоперационный и послеоперационный показатели Глисона, отсутствие инвазии в семенные пузырьки, капсулу ПЖ и перинеуральные ткани; прогностическая значимость показателя Глисона подтверждена в регрессионном анализе. Отмечено снижение выживаемости у больных с регионарными метастазами, а также при положительном хирургическом крае, однако при данном сроке наблюдения различия результатов не достигли статистической значимости. Хотелось бы подчеркнуть, что сохранение функционально значимых анатомических зон (нервных пучков, шейки мочевого пузыря) не ухудшало онкологических результатов хирургического лечения. В нескольких рандомизированных исследованиях доказано, что неoadъювантная ГТ не увеличивает выживаемость оперированных больных РПЖ. Аналогичные результаты получены в нашей работе. Небольшой объем выборки не позволил нам выделить факторы прогноза выживаемости без биохимического рецидива после ЛТ.

#### Заключение

Как хирургическое, так и лучевое лечение клинически локализованного РПЖ позволяют добиться хороших результатов. Отмечено преимущество выживаемости без ПСА-рецидива больных, подвергнутых РПЭ, при показателе Глисона  $<7$  и исходном уровне ПСА  $<10$  нг/мл. Среди пациентов с индексом Глисона  $\geq 7$  и уровнем ПСА  $\geq 10$  нг/мл РПЭ и дистанционная ЛТ позволили добиться одинаковых показателей выживаемости без биохимического рецидива. Складывается впечатление, что при выборе метода лечения РПЖ cT1—2N0M0 стадии следует принимать во внимание показатель Глисона и уровень ПСА. Не исключено, что повторный анализ при больших сроках наблюдения позволит сделать более категоричные выводы о преимуществах хирургического и лучевого метода в лечении клинически локализованного РПЖ в разных прогностических группах.

## Литература

1. Kirby R. Management of clinically localized prostate cancer by radical prostatectomy followed by watchful waiting. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(6):298—303.
2. Lepor H., Nieder A.M., Ferrandino M.N. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001;166(5):1729—33.
3. Heinzer H., Hammerer P., Graefen M. et al. Thromboembolic complication rate after radical retropubic prostatectomy. Impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphoceles and hematomas. *Eur Urol* 1998;33(1):86—90.
4. Pepper R.J., Pati J., Kaisary A.V. The incidence and treatment of lymphoceles after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2005;95(6):772—5.
5. Solberg A., Angelsen A., Bergan U. et al. Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37(3):218—21.
6. Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M. et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843—8.
7. Roberts W.W., Bergstralh E.J., Blute M.L. et al. Contemporary identification of patients at high risk of early prostate cancer recurrence after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2001;57:1033—7.
8. King C.R. Patterns of prostate cancer biopsy grading trends and clinical implications. *Int J Cancer* 2000;90:305—11.
9. Miyake H., Kurahashi T., Takenaka A. et al. Improved accuracy for predicting the Gleason score of prostate cancer by increasing the number of transrectal biopsy cores. *Urol Int* 2007;79:302—6.
10. Hsu C.Y., Joniau S., Oyen R. et al. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer — by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006;98(5):982—5.
11. Potosky A.L., Legler J., Albertsen P.C. et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the prostate Cancer outcomes study. *J Nat Cancer Inst* 2000;92(19):1582—92.
12. Madalinska J.B., Essink-Bot M.L., de Koning H.J. et al. Quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1619—28.
13. Bianco F.J., Grignon D.J., Sakr W.A. et al. Radical prostatectomy with bladder neck preservation: impact of a positive margin. *Eur Urol* 2003;43(5):461—6.
14. 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(1):32—7.
15. Nandipati K.C., Raina R., Agarwal A. et al. Nerve-sparing surgery significantly affects long-term continence after radical prostatectomy. *Urology* 2007;70(6):1127—30.
16. Wagner A.A., Link R.E., Trock B.J. et al. Comparison of open and laparoscopic radical prostatectomy outcomes from a surgeon's early experience. *Urology* 2007;70(4):667—71.
17. Kundu S.D., Roehl K.A., Eggen S.E. et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004;172(6):2227—31.
18. Alibhai S.M., Leach M., Warde P.R. Major early complications after radical radiotherapy (RT) among 8,615 men: impact of age, comorbidity, and time. *Proc ASCO* 2005;abstr 98.
19. Claudio J. et al. Survival after radical prostatectomy and radiotherapy: a population-based study of 17,570 men. *AUA* 2007;abstr 380.
20. Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1499.

## Неoadъювантная гормонотерапия бикалутамидом 150 мг перед проведением радикальных методов лечения у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы

А.Д. Каприн, Р.А. Гафанов, М. Халил Фарзат  
ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва

### NEOADJUVANT HORMONAL THERAPY WITH BICALUTAMIDE 150 MG BEFORE RADICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH LOCALIZED AND LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

A.D. Kaprin, R.A. Gafanov, M. Halil Farzat

Federal State Enterprise Russian Research Center of Roentgen-Radiology of Russian Medical Technologies, Moscow

*Hormonal therapy of prostate cancer is the method of choice in patients who can not be treated radically. For patients with locally advanced renal cancer the monotherapy with bicalutamide can be used as an alternative to castration.*

*In our study we tried to determine the degree of decrease of prostate gland volume and level of prostate specific antigen in the serum after therapy with 150 mg of bicalutamide per day. Besides, we also attempted to clarify whether preoperative or pre-radiation hormonal therapy with bicalutamide in the dose of 150 mg per day increases the time interval to clinical progression.*

*After hormonal therapy we observed considerable decrease of level of prostate specific antigen in the serum. Mean volume of prostate gland also has significantly diminished in comparison to pretreatment state.*

*The results of our study have demonstrated that therapy with bicalutamide can be an alternative approach to maximal androgenic blockage. As well, it can be used in neoadjuvant setting as hormonal therapy before radical treatment in patients with localized and locally advanced prostate cancer.*

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин, а в некоторых странах занимает лидирующее положение. По темпам роста заболеваемости в некоторых странах РПЖ вышел на 1-е место. В России показатель заболеваемости РПЖ в 2005 г. составил 17,8 на 100 тыс. мужского населения, ежегодно число заболевших увеличивается более чем на 50%. Местно-распространенный процесс (T3—T4N0M0) выявляют у 38,4% пациентов, метастатический (N+ или M+) РПЖ — у 22,7% больных [1, 2].

Рак простаты — гормонально-зависимая опухоль; гормонотерапия считается первичным методом лечения больных, у которых невозможно провести радикальное лечение. Нормальные и малигнизированные клетки простаты чувствительны к андрогенам. Еще в 1941 г. Huggius и Hodges впервые показали, что кастрация и введение эстрогенов способны воздействовать на эти клетки [3]. Существуют два основных источника андрогенов в организме: яички, которые продуцируют тестостерон (95% всех андрогенов), и надпочечники, продуцирующие дегидроандростерон, дегидроандростерона сульфат и андростендион [4].

Ниже перечислены основные пути андрогенной блокады.

Хирургическое удаление органов, продуцирующих гормоны (яички).

Прерывание гипоталамо-гипофизарно-гонадных связей с целью уменьшения тестикулярной секреции андрогенов.

Создание прямой конкуренции действию андрогенов на уровне андрогеновых рецепторов.

Гормональная терапия осуществляется через любой из этих механизмов и, как правило, может включать в себя двустороннюю орхидэктомию, введение эстрогенов, агонистов или антагонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) и антиандрогенов.

Решение о типе и времени начала гормональной терапии необходимо принимать совместно с пациентом, который должен иметь полную информацию о каждом варианте лечения, при этом необходимо соблюдение баланса между эффективностью терапии и качеством жизни.

Больным, находящимся на симптоматическом лечении, и тем, у кого имеется риск развития компрессии спинного мозга, лучше всего выполнить двустороннюю орхидэктомию для получения более быстрого эффекта. Другим пациентам с метастатической формой заболевания можно предложить выбор между выполнением билатеральной орхидэктомии и введением агонистов ЛГРГ. Тем из них, кто остановил свой выбор на агонистах ЛГРГ,

необходимо за 2—3 нед до начала лечения назначить антиандрогены. Рекомендуются начинать гормональную терапию сразу с момента диагностирования диссеминированной стадии, а также при переводе пациента на симптоматическую терапию. Если больного волнует вопрос о влиянии кастрации на сексуальную активность, то ему можно предложить прием бикалутамида 150 мг в день в режиме монотерапии, так как различия в уровне выживаемости при сравнении с результатами кастрации незначительны. Также рассматривается вопрос о прерывистом режиме приема гормональных препаратов для того, чтобы уменьшить уровень побочных явлений и, соответственно, снизить их влияние на качество жизни [5]. Однако такой подход к терапии еще находится в стадии изучения, и данные по выживаемости в III фазе исследований еще не получены.

Для пациентов с местно-распространенной формой заболевания влияние лечения на качество жизни является довольно важным вопросом, так как терапия может продлиться несколько лет. В связи с этим бикалутамид в дозе 150 мг в день может стать достаточно привлекательной альтернативой кастрации, особенно для мужчин, остающихся сексуально и физически активными.

Метод неoadьювантной гормональной терапии был предложен с целью повышения эффективности радикальных методов лечения, уменьшения числа рецидивов и, соответственно, с целью улучшения безрецидивной выживаемости. Еще в 1944 г. Vallet предложил выполнять перед промежностной радикальной простатэктомией (РПЭ) двустороннюю орхидэктомию [6]. В последующем были опубликованы данные о 10- и 15-летней выживаемости больных местно-распространенным РПЖ, которым перед РПЭ выполнялась двусторонняя орхидэктомия [7]. Выраженное уменьшение размеров опухоли и торможение опухолевого роста за счет апоптоза злокачественных клеток в результате неoadьювантной гормонотерапии продемонстрировано в ряде экспериментальных работ [8, 9]. Но билатеральная орхидэктомия и эстрогенотерапия не нашли широкого применения в клинике в качестве вариантов неoadьювантной гормонотерапии вследствие значительного числа побочных эффектов. Наиболее интенсивно метод предоперационной гормонотерапии стал развиваться после того, как в клинической практике стали использоваться агонисты ЛГРГ и нестероидные антиандрогены, которые применялись в основном в режиме комбинированной максимальной андрогенной блокады (МАБ). В исследовании Labrie применение комбинированной блокады андрогенов в течение 3

мес привело к снижению частоты выявления опухолевого роста по линии резекции до 13% по сравнению с 38% в группе больных, которым проводилось только хирургическое лечение [10]. МАБ использовалась в качестве неoadъювантной гормонотерапии и в других исследованиях, сравнивающих эффективность хирургического и комбинированного лечения [11—14].

В настоящее время в онкоурологической клинической практике наравне с комбинированной блокадой андрогенов широко применяется монотерапия антиандрогенами. Одним из наиболее эффективных препаратов из класса антиандрогенов, обладающим одинаковой с МАБ эффективностью, является бикалутамид в дозе 150 мг. Эффективность его применения показана при лечении локализованного, местно-распространенного и диссеминированного РПЖ [15—17]. В то же время исследования по использованию бикалутамида в дозе 150 мг в качестве метода предоперационной гормонотерапии в литературе отсутствуют.

В 2005 г. в отделении онкоурологии РНЦРП началось открытое нерандомизированное исследование по изучению эффективности неoadъювантной гормонотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг перед проведением радикальных методов хирургического и лучевого лечения. Цель исследования — определить, увеличивает ли неoadъювантная гормональная терапия бикалутамидом в дозе 150 мг длительность периода до биохимического прогрессирования после проведения радикальных методов лечения (РПЭ, дистанционная  $\gamma$ -терапия — ДГТ, брахитерапия) у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ.

Задачи исследования: 1) определить, насколько уменьшаются объем предстательной железы и уровень простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови после проведенного курса терапии бикалутамидом в дозе 150 мг/сут; 2) определить, увеличивает ли предоперационная или предлучевая гормонотерапия бикалутамидом 150 мг/сут длительность периода до клинического прогрессирования.

#### Материалы и методы

В исследование включали больных с локализованным и местно-распространенным РПЖ. Критериями включения в исследование являлись:

- клиническая стадия T1—T2aN0M0 при уровне ПСА более 10 нг/мл, индекс Глисона не менее 6;
- клиническая стадия T2b—T3aN0M0 при любом уровне ПСА и индексе Глисона;
- ожидаемая продолжительность жизни пациентов не менее 10 лет;

— отсутствие противопоказаний к радикальным методам лечения.

После включения в исследование больные распределялись на четыре группы, пациенты трех групп получали неoadъювантную высокодозную антиандрогенную терапию бикалутамидом по 150 мг в день в течение 3—6 мес. Важным критерием оценки эффективности данной терапии являлось снижение уровня ПСА сыворотки крови ниже 1 нг/мл. Больным 1-й группы, помимо гормональной терапии, была выполнена операция — РПЭ. Больным 2-й группы гормонотерапия предшествовала ДГТ по радикальной программе в суммарной очаговой дозе (СОД) 70—74 Гр. Больным 3-й группы после гормонотерапии была проведена брахитерапия, причем пациентам с локализованными формами опухоли простаты проводилась брахитерапия в качестве единственного метода лучевого лечения в СОД 140 Гр, пациентам же с местно-распространенной опухолью была проведена сочетанная лучевая терапия (брахитерапия + дистанционная лучевая терапия) в СОД 154—156 Гр. У больных 4-й группы сразу после включения в протокол применяли радикальные методы лучевого и хирургического лечения.

В группы больных, получавших гормонотерапию бикалутамидом 150 мг перед радикальными методами лечения, было включено всего 26 человек: 1-я — 7, 2-я — 8, 3-я — 11 больных. Возраст больных 1-й группы (гормонотерапия + РПЭ) составил 58—67 лет (средний возраст — 63,2 года). Уровень общего ПСА сыворотки крови перед началом лечения колебался от 3,2 до 26,7 нг/мл (средний уровень  $17,2 \pm 14,0$  нг/мл). Объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) составил 26—83 см<sup>3</sup> (средний объем  $58 \pm 25$  см<sup>3</sup>). По данным обследования у 2 больных диагностирована клиническая стадия T2a, у 3 — T2b, у 2 — T3a. По степени дифференцировки опухоли больные в 1-й группе лечения распределились следующим образом: 2 больных — 4 балла по шкале Глисона, 2 — 6 баллов, 1 больной — 7 баллов.

Возраст больных 2-й группы (гормонотерапия + ДГТ) составил 67—78 лет (средний возраст — 71,3 года). Уровень общего ПСА сыворотки крови перед началом лечения колебался от 4,2 до 90,3 нг/мл (средний уровень  $42,3 \pm 48,0$  нг/мл). Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ составил 46—150 см<sup>3</sup> (средний объем  $98 \pm 54$  см<sup>3</sup>). По данным обследования у 1 больного диагностирована клиническая стадия T2a, у 3 — T2b, у 4 — T3a. По степени дифференцировки опухоли больные во 2-й группе лечения распределились следующим образом: 2

больных — 4 балла по шкале Глисона, 3 — 6 баллов, 3 больных — 7 баллов.

Возраст больных 3-й группы (гормонотерапия + брахитерапия) составил 56—78 лет (средний возраст 67,3 года). Уровень общего ПСА сыворотки крови перед началом лечения колебался от 4,7 до 22,3 нг/мл (средний уровень 13,7±9,0 нг/мл). Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ составил 28—45 см<sup>3</sup> (средний объем 37±9 см<sup>3</sup>). По данным обследования, у 5 больных диагностирована клиническая стадия Т2а, у 4 — Т2b, у 2 — Т3а. По степени дифференцировки опухоли больные в 1-й группе лечения распределились следующим образом: 4 больных — 4 балла по шкале Глисона, 5 — 5 баллов, 2 больных — 7 баллов.

В 4-ю группу (радикальное лечение без предшествующей гормонотерапии бикалутамидом) включено 18 больных, возраст которых составил 58—76 лет (средний возраст 67 лет). Концентрация общего ПСА сыворотки составила 5,3—18 нг/мл (средний уровень 11,7±7,3 нг/мл). Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ колебался от 38 до 69 см<sup>3</sup> (средний объем 53±17 см<sup>3</sup>). Клиническая стадия Т2а диагностирована у 7 больных, Т2b — у 10 и Т3а — у 1 больного. Сумма баллов по шкале Глисона, равная 4 баллам, выявлена у 8 больных, 5 баллам — у 4, 6 баллам — у 4 и 7 баллам — у 2 больных. Таким образом, группы больных, включенных в исследование на момент анализа, являются сопоставимыми по основным факторам прогноза течения заболевания и эффективности лечения. Исходные данные больных по группам представлены в таблице.

После окончания курса гормонального лечения бикалутамидом (3—6 мес) пациентам проводилось контрольное обследование, включающее определение уровня общего ПСА и объема предстательной железы по данным ТРУЗИ. После проведения радикального лечения во всех четырех группах проводилось динамическое наблюдение больных, включающее ежемесячное определение уровня ПСА. Ремиссией считалось отсутствие роста ПСА у пациентов после РПЭ выше 0,1 нг/мл, у больных же после лучевых методов

лечения — 1,0 нг/мл. Сроки наблюдения составили в настоящее время 5—16 мес.

### Результаты

У больных, получавших неoadъювантную гормонотерапию бикалутамидом 150 мг, не зарегистрировано серьезных побочных эффектов во время лечения. Увеличение и болезненность грудных желез отметили 7 больных, однако умеренно выраженные явления гинекомастии не привели к отмене терапии.

После проведения гормонотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг наблюдали выраженное снижение уровня общего ПСА сыворотки крови: уровень ПСА перед запланированными радикальными методами лечения составил 0,3—7,2 нг/мл (средний уровень 3,7±3,5 нг/мл). Таким образом, в результате проведенного гормонального лечения достигнуто уменьшение средней концентрации общего ПСА сыворотки на 91,7% по сравнению с исходным значением ( $p < 0,05$ ). Объем предстательной железы после неoadъювантного лечения составил 27—64 см<sup>3</sup>. Средний объем предстательной железы также достоверно уменьшился по сравнению с уровнем до начала терапии бикалутамидом 150 мг на 38% и составил 45±19 см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ).

За период наблюдения у 3 (9%) больных в группе неoadъювантной терапии бикалутамидом 150 мг диагностирован биохимический рецидив заболевания, после чего им начата гормональная терапия. В группе хирургического лечения биохимическое прогрессирование диагностировано у 4 (22,2%) больных, но с учетом относительно небольшого количества пациентов межгрупповые различия оказались недостоверными. Следует отметить более раннее выявление биохимического рецидива у больных, подвергавшихся радикальным методам лечения, по сравнению с испытуемыми в группе комбинированного лечения. Так, в группах больных, получавших неoadъювантную гормональную терапию, в первые 6 мес прогрессирование процесса диагностировано только у 1 человека, тогда как в группе больных, не получавших неoadъювантной терапии, прогрессирование в те-

Исходные данные больных по группам

Группа больных	Число больных	Средний возраст больных, годы	Средний уровень ПСА, нг/мл	Объем предстательной железы, см <sup>3</sup>
1-я	7	63,2	17,2	58
2-я	8	71,3	42,3	98
3-я	11	67,3	13,7	37
4-я	18	67,0	11,7	53

чение первого полугодия после радикального лечения отмечено у 3 пациентов.

#### Обсуждение

Данные предварительного анализа, полученные нами в ходе проведенного исследования эффективности неoadъювантной гормонотерапии бикалутамидом в дозе 150 мг перед радикальными методами лечения у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, показывают преимущество комбинированного лечения, которое выражается в снижении уровня ПСА, уменьшении объема предстательной железы и снижении количества больных с биохимическим рецидивом.

В заключение следует отметить, что бикалутамид в дозе 150 мг является наиболее эффективным препаратом для гормонального лечения больных РПЖ, как альтернатива максимальной андрогенной блокады, а также в качестве неoadъювантной гормональной терапии перед радикальными методами лечения у больных с локализованными и местно-распространенными формами РПЖ.

К настоящему времени проведено множество исследований, показавших эффективность бикалутамида в дозе 50 и 150 мг как в монотерапии, так и в комбинации с другими вариантами гормонального воздействия. Препарат отличается хорошей переносимостью, не вызывает серьезных побочных эффектов и осложнений. Проведение неoadъювантной гормонотерапии бикалутамидом 150 мг перед РПЭ позволяет уменьшить частоту радикальных операций (положительного хирургического края), а неoadъювантная гормональная терапия перед радикальными лучевыми методами лечения (ДГТ, брахитерапией) дает возможность повысить эффективность облучения и сократить число местных рецидивов. Монотерапия бикалутамидом в дозе 150 мг не уступает по эффективности стандартным методам гормонотерапии и способствует улучшению качества жизни больных локализованным и распространенным РПЖ за счет меньшей частоты побочных реакций и осложнений лечения.

#### Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. М., 2003.
2. Харченко В.П., Каприн А.Д., Гафанов Р.А. и др. Химиотерапия гормонорезистентного рака простаты. Тезисы I конгресса профессиональной ассоциации андрологов России. Кисловодск—Домбай, 2001. с. 35—6.
3. Huggins C., Huges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941;385—402.
4. Anderson J. Treatment of prostate cancer — the role of primary hormone therapy. *EAU Update Series* 2003;1:32—9.
5. Dawson N.A. Intermittent androgen deprivation. *Curr Oncol Rep* 2000;2:409—16.
6. Neumann F. et al. Pharmacological basis for clinical use of antiandrogens. *J Steroid Biochem* 1983;19(1A):391—402.
7. Knuth U.A., Hano R., Nieschlag E. Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men. *J Clin Endocrinol Metabol* 1984;59(5):963—9.
8. Geller J., Vazka G., Fruchtman B. et al. The effect of cyproterone acetate on advanced carcinoma of the prostate. *Surgery Gynecol Obstetrics* 1968;127:748—58.
9. Smith R.B., Walsh P.C., Goodwin W.E. Cyproterone acetate in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 1973;110(1):106—8.
10. Altwein J.E., Jacobi G.H., Hohenfellner R. Estrogen versus cyproterone acetate in untreated inoperable carcinoma of the prostate: first results of an open, prospective, randomized study. Abstracts 3rd Congress of the European Association of Urology, Monte Carlo, 1978.
11. Jacobi G.H., Altwein J.E., Kurth K.H. et al. Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: a phase III randomized trial. *Brit J Urol* 1980;52:208—15.
12. Varenhorst E., Wallentin L., Risberg B. The effects of orchiectomy, estrogens and cyproterone acetate on the antithrombin III concentration in carcinoma of the prostate. *Urol Res* 1981;9:25—8.
13. Tunn U.W., Senge T., Jacobi G.H. Clinical experience with cyproterone acetate as monotherapy in inoperable carcinoma of the prostate. The therapy of advanced carcinoma of the prostate, Schering AG, Germany 1984; 67—75.
14. Pavone-Macaluso M., de Voogt H.J., Viggiano G. et al. Comparison of diethylstilbestrol, CPA and medroxy-progesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the Europ. Organisation for research and treatment of cancer. *J Urol* 1986; 136:624—31.
15. Schroder E.H., Whelan P., Kurth K.H. et al. A preliminary report on EORTC protocol 30892. E.H. Schroder (ed); Recent advances in prostate cancer and BPH., Proceedings of the PACIOU IV-Congress, 1996; Parthenon, N.Y., London 1996; 141—6.
16. Schulze R., Senge Th. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144:934—41.
17. Waxman J., Williams G., Sandow J. et al. The clinical and endocrine assessment of three different antiandrogen regimens combined with a very long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue. *Am J Clin Oncol* 1988;11(Suppl 2):152—5.

## Таксотер® — новый стандарт лечения гормонорефрактерного рака предстательной железы

И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, Г.В. Верещагин, А.А. Грицкевич

МНИОИ им. П.А. Герцена

### TAXOTER AS A NEW STANDARD FOR TREATMENT OF HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov, B.Ya. Alekseyev, G.V. Vereshagina, A.A. Gritskevich

P.A. Gertzen Moscow Research Institute of Oncology

*One of the options in the treatment of hormone-refractory prostate cancer is the administration of cytostatic agents. This article addresses the Taxoter — one of the cytostatic agents. Clinical studies discussed in the article have demonstrated the high activity and efficacy of the agent which allows using it in the treatment of hormone-refractory prostate cancer.*

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее преобладающих злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. Доля РПЖ в структуре заболеваемости мужского населения России неуклонно растет. В 1989 г. она составила 2,8%, в 2001 г. — 5,9%, в 2006 г. — 8,2 %, что определяет 4-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения после рака легкого, желудка и новообразований кожи. По заболеваемости в США и странах Западной Европы РПЖ занимает 1-е место и является 2-й по частоте причинной онкологической смертности среди мужчин [1].

В настоящее время в лечении больных диссеминированным РПЖ основное место занимает гормонотерапия. С помощью блокады андрогенов удается достичь стабилизации заболевания более чем у 80% пациентов [2], но среднее время до прогрессирования после проведенной гормонотерапии у больных метастатической формой РПЖ составляет около 2 лет [3]. Несмотря на кастрационный уровень тестостерона, почти у 80% этих пациентов в течение 12—18 мес наступает прогрессирование заболевания уже в форме гормонорезистентного РПЖ (ГРПЖ). Средняя продолжительность жизни данной группы больных составляет около 6—12 мес [4]. Потеря зависимости опухолевых клеток от уровня тестостерона может иметь несколько механизмов: мутация андрогенных рецепторов, гиперэкспрессия их в результате амплификации генов, стимуляция рецепторов факторами роста и активаторами протеинкиназы. В связи с этим для лечения ГРПЖ применяют различные варианты терапии, направленные на патогенетические механизмы развития гормонорефрактерности: отмену или замену антиандрогенов, назначение препаратов, блокирующих синтез андрогенов надпочечников (кетоканазол, аминоглутатемид), больших доз антиандрогенов (бикалутамид 150 мг), ингибиторов факторов роста и протеинкиназы, вакцин.

Другим направлением в лечении ГРПЖ является применение цитостатических препаратов. На основании данных проведенных исследований с применением как гормоно-, так и химиопрепаратов, а также их комбинаций в лечении ГРПЖ можно отметить, что по сравнению с режимами лечения, имевшими место в 80—90-е годы XX в., новые препараты выводят химиотерапию (ХТ) на одно из ведущих мест в лечении ГРПЖ. Современные лекарственные ХТ-препараты демонстрируют свою эффективность по снижению уровня простатспецифического антигена (ПСА), регрессии со стороны пораженных лимфатических узлов, повышению качества жизни пациентов. Несмотря на разнообразие проводимых клинических исследований, на сегодняшний день остается открытым вопрос о разработке наиболее эффективной схемы лекарственного лечения ГРПЖ на фоне постоянного роста числа пациентов с этим диагнозом.

ХТ-препараты в лечении ГРПЖ традиционно рассматривались как недостаточно эффективные или же не влияющие на течение заболевания. В 1985 г. М.А. Eisenberger и соавт. [5] провели обзор 17 рандомизированных клинических исследований, включающих 1464 пациента, пролеченных химиопрепаратами. Общая частота ответа среди этих больных составила 4,5%. Позже, в 1993 г., А. Yagoda и D. Petrylak [6] оценили эффективность 26 исследований, проведенных в период с 1987 по 1991 г. В данном обзоре общая частота ответа составила 8,7%. Последующие исследования с использованием новых химиопрепаратов показали, что их применение способствует повышению частоты ответа, является относительно безопасным и может стать в дальнейшем более эффективным.

Основной схемой терапии до публикации результатов рандомизированного исследования III фазы TAX 327 была утвержденная Американским комитетом по контролю за качеством лекарств и пи-

щевых добавок (FDA) комбинация митоксантрона с преднизолоном [7].

Комбинация митоксантрон/преднизолон демонстрирует паллиативный и симптоматический эффект, снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного, повышает качество жизни больных, но не увеличивает выживаемость и продолжительность жизни [8]. Исходя из этого поиск и применение новых, более эффективных химиопрепаратов в лечении ГРПЖ — приоритетная задача онкологии.

Одним из таких препаратов является Таксотер® (производство компании «Санофи-Авентис Групп»), относящийся к группе таксанов. Эффект таксанов реализуется через полимеризацию тубулина в стабильные микротрубочки, что приводит к нарушению нормального процесса митоза [4]. В исследованиях выявлена способность таксанов к непосредственному фосфорилированию Bcl-2, что демонстрирует усиление апоптоза [7].

В 2004 г. было завершено рандомизированное исследование III фазы TAX 327, включающее анализ терапии 1006 пациентов, страдающих метастатическим ГРПЖ. Пациенты были рандомизированы на три группы в зависимости от вида лечения:

— 1-я группа — Таксотер® в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед (10 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно;

— 2-я группа — Таксотер® в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> еженедельно 5 нед подряд с повтором на 7-й неделе (5 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно;

— 3-я группа — митоксантрон в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед (10 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно.

Результаты показали, что назначение Таксотера® способствует достоверному увеличению продолжительности жизни (19,2 мес — в 1-й группе,  $p=0,004$ ; 17,8 мес — во 2-й группе и 16,3 мес — в 3-й группе), сопровождается более выраженным анальгезирующим эффектом (35, 31 и 22% соответственно), чаще приводит к снижению уровня ПСА  $\geq 50\%$  (45, 48 и 32%). Отмечено, что 3-недельный режим применения Таксотера® оказался более эффективным по сравнению с его еженедельным введением (табл. 1) [9, 10].

Преимущество 3-недельного режима использования Таксотера® по показателю общей выживаемости сохранялось во всех подгруппах и не зависело от возраста пациентов (<65, 65—74,  $\geq 75$ ), общего статуса ( $\geq 80$  или 70 по шкале Карновского) и наличия или отсутствия болевого синдрома [11].

В 2004 г. на конференции ASCO были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы SWOG 99-16: лечение проводили 770 больным метастатическим ГРПЖ по следующим схемам:

— 1-я группа — Таксотер® в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> на 2-й день, эстрамустин — 280 мг перорально 3 раза в день с 1-го по 5-й день каждые 3 нед;

— 2-я группа — митоксантрон в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно.

В данном исследовании выявлено (табл. 2) достоверное улучшение отдаленных результатов лечения у больных, получавших терапию Таксотером® в комбинации с эстрамустином (продолжительность жизни — 17,5 мес в 1-й группе и 15,6 мес — во 2-й,  $p=0,02$ ; время до прогрессирования — 6,3 и 3,2 мес соответственно,  $p<0,001$ ) [12].

*Основные преимущества применения Таксотера® при ГРПЖ:*

- улучшение общей выживаемости;
- уменьшение размеров пораженных лимфоузлов;

Таблица 1. Эффективность применения Таксотера® и митоксантрона у больных ГРПЖ

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Число больных	335	334	337
Продолжительность жизни, мес [10]	19,2 $p=0,004$	17,8 $p=0,086$	16,3
Уменьшение болевого синдрома, %	35	31	22
Снижение ПСА $\geq 50\%$ , %	45	48	32
Нейтропения III—IV степени, %	32,0	1,5	21,7
Инфекция, %	5,7	5,5	4,2
Слабость III—IV степени, %	4,5	5,5	5,1
Диарея III—IV степени, %	2,1	4,8	1,2

Таблица 2. Эффективность применения Таксотера® и митоксантрона у больных ГРПЖ

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Число больных	338	336	
Продолжительность жизни, мес	17,5	15,6	0,02
Время до прогрессирования, мес	6,3	3,2	<0,0001

Проводить больше времени  
с моим внуком —  
это здорово. Спасибо.

Дорогой Доктор,  
я боялся даже допустить  
мысль о химиотерапии  
рака простаты.

Но уже после нескольких  
месяцев лечения я смог  
проводить больше времени с  
моим внуком. Это здорово!

RU.DOC 07.10.08.

Каждое  
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ  
бесценно...

**ТАКСОТЕР**<sup>®</sup>  
ДОЦЕТАКСЕЛ

Время жить

лечение рака простаты

  
**sanofi aventis**  
Главное — здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.  
[www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

- сокращение числа метастазов в мягких тканях и других органах;
- снижение уровня ПСА более чем на 50%;
- выраженный паллиативный эффект, проявляющийся в снижении боли, уменьшении приема анальгетиков, улучшении симптоматики и способствующий повышению качества жизни пациентов.

Таким образом, Таксотер®, по данным клинических исследований, является одним из самых активных химиопрепаратов, применяемых для лечения ГРПЖ. При этом наблюдается хорошая переносимость режима лечения, что позволяет проводить ХТ и у пожилых пациентов. Н. Wildiers и соавт. [13] показали, что фармакокинетика Таксотера® в группах пациентов старше и моложе 65 лет статистически не отличалась. Частота негематологических побочных эффектов в обеих группах была сходной, однако пожилые пациенты оказались более чувствительны к миелотоксическому эффекту Таксотера®, что выражалось в большей частоте развития нейтропении. Следовательно, возраст не является лимитирующим фактором при назначении ХТ, необходимо также учитывать физический статус пожилых пациентов и наличие сопутствующей патологии [14].

Побочные эффекты, вызванные применением Таксотера®, хорошо изучены, они предсказуемы и управляемы. Среди них следует отметить нейтропению, алопецию, гастроинтестинальную токсичность и реакции гиперчувствительности, дерматотоксичность, включающую повышенную сухость кожи и изменения ногтей, синдром кумулятивной задержки жидкости (периферические

отеки, плевральный выпот, асцит). Европейская организация по исследованию и лечению рака (ЕОРТС) для снижения вероятности развития задержки жидкости рекомендует проведение 3-дневного курса премедикации кортикостероидами (дексаметазон — 8 мг 2 раза в сутки), начиная за день до введения доцетаксела [15].

Таксотер® демонстрирует преимущество перед другими лекарственными средствами, что делает его препаратом, рекомендуемым для лечения ГРПЖ [16].

В последнее время наблюдаются тенденции к проведению комбинированной терапии при лечении ГРПЖ. Основные комбинации — сочетания химиопрепаратов с гормоноцитостатиками и глюкокортикоидами.

Ни в одном из исследований пока не было зафиксировано значительного увеличения продолжительности жизни больных. Поиски наиболее эффективной схемы лечения продолжаются.

Сегодня проводятся исследования по использованию агентов новых направлений борьбы с ГРПЖ: таргетная терапия (бевацизумаб, гефитиниб), применение атрасентана (ингибитора рецепторов эндотелина), вакцин (G-VAX). Проводятся исследования комбинаций доцетаксела с таргетными агентами, теоретически способными увеличить эффективность таксана.

В заключение следует отметить, что, несмотря на разнообразие проводимых исследований, для лечения постоянно растущего числа пациентов с ГРПЖ необходимы разработка и адаптация новых стратегий, ведущей из которых остается лекарственная терапия.

**Литература**

1. Чиссов В.И. Онкологическая заболеваемость и смертность. М.; 2008.
2. Garnick M.B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 1993;118:804—18.
3. Abrahamson P.-A. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2003;2:1—2.
4. Stein C.A. Mechanisms of action of taxanes in prostate cancer. *Semin Oncol* 1999;26:3—7.
5. Eisenberger M.A., Simon R., O'Dwyer P.J. et al. A reevaluation of non-hormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1985;3:827—41.
6. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993;71:1098—109.
7. Kantoff P.W., Halabi S., Conaway M. et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506—13.
8. Kish J., Bukkapatnam R. et al. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Care* 2001;8(6):487—95.
9. Tannock I.F., deWit R., Berry W.J. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502—12.
10. Berthold D., Pond G. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 Study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):242—5.
11. De Wit R., Eisenberger M.A., Tannock I.F. et al. A multicenter Phase III comparison of docetaxel prednisone (P) and mitoxantrone (MTZ) P in patients with androgen-independent prostate cancer (AIPC): secondary analysis of survival in patient subgroups. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl. 3):abstr 4.
12. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1515—20.
13. Wildiers H., Highley M.S., de Bruijn E.A., van Oosterom A.T. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1213—42.
14. Anderson J., Van Poppel H., Bellmunt J. Chemotherapy for older patients with prostate cancer. *BJU Int* 2007;99(2):269—73.
15. Piccart M.J., Klijn J., Paridaens R. et al. Steroids to reduce the severity and delay the onset of docetaxel induced fluid retention. *Eur J Cancer* 1995;31A:575(Suppl 5, abstr 347).
16. Heidenreich A., Schrader A.J. The treatment of hormone-refractory prostate cancer. *EAU Update Series* 2003;1:40—50.

## Роль трипторелина (Диферелин) в лечении рака предстательной железы

Б.П. Матвеев

ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

### THE ROLE OF TRIPTORELIN (DIPHERELINE) IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER

*B.P. Matveyev*

*State Enterprise N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences*

*Efficacy and safety issues of triptorelin (Diphereline) use in the treatment of patients with prostate cancer are addressed. Several clinical studies of efficacy of treatment with triptoreline both in mono-regimen and combined with other drugs are discussed.*

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 4-е место в структуре онкозаболеваемости мужчин России. В последние годы отмечается неуклонный рост числа впервые выявленных случаев заболевания. Прирост показателей заболеваемости за последние 7 лет составил 42,2%. По величине прироста РПЖ вышел на 1-е ранговое место. Несмотря на увеличение доли локализованных и местно-распространенных форм РПЖ среди впервые выявленных случаев заболевания, у значительного числа пациентов при первичном обращении уже имеются отдаленные метастазы. РПЖ занимает 2-е место по смертности среди злокачественных опухолей [1].

Аденокарцинома предстательной железы представлена тремя популяциями клеток: гормонально-чувствительной (переходящей в состояние апоптоза при блокаде андрогенной стимуляции опухоли), гормонально-зависимой (переходящей в фазу G<sub>0</sub> клеточного цикла при блокаде андрогенной стимуляции опухоли) и гормонально-нечувствительной (рост и размножение которой не зависит от уровня андрогенов). В связи с тем что большинство клеток опухоли принадлежит к гормонально-зависимой популяции, РПЖ особенно чувствителен к блокаде поступления андрогенов в опухоль.

В 1941 г. С. Huggins и С. Hodges впервые выявили стимулирующее действие андрогенов на рост клеток РПЖ. С тех пор проводятся многочисленные исследования, направленные на определение показаний, оптимальных методов и сроков гормонотерапии при данном заболевании.

Выбор метода лечения РПЖ зависит от стадии опухолевого процесса. При локализованных (T1—2N0M0) и местно-распространенных (T3—4N0M0) формах заболевания используют методы, потенциально направленные на полное излечение пациентов, — радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Для улучшения результатов радикальных подходов, а также при лечении рецидивов опухоли после хирургического и лучевого лечения возможно применение андрогенной абляции. Единственный эф-

фективный вид лечебного воздействия при распространенных формах заболевания (T1—4N0/+M1) — паллиативная гормонотерапия, подразумевающая блокаду андрогенной стимуляции опухоли. Переход РПЖ в гормонорезистентную фазу служит показанием к проведению химиотерапии, однако для сдерживания размножения резидуальных гормонально-зависимых пулов клеток цитотоксическое лечение проводится на фоне андрогенной блокады.

Стандартом 1-й линии гормонотерапии РПЖ является блокада поступления в кровь тестостерона, вырабатываемого яичками, путем хирургической или медикаментозной кастрации, позволяющей добиться лечебного эффекта более чем у 80% больных.

До недавнего времени единственным методом блокады андрогенной стимуляции предстательной железы считалось удаление обоих яичек, клетки Лейдига которых вырабатывают до 95% тестостерона. Билатеральная орхиэктомия снижает уровень сывороточного тестостерона на 95% в течение 3 мес. Данный вид лечения имеет низкую себестоимость, однако сопряжен с серьезной психологической травмой.

В целях избежания морального дискомфорта и, как следствие, повышения качества жизни были разработаны препараты, позволяющие осуществить медикаментозную кастрацию, — агонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ).

ЛГРГ — декапептид, вырабатываемый гипоталамусом, — стимулирует продукцию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликул-стимулирующего (ФСГ) гормонов гипофиза. ЛГ — белковый димер с молекулярной массой 28 кДа, активирующий выработку тестостерона клетками Лейдига яичек. Физиологическая продукция ЛГРГ является циклической. Секретция его гипоталамусом и стимуляция шишковидной железы обычно происходят приблизительно 1 раз в час. Длительное постоянное воздействие ЛГРГ на шишковидную железу, напротив, вызывает парадоксальное снижение стимуляции экспрессии рецепторов ЛГРГ с последующим уменьшением выработки ЛГ и ФСГ.

Синтетические аналоги ЛГРГ способны воспроизвести данный феномен, вызывая гиперстимуляцию рецепторов ЛГРГ с последующей супрессией продукции ЛГ и ФСГ. При этом кастрационный уровень тестостерона достигается в течение 2—3 нед после начала лечения. Кроме того, они обладают прямым супрессивным действием на эпителий предстательной железы.

Одним из хорошо исследованных и широко применяемых препаратов — аналогов ЛГРГ, используемых для медикаментозной кастрации при РПЖ, является диферелин. Активным действующим веществом диферелина служит трипторелин.

В исследованиях фармакодинамики трехмесячной формы трипторелина 11,25 мг микросферы препарата продемонстрировали удовлетворительную биодоступность [2]. После инъекции препарата отмечается двухфазное повышение его концентрации в сыворотке крови. Первый пик (до 35,70 нг/мл) имеет место в среднем через 2,5 (от 1 до 3) ч, второй подъем концентрации происходит в промежуток между 17-м и 31-м днями после введения. Средняя концентрация сывороточного трипторелина составляет  $0,06 \pm 0,05$  нг/мл и поддерживается на постоянном уровне в течение 91 дня [3]. При сроке лечения длительностью 6 мес не отмечено кумуляции трипторелина в сыворотке крови [4].

Трипторелин вызывает закономерные динамические изменения в гипоталамо-гипофизарно-тестикулярных взаимодействиях [5]. После введения препарата уровень ЛГ повышается, достигая максимальной концентрации через 60 мин. Повышенная концентрация ЛГ в сыворотке крови сохраняется в течение 2 ч и начинает снижаться на 2-е сутки после инъекции, достигая субнормальных значений через 1 нед. Уровень сывороточного тестостерона возрастает на протяжении 1 нед с последующим постепенным снижением до кастрационного уровня в течение 3—4 нед [6]. Концентрация тестостерона менее 1,2 нг/мл сохраняется на протяжении, по крайней мере, 28 дней при назначении месячной формы трипторелина в дозе 3,75 мг [4]. Помимо этого, введение трипторелина вызывает снижение сывороточного уровня ФСГ и пролактина. Уровень кортизола не изменяется [7]. Стимуляционные тесты с ЛГРГ и хорионическим гонадотропином подтвердили полную нечувствительность шишковидной железы к экзогенной стимуляции и, как следствие, надежное подавление экспрессии рецепторов ЛГ в яичках [8]. Восстановление исходных концентраций гормонов в сыворотке крови наблюдается не менее чем через 50 дней после введения трипторелина [9].

Эффективность и безопасность диферелина изучалась рядом авторов. Исследованию роли трипторелина в лечении местно-распространенного РПЖ посвящена работа А. Dupont и соавт. [10]. В большом од-

ноцентровом исследовании, включившем 115 больных, продемонстрирована эффективность комбинированного лечения местно-распространенного РПЖ с применением трипторелина и флутамида. Во всех случаях зарегистрирован местный лечебный эффект с исчезновением или снижением степени выраженности симптомов инфравезикальной обструкции и гидронефроза. Двухлетняя общая выживаемость составила 93,4%, безрецидивная — 91,2%. При сравнении 2-летних отдаленных результатов комбинированного лечения с включением трипторелина с монотерапией (орхиэктомия, эстрогены, дистанционная лучевая терапия) отмечено снижение частоты прогрессирования опухолевого процесса в 3 раза (с 28,4 до 8,8%), а также уменьшение риска смерти от основного заболевания в 3,6 раза (с 22,2 до 6,6%). На основании полученных результатов авторы заключают, что у больных местно-распространенным РПЖ без клинических признаков диссеминации опухолевого процесса комбинированное лечение с применением трипторелина обеспечивает эффективный местный контроль и снижает частоту диссеминации опухолевого процесса [10].

В ряде исследований продемонстрирована эффективность трипторелина, применяемого в монорежиме, как 1-й линии гормонотерапии при диссеминированном РПЖ. По данным разных авторов, частота объективных ответов на лечение среди пациентов, предварительно не получавших гормональных препаратов, колеблется от 50 до 77%.

В большинстве наблюдений в течение 1 нед после первой инъекции диферелина отмечается нарастание интенсивности болевого синдрома и ухудшение мочеиспускания. Через 7 дней наблюдается постепенная регрессия симптоматических проявлений опухоли. Для подавления клинических симптомов транзиторной гиперандрогенемии, возникающей в первые дни после инъекции трипторелина, необходимо назначение антиандрогенов.

Через 1 нед после первого введения аналога ЛГРГ у абсолютного большинства больных отмечается уменьшение концентрации тестостерона до кастрационных значений, уровень фосфатазы снижается к 12-й неделе терапии. Клинически значимое сокращение интенсивности или исчезновение болевого синдрома в костях, уменьшение степени выраженности или исчезновение симптомов инфравезикальной обструкции регистрируются приблизительно через 7 дней после инъекции [5—8, 11—13].

В исследовании SPCG-5 915 больных распространенным РПЖ были рандомизированы на внутримышечное введение полиэстрадиола фосфата (240 мг) или медикаментозную (трипторелин в дозе 3,75 мг ежемесячно) кастрацию в сочетании с флутамидом (по 250 мг 3 раза в сутки). При среднем сроке наблюдения 18,5 мес не выявлено различий выжива-



# Диферелин®

Новое качество жизни

## ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ

### по применению лекарственного препарата ДИФЕРЕЛИН 3,75 мг

#### ОПИСАНИЕ

Порошок термостабильных лиофилизированных микросфер и растворитель для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения.

#### СОСТАВ

В каждом флаконе содержится:

Трипторелин	3,75 мг
Сополимер DL-молочной и гликолиевой кислот	170 мг
Маннит	85 мг
Кармелоза натрия	30 мг
Полисорбат-80	2 мг

#### СОСТАВ РАСТВОРИТЕЛЯ

Маннит	16 мг
Вода для инъекций ф.с.	до 2 мл

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Препарат относится к группе Антигормонов (G: Генитальноуретральная система и половые гормоны).

#### ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Диферелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного ЛГРГ. Диферелин после короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза оказывает ингибирующее действие на секрецию гонадотропинов с последующим подавлением как женского, так и мужского стероидогенеза. В исследованиях на животных доказан механизм его действия: непосредственное воздействие на гонады путем уменьшения чувствительности периферических рецепторов к воздействию гормона, ответственного за высвобождение гонадотропинов.

#### ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата имеет место начальная стадия высвобождения лекарственного

вещества с последующим обычным высвобождением ( $C_{12} = 0,32 \pm 0,12$  нг/мл), при котором среднее значение высвобождения трипторелина составляет  $46,6 \pm 7,1$  мкг/день. Биодоступность препарата составляет около 53% за один месяц.

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Рак предстательной железы, чувствительный к гормональному воздействию. Лечение рака предстательной железы более эффективно, когда ранее не проводилась другая гормональная терапия. Постоянное применение препарата способствует снижению уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что ведет к снижению секреции тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, наблюдающихся после кастрации. Одновременно отмечается временное повышение уровня кислой фосфатазы в начальной стадии лечения.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг пролонгированного действия, которая повторяется каждые 4 недели. Продолжительность лечения индивидуальная.

#### ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ И ВВЕДЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Суспензия порошка в прилагаемом растворителе должна готовиться непосредственно перед инъекцией путем осторожного встряхивания флакона с целью получения однородной смеси. Вводят препарат только внутримышечно. Взаимодействия с другими лекарствами не описаны.

#### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

**А). Начальная стадия лечения.** В некоторых случаях возможно ухудшение клинических признаков и симптомов (в частности, появление болей в костях). Иногда возможно прогрессирование уже существующей гематурии или нарушения мочеиспускания, ощущение слабости или парестезии ног. Подобные проявления обычно непостоянны и исчезают через 1–2 недели после начала лечения.

**Б). В ходе лечения.** В ходе лечения могут отмечаться следующие побочные эффекты: приливы жара, боль в месте инъекции, импотенция, временные приступы артериальной гипертензии.

#### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Начальный этап лечения: в редких случаях временное ухудшение клинических симптомов (в частности, боль в костях) отмечают на начальном этапе лечения. Это подтверждает необходимость тщательного медицинского наблюдения в течение первых недель терапии, особенно у больных с метастазами в области позвоночника и у больных, страдающих нарушением мочеиспускания. Рекомендуется при проведении терапии препаратом контролировать содержание тестостерона в крови, значение которого не должно превышать 1 нг/мл.

#### ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок 3,75 мг для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения во флаконах в комплекте с растворителем в ампулах, одноразовыми шприцем и 2 иглами. Условия хранения: при температуре 15–25 °С.

#### СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Условия отпуска из аптеки: по рецепту врача.

## БЕЗОПАСНОСТЬ И УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:

- Оригинальная игла – гарантия безопасности врача и пациента
- Без местного обезболивания
- Одна инъекция каждые 28 дней
- Не требует специальных условий хранения
- Простой способ приготовления раствора



емости и смертности от кардиоваскулярных осложнений (3,5 и 3,1% в группах соответственно).

Лечение гормонорезистентного РПЖ — одна из наиболее сложных проблем в онкоурологии. Принятым тактическим подходом к данной категории больных является химиотерапия. В недавних исследованиях показана возможная эффективность применения трипторелина в сочетании с ланреотидом (соматулином 30 мг) и дексаметазоном в лечении гормонорезистентного РПЖ.

Соматостатин играет важную регуляторную роль в физиологическом контроле за различными органами, в том числе за предстательной железой. Рецепторы соматостатина и его аналогов — потенциальные мишени при лечении РПЖ. Аналоги соматостатина, такие как ланреотид и октреотид, ингибируют рост РПЖ в эксперименте, оказывая непрямой антигормональный и прямой антимитотический эффекты, связанные с ингибцией SSTR 2-го и 5-го типов. Нейроэндокринные клетки, имеющиеся в эпителии предстательной железы человека, экспрессируют рецепторы к соматостатину, кроме 5-го типа.

В абсолютном большинстве исследований трипторелин (Диферелин) продемонстрировал хорошую переносимость и низкую частоту побочных эффектов. В начальной стадии лечения, на фоне инициальной гиперандрогемии, возможно увеличение интенсивности симптомов заболевания, в частности болей в костях, нарушения мочеиспускания (синдром вспышки). Частота данного побочного эффек-

та в лучших сериях наблюдений составляет 0—7% [14]. Описано появление слабости или парестезии ног. Эти проявления обычно непостоянны и исчезают через 1—2 нед после начала лечения на фоне снижения уровня тестостерона. В ходе терапии наблюдаются приливы жара, импотенция, периодическое повышение артериального давления, боли в месте инъекции [7, 14, 15].

По данным J.F. Maillefert и соавт. [21], оценивших плотность костной ткани у 12 больных диссеминированным РПЖ, получавших трипторелин, длительное применение синтетических аналогов ЛГРГ приводит к достоверному снижению плотности костной ткани, не пораженной метастазами, что повышает риск развития патологических переломов. Для подтверждения этих данных необходимо проведение дальнейших исследований.

### Заключение

При диссеминированном РПЖ трипторелин эффективен в монорежиме как 1-я (и в ряде случаев 2-я) линия гормонотерапии, обеспечивающая результаты, сравнимые с таковыми при использовании других аналогов ЛГРГ, двусторонней орхиэктомии и эстрогенов. Обнадеживающими являются результаты применения трипторелина в сочетании с соматостатином и дексаметазоном в лечении гормонорезистентного РПЖ. Терапия Диферелином ассоциирована с низкой частотой побочных эффектов, большинство которых связаны с инициальной гиперандрогемией, и хорошо переносится больными.

### Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1):6—9.
2. Minkov N.K., Zozikov B.I., Yaneva Z., Uldry P.A. A phase II trial with new triptorelin sustained release formulations in prostatic carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2001;33(2):379—83.
3. Bouchot O., Soret J.Y., Jacqmin D. et al. Three-month sustained-release form of triptorelin in patients with advanced prostatic adenocarcinoma: results of an open pharmacodynamic and pharmacokinetic multicenter study. *Horm Res* 1998;50(2):89—93.
4. Klippel K.F., Winkler C.J., Jocham D. et al. Effectiveness and tolerance of 1 dosage forms (subcutaneous and intramuscular) of decapeptyl depot in patients with advanced prostate carcinoma. *Urologe A* 1999;38(3):270—5.
5. Gonzalez-Barcena D., Perez-Sanchez P.L., Graef A. et al. Inhibition of the pituitary-gonadal axis by a single intramuscular administration of D-Trp-6-LH-RH (decapeptyl) in a sustained-release formulation in patients with prostatic carcinoma. *Prostate* 1989;14(4):291—300.
6. Labrie F., Dupont A., Belanger A. et al. Long term treatment with luteinising hormone releasing hormone agonists and maintenance of serum testosterone to castration concentrations. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 10;291(6492):369—70.
7. Seppelt U., Bertermann H., Saerbeck C. Decapeptyl (D-Trp6-LH-RH) in the therapy of prostatic cancer with reference to the intramuscular administration of a depot preparation. *Urologe A* 1986;25(5):298—301.
8. Boccardo F., Decensi A., Guameri D. et al. Long-term results with a long-acting formulation of D-TRP-6 LH-RH in patients with prostate cancer: an Italian prostatic cancer project (P.O.N.C.A.P.) study. *Prostate* 1987;11(3):243—55.
9. Roger M., Duchier J., Lahlou N., Schally A.V. Treatment of prostatic cancers by periodic administration of a delayed-release preparation of D-Trp(6)-LHRH. *Ann Urol (Paris)* 1986;20(2):109—12.
10. Dupont A., Cusan L., Gomez J.L. et al. Combination therapy with flutamide and the LHRH agonist [D-Trp6, des-Gly-NH(2)10]LHRH ethylamide in stage C prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1993;72(5 Pt 1):629—34.
11. Steg A., Chiche R., Boccon-Gibod L., Debre B. Treatment of advanced prostatic cancer with a gonadorelin agonist, D-Trp6-LHRH. 41 cases. *Presse Med* 1985;14(40):2045—8.
12. Gonzalez-Barcena D., Perez-Sanchez P., Ureta-Sanchez S. et al. Treatment of advanced prostatic carcinoma with D-Trp-6-LH-RH. *Prostate* 1985;7(1):21—30.
13. Mathe G., Misset J.L., Vovan M.L., Machover D. Advanced cancer of the prostate. Treatment with an LH-RH agonist, D-Trp-6-LH-RH. *Bull Cancer* 1986;73(1):31—5.
14. Parmar H., Edwards L., Phillips R.H. et al. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;59(3):248—54.
15. Mathe G., Schally A.V., Comaru-Schally A.M. et al. Phase II trial with D-Trp-6-LH-RH in prostatic carcinoma: comparison with other hormonal agents. *Prostate* 1986;9(4):327—42.
16. Maillefert J.F., Sibilia J., Michel F. et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999;161(4):1219—22.

## Изменения ультраструктуры и микроциркуляции стенки мочевого пузыря у пациентов с неинвазивными формами рака

В.Н. Павлов<sup>1</sup>, А.А. Казихинуров<sup>1</sup>, В.Н. Крупин<sup>2</sup>, О.С. Стрельцова<sup>2</sup>, В.З. Галимзянов<sup>1</sup>,  
А.Р. Загитов<sup>1</sup>, Р.Р. Ишемгулов<sup>1</sup>, А.Т. Мустафин<sup>1</sup>, Е.В. Загайнова<sup>3</sup>, Е. Б. Киселева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра урологии с курсом ИПО ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа;

<sup>2</sup>кафедра урологии ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава,

<sup>3</sup>НИИ прикладной и фундаментальной медицины, Нижний Новгород

### CHANGES OF THE ULTRASTRUCTURE AND MICROCIRCULATION OF BLADDER WALL IN PATIENTS WITH NON-INVASIVE TYPES OF CANCER

V.N. Pavlov<sup>1</sup>, A.A. Kazihinurov<sup>1</sup>, V.N. Krupin<sup>2</sup>, O.S. Streltsova<sup>2</sup>, V.Z. Galimzyanov<sup>1</sup>,  
A.R. Zagitov<sup>1</sup>, R.R. Ishemgulov<sup>1</sup>, A.T. Mustafin<sup>1</sup>, Ye.V. Zagaynova<sup>3</sup>, Ye.B. Kiseleva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology of Bashkir State Medical University of Russian Public Health, Ufa; <sup>2</sup>Department of Urology of Nizhny Novgorod State Medical Academy of Russian Public Health; <sup>3</sup>Research Institute of Applied and Fundamental Sciences, Nizhny Novgorod

*Bladder cancer relapses are associated with diffuse pattern of neoplastic changes in the mucous layer of the bladder; treatment efficacy depends on the degree of structural alterations in the bladder wall.*

**Materials and methods:** for evaluation of microcirculation characteristics and structural alterations of mucous layer of the bladder we have used laser analyzer of capillary blood circulation («ЛАКК-01» produced by НПП «ЛАЗМА», Russia) and compact mobile optic tomograph (ИПФ РАН, Russia).

**Results:** conducted researches have shown alterations affecting both epithelial and submucous layers with their microcirculatory bed in perifocal to bladder tumor tissues.

**Conclusions:** complimentary application of laser Doppler flowmeter and compact mobile optic tomograph allows defining the type and extent of pathologic process in the bladder wall in superficial tumors and choosing optimal method of correction.

#### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) в структуре онкологической заболеваемости населения России занимает 8-е место у мужчин и 18-е — у женщин.

Особую проблему представляет лечение поверхностных опухолей мочевого пузыря (МП), т.е. опухолей с инвазией не глубже слизистого слоя (Ta, Tis, T1N0M0), на долю которых приходится около 70% всех РМП [1]. В последние годы основным методом лечения поверхностного РМП стала трансуретральная резекция (ТУР), практически вытеснившая другие органосохраняющие методы оперативного лечения. Однако частота возникновения рецидивов после ТУР крайне высока (50—90%).

Возникновение рецидивов связано с диффузным характером неопластических изменений в слизистой МП, множественностью опухолевых очагов, наличием невыявляемых очагов карциномы *in situ*, сопутствующих папиллярным опухолям, возможностью имплантации опухолевых клеток во время операции.

Известно, что неопластические и воспалительные процессы затрагивают главным образом базальные и парабазальные слои эпителия, базальную мембрану и компоненты соединительной ткани слизистой, реже — поверхностные слои эпителия. Жиз-

недеятельность клеток эпителия зависит от эффективности диффузии кислорода и питательных веществ из подлежащей соединительной ткани. В то же время при гипоксии ускоряется процесс мобилизации и деления незрелых эпителиальных клеток, блокируется их созревание [2, 3].

Таким образом, эффективность лечения этой категории больных зависит от информации о структурных изменениях стенки МП (изменение диаметра сосудов, числа функционирующих обменных микрососудов, изменение вязкости крови, образование агрегатов форменных элементов, замедление или ускорение кровотока) и патофизиологического понимания процессов, происходящих в уротелии (процессов переноса различных молекул, нарушения транспортировки кислорода и питательных веществ) [4].

Одним из неинвазивных и безопасных методов, позволяющих получить информацию о состоянии стенки МП, является оптическая когерентная томография (ОКТ) — метод получения изображения микроструктур биоткани в поперечном сечении в ближнем инфракрасном диапазоне с высоким (10—15 мкм) уровнем разрешения [5]. Принимающее устройство регистрирует отраженный оптический сигнал, который меняется в зависимости от микронеоднородностей тканей. Разрешение

10—15 мкм позволяет регистрировать изменения на уровне слоев тканей (уротелий, подслизистый слой и т. д.). Глубина получения изображений может достигать 3 мм.

В ранее проведенных исследованиях ОКТ показала хорошую чувствительность (от 82 до 98%) и специфичность (от 72 до 85%) в идентификации плоских (неэкзофитных) подозрительных на малигнизацию зон в МП [6—8].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) — новый неинвазивный метод оценки микроциркуляторных расстройств — была разработана в 1980 г. R. Vonneg и стала широко применяться в экспериментальных условиях с середины 80-х годов прошлого века [9].

Физический принцип метода основан на использовании доплеровского эффекта для оценки микроциркуляции. Суть эффекта состоит в изменении частотной характеристики лазерного луча, отраженного от движущихся компонентов крови, в основном эритроцитов [10].

Оценка изменений микроструктуры и микроциркуляции слизистой оболочки нижних мочевыводящих путей с помощью ОКТ и ЛДФ могла бы быть полезна для клинициста при выборе метода лечения, составления плана операции, прогнозирования ожидаемых результатов лечения урологических больных.

Вышесказанное определило необходимость и целесообразность проведения параллельных исследований ультраструктуры и микроциркуляции слизистой оболочки у пациентов с поверхностными формами РМП ОКТ и ЛДФ в клиниках урологии

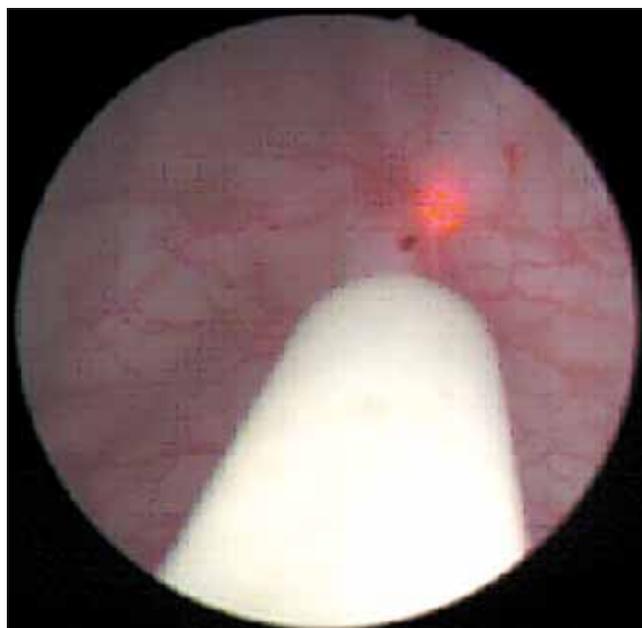


Рис. 1. Зонд анализатора в МП. Цистоскопическая картина

Башкирского медицинского университета и Нижегородской медицинской академии.

**Цель исследования** заключалась в изучении особенностей микроциркуляции и характера ультраструктурных изменений стенки МП при поверхностных формах рака.

#### Материалы и методы

Для оценки микроциркуляции методом ЛДФ нами использован лазерный анализатор капиллярного кровообращения «ЛАКК-01» (НПП «ЛАЗМА», Россия) [10]. Принимая во внимание рекомендации группы по стандартизации неинвазивных методов исследования Европейского общества дерматологов, данные для клинического применения ЛДФ, мы проводили исследования в утренние часы в операционной, при температуре комфорта 23—25°C. С целью стабилизации психоэмоционального статуса пациента перед процедурой с ним проводилась беседа. Для снижения тонуса сфинктерно-детрузорной зоны цистоскопия выполнялась под перидуральной анестезией. После осмотра в МП вводился зонд анализатора и под контролем зрения устанавливался перпендикулярно слизистой (рис. 1). Показания снимали с трех точек: с фокуса опухоли, с уротелия в 1 и 2 см от опухоли. Продолжительность исследования составила 3 мин.

При исследовании микроциркуляции пузырно-уретрального сегмента оценивали следующие показатели:

- Показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий средний уровень перфузии (средний поток эритроцитов) в единице объема ткани за единицу времени.
- Среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от величины ПМ ( $\delta$ ), отображающее усредненную временную колеблемость микроциркуляторного потока, или флакса (flux).

Среди флаксмоций выделяют различные ритмические составляющие, которые характеризуются амплитудой (А) и частотой (F). В физиологическом плане наибольший интерес представляют низкочастотные колебания кровотока (LF) от 4 до 10—12 колебаний в минуту, обусловленные вазомоторной активностью; высокочастотные флаксмоции (HF) от 12 до 30 колебаний в минуту, связанные с дополнительным включением механизмов активации крови из микроциркуляторного русла за счет дыхательных экскурсий (в норме они выражены слабо); и флаксмоции в области кардиоритма — от 50 до 90 колебаний в минуту. Определенный интерес представляет собой низкочастотный ритм, более медленный, чем вазомоторный, так называемый  $\alpha$ -ритм, обусловленный ритмическими контракциями эндотелиоцитов.

- Коэффициент вариации, соответствующий соотношению между изменчивостью перфузии (флаксом) и средней перфузией (ПМ),  $K_v = \delta / \text{ПМ} \times 100\%$ .

Коэффициент указывает на процентный вклад вазомоторного компонента в общую модуляцию тканевого кровотока.

По классификации В.И. Козлова различают несколько типов микроциркуляции: физиологическая норма, спастическая, спастико-атоническая, застойная и стагическая формы нарушений микроциркуляции.

Указанные параметры дают общую интегральную оценку микроциркуляции исследуемого участка ткани [11].

Для выявления структурных изменений слизистой оболочки МП методом ОКТ использовали компактный переносной оптический томограф (ИПФ РАН, Россия) [6]. Во время эндоскопических манипуляций гибкий зонд оптического когерентного томографа проводили через инструментальный канал операционного цистоскопа и прижимали под контролем зрения к исследуемому участку стенки МП. ОКТ фокуса опухоли выполняли из двух точек, затем пошагово изучали перифокальную зону в 1 и 2 см. Из зон сканирования по показаниям выполняли биопсию.

Для оценки состояния микроциркуляции слизистой оболочки в неизменном МП была сформирована контрольная группа из 25 пациентов, которым проводилась диагностическая цистоскопия при дифференциальной диагностике заболеваний верхних мочевыводящих путей. Исследуемая группа представлена 97 пациентами с поверхностными формами РМП.

Изучение ультраструктуры фокуса опухоли и перифокальных зон при поверхностных формах РМП выполнено у 120 пациентов.

### Результаты

На основании оценки состояния микроциркуляции слизистой оболочки в неизменном МП у 25 пациентов получены параметры нормальной микроциркуляции, с которыми в последующем производилось сравнение результатов исследования микроциркуляции стенки МП у больных с поверхностными формами рака (табл. 1).

Полученные данные указывают на достаточно высокие показатели микроциркуляции в области шейки МП и в зоне треугольника Лъето, что подтверждается анатомическими особенностями кровообращения МП.

Показатели микроциркуляции в различных зонах МП у пациентов с поверхностными формами рака (97 пациентов) значительно отличались от контрольной группы (табл. 2).

В исследуемой группе выявлено значительное снижение параметров микроциркуляции как в опухолевой ткани, так и в зоне основания опухоли МП. Мы объяснили этот эффект перераспределением кровотока по магистральному типу с развитием крупных сосудов, врастающих в опухоль и питающих ее и, как следствие, низким уровнем перфузии крови в капиллярном звене микроциркуляторного русла опухоли.

При этом амплитудно-частотный спектр (АЧС) характеризуется спазмом артериол и дилатацией веноулярного аппарата, что соответствует спастико-атоническому типу нарушения микроциркуляции.

По мере удаления от визуального очага поражения МП прослеживается постепенное увеличение показателей микроциркуляции до субнормальных значений. Для АЧС в этой зоне характерно развитие нарушения микроциркуляции по спастическому типу.

С помощью оптической когерентной томографии в фокусе опухоли мы получили ОКТ-изо-

Таблица 1. Показатели микроциркуляции стенки МП в норме

Анатомическая зона	Показатель микроциркуляции	Среднее квадратичное отклонение	Коэффициент вариации
Задняя стенка МП	21,8±0,7	2,02±0,8	9,28±3,8
Левая стенка МП	20,1±0,6	2,60±0,4	14,2±3,4
Правая стенка МП	20,9±0,7	3,66±0,6	17,5±3,7
Верхушка МП	19,2±0,9	3,34±0,8	17,4±4,2
Зона треугольника Лъето	25,7±2,5	3,98±0,5	15,5±2,0
Шеечная область МП	28,3±1,2	4,7±0,7	16,9±1,9

Таблица 2. Показатели микроциркуляции в фокусе опухоли МП и в перифокальной зоне

Анатомическая зона	Показатель микроциркуляции	Среднее квадратичное отклонение	Коэффициент вариации
Опухоль	9,99±1,1	0,76±0,2	7,60±1,8
Основание опухоли	4,6±0,7	0,85±0,7	18,47±0,5
Уротелий в 1 см	12,8±0,7	1,4±0,8	10,93±1,8
Уротелий в 2 см	19,2±0,9	3,34±0,8	17,4±4,2

бражения, на которых стенка МП бесструктурна и однородна. Граница между уротелием и подслизистыми структурами не определяется (рис. 2).

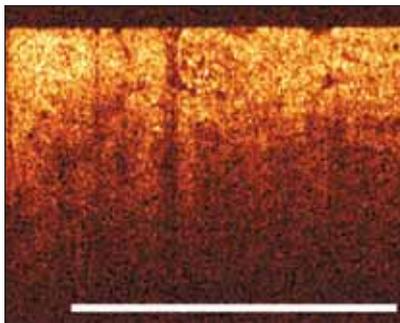
В перифокальных зонах (до 2 см) при визуальном нормальной слизистой в 8% случаев ОКТ-изображения соответствуют дисплазии эпителия. При этом структура стенки МП характеризуется нарушением организации слоев, нечеткой, неконтрастной границей между уротелием и подслизистым слоем (рис. 3).

Отмечаемые изменения ультраструктуры стенки МП в перифокальных зонах, соответствующие паранеопластическим процессам (гиперплазия, метаплазия, дисплазия эпителия), зависели от степени злокачественности опухоли. При G<sub>1</sub> эти процессы выявлялись крайне редко и локализовались в непосредственной близости к фокусу опухоли (видимая граница). При G<sub>2</sub> зона изменений значительно расширялась (до 10—12 мм). При G<sub>3</sub> изменения выявлялись на значительном расстоянии от опухоли (до 25 мм).

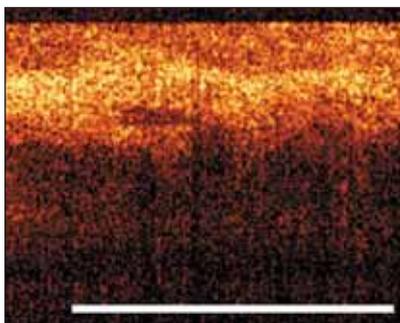
Анализ биопсийного материала, взятого в 1 см от фокуса опухоли, показал наличие атипичных клеток в 11%, в 2 см подобные изменения выявлены в 4% случаев.

**Обсуждение**

Проведенные исследования показали, что в перифокальных по отношению к опухоли зонах стенки



**Рис. 2.** ОКТ-изображение РМП: стенка бесструктурна, однородна, граница между уротелием и подслизистыми структурами не определяется



**Рис. 3.** ОКТ-изображение дисплазии тяжелой степени: неравномерная толщина уротелиального слоя, нарушение организации слоев, нечеткая граница между первым и вторым слоями

МП имеются изменения, которые затрагивают не только эпителиальный слой, но и подслизистую структуру с ее микроциркуляторным руслом. Характер этих изменений напрямую зависит от степени дифференцировки опухоли, стадии процесса и расстояния от визуально определяемого фокуса опухоли.

Так, полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что ультраструктурные изменения стенки МП, определяемые методом ОКТ, выявлены на расстоянии до 2 см от фокуса опухоли. При этом нарушения микроциркуляции в этой зоне соответствуют спастико-атоническому типу. По мере удаления от фокуса опухоли прослеживается постепенное увеличение показателей микроциркуляции до субнормальных значений, что согласуется с данными ОКТ-исследований.

**Выводы**

1. Исследование параметров микроциркуляции и ультраструктуры стенки МП при поверхностных формах рака методом ЛДФ и ОКТ свидетельствует о патологических процессах,

в которые вовлечены как эпителий, так и подслизистые структуры с их микроциркуляторным руслом.

2. Комплементарное использование методик ЛДФ и ОКТ позволяет уточнить тип и распространенность патологического процесса в стенке МП при поверхностных формах рака и выбрать оптимальный метод коррекции.

**Литература**

1. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001.  
 2. Шварцбург П.М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции. *Вопр онкол* 2006;52(2):137—44.  
 3. Ceradini D.J., Kulkarni H., Callaghan M.J. et al. Progenitor cell/trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF. *Nat Med* 2004;10:858—64.  
 4. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М., 1984.  
 5. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P. et al.

Optical Coherence Tomography. *Science* 1991;254:1178—81.  
 6. Загайнова Е.В., Стрельцова О.С., Гладкова Н.Д. и др. Оптическая когерентная томография в урологии. Руководство по оптической когерентной томографии. Под ред. Н.Д. Гладковой, Н.М. Шаховой, А.М. Сергеева. М.: Физматлит и Медицинская книга, 2007.  
 7. Стрельцова О.С. Повышение радикальности органосохраняющих операций при раке мочевого пузыря. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.  
 8. Manyak M.J., Gladkova N., Makari J.H. et al. Evaluation of superficial bladder transitional cell carcinoma by optical coher-

ence tomography. *J Endourol* 2005;19(5):570—4.  
 9. Bonner R.F., Nossal R. Modal for laser doppler measurments of blood flow in tissue microcirculation. *Appl Optics* 1981;20:2097—107.  
 10. Козлов В.И., Сидоров В.В. Лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-01. В кн.: Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. Второй всероссийский симпозиум. М., 1998. с. 5—8.  
 11. Colantuoni A., Bertugea S., Intaglietta M. Microvascular vasomation: origin of laser doppler flux motion. *Int Microcirc Clin Exp* 1994;14(3):151—8.

## Клиническое применение FISH-метода в ранней диагностике поверхностного рака мочевого пузыря

А.В. Севаньяев, Е.Ф. Лушников, О.Б. Карякин, Г.Ф. Михайлова,  
Н.А. Горбань, С.В. Башкатов, Е.В. Голуб, Т.Г. Шкаврова, В.В. Цепенко

Отделение лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний,  
клинико-морфологический отдел, лаборатория молекулярной цитогенетики ГУ МРНЦ РАМН

### CLINICAL APPLICATION OF FISH METHOD IN THE EARLY DIAGNOSTICS OF SUPERFICIAL BLADDER CANCER

A.V. Sevankayev, E.F. Lushnikov, O.B. Karyakin, G.F. Mikhailova,  
N.A. Gorban, S.V. Bashkatov, E.V. Goloub, T.G. Shkavrova, V.V. Tsepenko

Department of radiotherapy and surgery of urologic disorders, clinical morphologic department,  
laboratory of molecular cytogenetics, Medical Radiological Research Centre of Russian Academy of Medical Sciences

*Patients with primary diagnosis of bladder cancer (42 persons) were studied. FISH analysis performed in all patients showed the following results: 39 (93%) patients were FISH positive and 3 (7%) were FISH negative. The molecular cytogenetic criterion for determining the grade of differentiation of Ta and T1 tumors — chromosomal hyperploidy in morphologically abnormal cells, was suggested. All patients demonstrating increased amount (more than 26%) of abnormal cell with hyperploidy of chromosomes 3, 7 and 17 were found to have high grade malignancies.*

В структуре онкологической заболеваемости России значительную долю занимает рак мочевого пузыря (РМП). По данным на 1998 г. [1], он занимал 8-е место среди мужчин и 18-е — среди женщин, составляя среди всех онкологических больных соответственно 4,3 и 1%. В связи с этим проблема ранней диагностики этого тяжелейшего заболевания представляется чрезвычайно актуальной задачей. В настоящее время значительно расширились возможности диагностирования РМП на раннем этапе его развития благодаря интенсивному внедрению в клиническую практику последних достижений в области молекулярной биологии, в частности развития методов молекулярно-генетических исследований.

В канцерогенезе РМП, как и многих других злокачественных опухолей, важнейшую роль играют количественные и структурные аномалии хромосом генома опухолевых клеток, которые могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических критериев развития заболевания. Предпринятые в последнее десятилетие целенаправленные цитогенетические исследования позволили определить, какие из хромосом генома клеток претерпевают изменения при РМП. По разным наблюдениям, таковыми чаще оказывались хромосомы 1, 3, 7, 8, 9, 11, 17, 18, 20 и др. [2—4]. Но наиболее часто при РМП встречаются количественные изменения (анеуплоидии) хромосом 3, 7, 17 и генетические нарушения в локусе 9p21 [2, 4, 5]. Учет этих генетических нарушений

стал возможен благодаря разработке молекулярно-генетического метода анализа хромосомных нарушений с использованием флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescent *in situ* hybridization — FISH) клеток. В настоящее время разработан и широко используется в клинической практике за рубежом при диагностике РМП коммерческий набор молекулярно-генетических зондов UroVysion (Vysis, США) для центромер хромосом 3, 7, 17 и генного локуса 9p21. Как показывает клинический опыт применения FISH-метода, он значительно повышает эффективность ранней диагностики РМП. Оказалось, что данный метод позволяет выявлять опухолевые клетки еще до того, как наличие опухоли возможно будет определить с помощью традиционно используемых в клинике методов диагностики — цитоскопии и цитологии [5]. К настоящему времени появилось достаточно много работ, в которых был проведен сравнительный анализ чувствительности цитологии и FISH-метода [6—13]. В данных работах показано, что чувствительность цитологии не превышает 50%, в то время как чувствительность FISH-метода составляет в среднем 85%. Появляются первые сообщения об использовании FISH-метода при диагностике РМП и в отечественных клиниках [14].

Целью настоящей работы было проведение сравнительного анализа молекулярно-цитогенетического и гистологического методов исследования при диагностике поверхностного РМП, степе-

ни дифференцирования опухоли и ее злокачественности.

**Материалы и методы**

Обследована группа из 42 первичных больных (40 мужчин и 2 женщины) с диагнозом карциномы мочевого пузыря. Возраст обследованных варьировал от 36 до 74 лет. Стадию заболевания, размер и число опухолей устанавливали при ультразвуковом исследовании и цистоскопии (см. таблицу). Гистологические срезы опухолевой ткани толщиной 3—4 мкм были окрашены гематоксилином и эозином. На светооптическом уровне оценивали степень дифференцировки опухоли и стадию опухолевого процесса в соответствии с требованиями ВОЗ (2004) [15]. Патологоанатомическая стадия заболевания устанавливалась согласно Международной TNM-классификации злокачественных опухолей (5-я редакция). Категория T и степень дифференцировки опухоли окончательно выставлялись на основании заключений двух независимых морфологов.

Параллельно у этих же пациентов проводился молекулярно-цитогенетический анализ с помощью FISH-метода в интерфазных клетках слущенного эпителия мочевого пузыря. Образцы мочи (по 33 мл) забирали в пробирки, содержащие 17 мл консерванта (2% полиэтиленгликоль в 50% этаноле) и центрифугировали в течение 10 мин при 1000 об/мин с последующей обработкой осадка раствором 1-кратного фосфатно-солевого буфера (1 × PBS). После повторного центрифугирования клеточный осадок заливали фиксатором (метанол: уксусная кислота в соотношении 3:1) и помещали на 30 мин в морозильную камеру (-20°C). Смену фиксатора с последующим центрифугированием в течение 5 мин при 1000 об/мин проводили дважды. На предметное стекло наносили от 30 до 120 мкл клеточной суспензии, в зависимости от ее плотности. Препараты высушивали в термостате (37°C) в течение ночи. Затем на

препарат наносили по 200 мкл раствора рибонуклеазы — РНКазы (100 мкг/мл в 2 × SSC) и инкубировали во влажной камере при 37°C в течение 1 ч. Далее проводили серию отмывок препаратов: 1 × PBS (5 мин), раствор 10% пепсина (5 мин при 37°C), 1 × PBS (5 мин), раствор MgCl<sub>2</sub> (10 мин), 1 × PBS (5 мин). После отмывки препараты дегидратировали в 70, 85 и 100% этаноле по 3 мин в каждом, после чего высушивали.

Молекулярные зонды наносили на препарат в соответствии с протоколом фирмы изготовителя (Vysis, США). Анализ препаратов проводили на флуоресцентном микроскопе Axioplan (Zeiss, Германия). Для визуализации сигналов использовали соответствующие фильтры DAPI, Spectrum Red/Green, Spectrum Aqua, Spectrum Gold.

Согласно протоколу фирмы Vysis, анализировали только морфологически аномальные клетки (с подозрением на злокачественность), для отбора которых использовали следующие критерии: большой размер ядра; неправильная форма ядра; «пятнистость» DAPI-окраски; клеточные кластеры (клетки в кластере, наложенные друг на друга, не учитываются при подсчете).

Микроскопический анализ прекращали при обнаружении четырех морфологически аномальных клеток с увеличенным числом копий двух или трех промеченных хромосом 3, 7, 17 или двенадцати клеток с гомозиготной потерей локуса 9p21. При выполнении этих критериев данный образец считался FISH-положительным, т.е. изменения в клетках расценивались как злокачественные [4].

**Результаты и обсуждение**

У всех 42 пациентов морфологически был верифицирован папиллярный уротелиальный РМП. В 14 случаях имел место неинвазивный папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности (Ta, low grade). У 10 больных папиллярной уротелиальной карциномой низкой степени злокачественности выявлены фокусы инвазии в подслизистый слой или основу сосочков (T1, low grade). В 3 случаях диагностирован неинвазивный папиллярный рак высокой степени злокачественности (Ta, high grade), в 15 — папиллярный рак высокой степени злокачественности с фокусами инвазии в подслизистый слой (T1, high grade).

Выполненный FISH-анализ у этих же 42 пациентов показал, что у 39 из них результаты оказались положительными и у 3 человек — отрицательными. Таким образом, у 93% обследованных с помощью FISH-метода пациентов изменения в уротелиальных клетках расценивались как злокачественные. Полученный результат достаточно

*Параметры опухоли*

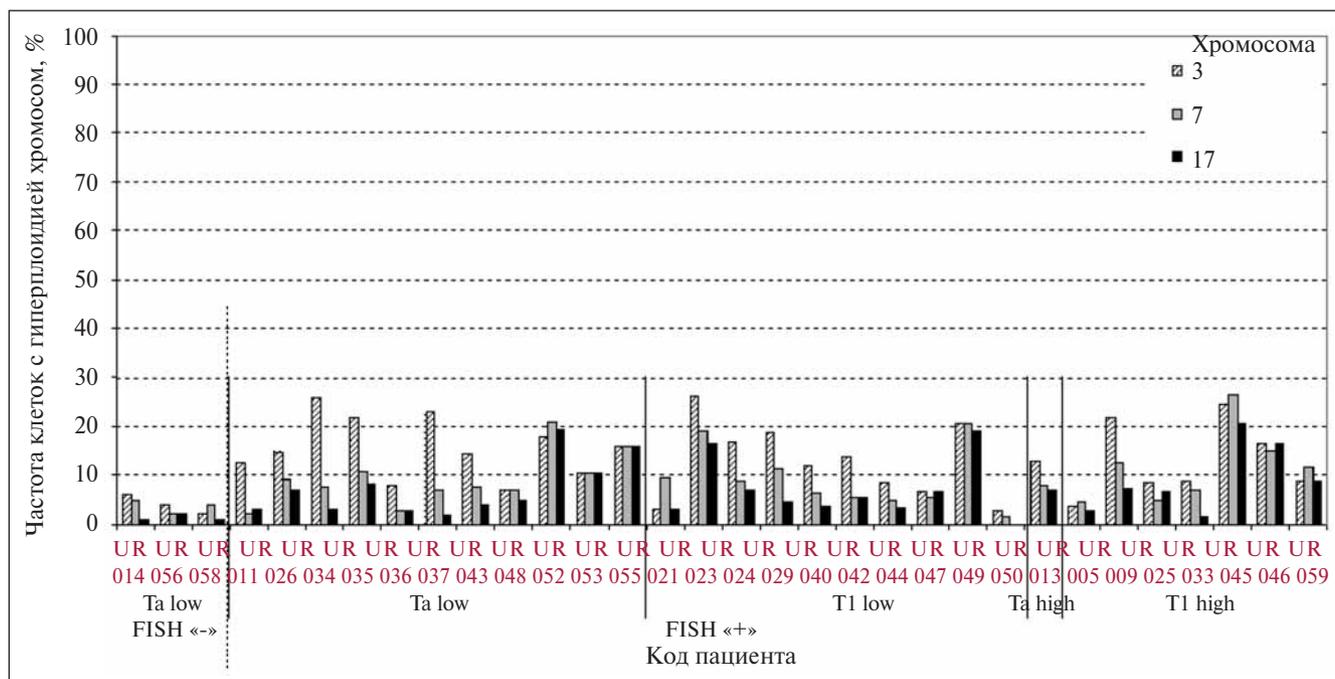
Показатель	Число больных
Стадия заболевания	
Ta	17
T1	25
Число опухолей	
1	26
2—7	15
> 8	1
Размер опухоли, см	
< 1	2
1—3	29
> 3	11

хорошо согласуется с данными литературы. У большинства авторов общая чувствительность FISH-метода, т.е. без учета стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли, колеблется в пределах 60—100% [4—10, 12]. Однако анализ данных литературы показал, что для стадий Ta и T1 в некоторых исследованиях отмечена также высокая чувствительность FISH-метода (78—93%) [4, 7, 9, 12], а по сведениям других авторов чувствительность FISH-метода оказалась сравнительно низкой для стадии Ta (26—45%) и несколько выше для T1 (45—65%) [6, 8, 10].

Одной из задач данного исследования являлось установление молекулярно-цитогенетических критериев степени дифференцировки опухоли при Ta и T1 стадиях заболевания в морфологически аномальных клетках слущенного эпителия мочевого пузыря. В качестве такого критерия было выбрано наличие гиперплоидии хромосом в морфологически аномальной клетке (с подозрением на злокачественность), т.е. присутствие в интерфазном ядре более двух копий какой-либо из промеченных хромосом — 3, 7, 17. В соответствии с этим критерием для каждого из 42 обследованных пациентов был определен процент морфологически аномальных клеток с гиперплоидией по каждой из промеченных хромосом.

Анализ полученных данных позволил разделить пациентов на 2 подгруппы. В 1-й подгруппе число морфологически аномальных клеток с гиперплоидией промеченных хромосом не превышало 25% (рис. 1), во 2-й подгруппе оно варьировало в пределах 26—100% (рис. 2). В 1-ю подгруппу вошли 29 пациентов с FISH-положительным и 3 пациента с FISH-отрицательным результатами. Согласно проведенному гистологическому исследованию данная группа включала в себя 12 больных с неинвазивным папиллярным раком Ta стадии (11 с низкой степенью злокачественности и 1 — с высокой) и 17 пациентов T1 стадии (10 — с низкой степенью злокачественности и 7 — с высокой). У 3 больных с FISH-отрицательным результатом по данным гистологического исследования была определена неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (Ta, low grade). Во 2-ю подгруппу вошли 10 пациентов с FISH-положительным результатом, у которых по результатам гистологического исследования были установлены опухоли высокой степени злокачественности, из них 2 больных с Ta стадией и 8 — с T1 стадией.

Сравнительный анализ результатов молекулярно-цитогенетического и гистологического



**Рис. 1.** Частота клеток с гиперплоидией хромосом 3, 7, 17, не превышающая 25%, у пациентов с папиллярным уротелиальным РМП. Ta low — пациенты с Ta стадией заболевания и низкой степенью злокачественности опухоли. Ta high — больные с Ta стадией заболевания и высокой степенью злокачественности опухоли. T1 low — пациенты с T1 стадией заболевания и низкой степенью злокачественности опухоли. T1 high — больные с T1 стадией заболевания и высокой степенью злокачественности опухоли. FISH «->» — группа пациентов с отрицательным FISH-анализом, FISH «+» — больные с положительным FISH-анализом

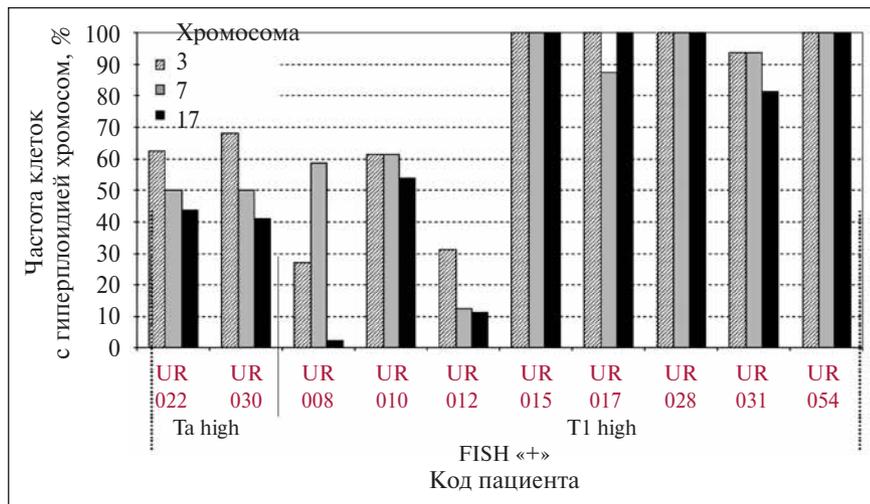


Рис. 2. Частота клеток с гиперплоидией хромосом 3, 7, 17, превышающая 25%, у пациентов с папиллярным уротелиальным РМП

методов исследования показал, что в группе пациентов, у которых доля морфологически аномальных клеток с гиперплоидией промеченных хромосом 3, 7, 17 не превышала 25%, гистологически преобладала низкая степень злокачественности опухоли — 75% больных. В остальных 25% случаях гистологически определялся папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности. Во 2-й группе больных, в которой число морфологически аномальных клеток с гиперплоидией промеченных хромосом 3, 7, 17 варьировало от 26 до 100%, у всех (100%) пациентов гистологически определялись опухоли высокой степени злокачественности. В основу классификации ВОЗ (2004) положены генетические изменения в клетках опухоли. Большинство неинвазивных уротелиальных опухолей высокой степени злокачественности и инвазивные карциномы являются генетически нестабильными новообразованиями. Результаты нашего исследования подтверждают это. Наблюдаемый во 2-й обследованной группе больных высокий уровень генетических изменений (гиперплоидия промеченных хромосом 3, 7, 17 от 26 до 100%) в морфологически аномальных клетках соответствует, согласно гистологическому исследованию, высокой степени злокачественности уротелиальной опухоли и наличию ее инвазии.

Подгруппа пациентов с низким уровнем генетических изменений (до 25% опухолевых клеток с гиперплоидией хромосом 3, 7 и 17) оказалась разнородной. По данным гистологического исследования, в этой подгруппе преобладали больные с опухолями низкой степени злокачест-

венности, которые, по классификации ВОЗ (2004), соответствуют генетически стабильным новообразованиям. Однако почти половина из них (10 из 22) имели микрофокусы инвазии в подслизистый слой или основу сосочков. Кроме того, в этой группе в 5 случаях опухоли морфологически верифицировались как папиллярный рак высокой степени злокачественности. Возможно, это связано с неоднородностью категории папиллярных уротелиальных раков высокой степени злокачественности, часть из которых демонстрирует преимущественно морфологическую картину

карциномы низкой степени злокачественности, однако с наличием участков с признаками высокой степени злокачественности. В такой ситуации при гистологическом исследовании, по рекомендациям ВОЗ, устанавливается карцинома высокой степени злокачественности.

Таким образом, при использовании предложенного нами критерия молекулярно-цитогенетических нарушений — гиперплоидии промеченных хромосом 3, 7 и 17 в морфологически аномальных клетках слущенного эпителия мочевого пузыря — представляется возможным достаточно точно определять генетически нестабильные уротелиальные опухоли высокой степени злокачественности на стадиях заболевания Та и Т1, которые характеризуются более агрессивным развитием. При уровне гиперплоидии промеченных хромосом меньше 25% определить степень злокачественности и стадию процесса молекулярно-цитогенетическим методом пока не представляется возможным. Выявленная при гистологическом исследовании разнородность этой группы предполагает поиск новых молекулярно-цитогенетических критериев для дифференциации опухолей с разной степенью злокачественности и стадии развития.

В настоящее время нами продолжается постклиническое наблюдение за данными больными. Каждые 3 мес проводится цитоскопическое обследование этих пациентов и осуществляется забор образцов мочи на FISH-анализ. Полученные результаты позволят оценить возможности FISH-метода в раннем выявлении рецидивирования опухоли.

Литература

1. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана; 2001.
2. Ishiwata S., Takahashi S., Homma Y. et al. Noninvasive detection and prediction of bladder cancer by fluorescence *in situ* hybridization analysis of exfoliated urothelial cells in voided urine. *Urology* 2001;57(4):811—5.
3. Knowles M.A. Molecular pathology of solid tumours: translating research into clinical practice. Introduction and overview. *J Clin Pathol Mol Pathol* 2001;54:215—21.
4. Sokolova I.A., Halling K.C., Jenkins R.B. et al. The development of a multitarget, multicolor fluorescence *in situ* hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Molec Diag* 2000;2(3):116—23.
5. Halling K.C. Vysis UroVysion for the detection of urothelial carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2003;3(4):507—19.
6. Junker K., Fritsch T., Hartmann A. et al. Multicolor fluorescence *in situ* hybridization (M-FISH) on cells from urine for the detection of bladder cancer. *Cytogenet Genome Res* 2006;114(3—4):279—83.
7. Kang J.U., Koo S.H., Jeong T.E. et al. Multitarget fluorescence *in situ* hybridization and melanoma antigen genes analysis in primary bladder carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;164(1):32—8.
8. Marin-Aguilera M., Mengual L., Ribal M. et al. Utility of fluorescence *in situ* hybridization as a non-invasive technique in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2007;51:409—15.
9. Mian C., Lodde M., Comploj E. et al. Liquid-based cytology as a tool for the performance of uCyt+ and Urovysion Multicolour-FISH in the detection of urothelial carcinoma. *Cytopathology* 2003;14(6):338—42.
10. Moonen P.M., Merkh G.F., Peelen P. et al. UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2007;51:1275—80.
11. Sarosdy M.F., Kahn P.R., Ziffer M.D. et al. Use of a multi target fluorescence *in situ* hybridization assay to diagnose bladder cancer in patients with hematuria. *Urology* 2006;176(1):44—7.
12. Scacel M., Fahmy M., Brainard J. et al. Multitarget fluorescence *in situ* hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *Urology* 2003;169(6):2101—5.
13. Veeramachaneni R., Nordberg M.L., Shi R. et al. Evaluation of fluorescence *in situ* hybridization as an ancillary tool to urine cytology in diagnosing urothelial carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2003;28(6):301—7.
14. Строганова А.М., Хачатурян А.В. Возможности применения флюоресцентной *in situ* гибридизации в диагностике рака мочевого пузыря. *Арх патол* 2006;(5):43—6.
15. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Eds. J.N. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I.A. Sesterhenn. Lyon: IARC Press; 2004.

## Значение и объем тазовой лимфаденэктомии в лечении больных раком мочевого пузыря

С.Б. Петров<sup>1</sup>, В.Д. Король<sup>1</sup>, С.А. Рева<sup>1</sup>, М.В. Кириченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; <sup>2</sup>НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

### IMPORTANCE AND EXTENT OF LYMPH NODE DISSECTION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BLADDER CANCER

S.B. Petrov<sup>1</sup>, V.D. Korol<sup>1</sup>, S.A. Reva<sup>1</sup>, M.V. Kirichenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, <sup>2</sup>Prof. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

**Purpose:** The benefit of pelvic lymph node dissection in patients with bladder cancer remains controversial. We have compared these methods of dissection in regard to the following parameters: number of extracted lymph nodes, frequency and location of identifiable metastases, complications rate, and time before development of relapses. Also we have estimated influence of clinical and intra-operative regional changes on a choice of an extent of lymph node dissection.

**Materials and methods:** Analysis included data on 59 patients who underwent radical cystectomy for bladder cancer between 2002 and 2008. Extended lymph node dissection was carried out in 18 patients (30,5%), and limited lymph node dissection — in 41 (69,5%) patients.

**Results:** The average quantity of removed lymph nodes was 11,2 in cases of limited and 20,8 — in cases of extended lymph node dissection. Consequently, the number of revealed metastases has increased from 21,9 to 33,3%. Complex estimation of preoperative and intraoperative data has demonstrated the greatest efficiency in diagnostics of changes in lymph nodes. Among perioperative complications only frequency of lymphorrhea has appeared to be higher in patients after extended lymph node dissection. Disease-free survival rate was 9,8 months (9,4 in cases of limited and 10,1 — in cases of extended dissection).

**Conclusions:** Extended pelvic lymph node dissection should be recommended as a component of radical cystectomy with diagnostic and, probably, with the therapeutic purpose, especially in patients with suspicion for lymph nodes involvement arisen pre- and/or intra-operatively. Both clinical examination and intra-operative and qualitative pathomorphologic evaluation of regional lymph nodes are very important for full value staging of bladder cancer.

По данным большинства современных авторов, радикальная цистэктомия (РЦЭ) является наиболее эффективным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) [1—4]. Однако результаты лечения у пациентов существенно различаются. Одним из важных факторов, влияющих не только на исход лечения, но и на выбор метода лечения, считается наличие или отсутствие регионарных метастазов в лимфатических узлах (ЛУ).

Тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) — обязательная составная часть РЦЭ при РМП. В настоящее время ТЛАЭ рассматривается не только как средство точного стадирования заболевания, имеющее решающее значение для определения показаний к адъювантной химиотерапии и прогнозирования результатов лечения, но и как способ улучшения результатов хирургического лечения РМП, особенно при ограниченном (микроскопическом) метастазировании в ре-

гионарные ЛУ [5, 6]. Различают стандартную ТЛАЭ (СТЛАЭ), которая выполняется до бифуркации общих подвздошных сосудов, и расширенную (РТЛАЭ), верхней границей которой служит бифуркация аорты или нижняя брыжеечная артерия [7, 8]. На сегодняшний день нет точных критериев для определения объема ТЛАЭ, также остается открытым вопрос о необходимом минимальном количестве удаляемых ЛУ.

ТЛАЭ в любом объеме представляет собой сложное и трудоемкое вмешательство. Вопросы определения показаний, объема и техники ТЛАЭ при РЦЭ у больных РМП являются актуальной проблемой онкоурологии.

**Материалы и методы**

Произведен ретроспективный анализ 59 РЦЭ, выполненных по поводу РМП в период с 2002 по 2008 г. в клинике урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Возраст больных колебался от 36 до 73 лет (в среднем 61 год). Всем больным проведено радикальное оперативное лечение по поводу РМП. Пациенты с отдаленными метастазами исключались из данного анализа.

Из методов предоперационного выявления пораженных ЛУ ключевое значение имели компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). У 25 (42,3%) больных на момент выполнения цистэктомии имелся гидронефроз.

Радикальная цистэктомия выполнялась 13 больным при глубине прорастания первичной опухоли Т1 (это были больные с тотальным поражением мочевого пузыря, рецидивом опухоли после неэффективного консервативного лечения), 29 больным — при Т2, 14 — при Т3, 7 — при Т4а (табл. 1).

Все опухоли оценивались по современной классификации TNM и степени дифференцировки по ВОЗ. Клиническое распределение больных по категориям Т, N и G приведено в табл. 1.

Применялась стандартная техника РЦЭ, при которой у мужчин удаляются мочевой пузырь, предстательная железа и семенные пузырьки, а у женщин — мочевой пузырь, уретра и матка с придатками. В 9 случаях у мужчин также проводилась уретерэктомия. Для деривации мочи использовались различные ортотопические, гетеротопические и инконтинентные методики (табл. 2).

СТЛАЭ была выполнена 41 (69,5%) больному, РТЛАЭ — 18 (30,5%). Показаниями для расширенной ТЛАЭ считались наличие патологических изменений ЛУ таза при клиническом обследовании, а также их интраоперационные изменения. Удаление (и последующее патоморфологическое обследование) ЛУ осуществлялось отдельно по анатомическим зонам (табл. 3) в случае выполнения стандарт-

Таблица 1. *Характеристика больных*

Характеристика	Число больных	
	абс.	%
Пол		
мужчины	55	93,2
женщины	4	6,8
Степень распространения опухоли		
T1	9	15,3
T2	29	49,2
T3	14	23,7
T4	7	11,8
N0	48	81,3
N1	8	13,6
N2	3	5,1
N3	—	—
Гистологический тип опухоли		
переходно-клеточный рак	54	91,5
плоскоклеточный рак	2	3,4
аденокарцинома	3	5,1
Степень дифференцировки опухоли		
G <sub>1</sub>	24	40,7
G <sub>2</sub>	21	35,6
G <sub>3-4</sub>	14	23,7
Предшествующее лечение		
ТУР	56	95,0
Химиотерапия	3	5,1
Лучевая терапия	5	8,5

Таблица 2. *Распределение больных по методам отведения мочи*

Методики деривации	СТЛАЭ	РТЛАЭ
Ортотопические	9	1
Гетеротопические	4	3
С использованием сфинктера ануса	1	—
Инконтинентные	27	14

ной ТЛАЭ — до бифуркации общих подвздошных сосудов, при расширенном также удалялась клетчатка из области общих подвздошных сосудов до бифуркации аорты. ЛУ и жировую ткань, забранные из различных анатомических зон, помещали в разные контейнеры. Регистрировали количество макроскопически определяемых ЛУ.

Медиана срока наблюдения составила 16 (6—23) мес. Продолжительность жизни оценивали с первого дня лечения регионарных метастазов до последнего дня наблюдения или смерти. Общую и специфическую выживаемость рассчитывали по методу Каплана — Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank-теста.

**Результаты**

Состояние регионарной лимфатической системы оценивалось до-, интраоперационно и патоморфологически. У 11 (18,6%) больных до операции по данным предоперационного обследования (КТ, МРТ) предполагалось наличие регионарных метастазов. При этом клиническая стадия N1 устанавливалась в 8, N2 — в 3 случаях.

Изменения регионарной клетчатки (ее уплотнение, увеличение ЛУ) выявлены всего у 29 (49,1%) больных. Из этих пациентов у 13 поражение ЛУ было подтверждено патоморфологически. Однако из оставшихся 16 пациентов у 14 при патоморфологическом исследовании ЛУ была диагностирована лимфаденопатия неопухолевого генеза. При этом у 8 больных с невыявленными регионарными метастазами, но установленной лимфаденопатией за период наблюдения развивались локальные рецидивы опухоли. Во всех случаях эти рецидивы отмечались на той же стороне, где отмечались неопухолевые изменения ЛУ.

Общее количество удаленных ЛУ составило в среднем 15,5 на одного больного (удалялось от 8 до 27 ЛУ). При этом среднее количество удаляемых ЛУ при РЦЭ с выполнением стандартной ТЛАЭ составило 11,2 (от 8 до 16), а при выполнении расширенной ТЛАЭ — 20,8 (от 13 до 27). Среднее количество удаляемых ЛУ в различных областях приведено в табл. 4.

Метастазы в ЛУ были выявлены у 15 (25,4%) больных. При РТЛАЭ позитивные ЛУ установлены в 33,3% случаев, при СТЛАЭ — в 21,9%. Количество выявленных метастазов в ЛУ различных областей в зависимости от объема ТЛАЭ отражено в табл. 3. Один ЛУ был поражен у 7 (46,7%), более одного — у 8 (53,3%) пациентов. Лимфатические узлы одной группы были вовлечены в опухолевый процесс в 11 (73,3%), двух

и более групп — в 4 (26,7%) случаях. Из тех случаев, когда поражались ЛУ одной группы, у 54,5% больных патологический процесс локализовался в запирающей ямке, в 45,5% — в области подвздошных сосудов до их бифуркации. Случаев изолированного поражения ЛУ выше бифуркации общих подвздошных сосудов и бифуркации аорты выявлено не было.

В табл. 5 приведены ранние послеоперационные осложнения. Наиболее частым из них являлась лимфорейя (значительный объем отделяемого по дренажам более 10 сут после операции) — у 14 (23,7%) больных. Послеоперационная летальность составила 3,4% (2 больных) и была обусловлена сепсисом на фоне перитонита вследствие несостоятельности межкишечного анастомоза (больным ранее проводилась лучевая терапия).

РТЛАЭ увеличивала продолжительность РЦЭ в среднем на 55 мин, однако каких-либо осложнений, связанных с этим, в ходе операции не отмечалось. Тем не менее в послеоперационном периоде у больных, перенесших РТЛАЭ, наблюдалась более длительная лимфорейя по дренажам, в связи с чем у этих пациентов (9 человек, 50% от числа больных с РТЛАЭ) дренажи удалялись более чем через 10 сут после операции. При этом среди больных, которым была выполнена СТЛАЭ, увеличение сроков истечения лимфы отмечено у 5 (12,5%) пациентов. Однако различий в сроках

Таблица 3. Среднее количество ЛУ, удаляемых из одной анатомической зоны

Область	СТЛАЭ	РТЛАЭ
Парааортальная, паракавальная, интераортокавальная	—	3,6
Общие подвздошные сосуды	—	2,6
Наружные подвздошные сосуды	3,3	3,5
Пресакральная область	2,4	3,2
Запирающая ямка	3,5	3,7

Таблица 4. Количество пораженных ЛУ в различных анатомических зонах

Область	СТЛАЭ		РТЛАЭ	
	абс.	%	абс.	%
Парааортальная, паракавальная, интераортокавальная	—	—	—	—
Общие подвздошные сосуды	—	—	2	8,3
Наружные подвздошные сосуды	3	12,5	4	16,7
Пресакральная область	1	4,2	2	8,4
Запирающая ямка	7	29,1	5	20,8
Всего ...	11	45,8	13	54,2

стационарного лечения между пациентами с РТЛАЭ и СТЛАЭ отмечено не было, так как пациенты находились на стационарном лечении до удаления стентов из мочеточников (в среднем 12—14 сут после операции) и выполнения контрольной внутривенной урографии.

Рецидивы рака развились у 20 (33,9%) больных. При сроке наблюдения от 6 до 23 мес локальные рецидивы развились у 12 (20,3%) человек, отдаленные метастазы — у 5 (8,5%), а их сочетание — у 3 (5,1%) больных. Среднее время до развития локального рецидива составило 9,8 мес после операции, до отдаленных метастазов — 9,2 мес. Среди больных со стадией pN- рецидивы развились у 7 больных (35% от общего числа рецидивов), в случае метастатического поражения регионарных ЛУ (pN+) — у 13 (65%). Отмечено достоверное возрастание частоты рецидивирования по мере увеличения категории pT (с 15,4% при pT1 до 100% при pT4), а также категории G (с 14,1% при высокодифференцированных опухолях до 58,3% при низкодифференцированных и недифференцированных).

**Обсуждение**

Метастатическое поражение ЛУ в ходе клинического обследования устанавливалось на основании их увеличения, изменения формы и контуров, неоднородности контрастирования. Однако не всегда изменение ЛУ при лучевой диагностике говорит об их метастатическом поражении. Этот метод не позволяет дифференцировать метастазы и гиперплазию ЛУ. Тем

не менее увеличение ЛУ по данным КТ/МРТ влияет на тактику лечения РМП при решении вопроса о целесообразности неoadъювантной или адъювантной химиотерапии [9]. Некоторые авторы в этом случае придерживаются активной хирургической тактики и считают изменения ЛУ основанием для расширения уровня ТЛАЭ [10]. Однако в целом риск ошибок при определении категории N у больных РМП данным методом остается высоким. В лучших сериях наблюдений частота ложноотрицательных ответов при КТ достигает 21% [11]. При том, что возможности КТ в распознавании увеличенных ЛУ составляют 83—91%, информативность МРТ достигает 93% [12]. В нашем исследовании ложноположительные результаты были отмечены в 4 случаях, ложноотрицательные — в 8.

Вместе с тем по-прежнему большую роль играют интраоперационные изменения ЛУ. До сих пор остается открытым вопрос об определении хирургической тактики при интраоперационном выявлении увеличенных ЛУ. Ряд авторов [6, 13] в такой ситуации выступают за ограничение объема ТЛАЭ до стандартного уровня. В исследовании Б.П. Матвеева и соавт. (2007) о значимости интраоперационных изменений говорит то, что категория N+ клинически была установлена только у 36,9% пациентов с макроскопически увеличенными ЛУ. В нашем исследовании увеличение регионарных ЛУ являлось одним из показаний к расширению уровня диссекции.

Интерес представляет сравнение результатов клинического стадирования и интраоперационной оценки ЛУ с данными патоморфологического исследования. Лишь у 4 больных с cN+ и интраоперационным увеличением подтверждена стадия pN+. У 3 больных со стадией pN+ ни до операции, ни во время ее выполнения поражение ЛУ заподозрено не было.

В последнее время критерием эффективности ТЛАЭ является количество удаленных ЛУ. Так, в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2007) отмечено, что необходимое количество ЛУ для установления стадии N составляет 10 и более. Результаты нашего исследования совпадают с другими авторами, утверждающими преимущество РТЛАЭ, при которой удаляется в среднем 25—30 ЛУ, перед СТЛАЭ, где медиана количества составляет 13—20 ЛУ [14—18]. В среднем, по данным литературы, среди всех паци-

Таблица 5. Частота ранних осложнений в зависимости от объема операции

Показатель	СТЛАЭ		РТЛАЭ	
	абс.	%	абс.	%
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии	1	2,4	—	—
Острая пневмония	2	4,8	—	—
Отек легких	1	2,4	—	—
Серьезный разлитой перитонит	1	2,4	1	5,5
Несостоятельность межкишечного анастомоза, каловый перитонит	1	2,4	1	5,5
Эвентрация, парез кишечника	2	4,8	1	5,5
Гематома малого таза	2	4,8	1	5,5
Динамическая кишечная непроходимость	—	—	1	5,5
Несостоятельность кожных швов	3	7,3	1	5,5
Обтурация интубатора	1	2,4	—	—
Обострение пиелонефрита	2	4,8	2	1,1
Лимфорей	5	12,2	9	50
Несостоятельность уретеоилеального анастомоза	2	4,8	1	5,5
Нагноение послеоперационной раны	3	7,3	1	5,5

ентов, подвергшихся РЦЭ по поводу РМП, частота поражения ЛУ колеблется от 14 до 38% [19—21]. Для того чтобы выявить 60% пораженных ЛУ, необходимо удалить 15 ЛУ и более, а при удалении 20—23 ЛУ выявляется 80% метастазов [13]. Медиана количества ЛУ в нашей серии наблюдений составила 20,8 при РТЛАЭ (от 13 до 27) и 11,2 при СТЛАЭ (от 8 до 16 ЛУ).

Спорным остается вопрос, возможно ли метастатическое поражение ЛУ выше уровня бифуркации подвздошных сосудов без наличия изменений в ЛУ в зоне ограниченной лимфодиссекции. Так, U. Studer и соавт. (2005) считают, что позитивные ЛУ за пределами таза редко выявляются изолированно. В проведенном ими исследовании показано, что если имеются положительные узлы за пределами таза, то обычно находятся множественные поражения ЛУ в тазу [22]. Противоположное мнение приводит Н.В. Негр (1998). Основываясь на данных исследований, патоморфологически подтверждающих микроскопическое метастазирование в ЛУ 3-го и 4-го порядка без наличия поражения ниже этого уровня, он употребляет термин «эффект изменения стадии». По данным Б.П. Матвеева, в 8% наблюдений возможно изолированное поражение общих подвздошных ЛУ [23]. В нашем исследовании не выявлено изолированных поражений ЛУ выше бифуркации общих подвздошных сосудов.

В послеоперационном мониторинге больных ведущую роль в диагностике локальных рецидивов играет КТ [24]. Данный метод более эффективен в дифференцировании локального рецидива, острых лучевых повреждений и воспалительных изменений. КТ при подозрении на рецидив опухоли должна охватывать брюшную полость и таз, включая промежность [25]. В нашем исследовании локальный рецидив при сроках наблюдения от 6 до 23 мес выявлен у 15 больных (в том числе у 3 — в сочетании с отдаленным рецидивом). Из них 4 пациентам в ходе РЦЭ выполнена РТЛАЭ, а 11 — СТЛАЭ.

Одним из самых неоднозначных моментов в сравнении РТЛАЭ и СТЛАЭ является их влияние на выживаемость. A.L. Poulsen и соавт. приводят мнение о преимуществе РТЛАЭ у пациентов с опухолью, ограниченной мочевого пузыря (стадия Т3а и менее). РТЛАЭ улучшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость — 62% по сравнению с 56% у пациентов, подвергшихся СТЛАЭ, а также уменьшается вероятность развития в течение 5 лет тазовых (с 7

до 2%) и отдаленных метастазов с 21% при ограниченной и до 10% при расширенной лимфодиссекции. Однако авторы приходят к выводу о нецелесообразности выполнения РТЛАЭ у больных с наличием экстравезикального роста опухоли, так как в данном случае это не приводит к улучшению показателей выживаемости. Однако в настоящее время, как отмечено в указаниях [25], не накоплено достаточно данных в пользу лечебного эффекта лимфаденэктомии, и потому на сегодняшний день рекомендуется выполнять ограниченную ТЛАЭ [26].

Мы согласны с мнением авторов [22], утверждающих, что при категории сN+ следует избрать агрессивную хирургическую тактику, т.е. выполнение РЦЭ и РТЛАЭ. В выполненном нами исследовании лечебный эффект РТЛАЭ оценить трудно, так как она выполнялась при клинически и/или интраоперационно заподозренных пораженных ЛУ. Тем не менее результаты получились следующими. Средний срок до развития местного рецидива составил 10,1 мес при выполнении РТЛАЭ и 9,4 — при СТЛАЭ ( $p < 0,05$ ). Выживаемость при наблюдении за пациентами от 6 до 23 мес составила 58 и 55% соответственно. Эти группы однородны по стадии Т, хотя полностью сопоставимыми их считать нельзя, так как исследование не было рандомизированным.

#### Заключение

Таким образом, в настоящее время многие вопросы в изучении регионарного метастазирования РМП остаются открытыми. Несмотря на появляющиеся данные о целесообразности расширения ТЛАЭ при хирургическом лечении РМП, отсутствие рандомизированных исследований не позволяет достоверно доказать влияние объема лимфодиссекции на выживаемость больных [26]. В настоящее время, как отмечено в рекомендациях [25], не накоплено достаточно данных в пользу лечебного эффекта лимфаденэктомии, и потому на сегодняшний день рекомендуется выполнять ограниченную ТЛАЭ.

Сегодня как сторонники применения агрессивной хирургической тактики, так и авторы, не разделяющие их мнения об эффективности ТЛАЭ в качестве монотерапии, сходны во мнении, что необходим поиск прогностических факторов поражения ЛУ, рецидива заболевания, в сочетании с проспективными рандомизированными исследованиями, определяющими роль и эффективность различных видов терапии.

#### Литература

1. Матвеев Б.П. Статистика онкоурологических заболеваний. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Обнинск, 2003. с. 98.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001. с. 125—39.
3. Hautmann R.E., Stein G.P. Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: A step in the wrong direction. Urol Clin North Am 2005;32 (2):177—85.
4. Solsona E., Iborra I., Dumont R. et al. Risk groups in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: statistical and clinical model improving homogeneity. J Urol 2005;174:1226—30.
5. Ghoneim M.A., El-Mekres M.M., El-Baz M.A. et al. Radical cystectomy for

carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997;158:393—9.

6. Stein J. P., Cai J., Groshen S. et al. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy. The concept of lymph node density. *J Urol* 2003;170:35—41.

7. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков, 2002. 301 с.

8. Leissner J., Ghoneim M.A., Abol-Enein H. et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004;171:139—44.

9. Коган М.И., Перепечай В.А. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря. Ростов н/Д, 2002. 240 с.

10. Konety B.R., Joslyn S.A., O'Donnell M.A. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the surveillance, epidemiology and end results program data base. *J Urol* 2005;169:946—9.

11. Paik M.L., Scolieri M.J., Brown S.L. et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000;163:1693—6.

12. Barentsz J.O., Witjes J.A. Staging urinary bladder cancer after transurethral

biopsy. *Radiology* 1996;201:185—93.

13. Herr H.W. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol* 2003;169:943—5.

14. Solsona E., Iborra I., Dumont R. et al. Risk group in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: statistical and clinical model improving homogeneity. *J Urol* 2005;174:1226—30.

15. Abol-Enein H., El-Baz M., Abd El-Hameed M.A. et al. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: a pathoanatomical study — a single center experience. *J Urol* 2004;172:1818—26.

16. Poulsen A.L., Horn T., Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol* 1998;160:2015—20.

17. Leissner J., Ghoneim M.A., Abol-Enein H. et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004;171:139—44.

18. Skinner D.G., Lieskovsky G. Management of invasive and high-grade bladder cancer. In: *Diagnosis and management of genitourinary cancer*. Philadelphia; 1988. p. 295—312.

19. Madersbacher S., Hochreiter W.,

Burkhard F.H. et al. Radical cystectomy for bladder cancer today — a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:690—6.

20. Liedberg F., Mansson W. Lymph node metastasis in bladder cancer. *Eur Urol* 2006;49:13—21.

21. Stein J.P., Quek M.L., Skinner D.G. Lymphadenectomy for invasive bladder cancer: II. Technical aspects and prognostic factors. *BJU Int* 2006;97:227—31.

22. Mills R.D., Fleishmann A., Studer U. Lymphadenectomy: how extensive for bladder cancer? *Contemp Urol* 2005;11:34—41.

23. Хабалов Р.В., Матвеев Б.П., Волкова М.И. и др. Лечение и прогноз больных переходноклеточным раком мочевого пузыря с метастазами в регионарные лимфоузлы. *Онкоурология* 2007;(4):30—5.

24. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: учебн. пос. М.; 2006. с. 489—96.

25. ESMO Minimum Clinical Recommendations For diagnosis, treatment and follow-up of invasive bladder cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1008—9.

26. Красный С.А., Суконко О.Г., Ролевич А.И. Результаты лечения больных раком мочевого пузыря с метастазами в регионарных лимфоузлах. *Онкоурология* 2007;(3):35—41.

## НОВОСТИ

### ASCO 2008

Сутент — новый таргетный препарат для лечения метастатического рака почки, действие которого основано на ингибировании рецепторных тирозинкиназ, участвующих в процессах роста опухоли, патологического ангиогенеза и формирования метастазов. Препарат зарегистрирован в США в 2006 г. по результатам 2 исследований II фазы, в которых была доказана эффективность Сутента® в лечении цитокинрефрактерного почечно-клеточного рака (ПКР). В последующем проведено крупное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность Сутента® в сравнении с интерфероном-α (ИФН-α) в качестве препарата первой линии терапии метастатического ПКР. Первичной конечной точкой являлась достоверная разница в медиане выживаемости без прогрессирования между группами. На основании независимой оценки экспертов и исследователей был сделан вывод о преимуществах Сутента® по сравнению с ИФН-α во всех прогностических группах больных метастатическим ПКР. Так, медиана выживаемости без прогрессирования на Сутенте® составила 11 мес, тогда как на ИФН-α — только 5 мес. По частоте ответов на терапию Сутент® превзошел ИФН-α в 5 раз. На ASCO 2008 д-р Figlin представил окончательные результаты этого исследования. Общая частота ремиссий при терапии Сутентом® составила 47%, при этом количество полных ответов — 11 (!), тогда как на ИФН-α — только 12% и 4 полных ответа ( $p < 0,000001$ ). Впервые медиана общей выживаемости больных метастатическим раком почки благодаря Сутенту® превысила 2 года. В группе пациентов, которые получали только одну линию терапии, Сутент® продемонстрировал более чем 2-кратное повышение общей выживаемости по сравнению с терапией ИФН-α (28,1 мес против 14,1 мес;  $p = 0,0033$ ). Неожиданные побочные реакции за весь период наблюдения не выявлены. Наиболее частыми побочными эффектами 3—4-й степени были: артериальная гипертензия (12%), усталость (11%), диарея и ладонно-подошвенный синдром (8%). Однако отсутствовали побочные явления, характерные для ИФН-α. Интересные данные были получены также при экономической оценке применения таргетных препаратов в 1-й линии терапии метастатического рака почки (A. Benedict et al. *J Clin Oncol* 26: 2008 May; 20 suppl.; abstr. 5048). Так как прямых сравнительных исследований эффективности новых таргетных препаратов не проводилось, то для облегчения выбора оптимального лечения в данной работе сравнивали экономическую эффективность сунитиниба, сорафениба, бевацизумаба в сочетании ИФН-α и темсиrolимуса путем моделирования. Применяемая модель учитывала данные об общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, затраты на цикл лечения, относительный риск, качество жизни, побочные эффекты и изменения дозовой интенсивности за 10 лет. Оценивали также затраты на 2-ю линию терапии и наилучшую поддерживающую терапию, препараты, тесты, инструментальные исследования, мониторинг, визиты к специалистам, госпитализацию и купирование побочных эффектов. Эффективность оценивали по годам жизни, годам жизни до прогрессирования, годам качественной сохраненной жизни. На основании непрямого сравнения эффективности и всех затрат на проводимую терапию в работе сделан вывод о наибольшей экономической эффективности сунитиниба по сравнению с тремя другими таргетными препаратами в 1-й линии терапии метастатического ПКР. В настоящее время во всем мире Сутент® признан препаратом выбора в качестве первой линии терапии метастатического ПКР.

# Летальность при 100 последних случаях радикальной цистэктомии

М.И. Коган, О.Н. Васильев, А.В. Мариков

Кафедра урологии Ростовского государственного медицинского университета

## MORTALITY RATE OF LAST 100 CASES OF RADICAL CYSTECTOMY

M.I. Kogan, O.N. Vasilev, A.V. Marikov

Department of urology of Rostov State Medical University

**Introduction:** Recent years with perfection of surgical techniques, anesthesia and postoperative supervision, early postoperative mortality after radical cystectomy has considerably decreased. But risk factors of mortality were not studied sufficiently.

**Materials and methods:** Postoperative mortality cases defined as a death within 30 days after surgery are analyzed. For determining the causes of lethal outcomes we referred to the medical documentation of the given patients, estimated the risk factors of planned radical cystectomy and preparation to it, evaluated the techniques of cystectomy and types of anesthesia, analyzed the management of risk factors after radical cystectomy.

**Results:** Among 100 patients treated from 2002 to 2007 postoperative mortality was registered in 4 cases, of those 3 were male patients and 1 — female. Median age of patients who underwent cystectomy was 57 years (range 38—76). The median time from cystectomy to death was 24 days (range from 9 to 30). Lethal outcomes resulted from infectious factor, were the consequences of inter-intestinal anastomosis leakage in 2 from 3 cases, necrosis of anterior abdominal wall in 1 patient. Presence of obesity, hydronephrosis and chronic renal insufficiency (high serum creatinine) in combination with anemia significantly increases the risk of development of interintestinal anastomosis leakage. Fatal pulmonary embolism confirmed on autopsy is noted in 1 of postoperative death cases. The patient suffered from obesity with a body mass index of 30 and had varicose vein disease of the lower extremities at illness of the lower limbs. Besides, he was a heavy smoker (35 cigarettes per day). Lethal outcome from thromboembolism of pulmonary artery occurred on 9 day after cystectomy.

**Conclusions:** Retrospective character of the given review allows drawing conclusions concerning contributing factors to mortality rate. Selection of candidates for cystectomy, detailed studying of the anamnesis and concomitant pathology in combination with improving anesthesia and surgical techniques as well as the careful control of the postoperative period management with maintenance of necessary standard approaches considerably reduces the development rate of dangerous complications which results in a reduction of mortality rate.

### Введение

В последние годы благодаря совершенствованию хирургической техники, анестезиологического пособия и послеоперационного наблюдения ранняя послеоперационная летальность после радикальной цистэктомии (РЦЭ) снизилась с 20% в 70-е годы прошлого столетия до 2%, по данным последних исследований ведущих мировых клиник [1—4]. Несмотря на значительное сокращение послеоперационной смертности, ранее сообщалось о связи осложнений после РЦЭ с сопутствующей патологией у пожилых пациентов [1, 5]. Другие исследования показывают зависимость развития осложнений после РЦЭ от деривации мочи [6—8]. Однако пока недостаточно сведений о фактических причинах или факторах, предрасполагающих к развитию смертельных случаев во время операции [1]. В данной публикации мы ретроспективно рассматриваем случаи летальности после РЦЭ у пациентов, проходивших лечение в нашем учреждении, в целях поиска причинной связи возникновения интра- и послеоперационных осложнений, приводящих к летальным исходам.

### Материалы и методы

С 2002 по 2007 г. пролечены 100 пациентов с раком мочевого пузыря (РМП), при этом был ис-

пользован стандартный хирургический подход в виде РЦЭ, лимфаденэктомии и деривации мочи. Распределение больных по стадиям в соответствии с классификацией TNM, видам произведенной цистэктомии и дооперационным осложнениям показано в табл. 1.

Инцидентальный рак предстательной железы выявлен на стадии T1 у 2 (12,5%) пациентов, T2a — у 3 (12,5%), T2b — у 4 (18,2%), T3a — у 1 (14,2%), T4a — у 2 (11,1%) больных; у пациентов со стадиями T3b и T4b данных случаев отмечено не было.

Из 100 пациентов, проходивших лечение в нашей клинике, анемия зафиксирована у 27 (27%) с показателями уровня гемоглобина (Hb): 80—89 г/л — 4 пациента, 90—100 г/л — 13, 101—104 г/л — 10 больных. Гидронефроз выявлен у 33 (33%) пациентов: у 6 — правосторонний, у 11 — левосторонний, у 16 — двусторонний. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) наблюдалась у 11 (11%) больных с показателями креатинина: 129—140 мкмоль/л — 4 пациента, 143—147 мкмоль/л — 4, 206—262 мкмоль/л — 2, 326 мкмоль/л — 1 больной; ожирение (индекс массы тела — ИМТ ≥ 30) — у 8 (8%) пациентов. Сочетания факторов риска осложнений отражены в табл. 2.

Таблица 1. Распределение больных по стадиям

Стадия TNM	Число случаев	Вид РЦЭ		Дооперационные осложнения		
		первичная	спасения	Гидронефроз	Анемия	ХПН
T1	16 (16)	10 (62,5)	6 (37,5)	2 (12,5)	3 (18,75)	—
T1N+	2 (12,5)	2 (12,5)	—	—	—	—
T2a	24 (24)	18 (75)	6 (25)	5 (20,8)	6 (25)	3 (12,5)
T2aN+	1 (4,1)	1 (4,1)	—	—	—	—
T2b	22 (22)	14 (63,6)	8 (36,4)	9 (40,9)	5 (22,7)	1 (4,5)
T2bN+	2 (9,9)	2 (9,9)	—	—	—	—
T3a	7 (7)	4 (57,2)	3 (42,8)	3 (42,8)	—	—
T3aN+	2 (28,5)	1 (14,3)	1 (14,3)	—	—	—
T3b	8 (8)	5 (62,5)	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25)	1 (12,5)
T3bN+	—	—	—	—	—	—
T4a	18 (18)	14 (77,8)	4 (22,2)	8 (44,4)	8 (44,4)	3 (16,6)
T4aN+	8 (44,4)	7 (38,8)	1 (5,5)	—	—	—
T4b	4 (4)	1 (25)	3 (75)	3 (75)	3 (75)	3 (75)
T4bN+	3 (75)	2 (50)	1 (25)	—	—	—
CIS	1 (1)	—	1 (100)	—	—	—
Итого ...	100 (100)	66 (66)	34 (34)	33 (33)	27 (27)	11 (11)

**Примечание.** Представлено число больных (в скобках — %). CIS (carcinoma *in situ*) — интраэпителиальная опухоль.

Нами проанализированы случаи послеоперационной летальности, определенные как «смерть в течение 30 дней после хирургии». Для установления причины смерти рассмотрена медицинская документация данных пациентов, проведена оценка факторов риска, связанных с предстоящей РЦЭ и подготовкой к ней, оценена техника проведения РЦЭ и виды анестезиологического пособия, проанализировано управление факторами риска после РЦЭ. Также учитывались гистопатологическая стадия заболевания, вид цистэктомии, методы деривации мочи для выявления связи данных факторов с послеоперационной летальностью.

### Результаты

Среди 100 пациентов послеоперационная летальность отмечена в 4 случаях (у 3 мужчин и 1 женщины). Средний возраст больных, подвергнутых РЦЭ, составил 57 (диапазон 38—76) лет. Медиана времени от выполнения цистэктомии до смерти со-

Таблица 2. Факторы риска осложнений

Показатель	Число случаев
Анемия+гидронефроз	15
Анемия+ожирение	4
Анемия+ХПН	11
Анемия+ХПН+ожирение+гидронефроз	2
Анемия+ХПН+гидронефроз	10

ставила 24 (9—30) сут. Случаев интраоперационной смерти не зафиксировано. Ни один из пациентов до времени послеоперационной летальности не имел клинических признаков рецидива РМП.

Причины смерти были разделены на 2 категории: 1) инфекционная; 2) тромбозомболия легочной артерии (табл. 3).

Случаи смерти, связанные с инфекционным фактором, развивались либо вследствие несостоятельности межкишечных анастомозов (2 случая из 3), либо вследствие некроза передней брюшной стенки (у 1 пациента). Всем больным был сформирован межкишечный анастомоз с использованием сшивающих аппаратов TA-55, GIA-50 и последующим наложением второго ряда укрепляющих узловых швов. В целом все 100 пациентов имели

аппаратные анастомозы тонкой или толстой кишок. С учетом этого уровень недостаточности этих анастомозов оценивается нами в 2%, что соответствует данным литературы [9].

Всем больным данной категории выполнялось хотя бы 1 (диапазон 1—8) открытое хирургическое вмешательство в среднем на 9-е (диапазон 5—13) сутки после проведения РЦЭ. В общей сложности 15 повторным хирургическим вмешательствам подверглись 3 пациента: им была произведена релапаротомия с устранением причины инфицирования, санацией, дренированием брюшной полости. Несмотря на агрессивную антибактериальную терапию и хирургические вмешательства по устранению причины инфицирования, во всех случаях развивалась прогрессирующая полиорганная недостаточность, приводящая к летальному исходу со средним временем до смерти 29 (27—30) дней. Все пациенты этой группы страдали ожирением со средним ИМТ 34,6 (диапазон 32—38).

Наличие гидронефроза отмечено у 3 из 4 больных: левосторонний — 2 случая, двусторонний — 1. Одному из пациентов с показателями креатинина 167—134 мкмоль/л до проведения цистэктомии была выполнена чрескожная пункционная нефростомия. У 2 из 4 пациентов до операции имелась анемия с показателями Hb 78 г/л в первом случае и 83 г/л — во втором, что потребовало проведения гемотрансфузии в дооперационном периоде в объеме до 600 мл. ХПН выявле-

на еще у 2 пациентов с показателями креатинина 154 и 142 мкмоль/л.

Интраоперационная кровопотеря (2500 мл) имела место у 1 больного вследствие кровотечения из подвздошной вены, поврежденной при проведении лимфодиссекции. Этому пациенту потребовалось проведение гемотрансфузии в объеме 1600 мл. Следует заметить, что это единственный случай кровопотери > 1000 мл при цистэктомии в настоящей серии. У 88% больных наблюдалась интраоперационная кровопотеря ≤ 500 мл, а у 11% 500—1000 мл. Среди пациентов с наличием анемии в дооперационном периоде и интраоперационной кровопотерей причиной летальности в наших случаях была несостоятельность межкишечных анастомозов.

Статистически значимой зависимости ( $p < 0,05$ ) между имеющейся анемией и развитием несостоятельности межкишечных анастомозов в послеоперационном периоде, приводящей к летальному исходу, не выявлено. Однако наличие гидронефроза и ХПН (гиперкреатининемии) в совокупности с анемией существенно повышало риск развития несостоятельности межкишечных анастомозов.

Фатальная легочная эмболия, подтвержденная на аутопсии, отмечена в 1 из послеоперационных случаев смерти. Пациент страдал ожирением с ИМТ 30 и варикозной болезнью нижних конечностей, являлся заядлым курильщиком (35 сигарет/сут). Летальный исход от тромбоэмболии легочной артерии наступил на 9-е сутки после проведения цистэктомии. Больной получал в до- и послеоперационном периоде антикоагулянтную терапию.

Умершие пациенты согласно стадированию опухолей распределились следующим образом: pT2bN1M0G<sub>3</sub> — 1, pT3aN0M0G<sub>2</sub> — 1, pT3aN2M0G<sub>3</sub> — 1, pT3bN0M0G<sub>2</sub> — 1. Никакой связи между стадией заболевания и причиной или временем смерти замечено не было ( $p < 0,05$ ). Двоим умершим до РЦЭ выполнялась 1-я линия лечения по поводу РМП: открытая резекция, лучевая и химиотерапия, трансуретральная резекция мочевого пузыря.

Больным после РЦЭ были проведены различные виды деривации мочи: ортотопическая сигмоцистопластика (1), ортотопическая энтероцистопластика по Штудеру (1), кондуктнтная деривация мочи по Брикеру (1), уретеросигмоанастомоз (1). Какой либо причинной связи между летальностью и видом деривации мочи не обнаружено.

**Обсуждение**

В настоящее время отмечается низкая послеоперационная

летальность у пациентов, перенесших РЦЭ с лимфаденэктомией и различными видами деривации мочи. В группе обследованных нами больных, лечившихся в течение 5 лет, только 4% умерли после РЦЭ [1—3]. Несмотря на низкие показатели летальности, любая послеоперационная смерть является критическим результатом для семьи пациента и хирурга. Каждый случай требует тщательного ретроспективного анализа для предупреждения развития причин и изменения стандартов лечения, чтобы в последующем предотвратить подобные результаты.

У больных, страдающих ожирением, уровень развития послеоперационных осложнений, приводящих к летальному исходу, значительно выше. Из пациентов, проходивших лечение в нашей клинике, 8 (8%) страдали ожирением (ИМТ ≥ 30), у 4 (50%) отмечено развитие осложнений, приведших к летальному исходу.

Риск возникновения тромбоэмболии легочной артерии без проведения профилактики довольно высок и составляет 22% [4]. В общей сложности 2 (2%) из 100 пациентов имели зарегистрированную тромбоэмболию легочной артерии в раннем послеоперационном периоде, в 1 случае приведшую к смерти. В нашем протоколе профилактика проводилась низкомолекулярными гепаринами в стандартной дозировке так же, как и в других исследовательских центрах [1, 5]. Некоторые исследователи используют для профилактики тромбоэмболии легочной артерии нефракционированные гепарины [6], в послеоперационной палате применяется варфарин — через назогастральный зонд и затем перорально ежедневно, для поддержания протромбинового времени между 18 и 22 с [1], пациентам показана ранняя двигательная активность [7]. Оптимальная форма венозной тромботической профилактики остается предметом дискуссии. Несмотря на строгие профилактические мероприятия, легочная тромбоэмболия является потенциальной причиной послеоперационной летальности.

Возможно, самый большой риск летальности у пациентов вследствие развития инфекционных осложнений, приводящих к полиорганной недостаточности, наблюдается при сочетании ожирения,

Таблица 3. Причины послеоперационной летальности

Категория	Число случаев	Возраст больных до РЦЭ (диапазон), лет	Число дней до смерти (диапазон)
Инфекционная:	3	69 (68—71)	29 (27—30)
— несостоятельность межкишечного анастомоза	2	68	30
— некроз передней брюшной стенки	1	71	28
Тромбоэмболия легочной артерии	1	62	9

анемии, гидронефроза и ХПН. Несостоятельность мочевых анастомозов после цистэктомии и деривации мочи имела место у 5% больных, которые были излечены во всех случаях консервативно с применением дренажей и антибиотикотерапии.

Напротив, несостоятельность межкишечных анастомозов требует как можно более раннего агрессивного хирургического вмешательства с устранением ее причины, самой частой из которых является послеоперационная кишечная динамическая непроходимость, в связи с чем необходимо проведение интраоперационно желудочной декомпрессии и ранней стимуляции перистальтики кишечника.

#### Выводы

В последние годы отмечается значительное снижение послеоперационной летальности у больных, перенесших РЦЭ.

Наиболее трудно поддающейся терапии является несостоятельность межкишечных анастомозов, развивающаяся преимущественно при ожирении, анемии, гидронефрозе и гиперкреатинемии.

Ретроспективный характер данного обзора позволяет сделать выводы относительно предрасполагающих факторов летальности. Отбор пациентов для РЦЭ, подробное изучение анамнеза и сопутствующей патологии в совокупности с совершенствованием анестезиологического пособия и хирургической техники, а также тщательный контроль ведения послеоперационного периода с соблюдением необходимых стандартных подходов способствуют значительному снижению развития у больных жизненно опасных осложнений и, как результат, уменьшению числа летальных исходов.

#### Литература

1. Quek M.L., Stein J.P., Daneshmand S. et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):886—9.
2. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666—75.
3. Ghoneim M.A., El-Mekresh M.M., El-Baz M.A. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997;158: 393—9.
4. Pagano F., Bassi P., Caletti T.P. et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991;145:45—50.
5. Figueroa A.J., Stein J.P., Dickinson M. et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer* 1998;83:141—7.
6. Baumgartner R.G., Wells N., Chang S.S. et al. Causes of increased length of stay following radical cystectomy. *Urol Nurs* 2002;22:319—23.
7. Chang S.S., Cookson M.S., Baumgartner R.G. et al. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *J Urol* 2002;167:2012—6.
8. Skinner D.G., Crawford E.D., Kaufman J.J. Complications of radical cystectomy for carcinoma of the bladder. *J Urol* 1980;123:640—3.
9. Егиев В.Н. Волшебный мир шьющих аппаратов. М.: Центр, 1995. 140—61.

## Гемцитабин (Цитогем®) в лечении распространенного переходно-клеточного рака мочевого пузыря

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова

Отделение урологии ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### GEMCITABINE (CITOCHEM) IN THE TREATMENT OF ADVANCED TRANSITIONAL CELL BLADDER CANCER

V.B. Matveyev, M.I. Volkova

Department of urology of State Enterprise N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Citochem is an effective and safe medication: main active substrate of the agent is gemcitabine. Citochem in combination with cisplatin provides satisfactory efficacy without high toxicity of treatment in patients with advanced transitional cell bladder cancer and can be recommended for use in clinical practice of oncurology.*

Наиболее эффективным методом воздействия при локализованных опухолях мочеполовой системы является хирургическое удаление новообразования. К сожалению, в значительном проценте случа-

ев пациенты при первичном обращении имеют местно-распространенные и диссеминированные формы заболевания, при которых применение оперативного метода играет сугубо паллиативную роль.

В связи с этим разработка и внедрение новых препаратов, оказывающих эффективное системное воздействие на распространенные опухоли мочеоловой системы, — важное достижение современной науки. В последние годы пристальное внимание исследователей и клиницистов приковано к одному из таких химиопрепаратов — гемцитабину.

Гемцитабин — антиметаболит, являющийся аналогом дезоксицитидина. Изучение фармакодинамики препарата показало, что под воздействием фермента дезоксицитидинкиназы гемцитабин превращается в два активных метаболита — ди- и трифосфат. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют рибонуклеотидредуктазу, катализирующую образование дезоксирибонуклеотида, необходимых для синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Трифосфаты конкурируют за включение в цепь ДНК, а также могут встраиваться в рибонуклеиновую кислоту (РНК). Все это вызывает подавление репликации, восстановления ДНК и приводит к гибели опухолевой клетки — апоптозу. Гемцитабин проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в S и G1/S фазах [1, 2].

В фармакокинетических исследованиях показано, что при однократной инфузии препарата в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> в течение 30 мин пик концентрации гемцитабина в плазме достигается через 3—15 мин. Препарат практически не связывается с белками плазмы крови, в основном метаболизируется в печени, почках, крови до ди- и трифосфатов. 99% гемцитабина выводится с мочой. Период полураспада препарата составляет 17 мин. Метаболиты гемцитабина не кумулируются, накопление препарата в организме возможно при почечной недостаточности [3].

В предклинических испытаниях препарат продемонстрировал широкий терапевтический индекс, в том числе на человеческих моделях рака легкого, молочной железы, толстой кишки. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявлен синергизм действия гемцитабина с цисплатином и 5-фторурацилом, а также усиление эффекта лучевой терапии за счет угнетения репарации ДНК трифосфатом гемцитабина [4].

От 20 до 30% больных раком мочевого пузыря (РМП) на момент обращения имеют опухоль, инфильтрирующую мышечный слой органа, а у половины пациентов, страдающих инвазивными новообразованиями, выявляются отдаленные метастазы. В большинстве случаев рекомендуемым методом лечения инфильтративного нематастатического РМП является радикальная цистэктомия. У данной категории пациентов химиотерапия (ХТ) применяется в неoadъювантном режиме в рамках протоколов, изучающих возможности органосохраняющего лечения, а также в качестве адъюванта в группе неблагоприятного прогноза. Единственный современный метод, позволяющий увеличить выживаемость боль-

ных распространенным и метастатическим РМП, — системная ХТ [5].

Существует около 15 препаратов, эффективных при переходном-клеточном раке. Среди них метотрексат, цисплатин, винбластин, ифосфамид и др. Эти препараты эффективны в 23—42% случаев [6].

В 1980-х годах для лечения больных местнораспространенным и метастатическим раком уротелия были разработаны комбинации на основе цисплатина, такие как CM (цисплатин, метотрексат), CISCA/CAP (цисплатин, циклофосфан, адриамицин) и M-VAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин) [5]. До недавнего времени стандартом 1-й линии цитотоксической терапии при переходном-клеточном уротелиальном раке была комбинация M-VAC, обеспечивающая частоту общих ответов на лечение 38—72% при медиане выживаемости 13 мес [7]. Результаты использования данного режима сложно назвать удовлетворительными: только 3,7% больных, получавших терапию M-VAC, живы без признаков болезни в течение 6 лет. Кроме того, проведение M-VAC сопровождается выраженными проявлениями токсичности, включая миелосупрессию, фебрильную нейтропению, сепсис, мукозиты, нефротоксичность, при летальности, обусловленной токсичностью, достигающей 4% [8]. Таким образом, недавний стандарт ХТ при РМП продемонстрировал низкую эффективность и высокую токсичность, диктующие жесткие критерии отбора больных. В связи с этим крайне важна разработка более эффективных и безопасных препаратов и режимов ХТ.

Клиническое изучение гемцитабина началось в 1994 г. Во время I фазы испытаний препарата отмечена значительная регрессия метастазов в печени у больных РМП. Это позволило включить в исследование 15 пациентов. Объективный ответ зарегистрирован в 27% случаев, при этом у 1 больного отмечена полная ремиссия [9].

В I фазе клинического изучения гемцитабина в качестве дозолимитирующей установлена гематологическая токсичность препарата. Тромбоцитопения, обусловленная гемцитабином, оказалась более выраженной, чем гранулоцитопения. Оптимальным считается режим 1000—1250 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю при введении в 1, 8, 15-й или в 1-й и 8-й дни. При использовании дозы 1250 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю нейтропения III и IV степени отмечена у 23 и 6% больных соответственно, обратимое повышение трансаминаз III и IV степени — у 6 и 2%, кожная сыпь — у 26% больных [9].

После получения обнадеживающих результатов исследования I фазы были проведены 4 исследования II фазы, посвященные монотерапии гемцитабином при РМП. Частота объективных ответов колебалась от 23 до 28% [10—13]. Клинический эффект отмечен при различных проявлениях болезни: метастазах

в лимфоузлы, печень, легкие и кости. Токсичность была умеренной и преходящей, причем фебрильная нейтропения развилась лишь у 2 из 120 больных, вошедших в исследования II фазы [10—13]. Удовлетворительная переносимость и высокая противоопухолевая активность гемцитабина у ранее не получавших ХТ больных способствовали проведению дальнейших исследований этого препарата при РМП.

Синергизм действия гемцитабина и цисплатина обусловлен тем, что гемцитабин подавляет репликацию и восстановление ДНК после повреждения цисплатином. Это послужило теоретическим обоснованием нескольких исследований, направленных на изучение комбинации этих препаратов [14—16]. В данных работах отмечена высокая долговременная эффективность режима гемцитабин—цисплатин (ГС) при РМП. Общая частота эффектов составила 42—66% при частоте полных ремиссий 15—31%. Медиана выживаемости 9—13,5 мес. Полученные результаты сравнимы с таковыми при использовании других цисплатинсодержащих режимов. Режим ГС продемонстрировал умеренную токсичность. Проявления гематологической токсичности: анемия (27—32%); нейтропения (22—38%), в том числе фебрильная (6—10%); тромбоцитопения (29—36%). Основным видом негематологической токсичности являлись тошнота и рвота (13—29%). Летальность от токсичности во всех исследованиях равна 0% [14—16].

Следующий этап исследований — сравнение 2-компонентной комбинации гемцитабин—цисплатин с 4-компонентным режимом М-VAC в крупнейшем рандомизированном испытании III фазы, включившем 405 больных из 99 центров 19 стран. Пациенты, страдающие РМП IV стадии, не получавшие предшествующей терапии, были рандомизированы в группу, получавшую гемцитабин в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни и цисплатин — 70 мг/м<sup>2</sup> на 2-й день ( $n=203$ ), или в контрольную группу, в которой проводили стандартный режим М-VAC, назначаемый каждые 28 дней, максимально до 6 курсов ( $n=202$ ).

Частота общих эффектов в основной и контрольной группах достоверно не различалась (50 и 46% соответственно,  $p=0,51$ ); полная ремиссия достигнута у равного числа пациентов в обеих когортах (12%). Также не отмечено разницы времени до прогрессирования у больных, получавших ГС и М-VAC: 7,4 (6,6—8,1) и 7,4 (6,7—9,1) мес соответственно ( $p=0,66$ ). Шести-, 12- и 18-месячная выживаемость в группах составила 82, 58, 37% и 81, 63, 38% соответственно (разница недостоверна,  $p=0,75$ ).

Наиболее значимыми видами токсичности являлись миелотоксичность, сепсис на фоне фебрильной нейтропении и мукозит. У больных, получавших ГС, чаще наблюдалось развитие анемии III—IV степени, чем при использовании режима М-VAC (26

и 17% соответственно), однако частота трансфузий эритроцитов в группах была одинаковой. Также при проведении ГС был выше риск развития тромбоцитопении III—IV степени (56 и 21% соответственно), при этом частота кровотечений и трансфузий тромбоцитов в группах совпала. В группе с режимом М-VAC чаще, чем у пациентов, получавших ХТ по схеме ГС, регистрировались нейтропения III—IV степени (71 и 82% соответственно), в том числе фебрильная нейтропения (22 и 5% соответственно) и нейтропенический сепсис (12 и 1%), а также тяжелые мукозиты (22 и 1% соответственно). Таким образом, режим ГС продемонстрировал большую безопасность, чем М-VAC, при равной эффективности схем. На основании полученных данных 2-компонентный режим ГС одобрен как новый стандарт в лечении местно-распространенного и метастатического РМП [17].

РМП поражает преимущественно пациентов пожилого и старческого возраста, как правило, имеющих интеркуррентные заболевания и сниженную почечную функцию. В связи с этим в значительном проценте случаев невозможно проведение полных режимов и использование цисплатинсодержащих схем ХТ. Следовательно, необходима разработка менее токсичных методов системного воздействия. С другой стороны, при удовлетворительном соматическом статусе возможно использование более агрессивных, высокоактивных режимов. На поиск подобных схем ХТ, включающих гемцитабин, направлено несколько клинических исследований II фазы.

Пристальное внимание привлек к себе триплет, состоящий из гемцитабина, паклитаксела и цисплатина. В I фазе клинических испытаний, включившей 15 больных, были отработаны рекомендуемые дозы препаратов (паклитаксел — 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, цисплатин — 70 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни). Во II фазе исследований ХТ в данном режиме с рекомендованными дозами получали 49 пациентов. Режим продемонстрировал высокую эффективность. Частота объективных ответов достигла 87,6% (полные ремиссии — 27,6%, частичные — 50%). При медиане наблюдения 12 мес медиана выживаемости в группе пациентов, включенных во II фазу клинического исследования, не достигнута. Медиана выживаемости 15 больных, вошедших в исследование I фазы, равна 24 мес. Нейтропения и тромбоцитопения III—IV степени зарегистрированы в 55 и 22% наблюдений соответственно. Фебрильная нейтропения зафиксирована у 11 больных (1 пациент умер от нейтропенического сепсиса). Негематологическая токсичность в основном проявлялась астенией (II степени — 18 больных, III степени — 4) [18]. Таким образом, триплетный режим с включением гемцитабина, паклитаксела и цисплатина является высокоактивным и низкотоксичным при РМП.

# Onco

 DR. REDDY'S

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.  
115035 Москва, Овчинниковская наб., 20, стр. 1  
тел.: 7 (495) 795 3939, 7 (495) 783 2901  
факс: 7 (495) 795 3908  
<http://www.drreddys.ru>  
[inforus@drreddys.com](mailto:inforus@drreddys.com)

## Мечта о будущем



Гемцитабин  
 **ЦИТОГЕМ**

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Рак мочевого пузыря
- Рак молочной железы
- Рак поджелудочной железы
- Немелкоклеточный рак легкого

L I F E . R E S E A R C H . H O P E

Для снижения нефротоксичности триплета и расширения показаний к его применению было проведено аналогичное клиническое исследование II фазы, в котором цисплатин был заменен на карбоплатин. В протокол включены 49 больных распространенным РМП, не получавших ранее ХТ. Лечение проводилось по схеме: паклитаксел в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, карбоплатин — АUC 5 в 1-й день, гемцитабин — 800 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни. Эффект терапии оценен у 47 пациентов. Общий ответ на лечение составил 65%, медиана выживаемости — 14,7 мес, 1-летняя выживаемость — 59%. Основным видом токсичности являлась гематологическая (нейтропения III—IV степени — 36/49 больных, в том числе фебрильная — 1,4%, тромбоцитопения III—IV степени — 21/49, анемия III—IV степени — 12/49 пациентов). Периферическая нейропатия III степени зарегистрирована у 4, диарея — у 2 пациентов. Летальности вследствие токсичности не отмечено [19]. Следовательно, данная схема ХТ может быть рекомендована больным местно-распространенным и диссеминированным РМП со сниженной функцией почек.

В исследованиях II фазы изучалась комбинация гемцитабина с карбоплатином. Замена цисплатина на карбоплатин приводит к снижению нефротоксичности режима и позволяет применять его у больных с почечной недостаточностью, которая достаточно часто встречается среди пациентов, страдающих РМП. Эффективность схемы составила 38—53%, токсичность режима была умеренной [20, 21].

Комбинация гемцитабина с паклитакселом также рассматривалась в исследованиях II фазы. При этом была зарегистрирована удовлетворительная эффективность, колебавшаяся от 54 до 63% при умеренной токсичности [22, 23]. Медиана выживаемости достигнута только в одной работе и равна 14,4 мес [22].

В двух исследованиях II фазы продемонстрирована удовлетворительная (40%) эффективность режима, включающего гемцитабин и винорельбин [24, 25].

Обнадёживающие результаты получены в работе, посвященной использованию гемцитабина в сочетании с эпирубицином у больных диссеминированным РМП. Объективный ответ на лечение отмечен в 46% случаев. Явления токсичности были незначительными и поддавались лечебной коррекции [26].

В целях повышения эффективности лечения и увеличения продолжительности жизни больных, имеющих удовлетворительный соматический статус и клиренс креатинина более 60 мл/мин, планируется продолжение исследований триплета гемцитабин—паклитаксел—цисплатин, а также сравнение его со схемой или GC в протоколе EORTC 30987. Для улучшения паллиативного эффекта у пациентов с низким соматическим статусом и скомпрометированной почечной функцией планируется проведе-

ние исследований режима гемцитабин—карбоплатин, а также сравнение его со схемой, основанной на карбоплатине, метотрексате и винбластине, в рамках протокола EORTC 30986. При получении статистически достоверных различий между группами в данных протоколах возможна разработка новых стандартов лечения больных местно-распространенным и диссеминированным РМП в зависимости от наличия факторов прогноза.

Интересное исследование, посвященное применению гемцитабина при РМП T1N0M0 стадии, проведено G. Dalbagni [27]. Автор использовал внутривенную терапию гемцитабином у 18 больных поверхностным РМП, резистентным к иммунотерапии вакциной БЦЖ. Полная регрессия отмечена в 7 из 18 наблюдений. Для подтверждения полученных результатов необходимо проведение дальнейших исследований.

Таким образом, гемцитабин — эффективный препарат для лечения диссеминированного и местно-распространенного переходного-клеточного РМП. Режим гемцитабин и цисплатин (GC) является стандартом лечения данной категории больных, он в равной степени эффективен, но менее токсичен, чем принятый ранее стандарт M-VAC. Комбинации гемцитабина с другими противоопухолевыми препаратами эффективны и могут использоваться в качестве альтернативы у «неподходящих» больных с почечной недостаточностью и плохим соматическим статусом, а также как 2-я линия терапии у пациентов, резистентных к цисплатинсодержащим режимам.

В 2008 г. на отечественном рынке появился препарат Цитогем® фирмы «Доктор Редди'с Лабораторис Лтд.», основное действующее вещество которого — гемцитабина гидрохлорид. Лекарственная форма Цитогема® — лиофилизат для приготовления растворов, эквивалентный 200 или 1000 мг гемцитабина.

В 2007 г. в России завершено проспективное открытое несравнительное нерандомизированное исследование, направленное на оценку эффективности и безопасности комбинации Цитогем® и цисплатин в качестве ХТ 1-й линии у больных местно-распространенным и диссеминированным переходного-клеточным РМП. В исследование включены 25 пациентов, наблюдавшихся в 4 лечебных центрах в период с 2005 по 2007 г. Медиана возраста — 66,5 года. Мужчин — 19 (76%), женщин — 6 (24%). Неоперабельный местно-распространенный переходного-клеточный РМП T4b и/или N+ диагностирован у 12 (48%) больных, рецидив заболевания после цистэктомии — у 13 (52%) пациентов: метастазы в лимфоузлы — 11 (44%), в печень — 2 (8%). У всех больных диагноз верифицирован морфологически. Во всех случаях до начала лечения подтверждена адекватная функция печени, почек и костного мозга. Все пациенты получали ХТ в режиме Цитогем® — 1000 мг/м<sup>2</sup>

в 1, 8, 15-й дни, цисплатин — 70 мг/м<sup>2</sup> на 2-й день. Интервал между курсами составил 28 дней. Среднее число курсов ХТ — 4,75.

Полный ответ зарегистрирован у 2 (8,4%) пациентов, частичный — у 11 (45,8%), стабилизация — у 8 (33,3%), прогрессирование — у 1 (4,2%) больного. Частота общего ответа на лечение составила 54,2%.

Основной вид токсичности — гематологическая. Анемия зарегистрирована у 28,0%, нейтропения — у 64,0%, тромбоцитопения — у 56,0% больных. Кровотечений, инфекционных осложнений не отмечено. Гемотрансфузии не проводились. Основными проявлениями негематологической токсичности являлись тошнота и рвота (84%), преимущест-

венно I—II степени (48%), а также алоpecia (44%). Все нежелательные явления, зарегистрированные при проведении ХТ, оценены и классифицированы как побочные реакции, возможность которых описана в инструкции по медицинскому применению Цитогем<sup>®</sup>, и носили обратимый характер.

Таким образом, Цитогем<sup>®</sup> — эффективное и безопасное лекарственное средство, основным действующим веществом которого является гемцитабин. Цитогем<sup>®</sup> в составе комбинации GC обеспечивает доказанную эффективность при умеренной токсичности у больных распространенным переходно-клеточным РМП и может быть рекомендован к применению в онкоурологической практике.

Литература

- Huang P, Chubb S., Hertel L.W. et al. Action of 2',2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991;51(22):6110—7.
- Ruiz van Haperen V.W., Veerman G., Vermorken J.B., Peters G.J. 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) incorporation into RNA and DNA of tumor cell lines. *Biochem Pharmacol* 1993;46(4):762—6.
- Guchelaar H.J., Richel D.J., van Knapen A. Clinical, toxicological and pharmacological aspects of Gemcitabine. *Cancer Treat Rev* 1996;22(1):15—31.
- Storniolo A.M., Allerheiligen S.R., Pearce H.L. Preclinical, pharmacologic, and phase I studies of gemcitabine. *Semin Oncol* 1997;24(2 Suppl 7):2—7.
- Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001.
- Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник, вып. 9. Под ред. Г.Л. Вышковского. М.: РЛС — 2000, 2002.
- Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64:2448—58.
- Saxman S., Propert K., Einhorn L. et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial cancer. A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564—9.
- Pollera C.F., Ceribelli A., Crecco M. et al. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from phase I study. *Ann Oncol* 1994;5:182—4.
- DeLena M., Gridelli C., Lorusso V. et al. Gemcitabine activity (objective responses and symptom improvement) in resistant stage IV bladder cancer (abstr). *Proc ASCO* 1996;15:246.
- Stadler W.M., Kuzel T.M., Roth B. et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3394—8.
- Moore M.J., Tannock I.F., Ernst D.S. et al. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3441—5.
- Lorusso V., Pollera C.F., Antimi M. et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Cooperative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998;34(8):1208—12.
- Kaufman D., Stadler W., Carducci M. et al. Gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CDDP) in metastatic transitional cell carcinoma (TCQ: final results of a phase II study. *Proc ASCO* 1998;17:320a. Abstr 1235.
- Mancarella S., Lorusso V., Manzione L. et al. Gemcitabine/ cisplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract (TCQ: a phase II multicenter trial. *Eur J Cancer* 1999;35(Suppl 4):347. Abstr 1405.
- Moore J.M., Winquist E.W., Murray N. et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Clin Oncol* 1999;17:2876—81.
- Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus MVAC in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;17:3068—77.
- Bellmunt J., Guillem V., Paz-Ares L. et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3247.
- Hussain M., Vaishampayan U., Du W. et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2527.
- Ramirez A., Maroto P., Gallego H. et al. Carboplatin (CBDCA) - gemcitabine (GEM) as first-line therapy for advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary tract. Feasibility in patients with moderate to severe renal failure. Single center experience. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting: May 18—21, 2002; Orlando, Florida. Abstr 795.
- Carles J., Nogue M., Domenech M. et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000;59(1):24—7.
- Meluch A.A., Greco F.A., Burrell H.A. III et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001;19:3018.
- Sternberg C.N., Calabro F., Pizzocaro G. et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001;92:2993.
- Bruni G.C., Posca T., Celiento G. Gemcitabine and Navelbine in elderly patients with bladder cancer: a pilot study. *Ann Oncol* 1998;9(Suppl 4):64.
- Caristi N., Maisano R., Spadaro P. et al. Gemcitabine and vinorelbine in combination in patients older than 70 years or unresponsive to a cisplatin chemotherapy in advanced bladder cancer. *Proc ASCO* 2000;19:362a. Abstr 1429.
- Neri B., Cini G., Doni L. et al. Weekly gemcitabine plus Epirubicin as effective chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II study. *Br J Cancer* 2002;87(5):497—501.
- Dalbagni G., Russo P., Bochner B. et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille calmette-guOrin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2729—34.

## Фиброма стенки мочевого пузыря

Д.Ю. Волков<sup>1</sup>, Е.Б. Дроздов<sup>1</sup>, А.А. Артифексова<sup>2</sup>,  
А.В. Крупин<sup>1</sup>, Д.В. Кураев<sup>1</sup>, С.В. Попова<sup>1</sup>, В.С. Щепетильников<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МЛПУ ГКБ №30, Нижний Новгород, <sup>2</sup>ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия МЗиСР

Рак мочевого пузыря (РМП) в структуре онкологической заболеваемости населения России занимает 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин. По темпу абсолютного прироста РМП отводится 4-е место среди онкоурологических заболеваний. Доля эпителиальных новообразований составляет 90—95% [1—3]. Неэпителиальные доброкачественные опухоли встречаются редко. По данным

ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии невозможно верифицировать морфологическое строение опухоли. Выполнить биопсию опухоли в связи с локализацией образования или оснащённостью амбулаторного звена не всегда представляется возможным. Однако любое опухолевидное образование в органах мочеполовой системы должно рассматриваться как злокачественное и подвергаться патоморфологическому исследованию с целью верификации диагноза и определения тактики лечения.

В урологическое отделение МЛПУ ГКБ № 30 обратилась пациентка Р., 52 года, после амбулаторного обследования у гинеколога. Состоит на учете по поводу иссечения кист левого яичника. При УЗИ органов малого таза, выполненного 4.02.2008, выявлено: миома матки небольших размеров. Образование размером 58 × 34 × 47 мм передней стенки мочевого пузыря, при цветном доплеровском картировании регистрируется кровоток. Выполненная 8.02.2008 спиральная КТ органов малого таза показала: КТ-картина объемного образования передней стенки мочевого пузыря 57 × 80 × 32 мм (рис. 1).

Клинические и биохимические анализы крови и мочи в пределах нормы. При цистоскопии — объ-

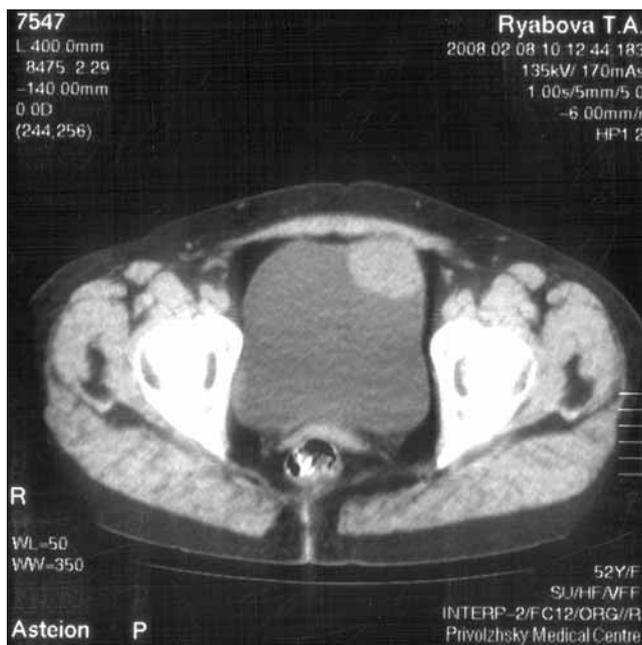


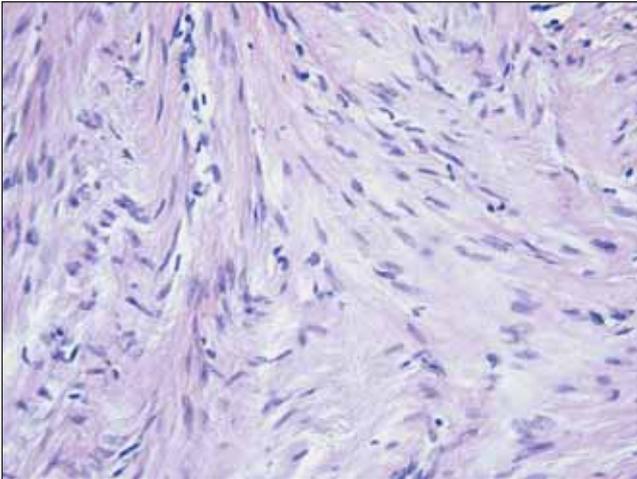
Рис. 1. КТ малого таза



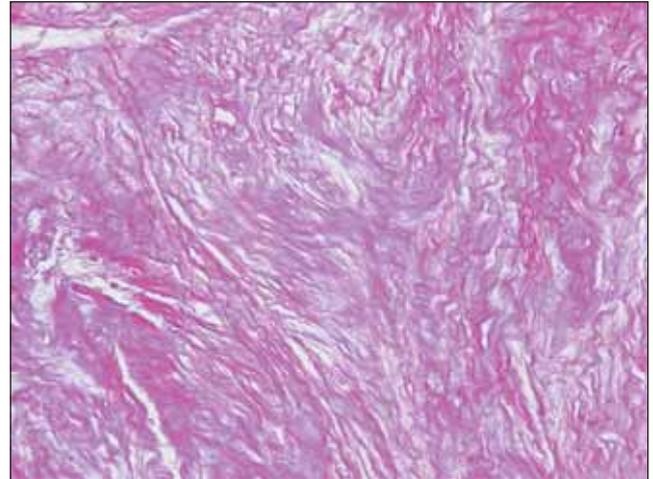
Рис. 2. Опухоль локализуется в стенке мочевого пузыря



Рис. 3. Макропрепарат опухоли



**Рис. 4.** Фиброма стенки мочевого пузыря  
(окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ )



**Рис. 5.** Фиброма стенки мочевого пузыря  
(окраска по Ван-Гизону,  $\times 400$ )

ем пузыря 200 мл, слизистая бледно-розовая, сосудистый рисунок не изменен, устья щелевидные, моча поступает при сокращении, прозрачная, на 2 часах, ближе к шейке, определяется нависание передней стенки мочевого пузыря 50—50 мм. Слизистая над ним не изменена. Учитывая опухолевидное образование неясной локализации, находящееся в толще стенки мочевого пузыря, решено выполнить ревизию. Нижнесрединным разрезом внебрюшинно выделена передняя стенка мочевого пузыря. Влево от переднесредней линии мочевого пузыря определяется опухоль, локализующаяся в стенке органа. Частично острым, частично тупым путем опухоль иссечена в капсуле со слизистой мочевого пузыря и паравезикальной клетчаткой (рис. 2). Далее выполнены цистостома, ушивание мочевого

пузыря, послыйный шов раны, наложение асептической повязки.

Удаленная опухоль на разрезе белого цвета (рис. 3).

В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная, противовоспалительная терапия. Цистостома удалена. Мочевой свищ закрыт. Самостоятельное мочеиспускание восстановлено. При патогистологическом исследовании препарата — фиброма стенки мочевого пузыря (рис. 4, 5).

Наше наблюдение показывает, что любое опухолевидное новообразование в мочевом пузыре должно рассматриваться как онкологическое, и необходимо выполнение гистологического исследования с целью верификации диагноза и определения тактики лечения.

#### Литература

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2003.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001.
3. Аль-Шукри С.У., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. СПб., 2000.

### **Сайт Российского общества онкоурологов (РООУ) [www.roou.ru](http://www.roou.ru) приглашает вас к активному сотрудничеству.**

На сайте вы можете знакомиться с деятельностью и планами РООУ, регистрироваться для участия в мероприятиях организации, читать номера журнала «Онкоурология», следить за новостями из области онкоурологии и информацией о российских клиниках, оказывающих квалифицированную помощь пациентам с онкоурологическими заболеваниями. Если вы хотите, чтобы информация о ваших клинике, отделении, кафедре была опубликована на сайте [www.roou.ru](http://www.roou.ru), можете прислать ее по e-mail: [roou@roou.ru](mailto:roou@roou.ru).

В 2008 г. мы планируем публиковать научно-практические материалы российских и зарубежных авторов, рекомендации и стандарты, выработанные зарубежными институтами и организациями. Кроме того, будет открыт форум, где вы сможете общаться, делиться профессиональным опытом, задавать вопросы коллегам.

Ждем ваших пожеланий, замечаний.

**До встречи на сайте [roou.ru](http://roou.ru)!**

## Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке

М.Ф. Трапезникова, П.А. Глыбин, А.П. Морозов, М.Б. Кылычбеков, Н.Е. Кушлинский  
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В настоящее время пристальное внимание исследователей уделяется проблеме неоангиогенеза в злокачественных опухолях, так как уже не вызывает сомнения тот факт, что опухоль не может развиваться и расти без образования в ней разветвленной сети сосудов, обеспечивающих снабжение клеток кислородом и питательными веществами. Известно два механизма образования кровеносных сосудов: васкулогенез и ангиогенез. Васкулогенез — образование сосудистых структур на раннем этапе эмбриогенеза из кровяных островков, состоящих из клеток-предшественников эндотелиоцитов и стволовых клеток гемопоэза, — происходит преимущественно в нормальных физиологических условиях [1]. Ангиогенез — процесс ответвления новых капиллярных отростков от уже существующих кровеносных сосудов.

**Физиологический и опухолевый ангиогенез.** «Ангиогенное переключение». Ангиогенез — это сложный, многоступенчатый процесс формирования новых кровеносных сосудов из предсуществующих. Реализация его связана с серией скоординированных биохимических реакций. В процессе ангиогенеза взаимодействуют в основном компоненты межклеточного матрикса, сывороточные факторы и клетки [2]. Процесс ангиогенеза можно представить рядом следующих этапов [3]:

- 1) активизация эндотелиоцитов и перицитов;
- 2) деградация базальной мембраны и межклеточно-го матрикса, вызываемая увеличением протеолитической активности эндотелиоцитов;
- 3) миграция эндотелиоцитов по направлению к ангиогенному стимулу;
- 4) пролиферация эндотелиоцитов.

Последовательное неоднократное их повторение приводит к образованию новых сосудов.

Ангиогенез наблюдается как во время эмбрионального развития организма, так и у взрослых. Во время эмбриогенеза образование сосудов различных органов может идти по трем вариантам: васкулогенезом, ангиогенезом (головной и спинной мозг, почки) и их комбинацией. Кроме того, ангиогенез участвует в осуществлении ряда важных физиологических процессов у взрослых (так называемый физиологический ангиогенез): заживлении ран, репродуктивном цикле у женщин (созревание фолликула, желтого тела и пролиферация эндометрия во время менструального цикла) и др. Ангиогенез также является важным компонентом широкого спектра заболеваний: атеросклероз, диабетическая ретинопатия, псориаз, ревматоидный артрит, эндометриоз и многие другие [4].

Особый интерес исследователей сконцентрирован на ангиогенезе в злокачественных опухолях, поскольку в настоящее время нет сомнений в том, что рост солидных опухолей более 1—2 мм<sup>3</sup> невозможен без образования разветвленной сети сосудов, обеспечивающих снабжение

клеток кислородом и питательными веществами [5, 6]. Как и нормальная, опухолевая ткань нуждается в адекватном обеспечении кислородом, питательными веществами, а также в выведении продуктов метаболизма [7].

Интерес к этой проблеме возник более 30 лет назад, однако до недавнего времени основной характеристикой активности неоангиогенеза в опухолях являлась микроскопическая оценка плотности сосудов в опухолевой ткани (микрососудистой плотности — MVD). И лишь относительно недавно, в результате изучения молекулярных механизмов ангиогенеза, интенсивно развивавшегося в последние 10—15 лет, было продемонстрировано наличие целого ряда регуляторных ангиогенных и антиангиогенных факторов, динамический баланс которых и обеспечивает формирование и распространение новых сосудов внутри опухоли. Данные условия могут варьировать среди различных типов опухолей, а также существенно меняться в процессе развития опухоли [8]. Классическую модель регуляции опухолевого ангиогенеза можно представить в виде весов, на одной чаше которых расположены проангиогенные факторы, а на другой — антиангиогенные [9].

Индукция «ангиогенного переключения» происходит тогда, когда баланс вышеуказанных факторов сдвигается в сторону проангиогенных. Ангиогенез может быть индуцирован множеством факторов как эндогенной, так и экзогенной природы [6], но каждый ангиогенный фактор занимает свое место в сложном каскаде реакций этого процесса. Экспрессия проангиогенных генов возрастает под влиянием физиологических стимулов, таких как гипоксия, возникающих при нарастании тканевой массы [10].

В регуляции ангиогенеза тем или иным образом участвуют многие известные факторы роста и цитокины: основные и кислые факторы роста фибробластов, эпидермальный фактор роста,  $\alpha$ - и  $\beta$ -трансформирующие факторы роста (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток/тимидинфосфорилаза (PDGF), фактор некроза опухолей, интерлейкины и др. Однако важнейшим положительным регулятором ангиогенеза, бесспорно, является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF).

Развитие кровеносных и лимфатических сосудов зависит от воздействия членов семейства VEGF и их рецепторов [11, 12]. Все члены семейства VEGF (VEGF-A, -B, -C, -D и плацентарный фактор роста) по своему действию на ткани частично перекрывают друг друга, но независимая экспрессия их генов приводит к развитию различных типов сосудов в тканях.

VEGF-A — это гомодимерный, сильно гликозилированный белок с молекулярной массой 46—48 кДа, существующий, по крайней мере, в пяти изоформах, имеющих сходную биологическую активность, но существенно отличающихся по биологической доступности [13]. Биологиче-

ская доступность VEGF во многом определяется размером молекулы и регулируется на генетическом уровне при альтернативном сплайсинге мРНК, а также эпигенетомно при протеолитическом расщеплении синтезированных молекул с участием системы активации плазминогена. Основные растворимые формы VEGF представляют молекулы размером 121 и 165 аминокислотных остатков, они же являются и основными биологически активными формами. Считается, что в тканях основная изоформа VEGF — это VEGF-165.

На поверхности эндотелиальных клеток имеется три рецептора VEGF, являющихся типичными рецепторными тирозинкиназами. Рецептор VEGFR-1 — продукт гена *flt-1*, рецептор VEGFR-2 получил название KDR и является человеческим гомологом продукта мышинного гена *flk-1*, и, наконец, рецептор 3-го типа — продукт гена *flt-4* и, в отличие от VEGFR-1 и -2, взаимодействует не с классическим VEGF (VEGF-A), а с его гомологом — VEGF-C, обладающим лимфоангиогенной активностью. Все рецепторы представляют собой трансмембранные гликопротеиды с молекулярной массой 170–235 кДа. Для эффективного связывания VEGF с рецепторами необходимо его взаимодействие с гепариноподобными компонентами внеклеточного матрикса.

VEGF-A, первоначально названный цитокином, увеличивающим капиллярную проходимость к плазменным белкам, или фактором проницаемости сосудов (VPF), имеет множество эффектов, направленных на развитие и сохранность сосудистой сети в ткани. К ним относятся индукция пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, защита от апоптоза и старения клеток [14]. Важной ступенью в понимании путей развития рака почки (РП) стало признание VEGF-A как весомого регулятора опухолевого ангиогенеза при этом заболевании [15, 16].

До недавнего времени считалось, что уникальность VEGF заключается в том, что, в отличие от всех других факторов роста, он митогенен только по отношению к эндотелиальным клеткам, однако появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что VEGF играет заметную роль в регуляции роста и выживаемости самих опухолевых клеток. Кроме того, он активирует урокиназу и коллагеназу, в результате чего происходит лизис эндотелиального матрикса, что повышает способность эндотелиальных клеток к миграции, а опухолевых — к инвазии и метастазированию. VEGF-A — самый мощный проангиогенный фактор. Описан его биологический эффект, направленный на развитие неоангиогенеза при многих опухолях, включая почечно-клеточный рак. Его экспрессия, в свою очередь, регулируется многими факторами — это различные цитокины, факторы роста, гормоны и особенно гипоксия [16].

В нормальных физиологических условиях индукция VEGF наблюдается при ишемических состояниях, возникающих в процессе роста органа, когда существующая локальная кровеносная сеть становится неспособной снабжать кислородом и питательными веществами увеличивающуюся массу ткани. В течение эмбрионального васкулогенеза кровеносные сосуды формируются *de novo* из эндотелиальных клеток-предшественников (ангиобластов). [17]. Ранние стадии неоангиогенеза характеризуются вазодилатацией и увеличением проницаемости капилляров и венул

в ответ на VEGF. Это приводит к экстравазации белков плазмы, образующих временный матрикс, к которому устремляются мигрирующие эндотелиальные клетки. Процесс сопровождается ослаблением перичитарного покрытия сосудов [18]. Базальная мембрана сосудов и внеклеточный матрикс значительно ослабляются, позволяя эндотелиальным клеткам мигрировать в периваскулярное пространство в направлении ангиогенных хемотаксических стимулов. Затем мигрировавшие эндотелиальные клетки упорядоченно размножаются, формируя колонки миграции [9]. При нормальном физиологическом ангиогенезе колонки миграции образуют зону дифференцировки, где эндотелиальные клетки меняют форму и адгезируются друг к другу, формируя просвет сосуда. Пролиферация в тканях сосудистой стенки приводит к увеличению диаметра кровеносного сосуда. Присоединяются периваскулярные клетки, и вокруг сформировавшегося кровеносного сосуда образуется базальная мембрана. Ассоциации перичитов редуцируют пролиферацию эндотелиальных клеток и снижают их зависимость от продуцируемого тканью VEGF [19, 20].

В противоположность этому опухоли, охарактеризованные как «раны, которые никогда не заживают» [21], теряют баланс между позитивным и негативным ангиогенным контролем. Особенность опухолевых кровеносных сосудов заключается в том, что они не в состоянии стабилизироваться и имеют тенденцию к бесконечному росту. Следовательно, опухолевая сосудистая сеть имеет уникальные особенности и весьма отличается от нормальной системы кровоснабжения. Кровеносные сосуды опухолей по своей морфологической архитектуре отличаются от нормальных сосудов. Они имеют хаотичное строение, просвет, извилистость и могут слепо заканчиваться. Опухолевые сосуды четко не дифференцируются на артерии, артериолы, капилляры, вены, а скорее имеют их общие признаки [9]. Формирование в опухоли сосудистой сети часто сопровождается кровотечением по причине возникновения дефектов в сосудистых стенках, возникающих в результате гиперпродукции VEGF, проявляющего свои свойства «фактора проницаемости сосудов». Периваскулярные клетки, находящиеся обычно в тесном контакте с эндотелием, в опухолевой ткани связаны с ним менее крепко либо вообще отсутствуют [22, 23]. Неполноценная ассоциация эндотелиальных клеток и перичитов в опухолевой ткани объясняет неадекватность калибра сосудов и их чувствительности к VEGF [22, 24]. Ингибирование или снижение активности VEGF индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, так как он также выполняет функцию фактора выживаемости для эндотелиальных клеток [9].

В случае возникновения необходимости формирования новых сосудов в процессе опухолевого роста, равно как и в нормальных ситуациях у взрослого человека, эндотелиальные клетки-предшественники мобилизуются из костного мозга и, переместившись с кровотоком, встраиваются в состав стенки кровеносного сосуда [25]. Активируются факторы, стимулирующие ангиогенез, такие как VEGF-A, плацентарный фактор роста, и ангиопоэтин и др. [26, 27], но доказано, что один лишь высокий уровень экспрессии VEGF способен инициировать ангиогенез [28].

Опухоль содержит увеличенные уровни VEGF вокруг некротических участков и в гипоксичной ткани, а также в местах создания новых кровеносных сосудов. Большинство клеток чувствительны к гипоксии. Уровень кислорода и питательных веществ в опухолях варьирует в зависимости от их стадии и микросреды, в которой они развиваются. Обычно потребление кислорода в опухолевых клетках снижено в сравнении с клетками нормальных тканей. Опухоли способны адаптировать свой метаболизм, чтобы выжить при низких уровнях кислорода путем увеличения гликолиза, поддерживая продукцию АТФ [29]. Однако любая ткань, включая опухолевую, зависит от адекватного обеспечения кислородом. Если кислорода недостаточно, при помощи фактора, индуцированного гипоксией (HIF), происходит активация генов, позволяющих преодолевать гипоксические состояния [29, 30]. В ткани светлоклеточной опухоли HIF провоцирует гиперэкспрессию проангиогенных белков, таких как VEGF, TGF- $\alpha$  и - $\beta$ , PDGF-B, уровень которых повышается и в нормальной ткани почки при гипоксии. Гиперэкспрессия VEGF, PDGF-B, TGF- $\beta$  активирует расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Рост сосудов приводит к увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие.

Если ангиогенез необходим для экспансии опухолевых масс, возникает вопрос: является ли это просто необходимостью для преодоления ограничений в размере или это специфическая ступень в развитии опухоли? Опухоль-ассоциированный ангиогенез проходит две стадии, разделенные так называемым ангиогенным переключением [9]. Первая фаза названа аваскулярной, ей соответствуют небольшие новообразования 1–2 мм в диаметре. Дальнейший рост таких образований не происходит, так как пролиферация клеток в них уравновешена апоптозом. Подобные опухоли обнаруживались при вскрытии людей, умерших не от онкологических заболеваний [31]. Из этого также следует, что лишь небольшая часть опухолей входит во вторую фазу — сосудистую, при которой и наблюдается дальнейший рост опухоли. Те же самые ступени применимы и к опухолевым метастазам. Бездействующий метастаз является большой клинической проблемой, поскольку такие метастазы часто активируются после удаления первичной опухоли [32]. С учетом вышесказанного можно предположить, что препятствие «ангиогенному переключению» способно предотвратить прогрессию опухолей и их метастазирование [9].

#### Ангиогенез при РП

Важной ступенью в понимании путей развития РП стало признание VEGF A как главного регулятора опухолевого ангиогенеза. Гиперэкспрессия VEGF, возникающая в результате инактивации опухоль-супрессорного гена von Hippel-Lindau (*VHL*), — явление, наблюдаемое при наиболее часто встречающемся подтипе — светлоклеточном РП, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани и, таким образом, представляет собой потенциальную терапевтическую цель, особенно в случае распространенного онкологического процесса. В услови-

ях нормоксии индуктор VEGF HIF- $\alpha$  гидролизуется на два пролиновых фрагмента пролингидроксилазой и один аспарагиновый фрагмент аспарагингидроксилазой. Гидроксилирование пролингидроксилазой позволяет закрепить HIF- $\alpha$  на белке-продукте гена *VHL*, который провоцирует деструкцию HIF- $\alpha$  по протеосомному пути. При отсутствии нормального *VHL* гидроксилированный HIF- $\alpha$  аккумулируется и становится способным к гетеродимеризации с HIF- $\alpha$ , что активирует транскрипцию серии так называемых элементов, индуцируемых гипоксией (HREs), в том числе VEGF. При сравнении статуса биаллельной инактивации *VHL*-гена и уровня экспрессии VEGF в образцах опухолевой ткани пациентов со спорадическим РП показано, что гиперэкспрессия VEGF наблюдалась как при моноаллельной, так и при биаллельной инактивации этого гена [33].

Другая группа ученых [34] исследовала парафиновые блоки опухолевой ткани 70 пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу РП. С помощью иммуногистохимического окрашивания антителами к CD-31 была изучена MVD в опухолевой ткани, иммуногистохимически была оценена также экспрессия VEGF. В результате в 50 (74,3%) из 70 образцов обнаружена экспрессия VEGF. Получены достоверные данные о связи MVD с клинической стадией опухоли. Кроме того, уровень MVD коррелировал с экспрессией VEGF, что доказало значимость ангиогенеза в прогрессии опухоли при РП и участие VEGF в этом процессе.

В похожем исследовании [35] сопоставили уровень экспрессии VEGF со средней величиной MVD и другими клинико-патологическими параметрами светлоклеточного РП для определения его прогностического значения. В полученных во время операций 93 образцах светлоклеточного РП было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии VEGF, MVD и пролиферативного индекса Ki-67. Экспрессия VEGF фиксировалась как процент позитивных в этом отношении клеток опухоли (<75% и >75%), различали также диффузную и перимембранную экспрессию VEGF в цитоплазме. Выявлено, что 63 (68%) образца имели менее 75% и 30 (32%) образцов — более 75% экспрессии VEGF. Диффузная цитоплазматическая экспрессия VEGF обнаружена в 61 (66%) образце, а перимембранная — в 32 (34%) образцах. Статистический анализ показал, что для опухолей с уровнем экспрессии VEGF более 75% характерны низкий уровень MVD, более высокий ядерный индекс и более высокий пролиферативный индекс Ki-67 ( $p=0,023$ ). Кроме того, для опухолей с высоким ядерным индексом было характерно диффузное цитоплазматическое распределение VEGF. Таким образом, это исследование не подтвердило прямую зависимость между экспрессией VEGF и уровнем MVD. Кроме того, его результаты показали, что гиперэкспрессия VEGF является очень плохим прогностическим признаком при светлоклеточном РП [36]. При иммуногистохимическом исследовании 45 образцов опухолевой ткани пациентов, прооперированных по поводу РП, также не обнаружили корреляционной взаимосвязи между уровнем экспрессии VEGF и уровнем MVD.

При иммуногистохимическом исследовании различных показателей активности ангиогенеза в опухолевой ткани показано, что светлоклеточный РП с высокой степенью ядерной градации имеет большую ангиогенную активность, чем опухоли с низкой степенью ядерной градации. В частности, в них достоверно повышен уровень экспрессии VEGF [37]. Эта закономерность выявлена и в работе V. Paradis и соавт. [38], исследовавших 74 образца опухолевой ткани почки (62 — светлоклеточный, 12 — папиллярный рак). Они обнаружили также достоверно более высокую частоту экспрессии VEGF в цитоплазме клеток папиллярного рака (67%) по сравнению со светлоклеточным (29%). Наконец, общая выживаемость в группе пациентов с вариантами светлоклеточного рака, экспрессирующего VEGF, была достоверно ниже, чем у больных с опухолями, не содержащими VEGF. Авторы предположили, что уровень экспрессии VEGF может выступать независимым прогностическим фактором наряду со стадией заболевания и степенью ядерной градации.

Большое ретроспективное исследование клинического значения экспрессии VEGF при РП провели J. Jacobsen и соавт. [39]. Они описывают 233 случая почечно-клеточного рака у пациентов, подвергшихся нефрэктомии в период с 1982 по 1997 г. В опухолевой ткани, хранившейся в архиве, осуществлялось определение экспрессии VEGF с помощью моноклональных антител. Наличие VEGF было выявлено на мембранах и в цитоплазме опухолевых клеток, при этом экспрессии VEGF в фиброваскулярной строме опухоли и в эндотелиальных клетках опухолевых сосудов не обнаружено. Продемонстрирована достоверная корреляция между уровнем экспрессии VEGF в опухолевой ткани, стадией заболевания и продолжительностью жизни пациентов. Корреляционная взаимосвязь между уровнем экспрессии VEGF и стадией опухоли обнаружена как при светлоклеточном, так и при папиллярном подтипах РП. Уровень экспрессии VEGF коррелировал с размером опухоли, особенно в случае папиллярного рака. Эти находки указывают на взаимосвязь между экспрессией VEGF, опухолевым ростом и прогрессированием процесса. Однако, в отличие от исследований V. Paradis и соавт. [38] и J. Jacobsen и соавт. [39], полагают, что экспрессия VEGF опухолевой тканью не может служить независимым прогностическим показателем. Также не отмечают достоверных различий между уровнями экспрессии VEGF в различных субтипах почечно-клеточного рака.

Углубленное исследование, направленное на изучение экспрессии различных изоформ VEGF раковой опухоли почки, включавшее 96 пациентов, перенесших нефрэктомии, было проведено этой же группой авторов в 2006 г. [40]. Было показано, что уровень VEGF-189 достоверно выше у пациентов с хромофобным раком. При светлоклеточном раке не отмечено корреляционной связи между опухолями T3b и T3c и уровнями экспрессии опухолевой тканью VEGF-189, VEGF-165 и VEGF-121. Не отмечено никакой связи между уровнями экспрессии VEGF-189 и VEGF-165, степенью ядерной градации и стадией, но уровень VEGF-189 был достоверно ниже при опухолях с инвазией капсулы по сравнению с таковыми без инвазии.

VEGF-121 был зафиксирован чаще при локализованных стадиях опухоли (I, II), чем при распространенных стадиях. В отношении папиллярного рака уровень экспрессии VEGF-189 был ниже при III и IV стадиях, чем в случае локализованных опухолей I и II стадий, а также при наличии капсулярной инвазии. В опухолях со степенью ядерной градации G<sub>3-4</sub> уровень VEGF-189 был значительно ниже, чем в опухолях G<sub>1-2</sub>. Уровень VEGF-165 обратно коррелировал с размером папиллярной опухоли. В целом отмечена взаимосвязь между уровнем экспрессии VEGF-189 и распространенностью опухолевого процесса. Высказано предположение, что при папиллярном РП VEGF-189 может выступать в качестве независимого прогностического фактора: у пациентов с высоким уровнем VEGF-189 отмечен более благоприятный прогноз выживаемости.

Цель исследования В. Ljungberg и соавт. [41] состояла в том, чтобы изучить экспрессию мРНК различных форм VEGF и VEGFR-1 в опухолевой ткани и найти взаимосвязь полученных данных с клинико-патологическими показателями и уровнем VEGF в сыворотке крови больных РП. Папиллярный рак имел достоверно более низкие уровни VEGF-121 и VEGFR-1 по сравнению со светлоклеточным РП. Уровни мРНК VEGF-121 были достоверно ниже в местно-распространенных опухолях, чем в опухолях, ограниченных почкой, и метастатических поражениях. Статистически значимые различия исчезли, когда оценивались только показатели, полученные при исследовании светлоклеточных вариантов РП. Не было обнаружено никакой взаимосвязи между уровнями мРНК VEGF и ядерным индексом. Пациенты с низкими уровнями экспрессии мРНК VEGF-121 имели достоверно больший период выживаемости по сравнению с пациентами, в опухолях которых отмечался высокий уровень мРНК VEGF-121. Обнаружена обратная взаимосвязь между уровнями мРНК VEGF-165 в опухолевой ткани и уровнями VEGF-165 в сыворотке крови.

В работе J. Riket и соавт. [42] уровни общего VEGF были исследованы во фрагментах опухолей 65 пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу светлоклеточного РП. Оценена также экспрессия VEGFR-1 и VEGFR-2 мРНК в эпителиальных и стромальных клетках опухоли в сравнении с нормальной тканью почки. Выяснилось, что уровни VEGF в цитозолях опухолевой ткани были достоверно выше, чем в неопухолевой ткани почки. Безрецидивная выживаемость была достоверно выше у пациентов с уровнем VEGF в цитозоле ниже пограничного значения (уровень верхнего квартиля). В эпителиальных клетках РП зафиксированы более высокие уровни экспрессии VEGF-121 и VEGFR-1 мРНК, чем в неопухолевой ткани почки. Эти параметры оказались также выше в стромальных клетках РП по сравнению с нормальной почечной тканью. Различий в экспрессии VEGFR-2 в эпителиальных и стромальных клетках опухолевой и неопухолевой ткани почки не выявлено.

D. Minardi и соавт. [43] провели иммуногистохимическое исследование опухолей небольшого размера после выполнения парциальной нефрэктомии. Исследовались VEGF, MVD и VEGFR-2 (FLK-1). Предполагалось оце-

нить прогностическую значимость этих параметров в отношении выживаемости пациентов за длительный период наблюдения. В исследовании участвовало 48 человек в возрасте  $58,2 \pm 9,5$  года с опухолями размером  $2,92 \pm 0,82$  см. Ядерная градация опухолей распределилась следующим образом: 15 человек — G<sub>1</sub>, 29 — G<sub>2</sub>, 2 — G<sub>3</sub> и 2 — G<sub>4</sub>. Средний срок наблюдения составил 93,9 мес (17–186 мес). В итоге 4 (3,9%) пациента, из которых 1 имел РП G<sub>2</sub>, 1 — G<sub>3</sub> и 2 — G<sub>4</sub>, умерли от метастатического РП в среднем через 23,5 мес. Пациенты с уровнем MVD выше медианы (44,4 сосудов/мм<sup>2</sup>) не имели достоверного различия в выживаемости с пациентами с уровнем MVD ниже медианы. Пациенты с уровнем экспрессии VEGF в гистологическом образце выше 25% демонстрировали худшую выживаемость, чем пациенты, у которых экспрессия VEGF была ниже 25%. Экспрессия VEGFR-2 не влияла на выживаемость. MVD, экспрессия VEGF и VEGFR-2 не зависели от размера опухоли при РП в пределах pT1a. Таким образом, при РП с маленьким размером опухоли только ядерная градация оказалась прогностическим значимым фактором в отношении выживаемости.

Опубликовано также несколько исследований, в которых оценено клиническое значение содержания ангиогенных факторов в периферической крови при РП. Так, K. Sato и соавт. [44] иммуноферментным методом определили уровень VEGF в образцах периферической крови 40 пациентов, страдающих РП, и 40 практически здоровых лиц. У 20 пациентов сыворотка также была получена из билатеральных почечных вен. У 11 пациентов уровень VEGF был измерен до нефрэктомии, а также спустя 4 и 8 нед после операции. Получены достоверные различия уровня VEGF между больными РП и группой контроля ( $207,3 \pm 32,9$  и  $71,5 \pm 9,1$  пг/мл соответственно). Уровень VEGF сыворотки, полученной из вен почек, пораженных опухолью, достоверно отличался от уровня VEGF сыворотки, полученной из контралатеральных почек. Кроме того, уровень VEGF в сыворотке достоверно менялся после нефрэктомии. Уровень VEGF в сыворотке зависел от различных показателей стадии процесса, таких как объем опухоли, наличие метастазов. Исследователи установили, что при уровне сывороточного VEGF выше 100 пг/мл чувствительность этого теста при РП составляет 80%, а специфичность — 72,7%, поэтому они предположили, что сывороточный VEGF может рассматриваться в качестве возможного маркера РП.

С целью выяснения, может ли уровень VEGF-165 в сыворотке крови являться прогностическим фактором при РП, J. Jacobsen и соавт. [45] сравнивали этот показатель с клинико-патологическими данными и клиническим исходом у 164 больных. Уровень VEGF-165 в сыворотке крови оказался достоверно выше у больных РП (медиана 343,4 пг/мл) по сравнению с контрольной группой (медиана 103,8 пг/мл). Уровень VEGF сыворотки корре-

лировал со стадией заболевания и степенью гистологической градации. Пациенты с уровнями VEGF-165 ниже среднего значения имели достоверно более длительный период выживаемости, чем пациенты, у которых уровень VEGF-165 был выше этого уровня. Значение VEGF-165 для прогноза выживаемости было особенно выражено у пациентов с опухолью, имеющей венную инвазию (pT3b—cN0M0), и у пациентов с клиническими стадиями I—III. Но при многофакторном анализе установлено, что только стадия опухоли и ядерная градация являются независимыми прогностическими параметрами. Хотя, по данным этого исследования, VEGF не является независимым прогностическим параметром, авторы полагают, что определение уровня VEGF-165 в сыворотке крови может быть полезным для идентификации пациентов с потенциально быстрым прогрессированием заболевания, особенно у больных с инвазией нижней полой вены.

F.I. Alamdari и соавт. [46] исследовали образцы сыворотки крови 120 больных метастатическим РП, которым выполнили радикальную нефрэктомию. Различные клинико-патологические параметры, уровни VEGF, VEGFR-1, основного фактора роста фибробластов и эритропоэтина в сыворотке были сопоставлены с клиническим течением. Средний период выживаемости пациентов составил 9 мес. В послеоперационном периоде умерли 6 (5%) больных, но все они имели низкие показатели качества жизни — индекс Карновского (ИК) от 2 до 3. Ни один из ангиогенных факторов не проявил прогностической значимости, за исключением того, что VEGF был связан с выживаемостью у пациентов с хорошим ИК. После проведения многофакторного анализа данных стало ясно, что только ИК, количество метастатических участков и инвазия капсулы являются независимыми факторами прогноза выживаемости.

L. Schrips и соавт. [47], зафиксировавшие статистически достоверное превышение уровня VEGF в сыворотке крови больных РП по сравнению с контрольной группой, тем не менее также отвергают прогностическую значимость уровня VEGF сыворотки крови при РП, полагая при этом, что только стадия и степень ядерной градации являются независимыми факторами прогноза выживаемости.

С учетом вышесказанного следует предположить, что VEGF играет важную роль в развитии онкологического процесса при почечно-клеточном раке, однако противоречивость представленных в литературе результатов изучения его клинической значимости диктует необходимость проведения дополнительных масштабных проспективных исследований, направленных на изучение прогностической значимости уровня VEGF и его рецепторов в физиологических жидкостях и тканях больных РП. Это способствовало бы разработке новых методов для раннего выявления заболевания, изменению принципов подхода к лечению пациентов, страдающих РП, позволило бы проводить более точное прогнозирование.

### Литература

1. Noden D.M. Embryonic origins and assembly of blood vessels. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(4):1097—103.
2. Furcht L.T. Critical factors controlling angiogenesis: cell products, cell matrix, and growth factors. *Lab Invest* 1986;55(5):505—9.
3. Bischoff J. Cell adhesion and angiogenesis. *J Clin Invest* 1995;99(3):373—6.
4. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vas-

- cular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1(1):27—31.
5. Folkman J. Antiangiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. *Ann Surg* 1972;175(3):409—16.
  6. Folkman J., Klagsburn M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442—7.
  7. Papetti M., Herman I.M. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282(5): 947—70.
  8. Hlatky L., Hahnfeldt P., Folkman J. Clinical application of antiangiogenic therapy: microvessel density, what it does and doesn't tell us. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(12):883—93.
  9. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003;3(6):401—10.
  10. Dor Y., Porat R., Keshet E. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280(6):1367—74.
  11. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:4368—80.
  12. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669—76.
  13. Ferrara N. The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1995;36(2):127—37.
  14. Ferrara N., Keyt B. Vascular endothelial growth factor: basic biology and clinical implications. *EXS* 1997;79:209—32.
  15. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4—25.
  16. Rini B.I., Small E.J. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1028—43.
  17. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000;6:389—95.
  18. Holash J., Maisonpierre P.C., Compton D. et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 1999;284:1994—8.
  19. Hirschi K.K., D'Amore P.A. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc Res* 1996;32:687—98.
  20. Benjamin L.E., Hemo I., Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodeling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development* 1998;125:1591—8.
  21. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986;315:1650—9.
  22. Benjamin L.E., Golijanin D., Itin A. et al. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest* 1999;103:159—65.
  23. Morikawa S., Baluk P., Kaidoh T. et al. Abnormalities in pericytes on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. *Am J Pathol* 2002;160:985—1000.
  24. Benjamin L.E., Keshet E. Conditional switching of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumors: induction of endothelial cell shedding and regression of hemangioblastoma-like vessels by VEGF withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8761—6.
  25. Rafii S., Heissig B., Hattori K. Efficient mobilization and recruitment of marrow-derived endothelial and hematopoietic stem cells by adenoviral vectors expressing angiogenic factors. *Gene Ther* 2002;9:631—41.
  26. Hattori K., Dias S., Heissig B. et al. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 stimulate postnatal hematopoiesis by recruitment of vasculogenic and hematopoietic stem cells. *J Exp Med* 2001;193:1005—14.
  27. Hattori K., Heissig B., Wu Y. et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment. *Nat Med* 2002;8:841—9.
  28. Pettersson A., Nagy J.A., Brown L.F. et al. Heterogeneity of the angiogenic response induced in different normal adult tissues by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Lab Invest* 2000;80:99—115.
  29. Semenza G.L. HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol Med* 2002;8:S62—S67.
  30. Maxwell P.H., Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Activation of the HIF pathway in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2001;11:293—9.
  31. Black W.C., Welch H.G. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med* 1993;328:1237—43.
  32. Kerbel R., Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nature Rev Cancer* 2002;2:727—39.
  33. Igarashi H., Esumi M., Ishida H. et al. Vascular endothelial growth factor overexpression is correlated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inactivation in patients with sporadic renal cell carcinoma. *Cancer* 2002;95(1):47—53.
  34. Zhang X., Yamashita M., Uetsuki H. et al. Angiogenesis in renal cell carcinoma: Evaluation of microvessel density, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases. *Int J Urol* 2002;9(Issue 9):509—14.
  35. Djordjevic G., Mozetic V., Mozetic D.V. et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in clear cell renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2007;203(2):99—106.
  36. Raica M., Cimpean A.M., Anghel A. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) does not correlate with microvessel density in renal cell carcinoma. *Neoplasma* 2007;54(4):278—84.
  37. Baldewijns M.M., Thijssen V.L., Van den Eynden G.G. et al. High-grade clear cell renal cell carcinoma has a higher angiogenic activity than low-grade renal cell carcinoma based on histomorphological quantification and qRT-PCR mRNA expression profile. *Br J Cancer* 2007;96(12):1888—95.
  38. Paradis V., Lagha N.B., Zeimoura L. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch* 2000;436:351—6.
  39. Jacobsen J., Grankvist K., Rasmuson T. et al. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int* 2004;93:297—302.
  40. Jacobsen J., Grankvist K., Rasmuson T. et al. Different isoform patterns for vascular endothelial growth factor between clear cell and papillary renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006;97(5):1102—108.
  41. Ljungberg B., Jacobsen J., Häggström-Rudolfsson S. et al. Tumour vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA in relation to serum VEGF protein levels and tumour progression in human renal cell carcinoma. *Urol Res* 2003;31(5):335—40.
  42. Rivet J., Mourah S., Murata H. et al. VEGF and VEGFR-1 are coexpressed by epithelial and stromal cells of renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;112(2):433—42.
  43. Minardi D., Lucarini G., Mazzucchelli R. et al. Prognostic role of Fuhrman grade and vascular endothelial growth factor in pT1a clear cell carcinoma in partial nephrectomy specimens. *J Urology* 2005;174(Issue 4):1208—12.
  44. Sato K., Tsuchiya N., Sasaki R. et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with renal cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1999;90(8):874—9.
  45. Jacobsen J., Rasmuson T., Grankvist K. et al. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163(1):343—7.
  46. Alamdari F.I., Rasmuson T., Grankvist K. et al. Angiogenesis and other markers for prediction of survival in metastatic renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41(1):5—9.
  47. Schips L., Dalpiaz O., Lipsky K. et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin in renal cell carcinoma patients compared to a control group. *Eur J Urol* 2007;51(1):168—73.

## Отчет о конференции Российского общества онкоурологов, ГУ Медицинского радиологического научного центра РАМН, Российской ассоциации терапевтических и радиационных онкологов и Ассоциации лучевых диагностов «Диагностическая и терапевтическая радиология в онкоурологии», 5—6 июня 2008 г., Обнинск

На конференции «Диагностическая и терапевтическая радиология в онкоурологии», проходившей в Обнинске 5—6 июня 2008 г., обсуждались актуальные проблемы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний. В конференции приняли участие около 300 специалистов из России и стран СНГ. Организатором мероприятия выступило Российское общество онкоурологов, Медицинский радиологический научный центр (МРНЦ) РАМН, Российская ассоциация терапевтических и радиационных онкологов и Ассоциация лучевых диагностов.

В приветственном слове директора ГУ Медицинского радиологического научного центра РАМН акад. РАМН А.Ф. Цыба было отмечено активное качественное и количественное развитие диагностической и лечебной составляющих радиологии, значительное усиление ее роли в онкоурологии.

Первое заседание было посвящено лучевой диагностике онкоурологических заболеваний. С докладом «Лучевая диагностика опухолей почек» выступил А.Б. Лукьянченко (ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина). В сообщении представлены данные о возможностях и сложностях лучевой диагностики опухолей почек, результаты применения рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Были приведены яркие примеры из практики, подтверждающие успехи диагностики и сложности в интерпретации исследований кистозных форм рака почки (РП). Автор указал на необходимость внутривенного контрастирования для диагностики выявляемых образований или в случае неясных причин деформации почек.

Возможностям МРТ в онкоурологии был посвящен доклад В.В. Рязанова и А.В. Мищенко из ВМА им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург). Авторы отметили диагностические признаки ангиомиолип и почечно-клеточного рака, опухолевого поражения вен, признаки очагового и инфильтративного метастатического поражения почек. В сообщении приведена классификация атипичных кистоподобных образований по М.А. Vosniak. Часть доклада была посвящена применению МРТ в диагностике и стадировании опухолей мочевого пузыря, мочеточника, предстательной железы, наружных половых органов.

В своем следующем сообщении авторы остановились на возможностях МРТ в диагностике рецидивов рака предстательной железы (РПЖ). Это вопрос необходимо считать наиболее значимым для случаев биохимического прогрессирования после проведенного хирургического или лучевого лечения. В докладе показаны особенности изменений при рецидиве после простатэктомии, брахитерапии или на фоне гормонального лечения. Авторы указывают, что МРТ является методом выбора в определении рецидивов. Сообщение вызвало дискуссию по проблеме диагностики рецидивов РПЖ.

Доклад Т.П. Березовской был посвящен вопросу современно-го состояния и перспективам лучевой диагностики РПЖ. Проблема ранней диагностики опухолей сегодня наиболее актуальна, особенно остро ставится вопрос оценки местной распространенности РПЖ. Необходимо отметить, что проводимые программы обследо-

вания мужского населения позволили увеличить выявляемость рака на ранних стадиях и основным вопросом, который ставят перед диагностами онкоурологии, стал вопрос о стадировании местного процесса. Отмечено, что точность МРТ в стадировании РПЖ достигает 93%, а данные, полученные в клинике, говорят о более высокой чувствительности МРТ в диагностике метастазов в кости.

Второе заседание было посвящено значению и перспективам развития радионуклидной диагностики в онкоурологии. С обзорной лекцией по данной теме выступил Г.А. Давыдов. Подробно были изложены возможности и дана оценка чувствительности различных методов радионуклидной диагностики.

Интерес и активную дискуссию вызвало сообщение об исследовании сторожевых лимфоузлов у больных РПЖ, представленное Б.Я. Алексеевым и К.М. Ньюшко. Необходимо отметить, что это пилотное исследование направлено на улучшение качества выполнения хирургического вмешательства и имеет значение для определения дальнейшей тактики лечения.

Третье заседание конференции было посвящено лучевому и комбинированному лечению онкоурологических заболеваний.

В докладе Т.П. Чуприк-Малиновской представлены подходы к проведению лучевой терапии локализованного и местнораспространенного РПЖ, отмечены необходимые требования к проведению лечения, подробно представлен собственный опыт терапии с использованием многолепесткового коллиматора. Авторы сообщения представили анализ лечения более 660 больных локализованным и местнораспространенным РПЖ.

В клинике МРНЦ РАМН проводится работа по оценке эффективности гормонотерапевтического лечения локализованного и местнораспространенного РПЖ. Накоплен опыт лечения более 100 больных. Проведена оценка эффективности и переносимости лечения. В докладе О.Б. Карякина на эту тему представлены результаты исследований EORTC и RTOG за последние 5 лет.

Результаты сравнительной оценки проведения хирургического и лучевого лечения РПЖ были приведены в докладе В.Б. Матвеева, представившего международный и собственный опыт лечения более 300 больных в период с 1997 по 2003 г. Описаны результаты проведения радикальной простатэктомии и наружного облучения. Автор указал на то, что радикальная простатэктомия и дистанционная лучевая терапия обеспечивают сходные удовлетворительные отдаленные результаты лечения местнораспространенного и локализованного РПЖ с неблагоприятным прогнозом, а хирургический метод обеспечивает преимущество выживаемости без рецидива простатспецифического антигена (ПСА) в группе благоприятного прогноза.

Необходимо отметить доклад Н.Г. Минаевой «Динамика ПСА в процессе лучевого и гормонотерапевтического лечения», посвященный актуальному вопросу использования динамики ПСА для мониторинга больных РПЖ. В докладе представлен собственный опыт оценки динамики уровня ПСА у больных после брахитерапии, дистанционной лучевой терапии, гормонотерапевтического лечения.

В основу доклада А.М. Попова «Консервативное (химиолучевое лечение) мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря» вошел материал лечения 61 больного. Автор указывает, что первой задачей в лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря должно стать увеличение продолжительности жизни, второй задачей необходимо считать обеспечение высокого качества жизни, т.е. сохранение мочевого пузыря. Представлены данные наблюдения больных, которым проведено комбинированное лечение (3 курса неoadъювантной химиотерапии и сочетанная химиолучевая терапия). В докладе делается вывод о том, что применение мультимодального органосохраняющего лечения, сочетающего трансуретральную резекцию с химиолучевой терапией позволяет достичь 53,8% общей выживаемости, с сохранением мочевого пузыря в 52,6% случаев. После сообщения, вызвавшего большой интерес, слушателями высказано мнение о необходимости продолжения изучения накопленного материала.

В докладе М.И. Волковой «Спасительная цистэктомия после лучевой терапии при инвазивном раке мочевого пузыря» нашли отражение результаты работ зарубежных клиник и собственный опыт проведения 82 операций. В сообщении отмечены особенности спасительной цистэктомии, объем и длительность вмешательства, частота послеоперационных осложнений и повторных операций, приводятся данные по многофакторному влиянию на операционные риски. Автор делает вывод о том, что отдаленные результаты цистэктомии удовлетворительные и соответствуют таковым при выполнении первичного хирургического лечения.

Интерес вызвал доклад А.М. Попова, посвященный лучевому и лекарственному лечению распространенного РП. Актуальность доклада продиктована данными о том, что примерно у 25% больных на момент установления диагноза уже определяются метастазы, а у 20–40% пациентов болезнь приобретает системный характер в разные сроки после оперативного лечения. Приведены исследования по проведению 1-й (сунитиниб, бевацизумаб) и 2-й линии (сографениб, исследовательские препараты) терапии. Авторы делают вывод: при распространенном РП сочетание лекарственной и лучевой терапии является перспективным методом лечения в плане увеличения продолжительности жизни и сохранения ее качества, а таргетная терапия является стандартом в лечении этой группы больных.

Во второй день работы конференции обсуждались вопросы радионуклидной терапии в лечении онкоурологических заболеваний.

В докладе В.В. Крылова «Системная радионуклидная терапия костных метастазов» нашли отражение данные о частоте костного метастазирования опухолей различных локализаций и возможностях оказания помощи. Речь шла о введении радиофармпрепаратов, избирательно накапливающихся в очагах поражения и облучающих их  $\beta$ -частицами. Отмечено, что необходимым условием проведения радионуклидной терапии является накопление метастазами диагностических препаратов  $^{99m}\text{Tc}$ . В докладе приведены данные эффективности и безопасности применения Sr-89 chloride, Sm-153 EDTMP/ оксабифор, Re-186 HEDP, Re-188 HEDP/EDTMP, P-32 orthophosphate, P-33 и др.

С большим интересом был заслушан доклад И.Г. Русакова «Локальная и комбинированная терапия костных метастазов у онкоурологических больных». Автор привел данные о частоте встречаемости костного метастазирования, подробно остановился на патогенезе процесса, рассмотрел вопросы осложнений костного метастазирования, современного подхода к лечению боли. В докладе были представлены результаты лечения 87 больных с 2002 по 2004 г.

Дискуссию вызвало сообщение А.И. Ролевича «Предварительные результаты проспективного исследования по сравнению ре-

зультатов 3Д-конформной лучевой терапии на фоне гормонального лечения с или без конкурентной полихимиотерапии у больных местно-распространенным РПЖ». Были изложены данные НИИ онкологии и медрдиологии им. Н.Н. Александрова. Представляют интерес отдаленные результаты и осложнения проводимого лечения.

В заседании конференции, посвященном брахитерапии РПЖ, приняли активное участие А.Ф. Цыб, Б.Я. Алексеев, В.Н. Ощепков, А.Д. Каприн, А.В. Зырянов, Б.В. Бухаркин и П.В. Свиридов.

В докладе П.В. Свиридова «Брахитерапия РПЖ в Российской Федерации: результаты и перспективы» представлен материал 6 клиник, практикующих метод внутритканевой лучевой терапии микроисточниками йода-125. Приведены данные лечения более 760 больных за последние 8 лет. Обобщенный материал включал в себя информацию по группам прогноза, качеству проведенных имплантаций, осложнениях лечения и срокам до прогрессирования. Сообщение вызвало большой интерес, в дискуссии участвовали все члены президиума и коллеги из зала. В своем комментарии к докладу А.Ф. Цыб указал на уникальность представленного материала, отметил, что сама работа по его подготовке показала способность брахитерапевтов различных клиник плодотворно взаимодействовать. Участники дискуссии единодушно высказали мнение о необходимости продолжения работы по объединению и анализу результатов лечения всех центров. Предложено создать протокол объединенного исследования и разработать рекомендации по применению брахитерапии различными доступами в лечении больных РПЖ.

Интерес и обсуждение вызвал доклад И.А. Альбицкого «Сочетанная лучевая терапия РПЖ», представившего данные по лечению больных в Российском научном центре рентгенорадиологии.

В докладе Е.А. Слобиной из НИИ онкологии и медрдиологии им. Н.Н. Александрова были представлены данные по лечению больных локализованным РПЖ при помощи метода брахитерапии высокой мощностью дозы. Коллеги из Республики Беларусь представили общему вниманию сообщение о методике и предварительных результатах лечения 15 пациентов.

Целая сессия конференции была целиком посвящена лечению лучевых повреждений органов мочеполовой системы.

С первым сообщением «Современные возможности помощи больным с лучевыми повреждениями мочевых путей» выступил А.А. Костин, представивший опыт Российского научного центра рентгенорадиологии. В докладе отмечено, что тенденцией развития онкологии являются расширение объема оперативных вмешательств, расширение показаний к комбинированному и сочетанному лечению, эскалации дозы облучения мишени, что также приводит к росту лучевых повреждений. Было отмечено, что до 26% пациентов с раком шейки матки, перенесших лучевую терапию, погибают от урологических осложнений лечения основного заболевания. Авторы приводят данные о лечении 368 больных и дают рекомендации по снижению числа осложнений лучевой терапии, главными из которых являются точное планирование лечения, использование современных подходов к проведению лучевой терапии.

Интерес вызвало сообщение О.В. Терехова, представившего опыт отделения лечения лучевых повреждений МРНЦ по консервативной тактике лечения лучевых повреждений органов мочеполовой системы, в частности по применению гепона и супероксиддисмутазы.

О.Б. Лоран выступил с докладом, посвященным проблемам лечения постлучевых мочепузырных свищей. В доступной и информативной форме были отражены принципы диагностики и хирургического лечения постлучевых свищей. Среди основных причин формирования постлучевых свищей отмечены превышение дозы, несо-

блюдение интервала между сеансами облучения, повышенная чувствительность и нарушение васкуляризации тазовых органов. Единственный метод лечения — хирургический, целью которого является восстановление нормальной анатомии и функции тазовых органов. В докладе представлены данные лечения 182 больных, из которых у 146 (80%) удалось добиться восстановления произвольного мочеиспускания. Автор отмечает, что лечение больных с постлучевыми мочеполювыми свищами представляет сложнейшую проблему реконструктивной хирургии. Закрывать эти свищи типичными методами трудно. К каждой операции надо подходить творчески. У трети больных не удается восстановить целостность мочевого пузыря и добиться физиологической деривации мочи. Особое внимание следует уделять профилактике данных осложнений, а также разработке и совершенствованию оперативных методов лечения данных больных.

В докладе В.В. Дьякова представлен опыт работы кафедры урологии МГМСУ по диагностике и лечению постлучевых пузырно-влагалищных свищей, отмечена тяжесть пациентов, сложность возможных оперативных пособий и частота рецидивов. Авторы указывают на необходимость оценки емкости мочевого пузыря, локализации свища, состояния верхних мочевых путей для выбора тактики лечения. Подробно изложена техника пластических вмешательств перемещенными и искусственными лоскутами. В выступлении представлены результаты лечения более 170 больных.

Доклад И.В. Чернышева из ФГУ НИИ урологии Росмедтехнологий был посвящен проблемам тактики оперативного ле-

чения поврежденных мочеточников и мочевого пузыря после лучевой терапии органов малого таза. Рассмотрены вопросы диагностики, виды оперативного лечения, возможные варианты отведения мочи. В сообщении отражены результаты лечения 53 больных за последние 7 лет наблюдения.

Профессор Л.А. Сиякова в своем выступлении привела исчерпывающую информацию по выбору метода дренирования верхних мочевых путей при постлучевых повреждениях мочеточников. Факторами риска развития стриктур мочеточников считаются доза облучения, проведение внутриводостной  $\gamma$ -терапии, инфекции. Авторами проведен ретроспективный анализ медицинской документации больных раком шейки и тела матки, госпитализированных по неотложным показаниям в урологическое отделение больницы им. С.П. Боткина за период 2005—2007 гг. в связи с одно- или двусторонним нарушением уродинамики, осложнившимся обструктивным пиелонефритом и/или развитием пострентальной анурии, почечной недостаточности.

По отзывам большинства участников, состоялся интересный обмен мнениями по использованию радиологических методов в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний. Содержательные выступления специалистов различных областей помогли провести конференцию на должном уровне с несомненной пользой для ее участников.

П.В. Свиридов, О.Б. Карякин

## Отчет о Школе Российского общества онкоурологов в Северо-Западном федеральном округе

29—30 мая 2008 г. на базе кафедры и клиники урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) состоялась Школа Российского общества онкоурологов в Северо-Западном федеральном округе на тему: «Современные аспекты лечения рака почки». В работе Школы приняли участие более 130 специалистов из России и стран СНГ. Преподавательский состав был представлен профессорами из ведущих российских онкоурологических клиник. Также в качестве лектора и оператора был приглашен зав. урологическим отделением евангелической больницы «Королева Елизавета» проф. П. Альтхаус (Берлин). За 2 дня работы были выполнены пять операций с прямой трансляцией в конференц-зал и представлен ряд докладов.

Все хирургические вмешательства были приведены в первый день работы Школы. Трансляция в режиме реального времени и наличие двусторонней связи позволили комментировать ход операций и вести активный диалог с хирургами, что принесло несомненную пользу особенно начинающим онкоурологам.

Большой интерес и дискуссию вызвала выполненная проф. П. Альтхаусом операция — экстракорпоральная резекция множественных новообразований левой почки с аутотрансплантацией (bench-surgery) у пациента, перенесшего за полгода до этого резекцию шести новообразований контралатеральной почки. В ходе операции были резецированы четыре новообразования, два из которых локализовались внутриводостно, в непосредственной близости от почечных сосудов. На II этапе резецированная почка была пересажена в правую подвздошную область. Все участники дискуссии высказали мнение о целесообразности внедрения аутотрансплантации и признали очевидные преимущества этого

метода: малый объем кровопотери и возможность резекции опухолей, удаление которых *in situ* технически невозможно.

Также проф. П. Альтхаус выполнил трансабдоминальную нефрэктомия справа с лимфодиссекцией, благодаря чему были наглядно продемонстрированы преимущества доступа и некоторые особенности основных этапов операции.

В программу Школы входили три операции с применением эндовидеохирургической техники. Проф. К.В. Пучков (Москва) произвел лапароскопическую резекцию почки. Оператор сделал резекцию «холодными» ножницами после раздельного пережатия почечных сосудов. Зона резекции была ушита П-образными швами.

Проф. В.Б. Матвеев (Москва) показал выполнение радикальной лапароскопической нефрэктомии. Подробно комментируя этапы операции, он обратил особое внимание на выделение и обработку почечных сосудов.

Интерес участников вызвала эндоскопическая забрюшинная нефрэктомия, осуществленная проф. С.Б. Петровым (Санкт-Петербург). Особенностью этой операции является необходимость создания в забрюшинном пространстве рабочей полости, для чего хирурги использовали баллонный диссектор. Комментируя данный этап, оператор отметил важность создания адекватной по объему и локализации рабочей полости для обеспечения хорошего подхода к почечным сосудам, их обработки и выделения почки с паранефральной клетчаткой.

При обсуждении эндовидеохирургических операций в онкоурологии были признаны их несомненные преимущества: малоинвазивность, хорошая интраоперационная визуализация, низкая кровопотеря. На следующие сутки после операции аудитории был представлен пациент, перенесший забрюшинную эндоскопическую нефрэктомия, который самостоятельно пришел в конференц-зал.

Лекционная программа Школы имела безусловное практическое значение не только для молодых специалистов, но и для опытных онкоурологов.

В своем докладе «Современная таргетная терапия больных раком почки» проф. П.Альтхаус подробно остановился на патогенезе рака почки (РП) и механизмах действия современных таргетных препаратов, описал схемы их назначения и побочные эффекты. Профессор сделал вывод о целесообразности назначения таргетиков только при наличии неоперабельных метастазов или рецидива опухоли.

Дискуссию вызвало выступление С.А. Иванова (Москва; С.А. Иванов, А.Д. Каприн «Диагностика опухолей почки, роль биопсии»). Докладчик проанализировал и сравнил эффективность современных методов лучевой диагностики, а также представил обзор современных данных о использовании биопсии новообразований почки и зависимости частоты выявления злокачественных опухолей от их размеров. Было отмечено возрастание роли чрескожной биопсии в связи с частым выявлением малых и «сверхмалых» опухолей и подчеркнута ее роль как метода диагностики, позволяющего определить тактику лечения. Даже у неоперабельных больных необходима гистологическая верификация диагноза, так как появление новых малоинвазивных и консервативных методов лечения позволяет получить хорошие результаты. Анализ собственного 15-летнего опыта выполнения пункционной биопсии новообразований почек позволил авторам рекомендовать ее в качестве высокоинформативного и безопасного метода диагностики.

В докладе проф. Е.С. Шпилени (Санкт-Петербург) на тему «Техника и функциональные результаты органосохраняющих операций при новообразованиях почки» были освещены современные аспекты данной проблемы, включая показания к операции, использование эндовидеохирургической техники и современного инструментария. Особое внимание уделялось методам гемостаза и, в частности, применению полимерных ленточных имплантов. Докладчик остановился на ранних и поздних функциональных результатах лечения, продемонстрировал зависимость нарушения функции почек от продолжительности тепловой ишемии и представил современные методики противоишемической защиты почек.

Следующее выступление было посвящено малоинвазивным методам лечения РП (проф. М.И. Карелин, Д.Г. Прохоров, Санкт-Петербург). Докладчик упомянул об абсолютных, относительных и элективных показаниях к применению методов локального воздействия при опухолях почки и охарактеризовал основные из них. Более подробно были рассмотрены техника и результаты использования криодеструкции и радиочастотной абляции, проанализированы осложнения лечения.

Большой интерес аудитории вызвал доклад проф. В.Б. Матвеева «Лечение больных раком почки с опухолевым тромбозом нижней полой вены». Был представлен опыт лечения 453 пациентов в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Докладчик остановился на диагностике опухолевого тромбоза и, в частности, на применении магнитно-резонансной томографии как признанном «золотом стандарте». Подчеркивалась важность адекватного анестезиологического обеспечения, были разъяснены методологические аспекты тромбэктомии. Также подробно освещались технические аспекты проведения операций при различных локализациях опухолевых тромбов, в том числе с использованием искусственного кровообращения, рассматривались проблемы протезирования нижней полой вены. Наряду с этим были проанализированы послеоперационные осложнения и факторы прогноза выживаемости. В заключение докладчик подчеркнул, что только радикальность операции служит фактором, достоверно влияющим на выживаемость. Были сделаны следующие

выводы: хирургическое лечение больных РП с опухолевым тромбозом нижней полой вены является относительно безопасным вмешательством, улучшающим выживаемость; применение искусственного кровообращения должно быть ограничено случаями возникновения массивных внутрипредсердных опухолевых тромбов; уровень опухолевого тромбоза не влияет на выживаемость больных РП.

Практический интерес имел доклад проф. К.В. Пучкова «Лапароскопическая лимфаденэктомия при раке почки». В нем автор обосновал онкологические аспекты и показания к проведению лапароскопической нефрэктомии и расширенной лимфаденэктомии при РП. Была представлена методика «химического клиринга», значительно улучшающая визуализацию лимфатических узлов в удаленной клетчатке, что существенно повышает информативность патоморфологического исследования. Докладчик представил собственный опыт лечения больных РП и убедительно доказал преимущества лапароскопического доступа при соблюдении всех онкологических принципов.

Два доклада были посвящены таргетной терапии РП. Проф. А.З. Винаров (Москва) выступил с сообщением о роли сунитиниба. Являясь препаратом 1-й линии при метастатическом РП, сунитиниб в два раза увеличивает выживаемость до прогрессии по сравнению с интерфероном- $\alpha$ . Кроме того, сунитиниб продемонстрировал эффективность при применении его во 2-й линии терапии при цитокин-рефрактерном раке, препарат имеет управляемый профиль безопасности и переносимости. Второй доклад, представленный проф. В.Б. Матвеевым, касался применения сорафениба в лечении распространенной карциномы почки. Были проанализированы результаты уже завершенных и проводящихся в настоящее время клинических исследований и сделаны следующие заключения об эффективности препарата: сорафениб является наиболее подходящим препаратом для использования во 2-й линии терапии (после лечения цитокинами и антиангиогенными препаратами); показан в качестве 1-й линии терапии у больных с сердечной недостаточностью, плохим общим статусом, а также как часть последовательных режимов лечения.

Живой интерес вызвал доклад проф. А.В. Кукушкина на тему «Эмболизация почечных сосудов: вчера и сегодня». Разработанный на кафедре урологии Военно-медицинской академии препарат «Эмбосил» позволяет выполнить артериокапиллярную эмболизацию с полной блокадой почечного кровотока, что приводит к тотальному и субтотальному некрозу опухолевой и почечной ткани. Вследствие некроза опухоли происходит аутоиммунизация со стимулирующей противоопухолевого иммунитета. Таким образом, главным из лечебных эффектов эмболизации является специфическая противоопухолевая иммунотерапия. Анализ результатов лечения выявил увеличение скорректированной выживаемости и большую эффективность по сравнению с неспецифической иммунотерапией цитокинами. В ряде случаев артериокапиллярная эмболизация может применяться как самостоятельный метод лечения, в частности, у неоперабельных больных и при опухолях единственной почки, когда невозможно выполнение органосохраняющей операции. Несмотря на то, что в настоящее время внедрение малоинвазивных методов лечения сузило показания к применению эмболизации, тем не менее остается большая группа пациентов, нуждающихся в этом методе лечения.

Научно-практическая программа Школы была выполнена полностью и, по отзывам участников, кроме безусловной научной актуальности имела большое практическое значение. Успешно была реализована и культурная программа, чему благоприятствовали теплая дружеская атмосфера и не менее теплые белые ночи в Санкт-Петербурге.

*С.Б. Петров, В.Д. Король, С.А. Ракул*

**УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!**

**Приглашаем вас принять участие в мероприятиях Российского общества онкоурологов (РООУ)**

Зарегистрироваться для участия в мероприятиях Российского общества онкоурологов вы можете на сайтах [www.roou.ru](http://www.roou.ru), [www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru) или, отправив регистрационную анкету, вложенную в журнал, по факсу: (495) 645-21-98 или по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, отделение урологии, каб. 1503.

В анкете необходимо отметить, на какие мероприятия вы регистрируетесь.

За более подробной информацией о мероприятиях РООУ следите на сайтах [www.roou.ru](http://www.roou.ru), [www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru), по вопросам участия обращайтесь по телефону 8(495) 645-21-98, e-mail [roou@roou.ru](mailto:roou@roou.ru)

**Призываем региональные отделения Российского общества онкоурологов принимать активное участие в работе организации! Правление РООУ ждет предложений о проведении совместных научных исследований и мероприятий в регионах. На региональных мероприятиях мы готовы рассмотреть наиболее актуальные для вас проблемы и ответить на все вопросы специалистов.**

**16 октября 2008 г.**

**V Заседание Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов.**

*Место проведения: г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, МНИОИ им. П.А. Герцена.*

**Тема: «Лечение диссеминированного рака предстательной железы».**

**Февраль 2009 г.**

**Школа Российского общества онкоурологов.**

*Место проведения: г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.*

**Май 2009 г.**

**Конференция Российского общества онкоурологов в Уральском федеральном округе.**

*Место проведения: г. Тюмень.*

**Сентябрь 2009 г.**

**Конференция Российского общества онкоурологов в Южном федеральном округе.**

*Место проведения: г. Краснодар.*

**1—2 октября 2009 г.**

**IV Конгресс Российского общества онкоурологов.**

*Место проведения: г. Москва.*

**УВАЖАЕМЫЕ ЧЛЕНЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ!**

**Напоминаем вам, что на основании Устава организации и решения правления от 30 марта 2007 г. необходимо оплатить членские взносы за 2007 и 2008 гг. в размере 400,00 (четыреста) рублей.**

**В случае неуплаты член РООУ может быть исключен из организации по решению правления.**

**Реквизиты для безналичной оплаты:**

Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»:

ИНН 7724295792 КПП 772401001

р/счет № 40702810700002422001

в ООО КБ «Нэклис-Банк»

к/счет № 30101810700000000679

БИК 044583679

Назначение платежа: «Оплата членского взноса за 2007 г. НДС не облагается»

**Внимание!** При оплате членского взноса по безналичному расчету в назначении платежа обязательно указывайте полное наименование организации: **Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов», фамилию, имя, отчество плательщика, а также какой именно взнос вы оплачиваете.**

**Для оплаты наличными:**

Оплата производится непосредственно в кассу организации наличными денежными средствами по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, отделение урологии, каб. 1503, Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов».

**Если вы не являетесь членом Российского общества онкоурологов, на сайте [www.roou.ru](http://www.roou.ru) вы можете ознакомиться с информацией о вступлении в общество.**

По вопросам оплаты членских и вступительных взносов обращайтесь по тел./факсу: +7 (495) 645-21-98/+7 (495) 645-21-99

**Лейкина Наталья — заместитель исполнительного директора Российского общества онкоурологов.**

**Юсакова Ирина — главный бухгалтер Российского общества онкоурологов.**

# Золадекс®

гозерелин

СИСТЕМА  
БЕЗОПАСНОГО ВВЕДЕНИЯ



# Жизнь без хирургической кастрации

ZOL3098

Donnelly RJ, Milsted RAV. Zoladex studies in prostatic and breast cancer. In: Vickery BH, Nestor JJ, eds. LHRH and its analogues: contraception and therapeutic applications, Part 2. Lancaster: MTP Press, 1987; 397-407  
Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomised trial. Urology 1995; 46: 220-226.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь  
в Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания) в г. Москва  
119334 Москва, улица Вавилова, дом 24, корпус 1  
тел. +7 (495) 799 5699, факс +7 (495) 799 5698

[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

АстраЗенека   
**ОНКОЛОГИЯ**  
прогресс науки - в клиническую практику

«Золадекс» – зарегистрированная торговая марка, собственность компании «АстраЗенека»

# СУТЕНТ®: 1-Я ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ



**СУТЕНТ® – первый пероральный ингибитор тирозин киназ с доказанной эффективностью в 1-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака (МПКР)**

- Суутент® более чем в 2 раза увеличивает выживаемость до прогрессирования по сравнению с интерфероном-α (11 месяцев vs 5 месяцев,  $p < 0,000001$ )
- Суутент® в 5 раз повышает частоту ответа опухоли на терапию по сравнению с интерфероном-α (31% vs 6%,  $p < 0,001$ )
- Суутент® – это удобный пероральный прием 1 раз в день и более высокое качество жизни по сравнению со стандартной терапией интерфероном-α ( $p < 0,001$ )

Motzer R et al. N Engl J Med. 2007; 356: 115-124

