

№3 **ОНКОУРОЛОГИЯ** (2008)

FISH

в онкоурологии

Двусторонний

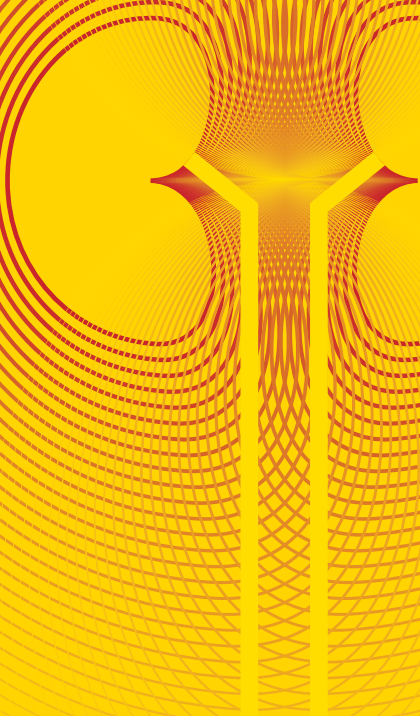
рак почек

Эндоскопическая оптическая когерентная

томография в диагностике рака мочевого пузыря

Отдаленные результаты

радикальной простатэктомии





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**

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

Нексавар®
(сорафениб) таблетки

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 тизилат - 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания) вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалогель, гипромеллоза (5 cP), натрия стеарат, натрия лаурилсульфат, гипромеллоза (15 cP) состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 3350, диоксид титана, оксид железа красный. Описание: Крутые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, с одной стороны таблетки выделен логотип компании, с другой стороны - цифра 200. Фармакологическая группа: противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназы. 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 доза 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 ($>1/100$ до $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ до $<1/100$). Со стороны системы кроветворения: 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 - гипертонический криз, ишемия миокарда и/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, сухость, шелушение кожи; часто - эксфолиативный 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, глоссит, диспепсия, дисфагия, рвота, анорексия, запор; нечасто - гастроинтестинальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, повышение уровня билирубина (включая желтуху). Со стороны нервной системы: часто - дисестезия, парестезия, депрессия; нечасто - тиннит (звон в ушах). Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгия, миалгия. Со стороны репродуктивной функции: часто - эректильная дисфункция; нечасто - гинекомастия. Аллергические реакции: нечасто - кожные реакции и уртикарии. Нарушения лабораторных показателей: очень часто - гипосфератемия, увеличение уровня липазы и амилазы; 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/дисестезия) и сыпь. В большинстве случаев они были 1 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 симптоматическим 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 кровотечений. 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 временное прекращение терапии сорафенибом с позиций предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема сорафениба после хирургических вмешательств, очень немногочисленны. 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 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Название и адрес изготовителя: Байер Хелсборг АГ, D-51368 Лейпциг, 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 атиенололом, эналаприлом, нифедипином или теофиллином взаимодействия обнаружено не было. При одновременном применении с циметидином отмечено некоторое повышение концентрации тамсулозина в плазме крови; с флуросемидом - снижение концентрации, однако это не требует изменения дозы

Омник® Окас. Одновременное назначение других антагонистов α_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

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

АстраЗенека
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки — в клиническую практику

CAS1067



**ПОДДЕРЖАНИЕ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ
И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ**

ЗОМЕТА® 
золедроновая кислота

Входит в список ДЛО/ОНЛС¹

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Полную информацию о препарате
можно получить в ООО «Новartis Фарма»:
115035 Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 967 1270. Факс: (495) 967 1268
www.novartis.ru

**ЗАМЕДЛЯЕТ РАЗРУШЕНИЕ
И ВОССТАНАВЛИВАЕТ
ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ²**



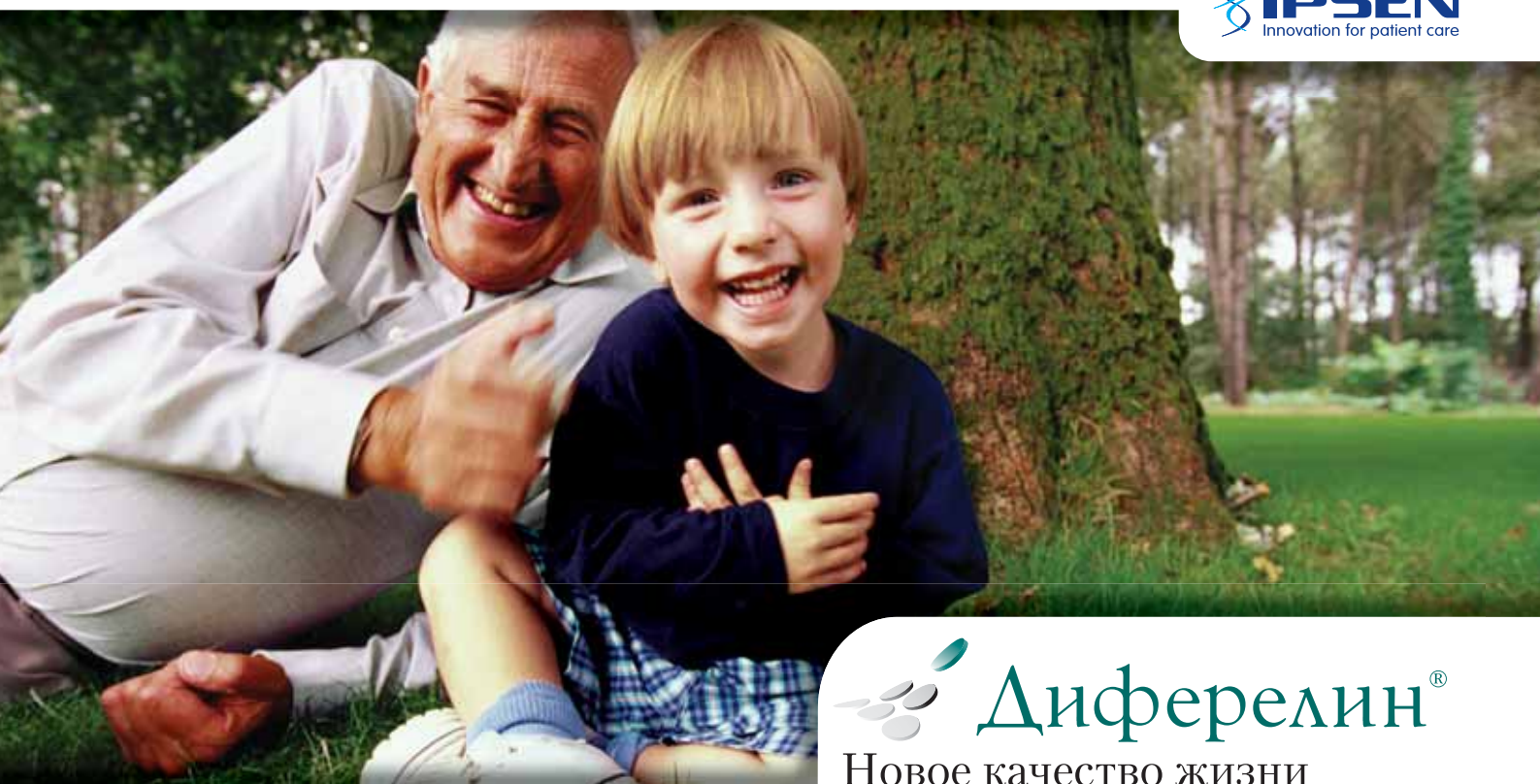
СНИЖАЕТ РИСК ПЕРЕЛОМОВ³



**УМЕНЬШАЕТ
ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛИ³**



1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665.
2. Glatt M Eur Cells Materials. 2000; 296:238-242.
3. Rosen LS, Gorden D et al., Cancer J. 2001; 7(5):377-87.




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 q.s.	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 ($C_{tr}=0,32\pm0,12$ нг/мл), при котором среднее значение высвобождения трипторелина составляет $46,6\pm7,1$ 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 индивидуальна.

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 аптек: 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





Альтернативный ВЫХОД

- **Альтернатива** хирургической кастрации и инъекциям аналогов ГнРГ
- **Блокирует** андрогенную стимуляцию рака предстательной железы
- **Антиандроген** для максимальной андрогенной блокады (МАБ)

veropharm 
Билумид

Бикалутамид 150 мг
Бикалутамид 50 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

3 ' 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:

Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15

НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.

Тел./факс: 8(495) 252-96-19

Статьи направлять по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,

проф. Б.П. Матвееву

e-mail: oncourolog@netoncology.ru

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. Амаспюр

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. №3. 1—80.

© ООО «АБВ-пресс», 2008

При перепечатке материалов ссылка

на журнал «Онкоурология» обязательна

Подписной индекс

в каталоге «Почта России» — 12312

Отпечатано в типографии ЗАО «Д-графикс»

Тираж 2000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

<i>С.В. Башкатов, А.В. Севанькаев, О.Б. Карякин, Г.Ф. Михайлова, Е.В. Голуб</i> Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> : практическое применение в онкоурологии	9
--	---

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

<i>Ю.Г. Аляев, З. Г. Григорян</i> Двусторонний рак почек	16
<i>Т.А. Шароев, И.С. Стилиди, А.П. Казанцев, М.В. Швецова</i> Билатеральная нефробластома у детей: клиника, диагностика, лечение (собственные наблюдения за период 1964—2007 гг.)	24
<i>Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский</i> Таргетная терапия распространенного рака почки Сутентом®: побочные эффекты и их коррекция	31

Рак мочевого пузыря

<i>Е.В. Загайнова, Н.Д. Гладкова, О.С. Стрельцова, Ф.И. Фельдштейн</i> Эндоскопическая оптическая когерентная томография в диагностике раннего рака мочевого пузыря	39
<i>С.И. Ткачев, С.В. Медведев, К.М. Фигурин</i> Сравнительная эффективность конформной и конвенциональной лучевой терапии при органосохраняющем лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря	45

Рак предстательной железы

<i>Е.Б. Васильева, А.А. Ляшенко, М.В. Савватеева, Е.М. Кузнецова, С.Е. Северин, Е.С. Северин, Д.Н. Фиев, Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров</i> Диагностические возможности сочетанной детекции амидолитической активности хепсина и метилирования гена <i>GSTP1</i> при раке и других заболеваниях предстательной железы.	50
<i>И. Ромич, Г. Банфи, Т. Глас, Э. Жекели</i> Анализ результатов биопсий предстательной железы, выполненных с 10-летним интервалом	53
<i>С.А. Ракул</i> Отдаленные результаты позадилоной радикальной простатэктомии и их прогнозирование.	57
<i>М.И. Школьник, М.В. Харитонов, М.И. Карелин, А.Д. Белов, Р.В. Леоненков</i> Современное техническое обеспечение радикальной простатэктомии.	63
<i>Н. Флэшнер, Т.Е. Кван, С.А. Лоутон, П.Ф. Малдерс, Х. Пэйн, С.С. Танеджа, Т. Моррис</i> Применение адъювантной гормональной терапии для улучшения контроля заболевания у больных неметастатическим раком предстательной железы с плохим прогнозом.	66

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<i>А.В. Важенин, П.А. Карнаух</i> Тенденции эпидемиологии рака предстательной железы в Челябинской области	67
<i>О.В. Журкина</i> Причины роста заболеваемости раком почки в Самарской области	69

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>И.В. Серёгин, Е.А. Филимонов</i> Ангиомиолипома почки: описание клинического случая	73
---	----

ОБЗОРЫ

<i>М.И. Волкова</i> Обзор материалов 23-го ежегодного конгресса Европейской ассоциации урологов.	75
--	----

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

<i>В.Н. Журавлев, А.В. Зырянов</i> Конференция Российского общества онкоурологов в Уральском федеральном округе	78
--	----

МЕРОПРИЯТИЯ РООУ

.....	80
-------	----

C O N T E N T S

LECTURE

<i>S.V. Bashkatov, A.V. Sevankayev, O.B. Karyakin, G.F. Mikhaylova, Ye.V. Golub</i> Fluorescent in situ hybridization: clinical use in oncurology	9
--	---

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY TRACT TUMORS

Renal cancer

<i>Yu.G. Alyayev, Z.G. Grigoryan</i> Bilateral renal cancer	16
<i>T.A. Sharoyev, I.S. Stilidi, A.P. Kazantsev, M.V. Shvetsova</i> Bilateral nephroblastoma in children: clinical course, diagnosis and treatment (own clinical cases for time period from 1964 to 2007)	24
<i>B.Ya. Alekseyev, A.S. Kalpinskiy</i> Targeted therapy for advanced renal cancer with Sutent®: side effects and their management.	31

Bladder cancer

<i>Ye.V. Zagaynova, N.D. Gladkova, O.S. Streltsova, F.I. Feldshteyn</i> Endoscopic optic coherent tomography in diagnosis of early bladder cancer	39
<i>S.I. Tkachev, S.V. Medvedev, K.M. Figurin</i> Comparative efficacy of conformal and conventional radiotherapy in organ conserving treatment of patients with invasive bladder cancer	45

Prostate cancer

<i>Ye.B. Vasilyeva, A.A. Lyashenko, M.V. Savvateyeva, Ye.M. Kuznetsova, S.Ye. Severin, D.N. Fiyev, Yu.G. Alyayev, A.Z. Vinarov</i> Diagnostic potentials of combined detection of amidolytic activity of hepsin and <i>GSTP1</i> gene methylation in patients with malignant and other prostate diseases	50
<i>I. Romich, G. Banfi, T. Glasz, E. Zhekeli</i> Analysis of the results of prostate cancer biopsies performed after a 10-year interval.	53
<i>S.A. Rakul</i> Long term outcomes of retropubic radical prostatectomy and their prognostication.	57
<i>M.I. Shkolnik, M.V. Kharitonov, M.I. Karelin, A.D. Belov, R.V. Leonenkov</i> Contemporary hardware for radical prostatectomy.	63
<i>N. Fleshner, T.Ye. Kian, S.A. Louton, P.F. Malters, H. Pane, S.S. Tanedga, T. Morris</i> Adjuvant hormone therapy for improvement of disease control in patients with non-metastatic prostate cancer with poor prognosis.	66

EPIDEMIOLOGY OF UROLOGICAL ONCOLOGICAL DISEASES

<i>A.V. Vazhenin, P.A. Karnaukh</i> Prostate cancer epidemiology trends in Chelyabinsk region	67
<i>O.V. Zhurkina</i> Causes of renal cancer incidence growth in Samara region	69

CLINICAL CASE

<i>I.V. Seregin, Ye.A. Filimonov</i> Renal angiomyolipoma: clinical case description	73
---	----

REVIEWS

<i>I.M. Volkova</i> Review of materials of 23rd annual congress of European Association of Urologists	75
--	----

CONGRESSES, CONFERENCES

<i>V.N. Zhuravlev, A.V. Ziryayev</i> The conference of Russian Association of oncurologists in Ural federal district	78
---	----

ACTIVITIES OF RUSSIAN ASSOCIATION OF ONCOUROLOGISTS	80
---	----

Флюоресцентная гибридизация *in situ*: практическое применение в онкоурологии

С.В. Башкатов¹, А.В. Севаньяев², О.Б. Карякин¹, Г.Ф. Михайлова², Е.В. Голуб²

¹Отделение лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний,

²Лаборатория радиационной цитогенетики ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

FLUORESCENT IN SITU HYBRIDIZATION: CLINICAL APPLICATION IN ONCOUROLOGY

S.V. Bashkatov¹, A.V. Sevankaev², O.B. Karyakin¹, G.F. Mihaylova², Ye.V. Golub²

¹Department of Radiotherapy and Surgery of Urologic Diseases, ²Radiation Cytogenetic Laboratory,
State Enterprise Medical Radiological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Tumor markers for diagnosis of bladder cancer and defining the prognosis of the disease have been actively studied for past decade. FISH-study demonstrates the highest sensitivity and specificity. Abbot Company has developed a diagnostic test system «UroVision» which includes colored DNA-probes referring to 3, 7, 17 and 9p21 chromosomes. This system use provides clinicians with insights into an early diagnosis, prognosis and monitoring of efficacy of anticancer therapy.

Рак мочевого пузыря (РМП) является распространенным заболеванием. Ежегодно в России диагностируется 12,5 тыс. новых случаев, что составляет 2,7% всех злокачественных новообразований. На момент первичной установки диагноза доля больных с I—II стадией составляет 50,8%, III — 31,3%, IV — 12,5%, в 5,3% стадия не установлена. Общий прирост заболевших с 1993 по 2003 г. составляет 25%, что говорит об актуальности проблемы и необходимости разработки новых технологий ранней диагностики и лечения [1].

Существующая классификация переходно-клеточного РМП не позволяет полноценно прогнозировать течение заболевания. Доказано, что ведущую роль в определении выживаемости больных играют глубина инвазии новообразования, степень дифференцировки опухолевых клеток, поражение региональных лимфоузлов, наличие карциномы *in situ* (CIS) уротелия, размер и количество первичных новообразований, а также продолжительность безрецидивного периода.

Наиболее гетерогенную группу представляют опухоли, описываемые классификацией TNM как поверхностный РМП. Для опухолей, локализующихся в слизисто-подслизистом слое мочевого пузыря, после оперативного лечения характерны высокая частота рецидивов (60—90%), возможность как местного, так и системного прогрессирования. Сложной является категория больных T1G3, у которых действует «правило 30%»: у 30% вероятность развития рецидива невелика, у 30% возникнет инвазивный характер роста опухоли, у 30% произойдет системное прогрессирование с развитием метастатического РМП [2]. В настоящее время происходит активное изучение дополнительных факторов прогноза, объединенных термином «биологические». К ним относятся генные и структурные мутации, метилирование промотор-

ных генов, определение экспрессии различных белковых продуктов в злокачественной клетке.

Развитие фундаментальной науки позволило рассматривать канцерогенез как следствие морфологических и/или функциональных нарушений в генетическом аппарате клеток. Хромосомные аномалии регулярно формируются в отдельных соматических клетках у каждого человека под воздействием целого ряда факторов внешней и внутренней среды. Это случайные сбои в работе клеточных систем репарации. Другим фактором, увеличивающим число хромосомных аномалий, является воздействие на организм человека цитотоксических факторов: облучения, химических мутагенов, лекарственных препаратов цитостатического ряда.

Увеличение числа соматических клеток, несущих хромосомные aberrации, повышает в дальнейшем вероятность формирования клеточного клона, способного к опухолевой трансформации. Некоторые хромосомные aberrации могут привести к серьезным изменениям в метаболизме клеток, активируя онкогены или ингибируя действие туморсупрессорных генов. Такая клетка активно делится, формирует клон, состоящий из клеток-потомков с измененным (в сторону увеличения) пролиферативным потенциалом. Появление в клетках-потомках дополнительных мутаций, затрагивающих гены-регуляторы факторов роста, может привести к образованию устойчивого патологического клеточного клона с формированием злокачественных свойств (неконтролируемая пролиферация, независимость от регулирующих воздействий клеточного окружения, способность к инвазивному росту, метастазированию). Среди так называемых стабильных структурных изменений хромосом выделяют следующие: транслокации, делетированные хромосомы, вставки, инверсии, изохромосомы.

Переходно-клеточный рак характеризуется наличием в опухолевых клетках различных количественных и структурных хромосомных аномалий. Имеются публикации о встречаемости хромосомных аномалий во многих парах гомологичных хромосом. В табл. 1 суммированы данные о типах хромосомных нарушений, которые регистрировались при РМП.

Патологические изменения в генах, приводящие к развитию рака, можно разделить на две группы:

— активация протоонкогенов за счет хромосомных транслокаций, амплификации и точечных мутаций;

— инактивация туморсупрессорных генов в результате повторяющихся хромосомных делеций, что встречается примерно в 90% случаев. В настоящее время идентифицировано около 20 таких генов. Они изучены значительно хуже, чем протоонкогены. При делеции происходит потеря генетического материала, но в нормальной клетке хромосомы парные, при потере части одного гена утраченную функцию на себя может взять его аллель. Однако оставшаяся копия может быть функционально неактивна за счет возникновения точечной мутации.

Флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) — новое направление молекулярно-цитогенетической диагностики. В основе метода лежит реакция гибридизации между созданным по специальной технологии ДНК-зондом, который представляет собой нуклеотидную последовательность ограниченного размера, и комплементарным ему участком ядерной ДНК цитогенетического препарата, нанесенного на предметное стекло. ДНК-зонд несет «метку», т.е. содержит нуклеотиды, напрямую связанные с флюо-

рохромами или гаптеном для дальнейшей визуализации антителами, несущими флюорохром. С помощью флюоресцентного микроскопа определяют место связывания ДНК-зонда в геноме. Метод имеет существенное ограничение — любая хромосомная аномалия может быть выявлена только в том случае, если в распоряжении исследователя имеется соответствующий задаче ДНК-зонд.

ДНК-зонды к центромерным участкам хромосом предназначены для идентификации центромерных регионов хромосом и выявления количественных нарушений кариотипа. ДНК-зонды к теломерным участкам хромосом предназначены для выявления делеций и перестроек, затрагивающих концевые участки хромосом. Они специфичны для коротких и длинных плеч хромосом, окрашены разным цветом, что позволяет изучать два участка хромосом на одном цитогенетическом препарате. Отсутствие сигнала может свидетельствовать как о делеции концевого участка, так и о потере целой хромосомы. Локусспецифические ДНК-зонды применяются для детекции транслокаций, делеций, инверсий.

I. Sokolova и соавт. [15] провели исследование, целью которого было определение хромосомных мутаций, наиболее часто встречающихся при РМП. Выбор указанных проб основывался на данных литературы, в которой показано, что нарушения в хромосомах 3, 7, 8, 9, 11, 15, 17, 18, Y и 9p21 наиболее часты при РМП. При анализе образцов мочи, собранной от 93 больных РМП и 86 здоровых доноров, было установлено, что хромосомные аномалии пар 3, 7, 17 и 9p21 чаще других обнаруживаются при РМП. Данное исследование послужило основой для разработки многоцветного FISH-набора фирмы UroVysion (Vysis, США). Набор характеризуется наличием центромерных ДНК-зондов к парам хромосом 3, 7, 17 и локусспецифическим ДНК-зондом к хромосоме 9p21. ДНК-зонды окрашены в красный, зеленый, голубой и золотой цвет соответственно.

Для нормальной клетки характерен диплоидный набор хромосом, что будет выражаться в наличии двух сигналов каждого цвета. Опухолевая клетка больше нормальной уротелиальной клетки по размерам, количество флюоресцентных сигналов может отличаться от двух. Согласно рекомендациям фирмы-производителя, результат является FISH-положительным, если при анализе всего образца в четырех клетках отмечается увеличение числа сигналов от двух и более хромосом или отсутствует локус 9p21 в 12 клетках [16, 17].

Таким образом, сочетание принципов морфологической диагностики опухоли и цитогенетических методик позволяет говорить о принципиально новом направлении — молекулярной цитологии. Ниже представлены его основные пути клинического применения.

Таблица 1. Хромосомные нарушения в клетках уротелия при РМП

Автор	Хромосома
J. Reeder и соавт. [3]	9
T. Inoue и соавт. [4]	7 и 9
S. Ishiwata и соавт. [5]	9 и 17
A. Pycha и соавт. [6]	7, 9 и 17
A. Marano и соавт. [7]	7, 8, 9 и 11
F. Zhang и соавт. [8]	1, 7, 8, 9 и Y
S. Awata и соавт. [9]	8 и 11
R. Cajulis и соавт. [10]	8 и 12
F. Jiang и соавт. [11]	4 и 9
M. Wang и соавт. [12]	10
M. Stamouli и соавт. [13]	5, 8, 9, 11, 13, 15, 17, X и Y
A. Erbersdobler и соавт. [14]	9, 13 и 17

Диагностика

В странах Западной Европы и США широко применяется цитологическое исследование мочи для постановки диагноза РМП. Метод прост в исполнении, недорог, но не лишен ряда недостатков: отмечается высокая чувствительность в определении низкодифференцированных опухолей (G₃) — 94,7% и инфильтративно растущих (pT1—4) — 90,4%, в то же время чувствительность для обнаружения высокодифференцированных опухолей составляет только 25%. При этом результаты исследования зависят от квалификации цитолога [16, 17].

При проведении сравнительной характеристики чувствительности FISH-метода и цитологического исследования мочи были получены статистически значимые различия в диагностике pTis — 100 и 78% ($p=0,046$), стадий pT1—pT4 — 95 и 60% ($p=0,025$), низкодифференцированных опухолей (G₃) — 97 и 71% соответственно ($p=0,003$) [17]. Следует отметить, что в ранних публикациях, посвященных FISH, не изучалась связь цитогенетических маркеров со стадией РМП, основной акцент был сделан на то, что применение FISH-метода способ-

ствует более точной и своевременной постановке диагноза.

J. Placer и соавт. [18] проанализировали чувствительность и специфичность системы UroVysion у 85 больных, которым была проведена биопсия/резекция опухоли. Гистологически переходно-клеточный рак подтвержден в 47 (54,6%) случаях. Общая чувствительность цитологического исследования составила 63,8%, FISH — 80,4% ($p<0,05$). Опухоли, не обнаруженные FISH-методом, характеризовались низким злокачественным потенциалом (TaG1, менее 30 мм), в то же время были обнаружены все инвазивные формы (T2—4). Специфичность цитологического исследования составила 86,1%, а FISH — 85,35%.

R. Veeranachaneni и соавт. [19] получили сходные данные о более высокой чувствительности FISH-метода перед цитологией (72,22% против 45,8%; $p=0,087$). Результаты могли быть еще выше, но, опираясь на критерии Halling и соавт. [16, 17], некоторые образцы с наличием мутаций были расценены как FISH-отрицательные.

В табл. 2 и 3 представлена чувствительность FISH-метода в зависимости от категорий T и G [20].

Таблица 2. Чувствительность FISH-диагностики в зависимости от категории T (цит. по [20])

Автор	Метод диагностики	Чувствительность, % (n)				Общая
		pTa	pTis	pT1	pT2—pT4	
K. Halling и соавт. [16]	Цитология	47 (36)	78 (18)	—	60 (15)	58 (69)
	FISH	65 (37)	100 (17)	—	95 (19)	81 (73)
L. Bubendorf и соавт. [21] *	Цитология	41 (34)	—	62 (8)	89 (9)	53 (51)
	FISH	71 (34)	—	88 (8)	89 (9)	76 (51)
L. Bubendorf и соавт. [21] **	Цитология	24 (45)	—	50 (12)	85 (13)	40 (70)
	FISH	42 (45)	—	83 (12)	92 (13)	59 (70)
M. Sarosdy и соавт. [22]	Цитология	25 (32)	33 (6)	67 (6)	33 (3)	33 (6)
	FISH	66 (32)	100 (7)	83 (6)	100 (3)	100 (7)
K. Halling и соавт. [17]	Цитология	—	—	—	—	—
	FISH	65 (37)	100 (17)	—	95 (19)	81 (73)
J. Placer и соавт. [18]	Цитология	42 (26)	—	92 (12)	89 (9)	64 (47)
	FISH	64 (25)	—	100 (12)	100 (9)	80 (46)
M. Scacel и соавт. [23]	Цитология	—	—	—	—	—
	FISH	83 (63)	100 (3)	83 (6)	100 (9)	85 (82)
M. Friedrich и соавт. [24]	Цитология	—	—	—	—	—
	FISH	62 (21)	—	67 (18)	83 (6)	67 (45)
P. Degtyar и соавт. [25] *	Цитология	30 (20)	—	57 (7)	—	37 (27)
	FISH	45 (20)	—	86 (7)	—	56 (27)
P. Degtyar и соавт. [25] **	Цитология	36 (22)	—	63 (8)	—	37 (27)
	FISH	45 (22)	—	88 (7)	—	56 (27)
M. Varella-Garcia и соавт. [26]	Цитология	—	—	—	—	43 (7)
	FISH	—	—	—	—	86 (7)
Всего	Цитология	35 (215)	67 (24)	66 (53)	76 (49)	48 (341)
	FISH	64 (337)	100 (44)	83 (77)	94 (87)	74 (545)

Примечание. Здесь и в табл. 3: * смывы из мочевого пузыря, ** образцы мочи получены при самостоятельном мочеиспускании.

При суммарном анализе 800 цитологических образцов тест UroVysion показал диагностическое преимущество перед цитологическим исследованием: различия чувствительности в зависимости от глубины инвазии составили 26%, а от степени дифференцировки опухоли — 30%. Таким образом, применение FISH-метода позволило выявить FISH дополнительно у 200 больных РМП.

Специфичность FISH-метода составила от 86 до 98% по отношению к цитологическому исследованию [20].

Сравнительная характеристика чувствительности и специфичности FISH с другими маркерами представлена в табл. 4 [27]. Диагностическая система UroVysion обладает наибольшей чувствительностью среди применяемых маркеров и приемлемой специфичностью.

В 2007 г. появились публикации о новом направлении использования FISH-диагностики в практике уролога. М. Marin-Aguilera и соавт. [28] впервые проанализировали клиническое значение теста UroVysion в диагностике опухолей верхних мочевыводящих путей. Диагностика данных опухолей основана прежде всего на различных методах визуализации (спиральная компьютерная томография, экскреторная урография, ретроградная пиелография), при

которых обнаруживаются дефекты наполнения контрастным веществом лоханки и/или мочеточника. Алгоритмом диагностики обязательно предусмотрены эндоскопия верхних мочевых путей, цитологическое исследование мочи. Учитывая невысокую чувствительность цитологии, авторы дополнительно использовали FISH с целью более точной диагностики рака верхних мочевых путей. В исследование включены 30 больных переходно-клеточным раком лоханки или мочеточника, гистологический диагноз подтвержден после оперативного лечения в 100% случаев. Получены достоверные различия в чувствительности цитологического исследования и FISH-диагностики (36% против 76,7%; $p=0,0056$). В 44% (11/25) случаев цитологические находки описывались как «подозрительные», молекулярно-цитогенетический метод показал способность доказать рак в 64% (7/11) случаев у этих больных. При анализе всех FISH-образцов было обнаружено 554 клетки, содержащие ядра, в которых встречалась полисомия пар хромосом 3, 7 и 17 в 67, 54 и 43% соответственно [28].

Прогнозирование

Важным для клинического применения теста UroVysion является тот факт, что специфические и структурные и генетические изменения, выявленные в клетках слущенного эпителия мочевого пузыря

Таблица 3. Чувствительность FISH-диагностики в зависимости от категории G (цит. по [20])

Автор	Метод диагностики	G ₁	G ₂	Чувствительность, % (n)		Высокая	Общая
				G ₃	Низкая		
K. Halling и соавт. [16]	Цитология FISH	27 (11) 36 (11)	54 (24) 76 (25)	71 (34) 97 (34)	— —	— —	58 (69) 81 (73)
L. Bubendorf и соавт. [21]*	Цитология FISH	14 (21) 71 (21)	41 (29) 86 (29)	76 (17) 94 (17)	— —	— —	42 (67) 84 (67)
M. Sarosdy и соавт. [22]	Цитология FISH	18 (22) 55 (22)	44 (9) 78 (9)	41 (17) 94 (18)	— —	— —	31 (48) 73 (49)
K. Halling и соавт. [17]	Цитология FISH	— 36 (11)	— 76 (25)	— 97 (37)	— —	— —	— 81 (73)
J. Placer и соавт. [18]	Цитология FISH	25 (16) 53 (15)	67 (12) 83 (12)	95 (19) 100 (19)	— —	— —	64 (47) 80 (46)
M. Scacel и соавт. [23]	Цитология FISH	— 83 (23)	— 80 (35)	— 96 (24)	— —	— —	— 85 (82)
M. Friedrich и соавт. [24]	Цитология FISH	— 57 (7)	— 63 (28)	— 83 (11)	— —	— —	— 67 (46)
P. Degtyar и соавт. [25]*	Цитология FISH	— —	— —	— —	25 (16) 38 (16)	64 (14) 93 (14)	43 (30) 63 (30)
P. Degtyar и соавт. [25]**	Цитология FISH	— —	— —	— —	27 (15) 33 (15)	67 (12) 92 (12)	44 (27) 59 (27)
M. Varella-Garcia и соавт. [26]	Цитология FISH	— —	— —	— —	— —	— —	43 (7) 86 (7)
Всего	Цитология FISH	19 (73) 58 (113)	50 (74) 77 (163)	71 (87) 96 (163)	26 (31) 35 (31)	65 (26) 92 (26)	48 (288) 78 (493)

ря, могут помочь в определении прогноза заболевания. В частности, установлено, что делеция локуса 9p21 указывает на возможность развития поверхностного рецидива, а анеуплоидия в хромосомах 3, 7, 17 предполагает рецидивирование и прогрессирование РМП [29].

S. Ishiwata и соавт. [5] при FISH-тестировании больных РМП отметили, что потеря хромосом (гипоплоидия) чаще встречается при высокодифференцированных опухолях, в то время как гиперплоидия характерна для низкодифференцированных. У пациентов с потерей хромосомы 9 вероятность развития рецидива выше, чем у больных с диплоидным набором по этой паре хромосом (67% против 27%; $p=0,16$). При делеции хромосомы 17 рецидив развивается в 100% случаев, а у пациентов с диплоидным набором этой пары — в 23% ($p=0,015$) [5].

A. Rucha и соавт. [30] проанализировали группу промежуточного риска рецидивирования и прогрессирования. Согласно стандартным клинко-морфологическим факторам прогноза 51 пациент был включен в данную группу после планового оперативного лечения. В последующем изучены хромосомные нарушения в уротелиальных клетках FISH-методом. У 14 пациентов с FISH-отрицательным результатом рецидив развился в 14,3% случаев. Из 20 пациентов с потерей локуса 9p21 и/или анеуплоидией хромосомы 3 рецидивирование наблюдалось у 15%. Анеуплоидия в паре хромосом 7 и/или 17 обнаружена у 15 больных, у 9 (60%) развился рецидив, причем 5 (55,5%) из них имели инвазивный характер роста ($p=0,004$). На основании полученных данных авторы рекомендуют упразднить группу промежуточного прогноза: больных с нарушениями хромосом 7/17 отнести в группу высокого риска с соответствующей лечебной тактикой и схемой наблюдения [6, 30].

В исследовании C. Mian и соавт. [31] была подтверждена взаимосвязь между хромосомными aberrациями и клиническим течением поверхностного РМП в достаточно большой когорте пациентов ($n=96$). Больные с неблагоприятными генетическими нарушениями (aberrации пары хромосом 7 и/или 17) имели значительно более короткий безрецидивный период по сравнению с больными, у которых имелись количественные нарушения в паре 3 и/или 9. В первом случае он составил 20 мес (срок наблюдения 4—48 мес), во втором — 34,5 мес (срок наблюдения 8—71 мес) [31].

По образному выражению G. Sauter и соавт. [32], поверхностный РМП состоит из двух подгрупп: «котят» и «тиграт». Для первых характерно благоприятное течение, вторые характеризуются развитием инвазивных рецидивных опухолей, возникновением отдаленных метастазов.

Достаточно часто встречается ситуация, при которой обнаруживаются хромосомные aberrации,

но РМП не верифицируется гистологически, не обнаруживается методами визуализации. В современной литературе это получило название «предварительный позитивный результат». Клиническое значение этого феномена изучали M. Scacel и соавт. [23]: из 9 больных с FISH-положительным результатом рецидив развился у 8 в течение 12 мес. Такой срок был выбран произвольно и является «точкой», после которой результаты FISH-диагностики считаются ложноположительными. Хромосомные aberrации в клетках уротелия развиваются на 3—12 мес (медиана 5,5 мес) раньше, чем опухоль может быть определена цистоскопией и подтверждена морфологически [23].

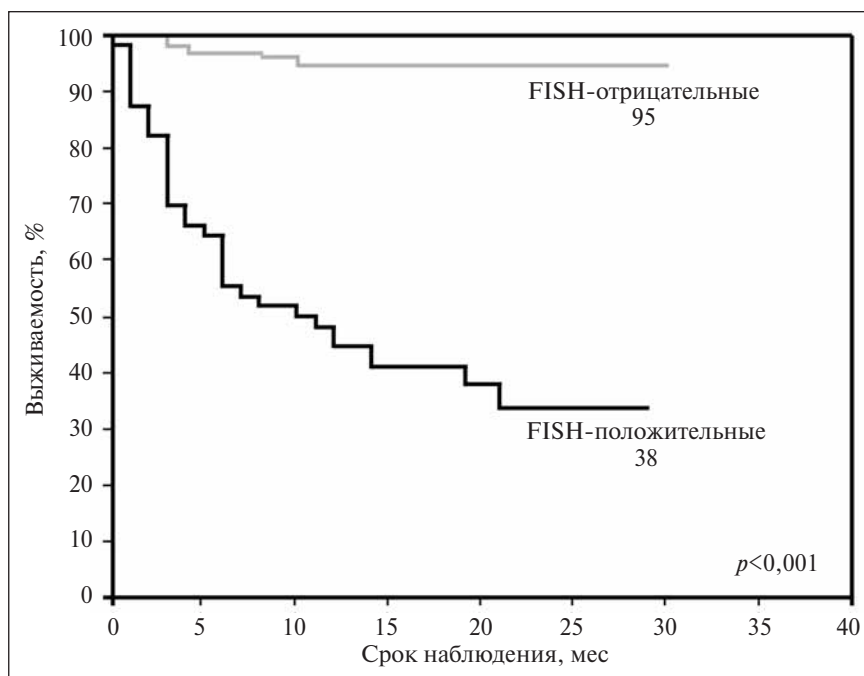
T. Takahashi и соавт. [33] при обследовании 166 пациентов с негативной цистоскопией обнаружили рецидивы в течение года в 28,6% случаев в группе больных с FISH-положительными результатами и в 9,7% — с FISH-отрицательными.

Проспективное исследование в клинической лаборатории Кливленда (США) показало развитие рецидива в 62% (34/55) и в 5% (8/155) случаев в зависимости от результатов цитогенетического исследования (см. рисунок) [20].

Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря позволяет удалить видимый внутрипузырный компонент опухоли, последующая иммунопрофилактика преследует целью максимальную эрадикацию злокачественных клеток. FISH может быть использована для мониторинга эффективности внутрипузырной иммунопрофилактики. R. Benjamin и соавт. [34] использовали диагностическую систему UroVysion для обнаружения клеток с хромосомными aberrациями до и после внутрипузырной иммунопрофилактики вакциной БЦЖ. Авторами показано, что из 18 пациентов с положительным FISH-результатом у 15 (83,3%) наблюдалось снижение количества патологических клеток, у 2 (11,1%) — увеличение и у одного (5,6%) больного было обнаружено незначительное количество опухолевых клеток. Таким образом, можно

Таблица 4. Сравнительная характеристика чувствительности и специфичности, наиболее широко применяемых маркеров для диагностики РМП (цит. по [27])

Маркер	Чувствительность, %	Специфичность, %
FISH	79	70
BTA trak	71	66
NMP22	71	73
ImmunoCyt	67	75
BTA stat	58	73
FDP	54	61



Различия в безрецидивной выживаемости в зависимости от FISH-статуса (цит. по [20])

обнаружить больных, резистентных к БЦЖ-терапии. Пациенты с положительным результатом FISH до внутрипузырной иммунопрофилактики характеризовались высоким риском рецидивирования: в 3,3 раза выше такового при отрицательном результате FISH. Риск рецидива был в 4,6 раза выше у больных с положительным результатом FISH после БЦЖ-профилактики по сравнению с таковым при отрицательном результате FISH. Особенно важные данные получены при сопоставлении генетических изменений в клетках уротелия и развития инвазивного рецидива. Ни у одного пациента с отрицательным результатом FISH до внутрипузырной иммунопрофилактики не развился инвазивный рецидив при среднем сроке наблюдения 576 дней. В то же время в группе с FISH-положительным статусом прогрессирование развилось у 8 (47,1%)

из 18 больных в среднем через 338 дней. При сравнении риска прогрессирования в группах с положительным и отрицательным результатом после иммунопрофилактики выявлено увеличение последнего в 9,4 раза [34].

Адьювантная иммунотерапия вакциной БЦЖ является методом выбора у больных с высоким риском рецидивирования и прогрессирования поверхностного РМП. L. Mengual и соавт. [35] проследили динамику результатов FISH у данной категории больных после одного курса БЦЖ-терапии. Больные, у которых обнаруживались клетки с хромосомными aberrациями, имели в 2,8 раза больший риск развития рецидивов, чем пациенты с нормальными клетками ($p=0,017$). В то же время риск прогрессирования не зависит от результатов FISH после внутрипузырной терапии [35].

Современные молекулярно-цитогенетические технологии все активнее применяются в практической работе онкоуролога. Диагностическая тест-система UroVysion используется на всех этапах ведения больных РМП: ранняя диагностика, прогнозирование течения заболевания, оптимизация и мониторинг эффективности применяемых методов лечения. Имеющиеся структурные и генные мутации позволяют предсказывать развитие раннего рецидива, прогрессирование заболевания (как локальное, так и системное) и могут служить дополнительным основанием для использования более активной хирургической тактики, применения современных схем полихимиотерапии, таргетных препаратов или, напротив, обосновать органосохраняющее лечение больных РМП.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М.; 2005.
2. Shahin O., Thamann G.N., Rentsch C. et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guérin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. J Urol 2003;169(1):96–100.
3. Reeder J.E., O'Connell M.J., Yang Z. et al. DNA cytometry and chromosome 9 aberrations by fluorescence in situ hybridization of irrigation specimen from bladder cancer patients. Urology 1998;51 (5A Suppl):58–61.
4. Inoue T., Nasu Y., Tsushima T. et al. Chromosomal numerical aberrations of exfoliated cells in the urine detected by fluorescence in situ hybridization: clinical implication for the detection of bladder cancer. Urol Res 2000;28(1):57–61.
5. 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.
6. Pycha A., Mian C., Haitel A. et al. Fluorescence in situ hybridization identifies more aggressive types of primarily noninvasive (stage Ta) bladder cancer. J Urol 1997;157:2116–9.
7. Marano A., Pan Y., Li C. et al. Chromosomal numerical aberration detected by fluorescence in situ hybridization on bladder washing from patients with bladder cancer. Eur Urol 2000;37(3):358–65.
8. Zhang F.F., Arber D.A., Wilson T.G. et al. Toward the validation of aneusomy detection by fluorescence in situ hybridization bladder cancer: comparative analysis with cytology, cytogenetics and clinical features predicts recurrence and defines clinical testing limitations. Clin Cancer Res 1997;3(12 Pt 1):2317–28.

9. Awata S., Sakagami H., Tozawa K. et al. Aberration chromosome 8 and 11 in bladder cancer detected by fluorescence in situ hybridization. *Urol Res* 2000;28(3):185—90.
10. Cajulis R.S., Haines G.K., Frias-Hidvegi D. et al. Cytology, flow cytometry image analysis and interphase cytogenetics by fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of transitional cell carcinoma in bladder washing. *Diagn Cytopathol* 1995;13(3):214—24.
11. Jiang F., Caraway N.P., Sabichi A.L. et al. Centrosomal abnormality is common in and a potential biomarker for bladder cancer. *Int J Cancer* 2003;20;106(5):661—5.
12. Wang M.R., Perissel B., Taillandier J. et al. Nonrandom changes of chromosome 10 in bladder cancer. Detection by FISH to interphase nuclei. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;73(1):8—10.
13. Stamouli M.I., Panani A.D., Ferti A.D. et al. Detection of genetic alterations in primary bladder carcinoma with dual-control and multiplex fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;149(2):107—13.
14. Erbersdobler A., Friedrich M.G., Schwaibold H. et al. Microsatellite alterations at chromosomes 9p, 13q and 17p in nonmuscle-invasive transitional cell carcinomas of the urinary bladder. *Oncol Res* 1998;10(8):415—20.
15. Sokolova I.A., Halling K.C., Tenkins R.B. et al. The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Mol Diagn* 2000;2(3):116—23.
16. Halling K.C., King W., Sokolova I.A. et al. A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in the urine. *J Urol* 2002;167(15):2001—6.
17. Halling K.C., King W., Sokolova I.A. et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000;164(5):1768—75.
18. Placer J., Espinet B., Salido M. et al. Clinical utility of a multiprobe FISH assay in voided urine specimens for detection of bladder cancer and its recurrences, compared with urinary cytology. *Eur Urol* 2002;42(6):547—52.
19. Veeranachaneni R., Nordberg M.L., Shi R. et al. Evaluation of fluorescence in situ hybridization as an ancillary tool urine cytology in diagnosing urothelial carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2003;28(6):301—7.
20. Jones J.S. DNA-based molecular cytology for bladder cancer surveillance. *Urology* 2006;67(3 Suppl 1):35—45; discussion 45—7.
21. Bubendorf L., Grilli B., Sauter G. et al. Multiprobe FISH for enhanced detection of bladder cancer in voided urine specimens and bladder washings. *Am J Clin Pathol* 2001;116(1):79—86.
22. Sarosdy M.F., Schellhammer P., Bokisky G. et al. Clinical evaluation of a multi-target fluorescence in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol* 2002;168(5):1950—4.
23. Scacel M., Fahmy M., Brainard J.A. et al. Multitarget fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol* 2003;169(6):2101—5.
24. Friedrich M.G., Toma M.I., Hellstern A. et al. Comparison of multitarget fluorescence in situ hybridization in urine with other noninvasive test for detecting bladder cancer. *BJU Int* 2003;92(9):911—4.
25. Degtyar P., Neulander E., Zirkhin H. et al. Fluorescence in situ hybridization performed on exfoliated urothelial cell in patients with transitional cell carcinomas of the bladder. *Urology* 2004;63(2):398—401.
26. Varella-Garcia M., Akduman B., Sunpaweravong P. et al. The UroVysion fluorescence in situ hybridization assay is an effective tool for recurrence of bladder cancer. *Urol Oncol* 2004;22(1):16—9.
27. van Rhijn W.G., van der Poel H.G., van der Kwast T.H. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47(6):736—48.
28. Marin-Aguilera M., Mengual L., Ribal M.J. et al. Utility of fluorescent in situ hybridization as a non-invasive technique in the diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2007;51(2):409—15.
29. Spruk C.H., Ohneseit P.F., Gonzalez-Zulueta M. et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994;54(3):784—8.
30. Pycha A., Lodde M., Comploj E. et al. Intermediate-risk urothelial carcinoma: an unresolved problem? *Urology* 2004;63(3):472—5.
31. Mian C., Lodde M., Comploj E. et al. Multiprobe fluorescence in situ hybridization: prognostic perspectives in superficial bladder cancer. *J Clin Pathol* 2006;59(9):984—7.
32. Sauter G., Mihatsch M.J. Pussycats and baby tigers: non-invasive (pTa) and minimally invasive (pT1) bladder carcinomas are not the same! *J Pathol* 1998;185(4):339—41.
33. Takahashi T. et al. Predicting urothelial carcinoma recurrences with fluorescence in situ hybridization analysis of urine. *J Urol* 2002;167(Suppl):162, abstr 651.
34. Kipp B.R., Karnes R.J., Brankley S.M. et al. Monitoring intravesical therapy for superficial bladder cancer using fluorescence in situ hybridization. *J Urol* 2005;173(2):401—4.
35. Mengual L., Marin-Aguilera M., Ribal M.J. et al. Clinical utility of fluorescent in situ hybridization for the surveillance of bladder cancer patients treated with BCG therapy. *Eur Urol* 2007;52(3):752—9, abstr.

Уважаемые онкоурологи!

Сайт Российского общества онкоурологов (РООУ) 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, можете прислать ее по e-mail: 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!

Двусторонний рак почек

Ю.Г. Аляев, З. Г. Григорян

Урологическая клиника ММА им. И.М. Сеченова

BILATERAL RENAL CANCER

Yu.G. Alyayev, Z.G. Grigoryan

Urologic clinic of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Among 1430 patients with renal tumors who have been treated and followed up in urologic clinic of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy from 1973 to 2006, bilateral tumors were found in 117 (8,2%) of whom in 81 (5,7%) bilateral renal cancer was diagnosed: 51 (3,6%) patients had synchronous and 30 (2,1%) — asynchronous cancers. Bilateral renal cancer is an absolute indication for renal-conserving surgery. Side of initial operation is decided individually taking into consideration clinical manifestations of disease and local tumor characteristics. In case of overt clinical manifestations the side of more extensive disease is selected for first stage surgery. Otherwise, surgical treatment should be started from kidney which is more suitable for organ-conserving surgery: the reference points are size, localization and growth direction of tumor and to lesser extent stage of disease. Analysis of morphologic structure of renal cancer revealed similar patterns of tumors on both sides in 92,5% of patients with synchronous and 85,2% with asynchronous bilateral renal cancer. The same grade of tumor differentiation of cancerous tissue of both sides was found in 72,5% patients with synchronous and 48,1% with asynchronous cancers. Among patients with asynchronous bilateral renal cancer of different grades of differentiation of their tumors, second tumors were of higher grade of malignancy in 92,9% of these patients. Molecular genetics revealed mutations of genes VHL and FHIT of 3rd pair of chromosomes in all patients with bilateral renal cancer. Our data demonstrates that bilateral renal cancer is genetically determined pathology which can manifest itself synchronously or asynchronously, quite often in considerable time interval. Overall and adjusted 5-year survival rates were 62,7% and 68,6% for patients with bilateral synchronous renal cancer and 53,3% and 60,0% for patients with asynchronous cancer.

В последние годы в связи с кардинальным улучшением диагностических возможностей наблюдается значительный рост выявляемости двустороннего рака почек (РП). Различают наследственный [светлоклеточный почечно-клеточный рак (ПКР); РП при болезни Гиппеля — Линдау; наследственная папиллярная карцинома почки] и ненаследственный (спорадический) двусторонний РП. В подавляющем большинстве случаев ПКР возникает спорадически, вне связи с наследственными заболеваниями [1].

Из 1430 больных опухолью почки, наблюдавшихся в урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова в период с 1973 по 2006 г., двусторонние новообразования обнаружены у 117 (8,2%), при этом у 81 (5,7%) пациента диагностирован двусторонний РП. Различают синхронный (выявляемый одновременно) и асинхронный (выявляемый в противоположной почке через 6 мес и более) двусторонний РП.

Среди 81 больного двусторонним РП синхронный процесс имел место у 51 (62,96%), что составило 3,6% общего числа больных опухолью почки (34 мужчины и 17 женщин).

Стадирование процесса мы проводили отдельно для каждой стороны, что представляется более объективным для адекватной оценки истинной распространенности процесса и выбора характера и последовательности оперативного пособия. Преобладали больные со стадиями T1 и T3 (табл. 1).

При анализе клинических проявлений обращает на себя внимание более высокий по сравнению с односторонним РП процент больных с макрогематурией (29,4%), болью в поясничной области (37,3%), а также с некоторыми экстрауренальными проявлениями (потеря массы тела, слабость, гипертермия, ускорение скорости оседания эритроцитов — СОЭ), что, по-видимому, объясняется двусторонним характером процесса. В то же время у меньшего числа больных отмечено бессимптомное течение заболевания (27,5%).

При выявлении двустороннего синхронного опухолевого поражения почек неизбежно встает вопрос о тактике лечения этих пациентов. Двусторонний РП является абсолютным показанием к органосохраняющей операции (ОСО) хотя бы с одной стороны. Однако при выборе оперативного пособия неизбежно встает вопрос о стороне первой операции. Лечебная тактика у этой категории больных зависит от возраста и общего состояния пациента, характера роста, количества и локализации опухолевых узлов в обеих почках. Вопрос о выборе стороны первоначальной операции при двустороннем синхронном РП остается дискуссионным. Одни авторы предпочитают вначале оперировать на стороне большего поражения [2—4], что позволяет установить возможность осуществления ОСО на этой стороне, а при отсутствии таковой — выполнить радикальную нефрэктомия с оценкой состояния лимфатических узлов. По данным других источников [5—11],

для уменьшения риска развития острой почечной недостаточности (ОПН) более предпочтительно первоначальное вмешательство на стороне меньшего поражения. Некоторые авторы [12—15] допускают возможность одновременного выполнения вмешательства на обеих почках.

Мы считаем, что выбор стороны первоначального вмешательства должен опираться на комплексную оценку, во-первых, выраженности клинических проявлений опухоли с каждой стороны, соматического состояния больного, его возраста, а во-вторых, — на важнейшие местные характеристики новообразования: размеры, локализацию и направление роста — которые нередко не коррелируют с соответствующей стадией опухоли. При выраженной клинической симптоматике (интенсивная боль, массивная макрогематурия, интоксикация, анемизация) оперативное вмешательство должно осуществляться со стороны большего поражения в целях быстрой нормализации состояния больного и создания условий для подготовки его к операции на второй почке. Приводим клиническое наблюдение подобной лечебной тактики.

Больной Г., 47 лет, поступил в урологическую клинику ММА им. И.М. Сеченова с жалобами на постоянную боль в поясничной области справа, тотальную макрогематурию без сгустков. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в верхнем сегменте правой почки обнаружено округлое объемное неоднородное образование до 7 см. По латеральному контуру среднего сегмента левой почки выявлено на $1/2$ экстраренально эхоплотное образование до 2 см (рис. 1).

По данным проведенного обследования, у больного диагностирована двусторонняя опухоль почек, справа — T4N0M0, слева — T3aN0M0. В связи с выраженными клиническими проявлениями для избавления больного от наибольшей опухоли, нормализации его состояния и подготовки к оперативному пособию на контралатеральной, менее пораженной почке, на I этапе произведена нефрэктомия справа, а через 2 мес — резекция левой почки с опухолью.

При бессимптомном двустороннем синхронном РП или при умеренно выраженных клинических проявлениях первую операцию целесообразнее проводить на стороне не столько наименьшего поражения (определенной на основании стадии заболевания), сколько более

Таблица 1. Стадия опухоли при двустороннем синхронном РП (n=51)

Стадия	Число больных	
	абс.	%
T1aN0M0 с обеих сторон	5	9,8
T1aN0M0 + T1bN0M0	4	7,8
T1aN0M0+T2N0M0	4	7,8
T1aN0M0 + T3aN0M0	8	15,7
T1bN0M0 с обеих сторон	4	7,8
T1bN0M0 + T3aN0M0	7	13,7
T1aN0M0 + T3bN0M0	2	3,9
T1aN0M0 + T3bN1M0	1	1,96
T1aN0M1 + T3aN0M1	1	1,96
T2N0M0+T3aN0M0	1	1,96
T3aN0M0 с обеих сторон	12	23,5
T3aN0M1 + T4N1M1	2	3,9
Всего ...	51	100

удобной с технической точки зрения осуществления ОСО. Это позволяет сократить сроки подготовки к операции на противоположной почке и осуществить последнюю на фоне относительно благополучного функционирования резецированного органа, что сводит к минимуму угрозу возникновения ОПН в ближайшем послеоперационном периоде, возможную при операции на единственной почке при предварительном удалении более пораженной. При определении более благоприятной с технической точки зрения стороны для выполнения ОСО на первый план выходят показатели местного распространения опухоли: размеры, локализация и направление роста. Отдельно рассматривается мультифокальный опухолевый рост.

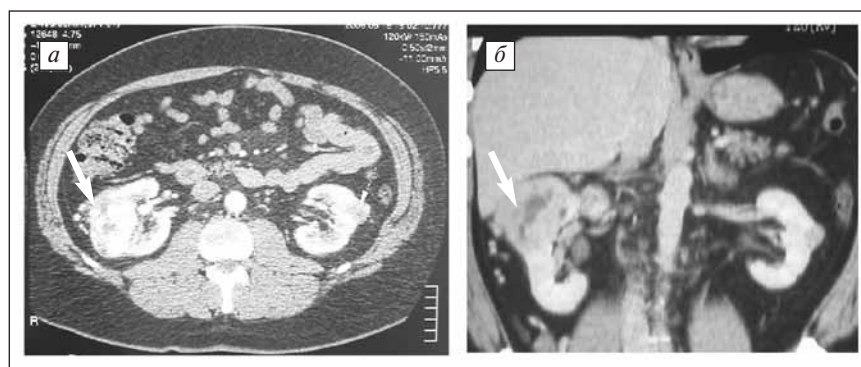


Рис. 1. Больной Г. Двусторонняя синхронная опухоль почек. МСКТ: а — аксиальный скан, б — режим мультипланарной реконструкции — МПР, фронтальная проекция (стрелками указаны опухоли почек)

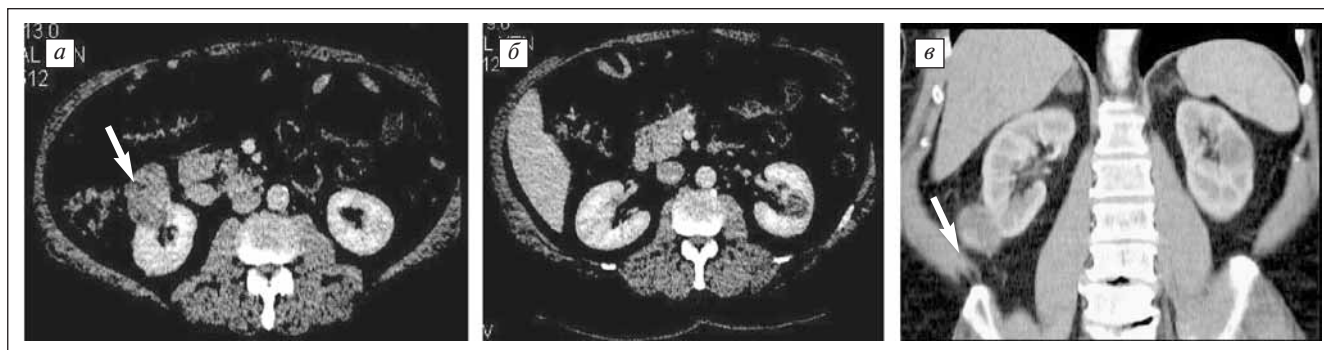


Рис. 2. Больной К. Двусторонняя опухоль почек (справа — T3aN0M0, слева — T1aN0M0). МСКТ: а — аксиальный скан — большая, преимущественно экстраренальная, опухоль правой почки; б — аксиальный скан — интратренальная опухоль левой почки; в — МПР, фронтальная проекция

Для разработки рациональной тактики лечения мы проанализировали эти показатели не только по отдельности, но и, что более важно, в их взаимосочетании у каждого больного. Анализируя последние, мы пришли к заключению, что вопреки распространенному мнению о целесообразности планирования ОСО при размерах опухоли менее 4 см не только и не столько диаметр опухоли влияет на возможность ее выполнения. Более важными для определения осуществимости ОСО и ее вида являются локализация новообразования и особенно — направление роста опухоли. Локализация новообразования в верхнем или нижнем сегменте почки, а также по ее латеральному контуру — более благоприятна для резекции почки. Однако наиболее важным критерием служит направление роста опухоли, так как при опухоли даже больших размеров и не слишком удобной локализации, но с экстраренальным ростом выполнение ОСО технически более осуществимо, чем при небольшом интратренальном образовании. Помимо влияния на характер операции (органосохраняющий или органорезецирующий), направление роста опухоли определяет и вид органосохраняющего пособия.

Так, у больного К., 63 лет, по данным УЗИ и МСКТ, выявлена экстраренальная опухоль нижнего сегмента левой почки до 8 см (T3aN0M0) и интратренальная опухоль правой до 3,5 см (T1aN0M0) (рис. 2).

Несмотря на большие размеры и стадию опухоли правой почки, локализация новообразования с противоположной стороны (целиком интратренально) делает выполнение ОСО слева технически более сложным. В связи с этим на I этапе мы выполнили резекцию с правой стороны — более пораженной с точки зрения стадии заболевания, но более благоприятной в отношении локализации и направления роста опухоли (нижний сегмент с преимущественно экстраренальным распространением новообразования), а на II (через 2 мес) — резекцию интратренальной опухоли слева.

Не менее важным параметром является мультифокальность опухолевого роста. Среди 51 больного двусторонним синхронным РП мультифокальность опухолевого роста установлена у 12 (23,5%). Преобладало число больных с сочетанием 1 узла в одной почке и 2 или 3 — в другой (66,7%). При обнаружении мультифокального роста при двустороннем синхронном раке первоначальное пособие целесообразно осуществлять на стороне более удобной для выполнения ОСО, исходя из количества и вышеизложенных характеристик опухолевых узлов (размеры, локализация, направление роста), отдавая предпочтение стороне одиночной опухоли или более резектабельным опухолевым узлам. Проиллюстрируем данное положение.

У больного М., 48 лет, при УЗИ случайно выявлены опухоли почек. При МСКТ: мно-

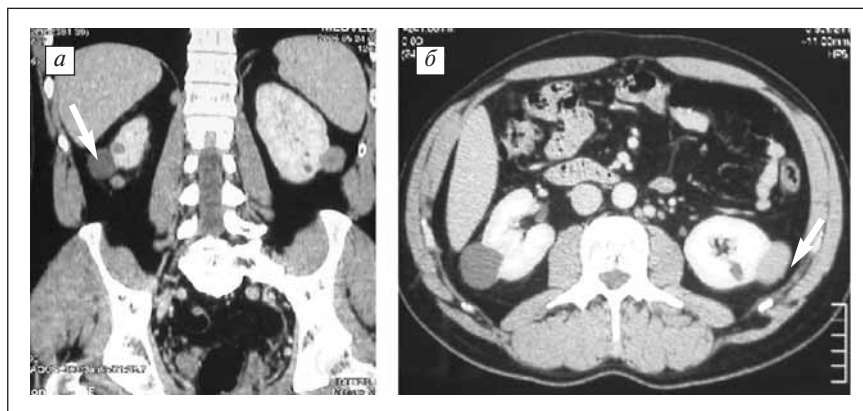


Рис. 3. Больной М. Двусторонняя синхронная опухоль почек, кисты почек. МСКТ: а — МПР, фронтальная проекция; б — аксиальный скан



Рис. 4. То же наблюдение. Этапы резекции левой почки: а — почка с опухолью в ране; б — атипичная резекция левой почки с опухолью; в — удаленная опухоль почки с прилежащей тканью почки

жественные опухоли правой почки, опухоль левой, кисты почек (рис. 3).

Учитывая количество и расположение опухолевых узлов правой почки, выполнение ОСО справа представляется малореальным. В связи с этим на I этапе осуществлена резекция левой почки по поводу одиночной экстраренальной опухоли (рис. 4).

Учитывая, что на I этапе выполнена резекция левой почки с одиночным опухолевым узлом, 2-я операция разрабатывалась на фоне относительного спокойствия в плане развития ОПН при наиболее вероятной нефрэктомии справа. Тем не менее мы понимали, что мультифокальный характер опухолевого процесса резко повышает вероятность возникновения асинхронной опухоли в оставшейся единственной резецированной левой почке в случае правосторонней нефрэктомии. С учетом этого принято решение о тщательной интраоперационной оценке возможности проведения нескольких ОСО на правой почке без ущерба радикальности пособия. При обнажении почки и выведении ее в рану решено выполнить энуклеорезекцию этих образований (рис. 5).

По нашим данным, из 51 больного двусторонним синхронным РП оперированы с обеих сторон 40, с одной стороны — 5, не оперированы 6 больных

(соматические противопоказания — 2, отказались — 2, неоперабельное двустороннее поражение — 1, множественные метастазы — 1). Среди 40 пациентов с двусторонним синхронным РП, оперированных с обеих сторон, у 24 больных в первую очередь хирургическому вмешательству подвергалась более благоприятная сторона, у 16 — менее благоприятная; из 5 больных, оперированных с одной стороны, в 4 случаях первоначально оперирована менее и в 1 — более благоприятная сторона (табл. 2).

Необходимо отметить, что мы анализировали данные больных, оперированных в нашей клинике в течение 33 лет, что, безусловно, накладывает отпечаток на тактику лечения пациентов, подвергавшихся хирургическому вмешательству в разные годы (в ранний период преобладали больные с далеко зашедшей стадией заболевания с выраженными клиническими проявлениями, что заставляло первоначально чаще оперировать более пораженную почку). Выполнение одномоментного пособия на обеих почках, по нашему мнению, крайне травматично и нецелесообразно.

При двустороннем синхронном РП в зависимости от ряда причин могут быть предприняты: двусторонние ОСО *in situ* (резекция почки, энуклеорезекция или энуклеация опухолевого узла); нефрэкто-

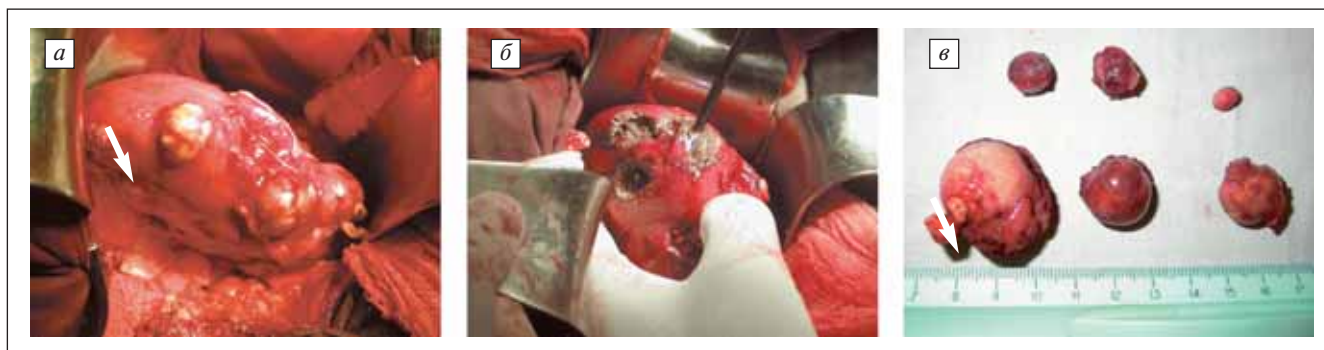


Рис. 5. То же наблюдение. Этапы резекций мультифокальных опухолей правой почки: а — мультифокальные опухоли правой почки. Вид в ране; б — опухолевые узлы правой почки удалены. Обработка ложа опухолей аргонном; в — удаленные опухолевые узлы

Таблица 2. Последовательность оперативного пособия в зависимости от распространенности опухолевого процесса при двустороннем синхронном РП

1-я сторона операции	Число больных	
	абс.	%
Более благоприятная	25	49
Менее благоприятная	20	39,2
—	6	11,8
Всего ...	51	100

мия с одной стороны и ОСО — с другой; экстракорпоральная ОСО с последующей аутотрансплантацией почки; билатеральная нефрэктомия или удаление единственной почки, с последующим пожизненным гемодиализом или проведением последнего как подготовительного этапа к трансплантации почки [2, 6, 7, 11, 16, 17–22].

Наиболее предпочтительны при двустороннем синхронном РП ОСО *in situ* с обеих сторон. При этом в отличие от ОСО, проводимых по избирательным показаниям, при двустороннем РП правомочно также осуществление энуклеорезекции образования с удалением 0,5 см прилежащей ткани почки и энуклеации опухолевого узла. Среди 40 больных, оперированных с обеих сторон, подобная тактика применена у 22. Из них 16 больным выполнена двусторонняя резекция почек, а 6 — резекция одной почки и энуклеорезекция или энуклеация опухолевого узла из другой. Приводим клиническое наблюдение, иллюстрирующее подобную тактику лечения.

У больного Л., 50 лет, при УЗИ и спиральной компьютерной томографии (СКТ) выявлена двусторонняя опухоль почек. Образование правой почки замещает практически весь нижний сегмент, размерами 12 × 13 × 11 см, распространяется на $\frac{3}{4}$ экстра-ренально. В левой почке образование исходит из

верхнего сегмента, располагается на $\frac{2}{3}$ экстра-ренально, размеры его 2,5 × 2,5 см (рис. 6).

Учитывая отсутствие жалоб и хорошее соматическое состояние больного, первоначально выполнена клиновидная резекция левой почки, парааортальная лимфаденэктомия. Через 1 мес, с учетом того, что опухоль правой почки не глубоко проникает в почечную паренхиму, распространяясь преимущественно экстра-ренально, произведены плоскостная резекция нижнего сегмента с опухолью, пара- и аортокавальная лимфаденэктомия.

При невозможности проведения двусторонней ОСО следует во что бы то ни стало осуществить последнюю с одной стороны (желательно первоначальную — в целях профилактики ОПН в ближайшем послеоперационном периоде) и нефрэктомию — с другой. 18 больным произведена нефрэктомия с одной стороны и ОСО — с другой. Приводим наблюдение, иллюстрирующее данное положение.

У больного М., 52 лет, после эпизода тотальной макрогематурии при УЗИ и МСКТ выявлены двусторонние опухоли почек: справа — большая интра-ренальная опухоль до 7,8 см, проникающая в синус почки, и слева — экстра-ренальная опухоль до 3,7 см (рис. 7).

Большие размеры, интра-ренальный характер роста, инвазия в чашечно-лоханочную систему опухоли правой почки не позволяют планировать ОСО справа. Учитывая отсутствие клинических проявлений и удовлетворительное общее состояние больного, на I этапе ему произведены резекция левой почки, парааортальная лимфаденэктомия (рис. 8).

Через 1,5 мес на фоне удовлетворительного функционирования резецированной левой почки выполнены нефрэктомия справа, пара- и аортокавальная лимфаденэктомия.

Среди 81 больного двусторонним РП асинхронный процесс выявлен у 30 (37,04%), из них 21 мужчина и 9 женщин. При анализе клинических проявлений асинхронной опухоли прослеживалась

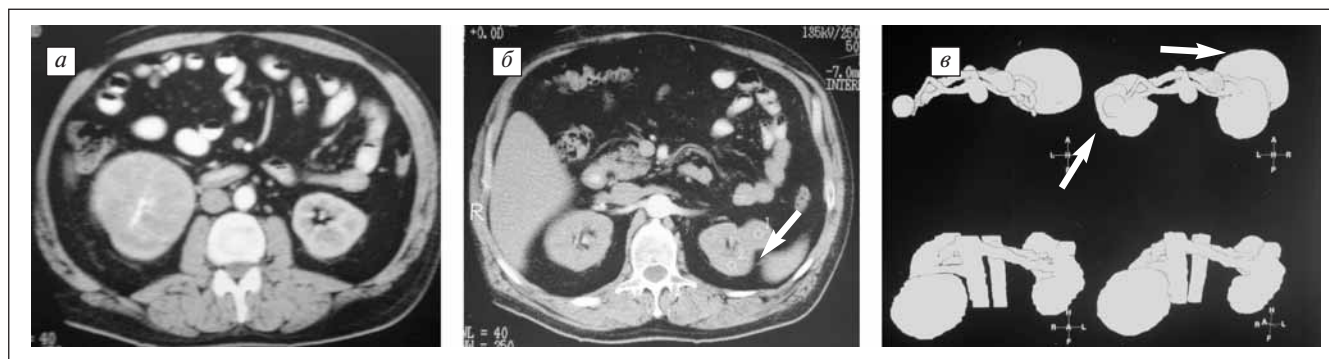


Рис. 6. Больной Л. СКТ. Большая опухоль нижнего сегмента правой почки и маленькое новообразование левой: а, б — аксиальные сканы; в — 3D-реконструкция

тенденция более выраженной манифестации некоторых симптомов заболевания и, соответственно, уменьшения доли больных с бессимптомным течением, что, по-видимому, объясняется возникновением второй опухоли в единственной почке, на которую легла вся нагрузка по поддержанию гомеостаза. Стадии первичной и асинхронной опухолей представлены в табл. 3.

У 19 (63,3%) пациентов асинхронная опухоль выявлена в сроки до 5 лет после удаления первоначального образования. Однако крайне интересным аспектом ПКР является возникновение опухолей спустя и значительно большие промежутки времени. Так, у 8 (26,7%) пациентов асинхронная опухоль выявлена спустя более 10 лет (в том числе у 1 — через 22 года) после удаления первоначальной. В связи с этим у больных, оперированных по поводу одностороннего РП, необходим фактически пожизненный мониторинг как оперированной стороны (при выполнении ОСО на предмет выявления рецидива), так и противоположной (по поводу угрозы возникновения асинхронной опухоли).

Среди больных асинхронным раком ($n=30$) ранее в сроки от 1 до 22 лет 27 произведена нефрэктомия, 3 — резекция почки с опухолью. При выявлении асинхронного РП лечебная тактика заключается в выполнении ОСО. При подготовке к ней мы стараемся получить максимальную информацию о вышеобозначенных параметрах опухоли (размеры, локализация, направление роста), а также о ее взаимодействии с окружающими важными как внутри-, так и внепочечными структурами, что позволяет детально разработать план предстоящей жизненно важной операции.



Рис. 7. Больной М. Двусторонняя опухоль почек. МСКТ: а — аксиальный скан; б — МПР, фронтальная проекция

При возникновении асинхронного новообразования оперированы 27 из 30 пациентов: резекция почки с опухолью выполнена 18 (из них одному — повторная резекция в связи с рецидивом опухоли), энуклеорезекция — 5, энуклеация опухолевого узла — 3, нефрэктомия — 1 больному. В связи с обнаруженными множественными метастазами (1), мультифокальными опухолевыми узлами и отсутствием их роста в динамике (2) 3 больным операции на противоположной почке не проводились. Особенно драматичная ситуация складывается в случае мультифокального асинхронного поражения единственной почки. Среди 30 пациентов мультифокальный рост асинхронной опухоли зафиксирован у 5 (16,7%), причем у 2 из них он имел место также в противоположной удаленной почке. Кроме этих 2 больных, мультифокальный рост первоначальной опухоли наблюдался еще у 2 пациентов, в связи с чем им выполнена нефрэктомия, а при возникновении асинхронного новообразования обнаружен одиночный опухолевый узел. У больных с относительными, а тем более с избирательными показаниями к ОСО, при выявлении мультифокального опухолевого роста следу-

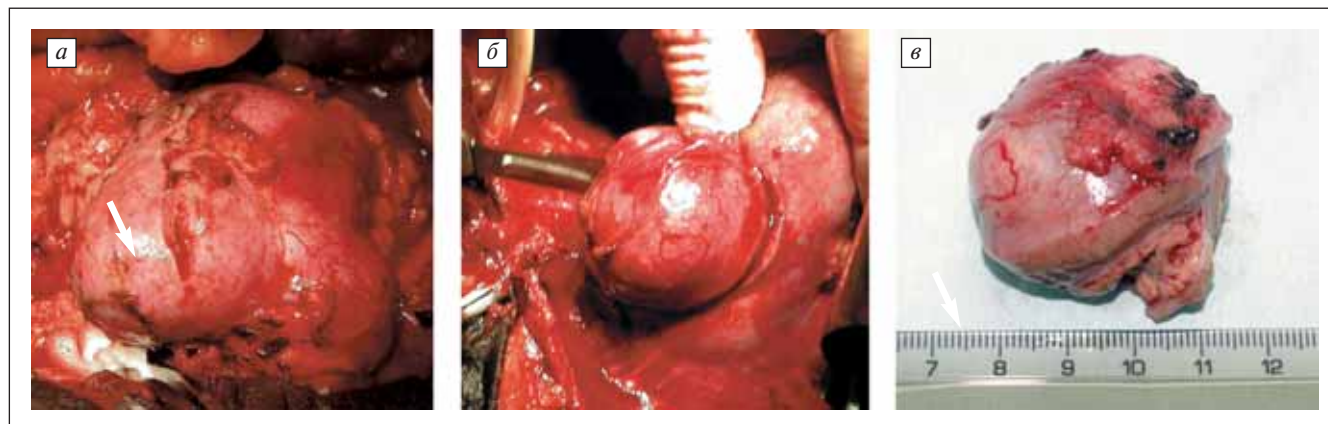


Рис. 8. То же наблюдение. Этапы резекции левой почки с опухолью: а — экстрауренальная опухоль левой почки; б — резекция левой почки с опухолью; в — опухоль почки с прилежащей тканью почки, вид спереди

Таблица 3. Стадии опухоли при двустороннем асинхронном РП

Стадия	Число больных абс.	%
T1aN0M0 с обеих сторон	2	6,7
T1aN0M0 + T3aN0M0	2	6,7
T1bN0M0 + T3aN0M0	2	6,7
T2N0M0 + T1aN0M0	1	3,3
T3aN0M0 + T1aN0M0	7	23,3
T3aN0M0 + T1bN0M0	2	6,7
T3aN0M0 с обеих сторон	11	36,7
T3bN0M0 + T3aN1M1	1	3,3
T3aN0M0 + T3aN1M0	1	3,3
T4N0M0 + T3aN1M0	1	3,3
Всего...	30	100

ет применять нефрэктомия. Однако совсем другая ситуация складывается при наличии абсолютных показаний к ОСО при двустороннем синхронном или асинхронном РП. У этих пациентов правомочно выполнение нескольких ОСО на почке, являющихся единственным шансом на продление жизни больного. Всем 4 больным с множественными новообразованиями первоначально выявленной опухоли, учитывая благополучное на тот момент состояние противоположной почки, выполнена нефрэктомия. Из 5 пациентов с мультифокальным ростом асинхронной опухоли единственной почки оперированы 3: у 2 произведены резекция и энуклеорезекция 2 опухолевых узлов, расположенных в верхнем и нижнем сегментах почки, у 1 — 2 энуклеорезекции и энуклеация опухолевого узла.



Рис. 9. Больной М. СКТ с 3-мерной реконструкцией. Два объемных образования, расположенных на задней поверхности верхнего и нижнего сегментов единственной правой почки

Так, у больного М., 58 лет, через 14 лет после нефрэктомии слева по поводу рака выявлена мультифокальная асинхронная опухоль единственной правой почки (рис. 9).

Произведены энуклеорезекция

опухолевого узла верхнего сегмента с участком почечной паренхимы 0,5 см и клиновидная резекция нижнего сегмента правой почки, при отступлении от края опухоли на 1 см, выполнена пара- и аортокавальная лимфаденэктомия.

В случае невозможности технического осуществления ОСО у больных с опухолью единственной почки, особенно сопровождающейся выраженной клинической симптоматикой (боль, тотальная макрогематурия), показано проведение эмболизации ветвей почечной артерии, питающих опухоль. Подобная тактика применена нами в 2 наблюдениях.

Особое внимание мы уделяли изучению морфологической структуры двустороннего РП, акцентируя внимание на однотипности морфологической структуры опухолей с каждой стороны. При двустороннем синхронном раке в 92,5% случаев наблюдалась однотипная структура опухоли со значительным преобладанием светлоклеточного варианта ПКР. При анализе степени дифференцировки в 72,5% наблюдений отмечена преимущественно одинаковая, а в 27,5% — различная градация злокачественности клеток опухоли. При двустороннем асинхронном раке однотипная морфологическая структура диагностирована в 85,2% случаев (с преобладанием светлоклеточного варианта ПКР), а степень дифференцировки — в 48,1%. При этом заслуживает внимания интересный факт: у 51,9% больных асинхронным раком с различной степенью дифференцировки в 92,9% наблюдений зафиксирована более высокая степень злокачественности клеток асинхронной опухоли.

Нами проведен молекулярно-генетический анализ у 8 пациентов с двусторонней опухолью почек. Синхронный рак имел место у 5, асинхронный — у 2 больных, у 1 пациентки диагностирована доброкачественная опухоль. При этом тип мутации генов VHL и FHIT в 3 случаях был одинаковым в опухолевой ткани, как справа, так и слева. В 2 из них имел место синхронный рак, в 1 — асинхронный. Во всех этих наблюдениях установлена идентичная морфологическая структура; в 2 одинаковая, в 1 — различная степень дифференцировки клеток опухоли. У 4 больных выявлен различный тип мутации исследуемых генов, а также наблюдалась идентичная морфологическая структура. У этих 4 пациентов различная и идентичная степени дифференцировки клеток опухоли отмечены в 2 наблюдениях.

Следует отметить, что до настоящего времени, несмотря на усилия морфологов и клиницистов, остается неразрешенным вопрос о том, что представляют собой двусторонние опухоли почек — новообразования, возникшие самостоятельно вслед-

ствие мультифокальности рака из-за системного повреждения генома или результат метастазирования опухоли одной почки в другую. По нашему мнению, при определении патогенеза двустороннего РП следует ориентироваться на данные молекулярно-генетического и морфологического исследований. Безусловно, небольшое число генетических исследований не позволяет нам сделать заключение обо всем сложнейшем механизме развития билатерального опухолевого процесса, что и не являлось прямым предметом нашего исследования. Тем не менее полученные результаты свидетельствуют о мутациях (хотя и не всегда одинаковых) в строго определенных генах, локализованных в 3-й паре хромосом, различные аномалии которой ответственны за возникновение подавляющего большинства ПКР. При анализе морфологической структуры двустороннего синхронного и асинхронного РП у большинства больных выявлен идентичный гистологический тип опухоли, развивающийся при определенных типах мутаций. В то же время можно отметить, что при двустороннем процессе могут присутствовать клетки различной степени дифференцировки, которая, очевидно, не полностью детерминирована генетическими факторами. С другой стороны, если исходить из обратного и допустить метастатическую природу опухоли в одной из почек, было бы логичным предполагать наличие отдаленных метастазов и другой локализации, которые мы наблюдали у этих больных достаточно редко, в основном при общей генерализации процесса. Таким образом, на основании полученных результатов мы считаем, что двусторонний РП (синхронный и асинхронный) является генетически детерминированным первично билатеральным опухолевым процессом, который может манифестировать либо одновременно (синхронно), либо через определенный (нередко значительный) временной промежуток (асинхронно). По нашему мнению, в подавляющем большинстве наблюдений (за исключением редких случаев общей генерализации процесса) опухоли в обеих почках являются самостоятельными (не метастатическими) образованиями, в отношении которых непременно должно применяться раздельное стадирование опухолевого процесса по классификации TNM. При этом, разумеется, при наличии отдаленных метастазов символ M1 должен фигурировать при стадировании обеих опухолей.

При анализе отдаленных результатов лечения 81 больного двусторонним РП местный рецидив после резекции почки отмечен у 4 (4,9%) пациентов, среди которых у 2 имел место синхронный РП и у 2 — асинхронный. Во всех этих наблюдениях получено морфологическое подтверждение иссече-

ния опухоли в пределах здоровых тканей. В то же время рецидив рака возник вне зоны резекции, что подтверждено данными интраоперационной ревизии почки, в связи с чем его возникновение вероятнее всего связано с активным ростом сателлитных очагов опухоли. Мы проанализировали осложнения, возникшие после оперативных вмешательств у больных двусторонним РП. Кровотечение после резекции почки наблюдалось у 5 (3,5%) больных: у 4 оно развилось в течение первых суток и у 1 — через 12 дней после ОСО. У 6 (4,2%) пациентов с раком единственной почки развилась ОПН, что привело к летальному исходу у 4 из них, несмотря на проводимый гемодиализ. Формирование мочевого свища после резекции почки отмечено у 5 (3,5%) больных. При анализе отдаленных результатов лечения мы регистрировали наблюдаемые (без учета конкретных причин смерти) и скорректированные данные выживаемости и летальности от прогрессирования рака. При контрольных обследованиях отдаленные метастазы выявлены у 28 больных, 24 из них умерли от метастатического поражения различных органов. Преобладало метастатическое поражение легких (57,1%) и печени (17,9%). Из 6 неоперированных больных двусторонним синхронным РП 5 пациентов погибли в сроки до 2 лет после выявления заболевания; 1 жив в течение года наблюдения. При двустороннем синхронном РП показатель общей 5-летней выживаемости составил 62,7%, скорректированной — 68,6%, при двустороннем асинхронном раке — 53,3 и 60,0% соответственно.

Таким образом, как показывает наш опыт, при двустороннем РП только активная хирургическая тактика с широким использованием ОСО позволяет добиться продления жизни, а в ряде наблюдений — и излечения больных. Наши наблюдения свидетельствуют, что двусторонний асинхронный РП агрессивнее синхронного (у большинства пациентов отмечалась умеренная и низкая степень дифференцировки раковых клеток). Клиническое течение асинхронного рака сопровождалось более выраженной интоксикацией, а оперативное лечение было сопряжено со значительными техническими трудностями вследствие выраженных инфильтративных изменений окружающих тканей. Вышеперечисленные неблагоприятные факторы несомненно оказали влияние на результаты оперативного лечения больных двусторонним асинхронным РП. Несмотря на это, выявление рака в единственной оставшейся почке не должно быть причиной отказа от оперативного лечения, так как только активная хирургическая тактика позволяет добиться благоприятных результатов лечения у этой категории больных.

Литература

1. Grimaldi G., Reuter V., Russo P. Bilateral non-familial renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5(6):548—52.
2. Переверзев А.С., Шукин Д.В., Илюхин Ю.А., Мегера В.В. Оперативное лечение двустороннего почечно-клеточного рака. *Урология* 2003;(2):7—12.
3. Kozlowski J.M. Management of distant solitary recurrence in the patient with renal cancer. Contralateral kidney and other sites. *Urol Clin North Am* 1994;21:601—24.
4. Zincke H., Swanson S.K. Bilateral renal cell carcinoma: influence of synchronous and asynchronous occurrence on patient survival. *J Urol* 1982;128(5):913—5.
5. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение местно-распространенного и метастатического рака почки. М., РОНЦ РАМН; 2002.
6. Лопаткин Н.А., Мазо Е.Б., Ярмолинский И.С. Хирургия рака единственной и обеих почек. *Урол нефрол* 1983;(5):7—16.
7. Лопаткин Н.А., Козлов В.П., Гришин М.А. Рак почки: нефрэктомия или резекция? *Урол нефрол* 1992;(4—6):3—5.
8. Степанов В.Н., Колпаков И.С. Консервативная хирургия при опухолях паренхимы почек. *Урол нефрол* 1995;(6):16—8.
9. Шаплыгин Л.В., Фурашов Д.В., Сергеев Н.Ф. Опыт лечения больных синхронным раком почек. Материалы конференции «Перспективные направления диагностики и лечения рака почки» (Москва, 3—4 декабря 2003 г.). М.; 2003. с. 144—5.
10. Klein E.A., Novick A.C. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Baltimore; 1996. p. 207—17.
11. Novick A.C., Strem S., Montie J.E. et al. Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single center experience with 100 patients. *J Urol* 1989;141(4):835—9.
12. Трапезникова М.Ф., Базаев В.В. Оперативное лечение двустороннего рака почек. Материалы конференции «Перспективные направления диагностики и лечения рака почки» (Москва, 3—4 декабря 2003 г.). М.; 2003. с. 129—30.
13. Glikman L., Stein A., Lurie A. Synchronous bilateral renal carcinoma. Function of tumor and simultaneous contralateral nephrectomy. *Urol Int* 1987;42(3):217—9.
14. Picciocchi A., D'ugo D., Bruni V., Lemmo G. Simultaneous bilateral renal cell adenocarcinoma. One-stage surgical treatment. *J Urol (Paris)* 1987;93(9—10):517—21.
15. Voigt H.J. Bilateral renal adenocarcinoma. *Urol Int* 1983;38(6):378—81.
16. Матвеев В.Б. Хирургическое лечение двустороннего рака почек. В кн.: Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.; 2003. с. 158—62.
17. Аляев Ю.Г. Расширенные, комбинированные и органосохраняющие операции при раке почки. Дис. ... докт. мед. наук. М.; 1989. с. 212—408.
18. Аляев Ю.Г. Рак почки. Пленум правления Всероссийского Общества урологов. Кемерово; 1995.
19. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке. М., Медицина; 2001.
20. Аляев Ю.Г., Григорян З.Г., Крапивин А.А. Тактика лечения при двустороннем раке почек. Материалы конференции «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)», Москва, 2—4 декабря 2004 г. Сборник тезисов. М.; 2004. с. 99—100.
21. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Выбор диагностической и лечебной тактики при опухолях почки. М., Тверь, Триада; 2005.
22. Novick A.C. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology* 1995;46(2):149—52.

Билатеральная нефробластома у детей: клиника, диагностика, лечение (собственные наблюдения за период 1964—2007 гг.)

Т.А. Шароев, И.С. Стилиди, А.П. Казанцев, М.В. Швецова

НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

BILATERAL NEPHROBLASTOMA IN CHILDREN: CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS AND TREATMENT

T.A. Sharoyev, I.S. Stilidi, A.P. Kazantsev, M.V. Shvetsova

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin

Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Bilateral nephroblastoma is a rare malignant tumor which is considered to be a hereditary disease. Specific proportion of bilateral nephroblastomas is 5—10% of all renal malignant tumors in children. From 1964 to 2007, 92 children with bilateral nephroblastomas received treatment in the surgical department of thoracoabdominal oncology of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. Diagnosis was confirmed by morphologic study in all patients. Our study enrolled 83 children, because in remaining 9 patients early dissemination of disease was revealed and they died from disease progression without being treated. Depending upon strategy and tactic of the treatment all patients were subdivided into 2 groups of historic control: first group included patients treated from 1964 to 1979, and second group — from 1980 to 2007. Clinical manifestations of disease and diagnostic algorithm are analyzed. The issues of surgical tactics, pre and post operative treatment and radiotherapy are discussed. Overall survival rate of children of 2nd group was 79,2%, which is 3 times higher than outcomes in patients who received treatment from 1964 to 1979. Disease free survival rate in patients with bilateral nephroblastoma of 2nd group was 70,2%.

Нефробластома, или опухоль Вилмса (ОВ), — часто встречающееся злокачественное солидное новообразование, характерное для детского возраста, удельный вес которого составляет 6—7% всех злокачественных опухолей у детей [1]. Среди

злокачественных опухолей почек двустороннее поражение при ОВ регистрируется в 5—10% случаев [2]. Таким образом, билатеральная нефробластома (БН) — редкое заболевание в структуре опухолей у детей.

Нефробластома обычно развивается у детей на фоне общего благополучия (т.е. в принципе «здоровых»), однако в 10% случаев она поражает индивидов с распознанными пороками развития [3, 4].

БН относят к наследственным формам опухолей. Тип наследования — аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью и экспрессивностью. Семейные формы БН встречаются редко. Этиология их генетически гетерогенна, несколько локусов генома человека ассоциируют с канцерогенезом нефробластомы.

С 1980 г. в НИИ детской онкологии и гематологии (ДОГ) проводится медико-генетический анализ детей, больных БН, для выявления частоты и спектра генетических синдромов и врожденных пороков развития у данной категории больных. Используют клинический, генеалогический, синдромологический и цитомолекулярно-генетический методы исследования.

Частота семейных форм среди больных с БН составила 6,9%. Среди 58 наших пациентов, которым был проведен медико-генетический анализ, у 20 (34,5%) выявлены сочетания БН с генетическими синдромами.

В период с 1964 по 2007 г. в хирургическом отделении опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОГ находились на обследовании и лечении 92 ребенка, у которых была диагностирована БН. У всех пациентов диагноз был подтвержден данными морфологического анализа. В настоящем исследовании приняли участие 83 ребенка, поскольку у 9 пациентов уже на этапах обследования выявлена диссеминация процесса, и они погибли от прогрессирования заболевания, не получив специального лечения.

В зависимости от стратегии и тактики терапии все больные были разделены на 2 группы исторического контроля: 1-я группа включала период 1964—1979 гг., 2-я — 1980—2007 гг.

При анализе детей, вошедших в исследование, отмечено незначительное преобладание девочек (54,2%).

При распределении больных по возрасту обнаружено, что основной пик заболеваемости БН приходится на возрастной период от 3 до 5 лет — 40 (48%) детей. Одинаковое число пациентов с БН наблюдалось в возрастных группах до 1 года и от 1 года до 2 лет — по 18 (21,8%) человек. Причем установлено, что в возрасте до 1 года чаще болеют мальчики, чем девочки (3:1). Редко заболевание диагностируется в возрасте от 6 до 10 лет — 6 (7,2%) больных. В возрастной группе 11—15 лет БН встретились лишь у 1 (1,2%) больного.

Заболеваемость детей, больных БН, среди городского населения гораздо выше, чем среди сельского (83,2% против 16,8%).

Сроки от появления первых клинических признаков заболевания до обращения к врачу достаточ-

но короткие и составили в среднем 4 нед. Вместе с тем сроки от начала заболевания, т.е. появления первых клинических симптомов, до уточнения диагноза колебались от 7 дней до 12 мес, в среднем — 11 нед. У 7 (9%) детей диагноз был поставлен через 1 год от начала заболевания, что обусловлено серьезными диагностическими ошибками; 6 (85,7%) из 7 этих детей — жители сельской местности.

Клинические признаки БН во многом напоминают проявления митральной недостаточности. Их можно подразделить на общие и местные. Между тем клиническая картина БН имеет некоторые особенности, на которые следует обратить внимание.

Общий опухолевый симптомокомплекс

Помимо местной симптоматики, у подавляющего числа детей имеет место общая симптоматика — общий опухолевый симптомокомплекс, развивающийся независимо от локализации новообразования. Практическое значение постоянного изучения общего опухолевого симптомокомплекса и его разнообразных проявлений заключается прежде всего в том, чтобы улучшить результаты ранней диагностики в тех случаях, когда при первичном осмотре больного ребенка врачу не удается распознать новообразование с помощью обычных клинических методов исследования.

Признаки общего опухолевого симптомокомплекса весьма разнообразны, но практически у всех больных детского возраста, даже на ранних стадиях опухолевого процесса, наблюдаются **вялость, снижение аппетита и похудание**.

Вялость (гиподинамия), при далеко зашедшем процессе переходящая в адинамию, развивается уже на ранних стадиях злокачественной опухоли. Синдром гиподинамии охватывает не только эмоциональную сферу, но и мышечную систему, которая утрачивает силу и двигательную активность как за счет снижения мышечной массы, так и за счет потери калия. В наших наблюдениях гиподинамия была зарегистрирована у 46,5% пациентов.

Снижение аппетита, в той или иной степени выраженное у всех детей, больных злокачественными новообразованиями, входит в противоречие с повышенными запросами детского организма в энергетическом обеспечении. Выраженная анорексия при II—III стадиях процесса может наблюдаться у 8—10% больных. Мы наблюдали снижение аппетита у 34,5% детей.

Похудание является закономерным следствием метаболических сдвигов, происходящих в организме ребенка под влиянием системного воздействия злокачественной опухоли. Взвешивание детей не всегда отражает действительную динамику изменения массы тела, так как результат взвешивания почти всегда искажается массой самого новообразования. В большей степени объективными критериями снижения

трофики считаются постепенная атрофия мышечной системы, истончение кожи и подкожно-жировой клетчатки и потеря тургора. Объективное снижение массы тела было отмечено у 22,4% пациентов.

Местные проявления БН

Местные проявления БН связаны в первую очередь с увеличением размеров почек, пораженных опухолевым процессом. Уже при наружном осмотре ребенка можно увидеть увеличение живота, асимметрию и выбухание одной или двух половин живота вперед и латерально (рис. 1). При сдавлении опухолью окружающих тканей, в том числе магистральных сосудов (аорта, нижняя полая вена, подвздошные сосуды), могут появиться расширенная венозная сеть на передней брюшной стенке (*caput medusae*), варикоцеле, асцит. Значимым местным симптомом заболевания является наличие пальпируемой в животе ребенка опухоли. Нефробластома пальпаторно определяется чаще в виде округлого, плотноэластической консистенции новообразования, имеющего обычно гладкую поверхность и четкие контуры. Иногда опухоль принимается за селезенку или увеличенную печень. При росте опухоли поверхность ее может изменяться, становиться крупнобугристой, дольчатой, иметь неправильные очертания. Подвижность новообразования зависит от степени распространенности патологического процесса.

Как правило, опухоль в животе впервые обнаруживается родителями во время купания, поглаживании живота при беспокойстве ребенка. Среди жалоб, предъявляемых родителями, особого внимания заслуживают боли в животе разной степени интенсивности. На фоне общего относительно удовлетворительного состояния ребенка появляются и начинают нарастать боли в животе. В перерыве между болями, которые обычно проходят самостоятельно, самочувствие ребенка остается вполне удовлетвори-



Рис. 1. Внешний вид больной БН. Увеличение и деформация живота, выраженное выбухание левой половины за счет больших размеров опухоли левой почки

тельным. Боли в животе послужили причиной первого обращения к врачу 56,7% детей, больных БН.

В табл. 1 показана частота общих и местных клинических проявлений БН у детей, включенных в исследование.

Проведенный клинический анализ выявил, что у больных БН отсутствовали симптомы, патогномичные для данного заболевания. Между тем при двустороннем поражении почек были зарегистрированы симптомы БН, встречающиеся чаще и более выраженные, чем при монологической ОБ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Для стадирования нефробластомы используется классификация по системе TNM/pTNM (1987 г., 4-е издание, пересмотр 1992 г., с TNM-добавлениями 1993 г.) с рекомендациями Международного союза онкопедиатров (SIOP), одобренная Международным противораковым союзом и Национальным комитетом TNM, включая Американский противораковый союз (AJCC).

В классификации Национального комитета по изучению нефробластомы (NWTs) США билатеральные ОБ отнесены к V стадии заболевания, а в классификации SIOP — к IVb стадии.

В обеих клинических классификациях не уточняются объемы поражения почек при БН. Для клиницистов, занимающихся проблемой лечения БН, важно знать распространенность опухолевого процесса в каждой из двух почек, так как это имеет первостепенное значение при планировании хирургического этапа лечения.

В отделении детской онкологии НИИ ДОГ в 1979 г. была предложена рабочая классификация БН у детей. Согласно этой классификации, больным БН присвоена V стадия заболевания, независимо от наличия метастазов. Детализация V стадии принципиально важна при разработке стратегии и тактики лечения двустороннего поражения почек и оценке его результатов.

Варианты V стадии учитывают различную степень поражения каждой почки: **Va** — поражение одного из полюсов обеих почек; **Vб** — поражение одной почки с вовлечением ворот в опухолевый процесс (тотальное или субтотальное) и одного из полюсов второй почки; **Vв** — поражение обеих почек с вовлечением в процесс ворот (тотальное или субтотальное) [1]. Мы считаем, что данная клиническая классификация в наибольшей степени удовлетворяет запросы клиницистов, занимающихся лечением больных БН.

Согласно данной классификации, у большинства наших пациентов — 49 (59,1%) — выявлена Vб стадия заболевания. У 25 (30%) детей диагностирована Vв стадия заболевания. Стадия Va БН установлена у 9 (10,9%) больных.

Необходимо отметить, что в 1-й группе паци-

Таблица 1. Распределение больных БН в зависимости от клинических проявлений заболевания

Симптом	1-я группа		2-я группа		Общее число больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Боли в животе	11	13,3	36	43,4	47	56,7
Лихорадка	18	21,7	34	40,9	52	62,6
Увеличение размеров живота	20	24,1	45	54,2	65	78,3
Асимметрия живота	13	15,7	24	28,1	37	44,8
Макрогематурия*	—	—	8	9,6	8	9,6
Дизурия	—	—	10	12,0	10	12,0
Тошнота, рвота	10	12,0	30	36,1	40	48,1
Гипотрофия	7	8,5	4	4,8	11	13,3
Артериальная гипертензия	18	21,7	28	33,7	46	55,4
Асцит	3	3,6	1	1,2	4	4,8
Пальпируемая в животе опухоль	10	12,0	30	36,1	40	48,1
Гиподинамия*	—	—	27	46,5	27	46,5
Снижение аппетита*	—	—	20	34,5	20	34,5
Похудание*	—	—	13	22,4	13	22,4

* Нет данных, указывающих на число и процент больных с обозначенными симптомами в 1-й группе.

ентов (1964—1979 гг.) отмечено преобладание детей с Vb стадией — 15 (18,0%) человек, тогда как во 2-й группе их зарегистрировано 10 (12%). После 1979 г. увеличилось число детей с Vb стадией заболевания — 39 (47,1%) пациентов против 10 (12%). В данной группе больных с Va стадией не было. Появление детей с Va стадией заболевания после 1979 г. заставляет задуматься об улучшении методов диагностики и повышении онкологической настороженности среди врачей неонкологических специальностей.

ДИАГНОСТИКА

Современное клиническое исследование при БН — процесс, начинающийся с расспроса родителей и ребенка (если это возможно), осмотра последнего и включающий в себя применение целого ряда специальных методик.

При диагностике БН у детей перед клиницистом стоит задача выбора оптимального набора диагностических методик. На I этапе обследования для планирования лечебных мероприятий необходимо уточнение исходной локализации опухоли и ее стадии.

В процессе динамического наблюдения большое значение имеют оценка проведенной химиотерапии (ХТ), своевременное выявление метастазов и рецидива заболевания, обнаружение ранних и поздних осложнений, связанных с лечением.

Опыт изучения больных нефробластомой позволяет предложить следующий объем обследования де-

тей с подозрением на БН: сбор анамнеза и осмотр; лабораторная диагностика; ультразвуковая томография (УЗВТ) органов живота; рентгеновская компьютерная томография (РКТ) почек (рис. 2), органов и тканей забрюшинной, брюшной и грудной областей; радионуклидное исследование почек (динамическая реносцинтиграфия); пальпация органов живота под наркозом, при необходимости с применением мышечных релаксантов; ангиография — АГ (общая абдоминальная аортография + селективная АГ пораженной почки, по показаниям выполняется венография)*; цитологическое исследование материала из опухоли, полученного методом аспирационной пункции тонкой иглой.

Комплексный подход к диагностике пациентов с БН позволяет определить распространенность опухолевого процесса, установить стадию заболевания и, следовательно, перейти к выбору адекватных методов лечения ребенка.

Больные БН представляют собой сложный контингент пациентов, лечение которых имеет свои особенности (применяют комбинированный и комплексные методы).

*АГ-обследование выполняется строго по показаниям: а) у больных перед операцией, если имеется связь опухоли и магистральных сосудов; б) детям, которым планируется проведение органосохраняющей операции; г) в случаях уточнения топологии патологического процесса при неинформативности ранее проведенных методов радиологического обследования.

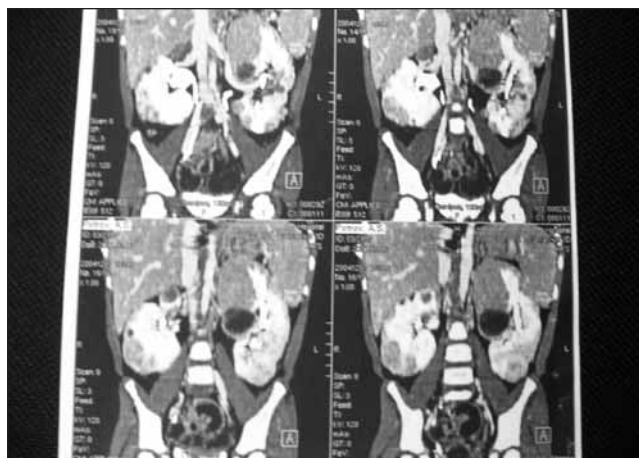


Рис. 2. РКТ. Множественное поражение обеих почек у больного БН

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургия

При проведении органосохраняющей операции следует выбрать наиболее приемлемый доступ к органу, в целях создания оптимальных условий для осуществления адекватного хирургического вмешательства.

Мы считаем, что при выполнении органосохраняющего хирургического лечения следует пользоваться только трансперитонеальным доступом. Во многих зарубежных клиниках преимущество отдается поперечной лапаротомии. Располагая собственным опытом проведения операций обоими способами, мы рекомендуем оперировать больных БН срединным продольным лапаротомным доступом, который позволяет провести адекватную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

После выделения почки с опухолью из окружающих тканей (рис. 3) производится пальцевое пережатие сосудистой ножки почки. Регистрируется вре-



Рис. 3. Выделение почки с опухолью из окружающих тканей. Пунктиром обозначена зона предполагаемой резекции среднего отдела почки

мя пережатия ножки почки, после чего выполняется резекция (рис. 4), а при невозможности — энуклеорезекция опухоли в пределах видимых здоровых тканей. Если после удаления узла опухоли в оставшейся части органа обнаруживаются тканевые участки, подозрительные в отношении опухоли, необходимо их удалить. Весь полученный во время операции материал, включая околопочечную клетчатку, отправляется на гистологическое исследование.

Время пережатия *a. и v. renalis* не должно быть слишком длительным, чтобы не вызвать необратимых повреждений вследствие ишемии органа. Максимальное время пережатия сосудистой ножки почки в наших исследованиях составило 9 мин.

После ушивания дефекта паренхимы почки зона области швов накрывается пластиной тахокомба для достижения гемостаза и профилактики мочевых свищей.

Хирургические разрезы рекомендуется выполнять электроиглой или использовать для этого ультразвуковой скальпель, что менее травматично для органов и тканей больного и значительно уменьшает кровопотерю во время операции. В целях обеспечения гемостаза при резекции почки, когда в процесс не вовлечена лоханка, может быть использован аргонный коагулятор.

В нашем исследовании оперативные вмешательства были выполнены 94,6% детей, больным БН. В большинстве случаев пациентам производились операции на почках в 2 этапа: сначала на менее, а затем на более пораженной почке. Практически всегда на I этапе нам удавалось выполнить операцию в объеме резекции почки с опухолью (табл. 2).

После окончания послеоперационного периода (в среднем — через 14 дней), оценки функции оперированной почки по данным динамической реносцинтиграфии и клиренса мочи по эндогенному

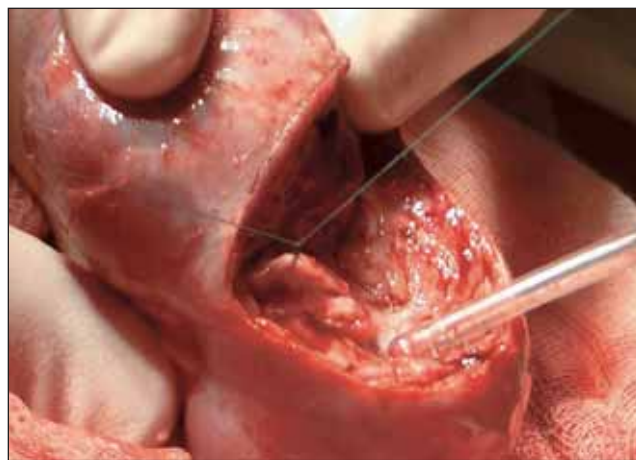


Рис. 4. Внешний вид почки после резекции среднего отдела. Опухоль удалена макроскопически радикально. Пальцевое пережатие сосудистой ножки почки во время резекции

креатинину следовал II хирургический этап. В табл. 2 представлено распределение больных БН в зависимости от видов выполненных операций.

Принципиальная тактика хирургического лечения при БН

При удалении опухолевых узлов у больных БН следует исходить из следующих положений: на I этапе выполняется хирургическое вмешательство на менее пораженной опухолью почке; после восстановления функции оперированной (менее пораженной) почки на II хирургическом этапе производится резекция более пораженной контралатеральной почки или (при невозможности выполнения органосохраняющей операции) нефрэктомия; при проведении органосохраняющего хирургического лечения нужно стремиться к удалению всех опухолевых очагов; интервал между двумя органосохраняющими операциями должен быть по возможности минимальным и определяться восстановлением функции оперированной почки; в случаях удовлетворительного функционирования обеих почек, при наличии опухолевых узлов небольших размеров (не более 2–3 см), не связанных с лоханкой, или при нефункционировании одной из почек, подтвержденном данными радионуклидного обследования, возможно выполнение одномоментных хирургических вмешательств на обоих органах; при осуществлении органосохраняющих операций может возникнуть необходимость в проведении гемодиализа в послеоперационном периоде.

При возникновении послеоперационных осложнений, увеличивающих интервал между операциями более 2 нед, рекомендуется назначение ХТ в период между операциями.

Применение ХТ

Предоперационная полихимиотерапия

Принципиальная позиция при выборе предоперационных режимов полихимиотерапии (ПХТ) определяется объемом поражения почек. Для этого мы используем рабочую классификацию БН, представленную выше. Тактика предоперационной ПХТ у больных с Va стадией аналогична таковой у пациентов с локализованной формой монолатеральной нефробластомы — клиническими стадиями I и II (T1–2N0M0) по классификации SIOP: винкристин в дозе 1,5 мг/м², внутривенно (в/в) струйно, в 1-й и 8-й дни; дактиномицин — 1 мг/м², в/в капельно, в 1-й день.

Оценка эффекта от ХТ происходит на 12–13-й дни лечения. При отсутствии сокращения размеров опухолей больному назна-

чается препарат адриамицин из расчета 40 мг/м², в/в капельно, на 15-й день.

По завершении курса ХТ производится оценка ее эффективности (УЗВТ + РКТ + АГ по показаниям).

При Vb и Vc клинических стадиях ХТ проводится так же, как при III–IV стадиях монолатеральной нефробластомы: винкристин в дозе 1,5 мг/м², в/в струйно, в 1, 8, 15, 22, 29, 36-й дни; дактиномицин — 1,5 мг/м², в/в капельно, в 1-й и 22-й дни; адриамицин в дозе 40 мг/м², в/в капельно, в 1-й и 22-й дни. После завершения курса ХТ также оценивается ее эффективность.

При отсутствии эффекта от ПХТ целесообразен переход на другую ее схему (режим B): вепезид — 100 мг/м², в/в капельно, с 1-го по 5-й дни; голоксан — 1,8 мг/м², в/в капельно, с 1-го по 5-й дни. Рекомендуется проведение 2 курсов ПХТ по предложенной схеме с интервалом 3 нед.

Получили предоперационную ПХТ 53 (91,3%) пациента. Остальным 5 (8,6%) детям на I этапе было выполнено оперативное лечение по месту жительства.

До операции больным проводилось от 1 до 9 курсов ПХТ. Подавляющее большинство детей — 43 (91,1%) — получили от 1 (62,4%) до 2 (18,9%) курсов ПХТ.

На фоне проводимой ПХТ зафиксировано сокращение размеров опухолей почек, выраженное в разной степени. Необходимо отметить, что эффективность ПХТ может варьировать в связи с различной морфологической структурой опухолей при БН в разных почках. Отсутствие эффекта при выполнении ПХТ до операции отмечено в 24,6% случаев в левой и в 18,9% — в правой почках. В остальных наблюдениях регистрировался эффект, выраженный в разной степени.

В процессе проведения предоперационной ПХТ у 19 детей были изменены режимы и число курсов ПХТ. Анализ причин смены и увеличение их числа показал,

Таблица 2. Распределение больных БН в зависимости от вида операции

Вид операции	1-я группа	2-я группа	Общее число больных
Односторонняя нефрэктомия + ОСО на контралатеральной почке	4 (4,6)	29 (34,9)	33 (39,5)
Односторонняя нефрэктомия или ОСО на одной почке	13 (15,7)	12 (11,6)	17 (27,3)
Оперативное вмешательство не проводилось	8 (9,7)	3 (3,8)	11 (13,5)
ОСО на обеих почках	0	11 (13,5)	11 (13,5)
Одномоментно: ОСО на обеих почках	0	2 (2,4)	2 (2,4)
Одномоментно: ОСО с одной стороны + нефрэктомия	0	3 (3,8)	3 (3,8)
Итого ...	25 (30,0)	58 (70)	83 (100)

Примечание. В таблице представлено число больных (в скобках — процент). ОСО — органосохраняющая операция.

что у 8 (42,1%) больных не было эффекта от ПХТ, у 3 (15,8%) — имело место прогрессирование болезни на фоне лечения, в 2 (10,5%) случаях наблюдались аллергические реакции от введения химиопрепаратов.

Послеоперационная ХТ

Больным БН Va стадии ХТ проводится так же, как и у пациентов с моностеральной нефробластомой I—II клинических стадий, по схеме: винкристин в дозе 1,5 мг/м², в/в струйно, в 1-й и 8-й дни; дактиномицин — 1 мг/м², в/в капельно, в 1-й день. Общее число курсов ХТ — 6 с интервалом 3 нед.

Пациентам с Vb и Vv стадиями заболевания назначают схему ХТ, аналогичную таковой у больных моностеральной нефробластомой III—IV клинических стадий: винкристин в дозе 1,5 мг/м², в/в струйно, в 1-й день; дактиномицин — 1 мг/м², в/в капельно, в 1-й день; циклофосфан — 600 мг/м², в/в капельно, в 1-й и 2-й дни. Общее число послеоперационных курсов ХТ — 6, интервал между ними — 3 нед. В процессе лечения пациент проходит обследование для контроля за его эффективностью и профилактики реакций и осложнений.

Послеоперационную ПХТ получил 51 ребенок. ПХТ 7 больным не проводилась по следующим причинам: прогрессирование заболевания — у 3 пациентов (эти дети были признаны инкурабельными); субкомпенсированная почечная недостаточность — у 2; нефротический синдром — у 1; большое число (9) проведенных до операции курсов ПХТ по месту жительства — 1 больной.

Чаще всего детям назначалось от 4 до 6 курсов ПХТ. Больные, которым в предоперационном периоде была проведена смена ХТ с переходом на режим В, получали 4 курса ПХТ — 16 (31,4%) пациентов. При отсутствии смены режимов ПХТ до операции по ее завершении детям проводилось 6 курсов ПХТ — 29 (56,9%) человек.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия (ЛТ) показана в послеоперационном периоде после выполнения нефрэктомии (ТЗ) и/или органосохраняющего хирургического вмешательства в случае интраоперационных разрывов или при доказанном наличии клеток опухоли по краю резекции при морфологическом исследовании удаленных новообразований.

Облучение назначают не ранее 10 и не позднее 30 дней после выполнения нефрэктомии или при проведении органосохраняющих операций после хирургического вмешательства на второй почке.

Лучевое лечение осуществляется разовыми очаговыми дозами 1,8 Гр, ежедневно, 5 раз в неделю, по 6 фракций, до суммарной дозы 10,8 Гр (в стандартных случаях) и 21,6 Гр — при наличии данных об остаточной опухоли.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

При анализе результатов лечения сравнивались 2 группы больных периодов 1964—1979 и 1980—2007 гг.

Из 25 больных БН, получавших специальное лечение в период с 1964 по 1979 г., живы 7 (28%) пациентов.

Из 58 детей, лечившихся в период с 1980 по 2007 г., жив к настоящему времени 41 (70,9%) ребенок без признаков рецидива опухоли и метастазов: более 5 лет — 16 детей; более 2 лет — 16; более 1 года — 4; менее 1 года — 5.

У 5 человек отмечен рецидив заболевания: у 4 — местный; у 1 — метастазы в легких.

По поводу рецидива заболевания все 5 пациентов получили специальное лечение и живы к моменту написания работы.

Исходя из вышеизложенного, общая выживаемость детей, больных БН, составила 79,2%.

Умерли 12 больных: 9 — от прогрессирования или рецидива заболевания; 3 — от осложнений, связанных с лечением.

Выводы:

— лечение БН у детей предполагает комплексный подход, включающий хирургические этапы, пред- и послеоперационную ХТ и ЛТ;

— оперативное лечение у больных БН чаще проводят в 2 этапа: сначала на менее пораженной опухоли почке в объеме резекции органа, затем — на более пораженной (резекция или нефрэктомия). В ряде случаев при наличии соответствующих показаний пациентам может быть выполнена одномоментная операция;

— количество курсов и комбинация химиопрепаратов предоперационной и послеоперационной ПХТ назначается больным БН в зависимости от объема поражения почек;

— показанием к ЛТ на область брюшной полости служат стадия БН и операционные находки, подтвержденные данными морфологического анализа;

— общая выживаемость детей, больных БН, в нашем исследовании (2-я группа) составила 79,2%, что в 3 раза выше результатов лечения данной категории больных в период 1964—1979 гг. Показатель безрецидивной выживаемости пациентов с БН во 2-й группе был равен 70,2%.

Литература

1. Шанидзе Г.С. Двусторонние нефробластомы у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1979.
2. Шароев Т.А., Дурнов Л.А. Нефробла-

- стома. В кн.: Руководство по детской онкологии. Под ред. Л.А. Дурнова. М., Миклош; 2003. с. 338—60.
3. Clericusio C.L. Clinical phenotypes and

- Wilms Tumor. Med Ped Oncol 1993;21:182.
4. Clericusio C.L., Johnson C. Screening for Wilms tumor in high-risk individuals. Hematol Oncol Clin North Am 1995;9:1253.

Таргетная терапия распространенного рака почки Сутентом®: побочные эффекты и их коррекция

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский

МНИОИ им. П.А. Герцена

В последние годы глубокое изучение и понимание молекулярно-биологических механизмов опухолевого роста и прогрессии у больных раком почки (РП) послужило импульсом для развития нового лечебного направления в онкоурологии — таргетной терапии. Опыт применения таргетных препаратов продемонстрировал уникальные результаты: увеличение безрецидивной и общей выживаемости больных метастатическим РП при умеренно выраженной токсичности, что позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме.

Сутент® (сунитиниб) — мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ (ИТК), показавший высокую эффективность у больных метастатическим почечно-клеточным раком и зарегистрированный в Российской Федерации для лечения больных РП в 2007 г. Основными мишенями Сутента® являются рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) 1-го и 2-го типов, KIT, α - и β -рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). В исследованиях II фазы отмечена высокая эффективность сунитиниба при использовании его в качестве терапии как 1-й, так и 2-й линии (при рефрактерности к цитокиновым препаратам) у больных метастатическим РП [1]. В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы продемонстрировано выраженное преимущество Сутента® по сравнению с интерфероном- α в отношении частоты развития объективного ответа на терапию (31% против 6% соответственно) и медиане времени до прогрессирования процесса (11 мес против 5 мес) [2].

Однако высокой эффективности таргетных препаратов сопутствует проявление умеренной токсичности с относительно невысокой частотой развития побочных реакций и осложнений III и IV степени тяжести. В отличие от рутинной химиотерапии цитостатическими препаратами, которая проводится в определенные отрезки времени, лечение Сутентом® и другими ИТК — непрерывное и длительное, в некоторых случаях продолжающееся несколько лет. Длительный перерыв в лечении или его отмена в связи с развитием токсических проявлений терапии Сутентом® может привести к бурному прогрессированию заболевания. Следовательно, своевременная и эффективная терапия токсических проявлений, а также их профилактика (так называемое управление токсичностью) являются важным звеном в достижении максимального эффекта терапии. Оптимальное управление побочными эффектами помогает избегать не-

нужных сокращений доз препарата, прерывания или даже раннего завершения лечения, а также уменьшает дискомфорт, связанный с лечением. Знание побочных эффектов наряду с правильной их оценкой и последующим лечением, позволяет извлечь максимальную пользу от применения препарата.

Общие рекомендации по проведению терапии Сутентом®. Характеристика побочных эффектов

Пациенты, получающие терапию Сутентом®, должны находиться под контролем квалифицированного врача-онколога, имеющего опыт использования противоопухолевых препаратов. Больные, начинающие лечение Сутентом®, должны быть информированы о возможности возникновения побочных эффектов и осведомлены о том, как их идентифицировать. Необходимо ориентировать пациентов на постоянный контроль за состоянием здоровья и обращение внимания на возможные проявления токсических симптомов терапии. При возникновении любых побочных эффектов больной должен безотлагательно сообщить об их проявлении своему лечащему врачу.

Гематологические и негематологические побочные эффекты Сутента® и их распространенность, выявленные в клинических исследованиях II и III фазы у больных метастатическим РП, представлены в табл. 1 и 2. Следует отметить, что общая частота зарегистрированных побочных эффектов III и IV степени тяжести относительно низкая и составляет не более 10%.

Модификации дозы Сутента®

Большинство побочных эффектов являются обратимыми и регрессируют после прекращения приема Сутента®. При необходимости нежелательные явления могут быть купированы посредством подбора дозы или временной отмены препарата. Сутент® обладает важным преимуществом по сравнению с другими ИТК: препарат выпускается в 3 различных дозировках (50, 25, 12,5 мг), что предоставляет врачу возможность регулировать дозу в зависимости от выраженности токсических проявлений.

Согласно инструкции по применению препарата рекомендуется стандартное снижение его дозы с шагом в 12,5 мг на основании индивидуальной переносимости.

- Режим 1: 50 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед.
- Режим 2: 37,5 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед.
- Режим 3: 25,0 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед.

Таблица 1. Неблагоприятные негематологические и нелабораторные побочные эффекты, наблюдавшиеся у больных, получавших терапию Сутентом® [1–3]

Побочные эффекты	Число больных, %			
	2-я линия терапии все степени	III или IV степень	1-я линия терапии все степени	III или IV степень
Желудочно-кишечные				
Запор	20,1	0	—	—
Диарея	49,1	3	53	5
Расстройство желудка	40,8	0,6	—	—
Тошнота	49,7	1,2	44	3
Стоматит	41,4	3,6	25	1
Рвота	30,8	1,2	24	4
Общие симптомы				
Утомляемость	60,4	10,7	51	7
Воспаление слизистой оболочки	17,8	0,6	20	2
Инфекции	12,4	2,4	—	—
Сердечные				
Уменьшение фракции выброса	14,2	2,4	10	2
Обмен				
Анорексия	27,8	0,6	—	—
Скелетно-мышечные				
Боли в конечностях	12,4	0,6	11	1
Неврологические				
Извращение вкуса	42	0	—	— ^a
Головная боль	14,8	0,6	11	1
Кожные				
Сухость кожи	13	0	15	1
Эритема	11,8	0	—	—
Изменение цвета волос	14,2	0	14	0
Ладонно-подошвенный синдром	12,4	3,6	20	5
Сыпь	26	0,6	19	2
Депигментация кожи	32	0	16	0
Сосудистые				
Гипертония	16,6	4,1	24	8

По показаниям возможно использование и других режимов приема Сутента®, однако следует подчеркнуть, что эти схемы не являются стандартными, не были проверены в больших клинических исследованиях и основываются исключительно на клиническом опыте авторов [4].

- **Режим 1:** 50 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед. Если нежелательные явления не выражены и приемлемы, возможно сокращение периода отдыха до 1 нед.
- **Режим 2:** 50 мг в течение 2 нед, перерыв 1 нед.
- **Режим 3:** 37,5 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед. Если нежелательные явления не выражены и приемлемы, возможно сокращение периода отдыха до 1 нед или даже непрерывный прием препарата.
- **Режим 4:** 25 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед. Если нежелательные явления не выражены и приемлемы, возможно сокращение периода отдыха до 1 нед или даже непрерывный прием препарата.

При необходимости сокращения дозы больше чем в 2 раза (более чем на 25 мг) предпочтительно приостановить прием Сутента® или провести пробный прием препарата после купирования побочных эффектов. Восстановление приемлемого для продолжения лечения уровня токсичности должно произойти в пределах 4 нед до того, как будет продолжена терапия Сутентом®. Начало следующего цикла приема препарата может быть отсрочено до 2 нед, в случае если требуется дополнительное время для купирования токсических проявлений, связанных с лечением. Возвращение к предыдущей дозе препарата допустимо при отсутствии гематологической токсичности III или более степени или в отсутствие негематологической токсичности II или более степени, связанной с лечением в предыдущем цикле.

Рекомендации по лечению побочных эффектов Сутента®. Желудочно-кишечные побочные эффекты Анорексия

Анорексия наблюдается приблизительно у 10–20% пациентов, принимающих Сутент®, и редко

Таблица 2. Неблагоприятные гематологические побочные эффекты и отклонения лабораторных показателей, наблюдавшиеся у больных, получавших терапию Сутентом® [1—3]

Побочные эффекты и лабораторные показатели	Число больных, %			
	2-я линия терапии все степени	III или IV степень	1-я линия терапии все степени	III или IV степень
Гематологическая токсичность				
Анемия	74	7,1	71	4
Нейтропения	68,6	13	72	12
Лимфопения	58,6	19,5	60	12
Тромбоцитопения	58,6	3	65	8
Желудочно-кишечные				
Альбумин (гипоальбуминемия)	27,8	0	—	—
Щелочная фосфатаза	55	1,8	42	2
Амилаза	27,8	4,7	32	5
АСТ/АЛТ	57,4	3,6	52	2
Липаза	49,7	16,6	52	13
Общий билирубин	11,8	0,5	19	1
Почечные/метаболические				
Кальций				
гиперкальциемия	11,2	0,6	—	—
гипокальциемия	42,6	0,6	—	—
Креатининкиназа	38,5	1,2	66	1
Глюкоза				
гипергликемия	17,8	3,6	—	—
гипогликемия	20,1	0	—	—
Фосфаты (гипофосфатемия)	21,9	8,9	36	5
Калий (гиперкалиемия)	13,6	4,1	—	—
Натрий				
гипернатриемия	13	0,6	—	—
гипонатриемия	10,1	3,6	—	—
Мочевая кислота	49,1	14,8	41	12

превышает II степень токсичности. Анорексия практически не требует модификаций дозы, при ее развитии следует исключить наличие других желудочно-кишечных токсических реакций (например, изменение вкуса, диарею, стоматит или тошноту). При выраженной анорексии рекомендуется консультация гастроэнтеролога.

Диарея

Диарея развивается приблизительно у 53% больных, получающих Сутент®, но токсичность III или IV степени наблюдается редко (не более чем в 3—5% случаев). В отличие от непрерывной диареи, вызванной химиотерапией, при приеме Сутента® диарея, как правило, нерегулярна. Необходимость сокращения дозы возникает редко, в основном при диарее II степени. Купируют диарею I и II степени изменением режима приема жидкости и, если необходимо, пероральными противодиарейными средствами, например лоперамидом. Лечение должно быть прервано при развитии диареи III или IV степени токсичности до возвращения к I степени токсичности или полной регрессии симптоматики. Обычно диарея прекращается быстро в течение 2-недельного перерыва между циклами. Согласно инструкции по применению препарата, при наличии диареи III или IV степени доза Сутента® в последующих циклах должна быть уменьшена на 1 уровень (12,5 мг).

Также при развитии диареи больным рекомендуют:

- временную отмену слабительных препаратов и некоторых пищевых добавок, содержащих волокна;
- прием достаточного количества жидкости (дробно, небольшими порциями), а также ограничение потребления жидкости одновременно с приемом пищи и в течение 1 ч после него;
- воздержание от употребления пряной, жирной пищи и кофеина;
- ограничение приема пищи с высоким содержанием клетчатки.

Патогенез диареи, вызванной приемом Сутента®, не известен. Описаны случаи изменения слизистой оболочки кишки по типу ишемического колита на фоне лечения ингибиторами ангиогенеза, подавляющими VEGF, в частности бевацизумабом [5].

Тошнота и рвота

Сутент® обладает низким эметогенным потенциалом. Рвота III или IV степени токсичности встречается менее чем в 5% случаев, а I или II степени — только в 10—20%. Тошнота наблюдается часто, но крайне редко — в тяжелой степени. Для уменьшения тошноты и рвоты используют обычные противорвотные средства. Если тошнота или рвота ожида-

емы, противорвотные препараты могут применяться профилактически перед приемом Сутента®.

С особой осторожностью должен использоваться Сутент® в комбинации с антидопаминергическими препаратами типа домперидона или 5НТ₃-антагонистами типа гранисетрона, ондансетрона и доласетрона, так как совместное их применение может приводить к удлинению интервала QT/QTc или синдрому пируэта (см. Сердечная токсичность).

Изменения в ротовой полости, стоматит, мукозит и изжога

Множество изменений в ротовой полости, в том числе повышенная чувствительность, нарушения вкуса, сухость полости рта и стоматит или мукозит, отмечаются с переменной частотой в 10—30% случаев. Изменения дозы или прерывания в приеме препарата необходимы крайне редко. Симптомы обычно быстро разрешаются в пределах 2-недельного перерыва между циклами лечения, но имеют тенденцию к возвращению в последующие циклы. Степень изменений в ротовой полости может коррелировать со степенью ее санации.

Лечение побочных эффектов в ротовой полости включает использование неспиртовых растворов для полоскания рта, вязкого лидокаина, зубной пасты без пероксида и помады для губ или бальзама при хейлите. Пациент должен полоскать рот несколько раз в день раствором без содержания спирта с половиной чайной ложки пищевой соды или соли на 1 стакан теплой воды. Кроме того, будут полезны рекомендации по диете: отказ от пряных и кислых пищевых продуктов, очень горячих или холодных блюд и алкогольных напитков. Для лечения изжоги показано применение H₂-блокаторов.

Пациентам рекомендуется:

- бережно чистить зубы после еды и перед сном очень мягкой зубной щеткой;
- при кровоточивости десен использовать марлю вместо щетки, а также пищевую соду вместо зубной пасты;
- использовать трубочку для потребления жидкости.

Гипотиреоз

Уже спустя 1—2 нед после начала лечения у больных, получающих Сутент®, могут развиваться явления гипотиреоза. До 85% больных РП по результатам одного или более тестирования функции щитовидной железы имеют отклонение от нормы лабораторных показателей: повышение уровней тиреоидстимулирующего гормона (ТСГ), снижение сывороточного уровня Т₃ и реже — уменьшение уровня Т₄, или свободного тироксина. У 84% пациентов с отклоняющимися от нормы результатами исследований функции щитовидной железы развивались симптомы, сопоставимые с гипотиреозом, такие как утомляемость, анорексия, отеки, задержка жидкости и непереносимость холода. Применение замести-

тельной терапии гормонами щитовидной железы улучшало состояние приблизительно у 50% больных.

Доля гипотиреоза на фоне продолжающейся терапии Сутентом® прогрессивно увеличивается. Хотя механизм этого осложнения неизвестен, наблюдение предыдущей супрессии ТСГ и последующее отсутствие визуализируемой ткани щитовидной железы у некоторых больных предполагает, что Сутент® может вызывать деструктивный тиреоидит, опосредованный через апоптоз фолликулярных клеток.

Для пациентов, получающих Сутент®, необходимо постоянное наблюдение за функцией щитовидной железы. Больные должны быть обследованы на наличие гипотиреоза с измерением уровня ТСГ на момент начала лечения препаратом и затем — с интервалами 2—3 мес. Низкая концентрация ТСГ в сыворотке крови и умеренные признаки тиреоидита, вызванного тиреотоксикозом, могут предшествовать началу гипотиреоза, который способен быстро прогрессировать от умеренной до тяжелой степени. При развитии явного и субклинического гипотиреоза больным назначают заместительную терапию гормонами щитовидной железы. Применение стандартных доз левотироксина нормализует концентрацию ТСГ и способствует разрешению симптомов.

Гематологическая токсичность

Сутент® вызывает нейтропению и тромбоцитопению приблизительно у 20% пациентов, вероятнее всего через ингибирование с-KIT. Только у 5—8% больных развивается нейтропения или тромбоцитопения III или IV степени токсичности, при этом о случаях нейтропенической лихорадки до сих пор не сообщалось. Анализы крови обычно проводят с 2-недельным перерывом между циклами лечения. Расширенные анализы крови должны быть выполнены в начале каждого цикла терапии Сутентом®. Если нейтропения III или IV степени токсичности возникает повторно или если тромбоцитопения сохраняется в течение 5 дней, необходимо уменьшить дозу Сутента® в следующем цикле. Рекомендованные сокращения доз приведены в табл. 3. Больные с диагностированной нейтропенической лихорадкой или инфекцией должны немедленно начать лечение согласно соответствующим назначениям врача.

Лимфопения и анемия III или IV степени токсичности обычно не требуют изменений дозы, на усмотрение врача могут использоваться препараты группы эритропозитинов или переливание крови.

Повышение артериального давления

Повышение артериального давления (АД) — побочный эффект, характерный для группы ингибиторов ангиогенеза. Было показано, что бевацизумаб, сорафениб и сунитиниб увеличивают кровяное давление. Пациенты, получающие Сутент®, должны быть обследованы на предмет артериальной гипер-

тензии и при необходимости получать стандартную антигипертензивную терапию, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы и мочегонные средства. Антигипертензивная терапия, как правило, требуется только во время приема препарата и может быть отменена в его отсутствие. Антигипертензивные препараты могут взаимодействовать с цитохромом P450 и Сутентом®. До тех пор пока не доступны клинические данные о взаимодействии Сутента® и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, использование препаратов дилтиазем и верапамил необходимо ограничить, поскольку они являются ингибиторами CYP3A4. Цель антигипертензивной терапии — нормализация АД (норма для периода отдыха <140/90 мм рт. ст.). Временное приостановление приема Сутента® рекомендовано для больных с гипертензией тяжелой степени (систолическое АД > 200 мм рт. ст. или диастолическое АД >110 мм рт. ст.). Прием Сутента® возобновляется, как только гипертензия становится управляемой. Пациентам с неуправляемой гипертензией прием Сутента® противопоказан. С осторожностью должен использоваться он и в комбинации с препаратами группы блокаторов кальциевых каналов и β -блокаторов, увеличивающих интервал PR. Использование дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов способствует снижению риска развития периферических отеков. Существовавшая ранее гипертензия может потребовать корректировки антигипертензивной терапии при лечении Сутентом®. Необходимой рекомендацией для больных должен стать ежедневный контроль АД в домашних условиях. В проведенных клинических исследованиях ни один больной не прекратил терапию Сутентом® из-за артериальной гипертензии, а сокращение дозы препарата требовалось крайне редко.

Кровотечение

Кровотечение и опухолевые кровоизлияния отмечают у 26% пациентов, получающих Сутент® при метастатическом РП. Наиболее часто встречающимся геморагическим побочным эффектом было носовое кровотечение, реже наблюдались ректальные, десневые и раневые кровотечения, а также кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного и мочеполового тракта. Кровоизлияния в опухоли, связанные с приемом Сутента®, наблюдались у 2% больных. При наличии легочных метастазов кровотечение проявляется в виде кровохарканья или легочного кровотечения и может быть опасным для жизни. Оценка

кровохарканья должна включать последовательные анализы крови, физикальное обследование и, если необходимо, инструментальные методы диагностики. До выяснения причины кровотечения рекомендуется временная отмена или перерыв в приеме Сутента®. Отмена препарата при носовом кровотечении легкой и умеренной степени необязательна и необходима в случае, если стандартные меры (например, тампонада) не приносят успеха.

Сердечная токсичность

Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) — главный побочный эффект со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда как аритмии, включая брадикардию, удлинение интервалов PR и QT наблюдаются редко (<1%). С осторожностью должен использоваться Сутент® в комбинации с препаратами, увеличивающими интервалы QT/QTc или PR (см. также Лекарственное взаимодействие).

Дисфункция ЛЖ, проявляющаяся уменьшением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), встречается у 12% больных метастатическим РП, принимающих Сутент®, в то время как симптоматическая желудочковая дисфункция (III или IV степень тяжести) отмечена только в 1—2% случаев. Больные с сопутствующей сердечной патологией (например, перенесенный инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, кардиосклероз) должны быть обследованы на предмет наличия клинических признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) с оценкой ФВЛЖ до начала и в процессе терапии Сутентом®. Больным с ФВЛЖ менее 50% или при снижении более чем на 20% от начала лечения терапия Сутентом® должна быть отменена или скорректирована по дозе независимо от клинической симптоматики ХСН (табл. 4). При наличии клинических проявлений ХСН рекомендуется прекращение приема Сутента®. У больных с сопутствующей сердечной патологией АД необходимо измерять более часто, потому что его увеличение может усугублять клинические симптомы ХСН. Больным без сердечной патологии перед началом лечения также необходимо оценить ФВЛЖ.

Таблица 3.

Рекомендованные изменения дозировки Сутента® при возникновении гематологической токсичности, согласно клиническим исследованиям

Степень	Гематологическая токсичность
I	Продолжение в той же дозировке
II	Продолжение в той же дозировке
III	Отмена препарата до снижения токсичности до II степени или до исходного уровня; затем продолжение в той же дозировке
IV	Отмена препарата до снижения токсичности до II степени; затем снижение дозировки на 1 уровень и продолжение в той же дозировке

Таблица 4. Рекомендации для модификаций дозы при сердечной токсичности

Степень	Сердечная токсичность
I	Продолжение в той же дозировке
II	Продолжение в той же дозировке за исключением случаев бессимптомного уменьшения ФВЛЖ на 20% и ниже нижней границы нормы, несрочной желудочковой пароксизмальной аритмии, не требующих вмешательств. Отмена препарата до возврата к I степени токсичности, затем уменьшение дозировки на 1 уровень и продолжение лечения
III	Отмена препарата до возврата к I степени токсичности или исходному уровню; снижение дозировки на 1 уровень и продолжение лечения
IV	Отмена препарата

Утомляемость

Утомляемость — один из наиболее распространенных побочных эффектов Сутента®. Около 50—70% пациентов жалуются на утомляемость и только 7—11% отмечают выраженную утомляемость, препятствующую повседневной жизни (III степень тяжести). Утомляемость может быть вызвана или усилена обезвоживанием, именно поэтому должно быть обеспечено адекватное потребление жидкости и пищи. Следует провести лабораторные и клинические исследования для устранения других возможных причин усталости, таких как гипотиреоз, анемия или депрессия. Больным с подозрением на гипотиреоз проводят постоянный лабораторный контроль функции щитовидной железы, как до назначения лечения сунитинибом, так и в течение лечения, каждые 2 мес, и при необходимости назначают лечение согласно стандартам медицинской практики (см. Гипотиреоз). Анемия также может быть причиной утомляемости и диагностируется при контроле анализов крови. На усмотрение врача для коррекции анемии используют препараты класса эритропоэтинов или переливание крови. Депрессия может оказывать влияние на тяжесть усталости. У некоторых больных, получающих в клинических исследованиях антидепрессанты, утомляемость уменьшилась.

Кожная токсичность

Кожная токсичность обычно развивается после 3—4 нед лечения. Наблюдаются различные изменения кожи, такие как ладонно-подошвенный синдром, сыпь, сухость кожи, депигментация кожи, акральная эритема и осколочные подногтевые кровоизлияния, изменения цвета волос.

Ладонно-подошвенный синдром, или акральная эритема

Ладонно-подошвенный синдром характеризуется болезненными симметрическими эритематозными и отеками областями на ладонях и подошвах и обычно сопровождается парестезиями, покалываниями или нечувствительностью кожи. В тяжелых случаях возможно слущивание эпидермиса. Характерным

признаком является также наличие болезненных гиперкератозидных областей на точках давления, окруженных кольцами эритемного и отекающего характера с буллезными изменениями и растрескиванием кожи. Ранее существующий гиперкератоз подошв предрасполагает к появлению ладонно-подошвенного синдрома и функциональных последствий. Хотя этот синдром имеет клиническое сходство с классическим ладонно-подошвенным синдромом, или ладонно-подошвенной эритродизестезией,

вызванной проведением химиотерапии на фоне приема 5-фторурацила, цитарабина, капецитабина или доксирубицина, большинство больных с ладонно-подошвенным синдромом, возникшим в связи с приемом Сутента®, имеют более ограниченные гиперкератозидные повреждения. Патогенез этого типа ладонно-подошвенного синдрома неизвестен.

Терапия ладонно-подошвенного синдрома включает выполнение профилактического маникюра и педикюра перед началом лечения, а также симптоматическое лечение с применением увлажняющих кремов, изделий для ухода за кожей ног и рук (например, гелевых стелек, хлопковых перчаток и крема на основе клобетасола пропионата), а также препаратов для лечения боли. Пациенты должны уменьшать давление на пораженные области, длительное стояние на ногах и по возможности остерегаться натирания ладоней или давления на руки.

Пациентам рекомендуется:

- избегать использования плотной обуви, вызвавшего давления на ладони и подошвы;
- воздерживаться от ношения на руках ювелирных изделий;
- носить свободную одежду, желательно из хлопка;
- мыть руки и ноги теплой водой (избегать использования горячей воды) и вытирать их мягким полотенцем;
- применять солнцезащитный крем со степенью защиты 30;
- использовать в период лечения кремы, содержащие ланолин или мочевины, для кожи рук и ног.

Кожная сыпь

При лечении Сутентом® возможно появление обширной эритемы, макулопапулярной сыпи или себорейного дерматита, в подавляющем большинстве случаев I—II степени тяжести. Кожная сыпь, ассоциированная с приемом Сутента®, редко требует сокращения дозы препарата и обычно имеет тенденцию

к уменьшению. Больным показано применение лосьонов для увлажнения кожи, особенно после душа или перед сном. Для очень сухой кожи полезно использовать лосьоны с содержанием мочевины. При зуде или дискомфорте кожи головы больные могут применять средства против зуда и шампуни против перхоти. В недавних исследованиях выявлена эффективность использования коллоидного лосьона овсянки при лечении сыпи кожи, возникшей из-за приема ИТК [6]. Больные должны избегать пользования горячим душем, применять защиту от солнца и носить просторную хлопковую одежду. В тяжелых случаях для местного лечения назначают стероидный крем.

Изменения цвета кожи или волос

Желтушность кожи и окрашивание мочи в желтый цвет вызваны желтым цветом препарата и выведением лекарственного средства и его метаболитов с мочой и через кожу. Этот побочный эффект наблюдается у 30% пациентов и обратим при прекращении приема препарата.

Депигментация волос встречается после 5–6-й недели лечения (2–3-й недели у мужчин с волосами на лице), но этот побочный эффект обратим уже на 2–3-й неделе после прекращения лечения. Последовательности депигментированных и пигментированных волос могут коррелировать с периодами назначения и отмены лечения.

Депигментация волос, ассоциированная с приемом Сутента® может быть вызвана блокадой с-KIT и других рецепторов передачи сигналов. Передача сигналов жизненно важна как для пролиферации и дифференцировки меланоцита, так и для производства характерного пигмента. Сутент® не влияет на миграцию и выживаемость меланоцитов, что было подтверждено постоянным присутствием меланоцитов, связанных с фолликулами волос в биопсийном материале.

Лабораторные отклонения

Большинство лабораторных отклонений описано в табл. 2. Подобно другим ИТК, в 30–50% случаев Сутент® может вызывать незначимое повышение показателей амилазы и липазы всех степеней токсичности, но случаев сунитинибиндуцированного панкреатита не наблюдалось. Электролитные нарушения обычно корректируются назначением пероральных препаратов.

Лекарственное взаимодействие

СYP3A4-взаимодействующие препараты

Потенциальные лекарственные взаимодействия могут наблюдаться с препаратами, являющимися ингибиторами или индукторами ферментной системы СYP3A4, поскольку Сутент® метаболизируется прежде всего этой системой. Сутент® не должен назначаться одновременно с препаратами, имеющими ограниченное терапевтическое окно и являющимися субстратами СYP3A4-системы. При назначе-

нии Сутента® с СYP3A4-ингибиторами плазменная концентрация Сутента® увеличивается, поэтому сопутствующего назначения Сутента® с СYP3A4-ингибиторами лучше избегать. В случае необходимости совместного приема Сутента® с мощным СYP450-ингибитором доза Сутента® может быть уменьшена, а клинический ответ и токсичность должны тщательно контролироваться. При совместном приеме Сутента® с мощным СYP450-ингибитором кетоконазолом у группы здоровых добровольцев наблюдалось 49% увеличение максимальной концентрации Сутента® и его активного метаболита.

Напротив, при совместном приеме с индукторами отмечено снижение плазменной концентрации препарата. При необходимости совместного приема Сутента® с мощным СYP450-индуктором доза Сутента® может быть увеличена. При приеме Сутента® в комбинации с мощным СYP450-индуктором рифампицином у группы здоровых добровольцев наблюдалось 23% уменьшение максимальной концентрации Сутента® и его активного метаболита.

Препараты, увеличивающие интервал QT/QTc или PR

Сопутствующее применение Сутента® в сочетании с препаратами, увеличивающими интервалы QT/QTc или PR, увеличивает риск сердечных побочных эффектов. При необходимости совместного приема должен проводиться тщательный контроль. Некоторые препараты, увеличивающие интервалы QT/QTc или PR:

- антиаритмики, классы IA (прокаинамид, диэтилпирамид), III (амиодарон, соталол) и IC (флекаинамид);
- антипсихотики (галоперидол, дроперидол);
- антидепрессанты (амитриптилин, флуоксетин);
- снотворные (метадон);
- антибиотики группы макролидов (эритромицин, кларитромицин);
- антибиотики группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, моксифлоксацин);
- 5HT₃-антагонисты (ондансетрон, гранисетрон);
- домперидон.

С осторожностью должен использоваться Сутент® также с другими препаратами, увеличивающими интервал PR, такими как β-блокаторы, некоторые блокаторы кальциевых каналов, дигиталис и ингибиторы HIV протеаз.

Не рекомендуется применение антикоагулянтов, производных кумарина, таких как варфарин, несмотря на то, что доза до 2 мг ежедневно — приемлемая профилактика тромбозов. Больные, принимающие антикоагулянты, должны находиться под обязательным строгим контролем с возможной заменой терапии производными кумарина на терапию низкомолекулярными гепаринами.

Грейпфрутовый сок также имеет свойства ингибитора СYP3A4. Прием в пищу грейпфрута или грейпфрутового сока в период лечения Сутентом® может привести к уменьшению метаболизма препарата и увеличению его плазменной концентрации. Сопутствующего приема Сутента® и грейпфрутового сока лучше избегать.

Заключение

Сутент® продемонстрировал в клинических исследованиях высокую эффективность в терапии I-й линии у больных метастатическим РП. Утомляемость, диарея, анорексия, изменения ротовой поло-

сти, кожная токсичность и гипертония являлись наиболее клинически значимыми побочными эффектами, регистрировавшимися в процессе лечения препаратом. Нейтропения и тромбоцитопения обычно не требовали вмешательства, так как до настоящего времени эпизодов нейтропенической лихорадки не отмечено. Знание побочных эффектов Сутента®, способов их профилактики и лечения, возможностей изменения дозы и режима назначения препарата позволяет врачу оптимизировать терапию и добиваться наибольшего лечебного эффекта у больных метастатическим РП.

Литература

1. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006;295: 2516—24.
2. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115—24.
3. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:16—24.
4. Kollmannsberger C., Soulieres D., Wong R. et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. Can Urol Assoc J 2007;1(2 Suppl):41—54.
5. Lordick F., Geinitz H., Theisen J. et al. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1295—8.
6. Alexandrescu D.T., Vaillant J.G., Dasanu C.A. Effect of treatment with a colloidal oatmeal lotion on the acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor and multiple tyrosine-kinase inhibitors. Clin Exp Dermatol 2007;32:71—4.

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. 23/2, отделение урологии, каб. 1503, Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов».

Если вы не являетесь членом Российского общества онкоурологов, на сайте 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.

Эндоскопическая оптическая когерентная томография в диагностике раннего рака мочевого пузыря

Е.В. Загайнова¹, Н.Д. Гладкова^{1,2}, О.С. Стрельцова³, Ф.И. Фельдштейн²

¹ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава;

²Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород; ³Imalux Corporation, США

ENDOSCOPIC OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF EARLY BLADDER CANCER

Ye. V. Zagaynova¹, N. D. Gladkova^{1,2}, O. S. Streltsova³, F. I. Feldshtein²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy of Russian Public Health,

²Institute of Applied Physics of Russian Academy of Sciences, ³Imalux Corporation (USA)

Our goal was statistical assessment of the in vivo cystoscopic optical coherence tomography (OCT) ability to detect early neoplasia in human urinary bladder. We analyzed major reasons of false positive and false negative image recognition results. Optical coherence tomography was performed to image the bladder during cystoscopy. The study enrolled 114 zones with suspicion for bladder cancer. The diagnosis was established by histopathology examination of a biopsied tissue. Each biopsy site was examined by OCT. Two physicians blinded to all clinical data participated in the recognition (malignant, suspicion or benign) of the OCT images. 82% sensitivity and 85% specificity for the OCT recognition of dysplastic/malignant versus benign/reactive conditions of the bladder were demonstrated. The interobserver agreement multi-rater kappa coefficient is 0.56. Good sensitivity and specificity of the OCT method in the diagnostics of bladder neoplasia makes OCT a promising complementary cystoscopic technique for non-invasive evaluation of zones suspicious for early cancer.

Введение

При сохраняющемся сегодня росте онкологических заболеваний эффективность диагностики ранних форм рака все еще остается невысокой. Так, рак мочевого пузыря (РМП) составляет 2,5% всех злокачественных новообразований, при этом ранние формы диагностируются только в 40% случаев [1].

Качественная диагностика новообразований осуществляется с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов. Однако выявление ранней неоплазии, для которой характерны бессимптомное течение и минимальные структурные изменения, в большей мере обеспечивается эндоскопическими методами исследования.

Эндоскопическое обследование начинается с цистоскопии в белом свете. При этом затруднения в интерпретации патологической картины, в частности, в мочевом пузыре, отмечаются у 20–40% больных [2]. Информативность эндоскопической биопсии в отношении раннего рака остается низкой за счет ее недостаточной прицельности.

К ранним формам неоплазии относят дисплазию и рак *in situ*. Рак *in situ* характеризуется высоким риском развития инвазивных форм и прогрессирования заболевания. Частота развития инвазивного рака у пациентов, в анамнезе имеющих рак *in situ*, варьирует от 42 до 83% [3]. По данным L. Cheng и соавт., за периоды 10- и 15-летнего наблюдения выживаемость пациентов с раком *in situ* составила соответственно 55 и 40%, частота прогрессирования опухоли (появление инвазивных форм и отдаленных метастазов) — 79 и 74% соответственно [4]. Этой же

группой авторов было показано, что у пациентов с впервые выявленной дисплазией уротелия (без диагностированного РМП) в 7 из 36 случаев в течение 8-летнего периода наблюдения регистрировался рост раковой опухоли [5].

Выбор места для проведения биопсии с целью диагностики ранней неоплазии затруднен ввиду отсутствия отчетливых эндоскопических признаков. Ранняя неоплазия протекает в эпителиальном слое без образования видимых папиллярных разрастаний и образует плоский подозрительный участок (flat lesion, red patch zone). Прицельное исследование таких подозрительных зон на значительной выборке показало, что малигнизация выявляется только в 12% случаев (23 из 193 биопсий) [6]. Методика случайных биопсий для поиска ранних форм неоплазии при мультифокальном росте опухоли также не является оптимальной. Показано, что при выполнении биопсий из нормальной слизистой (6 у каждого пациента) только в 12% (128 из 1033) случаев обнаруживаются предраковые и раковые изменения уротелия, остальные биопсии не подтверждают злокачественных изменений [7].

Поиск дополнительных методов эндоскопической диагностики для качественного выявления ранней неоплазии остается актуальным. Таким методом может стать эндоскопическая оптическая когерентная томография (ОКТ) — метод прижизненного анализа структурных изменений ткани с разрешением, близким к клеточному [8]. Диагностика осуществляется специальным эндоскопическим зондом, который не повреждает слизистую мочевого пузыря.

Таблица 1. Диагностическая ценность ОКТ в распознавании патологии мочевого пузыря

Диагноз	Клиника Нижнего Новгорода (n=61)	Клиника Вашингтона (n=53)	Тип ошибки	Процент ошибки
ХЦЭ	13	15	ЛП	4
ГУ	10	7	ЛП	12
АЦ	4	17	ЛП	14
ХЦИ	5	5	ЛП	15
ГБ	10	5	ЛП	33
КЦ	6	—	ЛП	33
ДУ	5	—	ЛО	30
Рак _{is}	7	3	ЛО	15
Рак _{ин}	1	1	ЛО	0

Примечание. ХЦЭ — хронический цистит с преобладанием процессов экссудации; ГУ — гиперплазия уротелия; АЦ — атрофический цистит; ХЦИ — хронический цистит с преобладанием процессов инфильтрации; ГБ — гнезда Брунна; КЦ — кистозный цистит; ДУ — дисплазия уротелия (дисплазия II степени по старой классификации); Рак_{is} — рак *in situ*; Рак_{ин} — инвазивный рак. ЛП — ложноположительные случаи, ЛО — ложноотрицательные случаи.

Предварительное использование ОКТ в эндоскопии показало возможность этого метода надежно дифференцировать нормальную и измененную слизистую оболочку мочевого пузыря [9, 10], выявлять участки малигнизации [11, 12]. Однако отсутствуют статистически обоснованные заключения о клиническом применении этого нового метода диагностики.

Целью исследования является оценка возможности эндоскопической ОКТ в диагностике раннего РМП.

Материалы и методы

Исследования проводились в Областной клинической больнице им. Н.А. Семашко (Нижний Новгород) и в Клинике Университета Джорджа Вашингтона (Вашингтон, США) по единому протоколу, что позволило объединить данные при анализе результатов. С использованием эндоскопической ОКТ обследованы 80 пациентов. В мочевом пузыре каждого больного было оценено несколько патоло-

гических зон с разными гистологическими диагнозами. Являясь методом локального анализа, эндоскопическая ОКТ каждую патологическую зону рассматривает как самостоятельную зону интереса. Изучено 114 таких зон интереса. Критерием включения было наличие у пациента неэкзофитной подозрительной на рак зоны в мочевом пузыре при цистоскопическом исследовании.

В работе использован отечественный оптический когерентный томограф, созданный в Институте прикладной физики РАН. Прибор имеет следующие технические характеристики: длина волны излучения — 1300 нм; мощность на объекте — 0,75 мВт; пространственное разрешение — 15–20 мкм, глубина сканирования — до 1,5 мм; поперечный диапазон сканирования ~ 1,8 мм; время получения 2-мерного изображения размером 200 × 200 точек — около 2 с. Эндоскопический ОКТ-датчик совместим с рабочими каналами стандартных цистоскопов.

На кресле (операционном столе) в мочевой пузырь вводили цистоскоп и наполняли стерильной жидкостью. Через рабочий канал цистоскопа проводили стерильный эндоскопический зонд ОКТ-устройства. Все измененные зоны мочевого пузыря сканировали с помощью ОКТ под контролем глаза, при этом торцевой конец эндоскопического ОКТ-зонда располагался перпендикулярно к поверхности слизистой. Зонд удерживался неподвижно в течение 2 с (время получения одного изображения). Из каждой зоны исследования получали 2–3 ОКТ-изображения и выполняли контрольную биопсию. Проводилось последовательное сравнение данных: эндоскопических и ОКТ, эндоскопических и гистологических, ОКТ и гистологических.

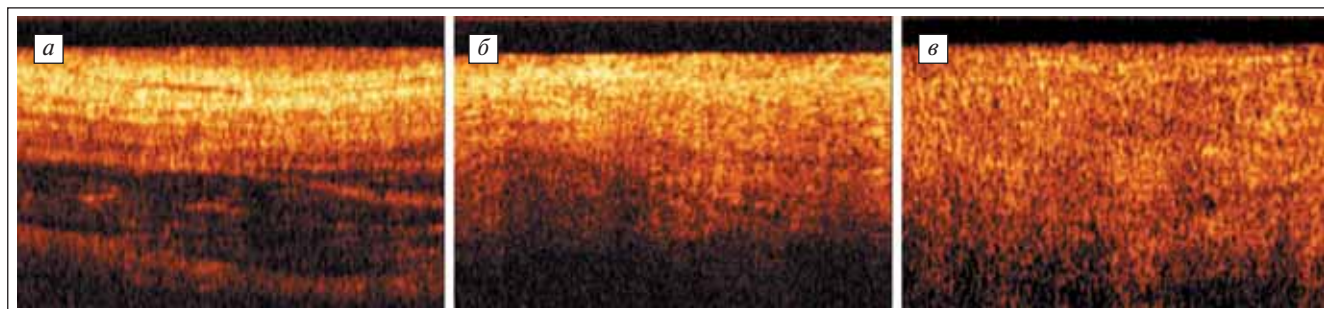


Рис. 1. Три основных типа ОКТ-изображений: а — «доброкачественный»; б — «подозрительный»; в — «раковый»

Задача определения возможностей ОКТ в верификации неэкзофитных подозрительных на рак зон решалась путем «слепого» распознавания изображений двумя респондентами.

Результаты и обсуждение

Наше внимание было сфокусировано на определении диагностической ценности ОКТ в идентификации неэкзофитных (плоских) подозрительных зон, которые трудно оценить эндоскопически. В статистический анализ вошла 61 подозрительная зона у пациентов Нижегородской клиники и 53 зоны — у больных клиники Вашингтона. В этих зонах установлены следующие гистологические диагнозы: атрофический цистит (21), гнезда Брунна (15), кистозный цистит (6), хронический цистит с преобладанием процессов экссудации (28) и инфильтрации (10), гиперплазия уротелия (17), дисплазия уротелия (5), рак *in situ* (10), инвазивный рак (2). По набору гистологических диагнозов выборки несколько отличались. Так, в клинической выборке в Вашингтоне наблюдалось больше случаев атрофического цистита (17 против 4). В выборке в Нижнем Новгороде больше отмечено пациентов с гнездами Брунна (10 против 5). Неоплазия более разнообразно представлена в выборке Нижнего Новгорода: 5 случаев дисплазии уротелия и 7 — рак *in situ* против 3 — рак *in situ* в Вашингтоне (табл. 1).

В ходе анализа были выделены 3 основных типа ОКТ-изображений, которые позволили описать все их многообразие и сфокусировать внимание на ранней неоплазии (рис. 1):

— «доброкачественный» тип — на изображении всегда присутствует слоистая организация, определяются контрастные тканевые слои, верхний слой (соответствует эпителию) отличается меньшей интенсивностью сигнала от второго слоя (соответствующего подслизистой основе), граница между верхним и вторым слоем четкая;

— «подозрительный» тип — тканевые слои дифференцируются с трудом, интенсивность сигнала верхнего слоя повышена, четкость границы верхнего и второго слоев снижена;

— «злокачественный» (раковый) тип — тканевые слои и границы между ними не определяются.

При распознавании к доброкачественным состояниям были отнесены зоны с «доброкачественным» типом ОКТ-изображений, а к малигнизированным — все зоны с «подозрительным» и «раковым» типом ОКТ-изображений.

Таблица 2. Результаты «слепого» распознавания ОКТ-изображений

Параметр анализа	Клиника Нижнего Новгорода (n=61)	Клиника Вашингтона (n=53)	Общие данные
Чувствительность, %	81	88	82
Специфичность, %	78	92	85
Диагностическая точность, %	79	92	85
κ	0,564	0,456	0,556

Выполнялось «слепое» ретроспективное распознавание ОКТ-изображений двумя респондентами. В табл. 2 представлены статистические параметры, выявленные при «слепом» распознавании ОКТ-изображений в зависимости от клинической выборки, а также общие результаты теста.

Лучшие чувствительность и специфичность результатов, полученных в Клинике Вашингтона, связаны с различиями в выборках пациентов. В частности, преобладание в материале Нижегородской клиники больных с гнездами Брунна и кистозного цистита значительно уменьшило специфичность, так как эти состояния были распознаны как ложноположительные случаи. Общие результаты демонстрируют высокую чувствительность (82%), специфичность (85%), диагностическую точность (85%) и хорошее «согласие» (совпадение мнений) специалистов (больше 0,5).

Диагностическая точность ОКТ в распознавании каждого патологического состояния проанализирована отдельно для разных клинических выборок. Ошибки, сделанные каждым респондентом, также подсчитаны отдельно, а затем выполнен общий анализ. Статистически достоверной разницы между оценкой, сделанной 1-м и 2-м респондентами, не обнаружено (коэффициент Фишера $p > 0,2$).

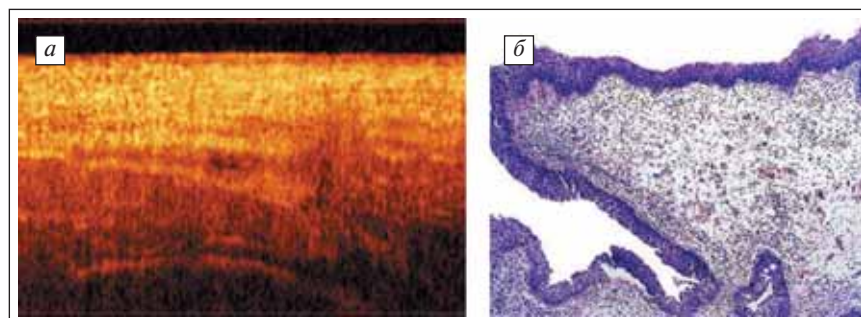


Рис. 2. Рак *in situ*, ложноотрицательный случай: а — ОКТ-изображение доброкачественного типа (1,2 × 0,8 мм), б — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином

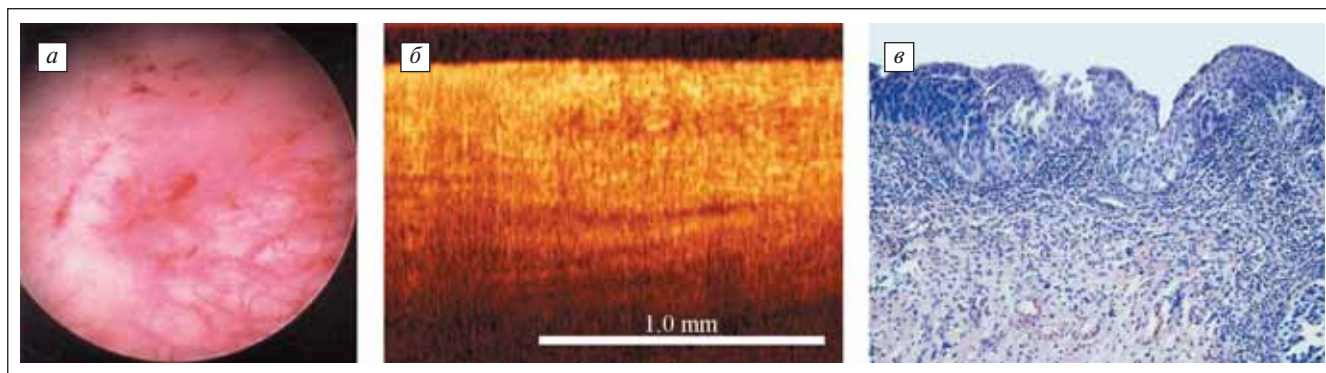


Рис. 3. Тяжелая дисплазия (рак *in situ*), истинно положительный случай:
а — цистоскопия; б — ОКТ-изображение «подозрительного» типа (1,2 × 0,8 мм);
в — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином

Данные, представленные в табл. 1, позволяют наглядно продемонстрировать, какие из патологических состояний имели наибольшую ошибку в распознавании.

Эффективность распознавания ОКТ-изображений зависела от вовлеченности в патологический процесс разных тканевых слоев слизистой оболочки. Если морфологические изменения имели место преимущественно в одном слое (например, при экссудативном цистите — в подслизистом, при гиперплазии — в уротелии), то эти состояния без труда распознавались респондентами. В случаях, когда изменения затрагивали всю систему уротелий — подслизистый слой, влияя на взаимоотношение тканей (например, атрофический цистит, клеточная инфильтрация уротелия и подслизистого слоя при хроническом воспалении, гнезда Брунна, рак *in situ*), на ОКТ-изображениях менялась четкость данной границы. Это затрудняло интерпретацию изображений и приводило к появлению ошибок: отмечались ошибки как ложноположительного, так и ложноотрицательного свойства.

В 3 случаях респонденты не распознали рак *in situ* как злокачественное состояние за счет недооценки снижения контраста границы уротелий — подслизистый слой (рис. 2). В остальных 17 наблю-

дениях ОКТ-изображения рака *in situ* были определены как «подозрительный» или «раковый» тип (рис. 3). Сопоставляя при исследовании в реальном времени цистоскопическую картину и данные ОКТ, врач при получении «подозрительного» типа ОКТ-изображений в измененной зоне мочевого пузыря может заподозрить ранний рак и выполнить уточняющую биопсию.

Вопрос об опасности дисплазии уротелия в отношении злокачественного перерождения и необходимости ее удаления в настоящее время обсуждается [13]. Изменения происходят только в уротелии, не вызывая ответной реакции соединительной ткани. Возможно, в нашем распознавании это стало причиной ложноотрицательных ответов в 30% наблюдений.

Единственный случай неэкзофитного (плоского) инвазивного рака в нашей выборке был безошибочно распознан обоими респондентами как «раковый» тип ОКТ-изображения.

Различные виды доброкачественных состояний мочевого пузыря выявлялись с различной эффективностью. В одних случаях ОКТ надежно верифицировала доброкачественные изменения как доброкачественные, в других — процент ложноположительных результатов был достаточно высок.

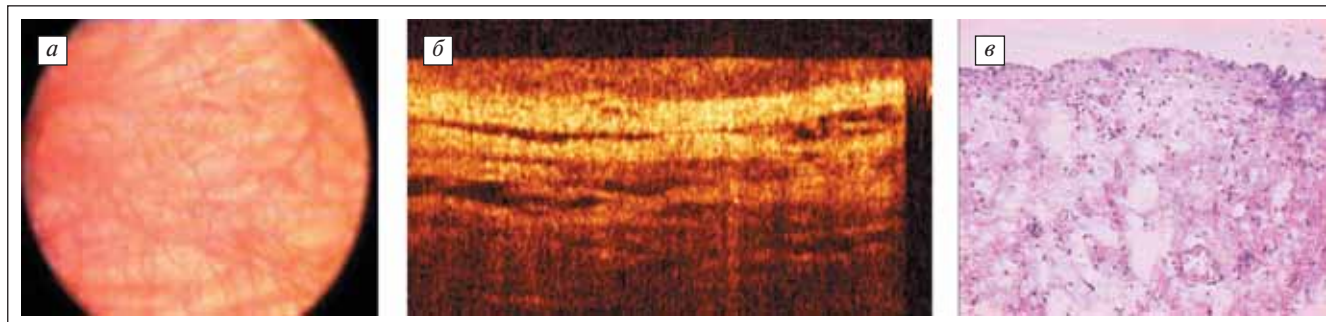


Рис. 4. Катаральный цистит, истинно отрицательный случай: а — эндоскопическое изображение;
б — ОКТ-изображение — отек в глубоких слоях подслизистого слоя (1,2 × 0,8 мм); в — гистологический слайд —
разволокнение подслизистого слоя скоплением экссудата (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином

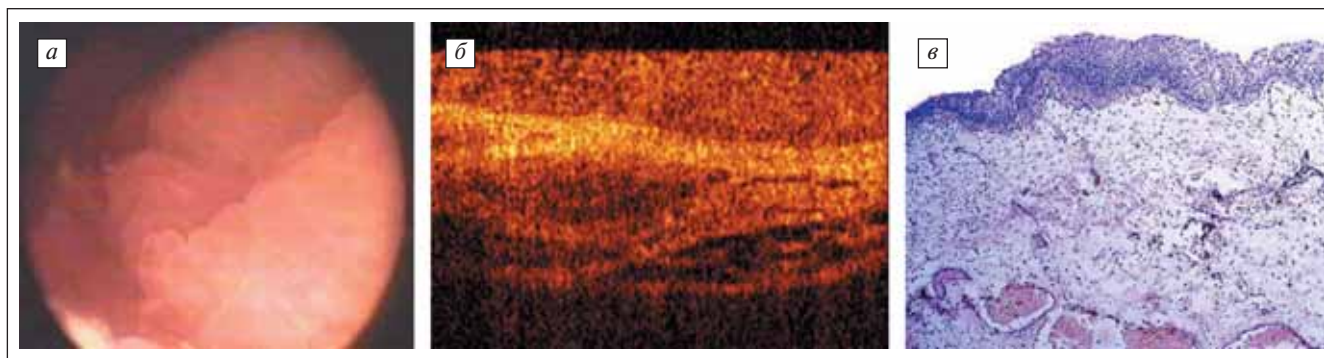


Рис. 5. Хронический цистит с гиперплазией уротелия, истинно отрицательный случай: а — цистоскопическая картина; б — ОКТ-изображение доброкачественного типа (1,2 × 0,8 мм); в — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином

Классическое экссудативное воспаление при хроническом цистите характеризуется скоплением экссудата в подслизистом слое, которое визуализируется на ОКТ-изображениях как высококонтрастные области. Это состояние было распознано с высокой диагностической точностью как доброкачественное в 54 из 56 случаев (рис. 4). Способность ОКТ качественно определять экссудативное воспаление может быть использована в дифференциальной диагностике воспалительных и неопластических изменений в зонах ярко гиперемизированной и отечной слизистой.

Хорошая специфичность получена при распознавании простой гиперплазии уротелия. Поскольку при этом состоянии происходит изменение числа рядов клеток без изменения их дифференцировки, то ОКТ качественно распознает утолщение уротелия и эту патологию как доброкачественное состояние (рис. 5). При этом отчетливо видна граница уротелия — подслизистый слой. Ложноположительные результаты («подозрительные» ОКТ-изображения) были получены только в 4 из 34 наблюдений. Эти пациенты ранее получали БЦЖ или химиотерапию. Результатом лечения стала выраженная воспалительная реакция в виде клеточной инфильтрации, которая стерла контраст уротелия и подслизистого слоя и четкость границы между слоями.

Высок процент ложноположительного распознавания в случаях гнезд Брунна, хронического цистита с инфильтрацией, атрофического цистита.

В процессе развития тотальной клеточной инфильтрации при хроническом воспалении контраст границы уротелия — подслизистый слой может стираться. ОКТ-изображения в 3 из 20 случаев были распознаны как

«подозрительные» ввиду недостаточного контраста данной границы (рис. 6).

Атрофический процесс в исходе хронического воспаления вовлекает уротелий и подслизистый слой. Выраженное сокращение рядов клеток при атрофии уротелия уменьшает его толщину, что не позволяет ОКТ визуализировать слой уротелия. Изображение становится двухслойным, но верхним становится подслизистый слой, вторым — мышечный. Это затрудняет интерпретацию атрофического процесса как доброкачественного состояния (рис. 7). Ложноположительную оценку получили 6 из 42 зон атрофического цистита.

Пролиферация эпителия с погружным ростом в подслизистый слой при гнездах Брунна делает границу между уротелием и подслизистым слоем нечеткой. Гнезда Брунна среди доброкачественных заболеваний распознавались с наибольшей ошибкой: 10 из 30 случаев диагностированы как ложноположительные в связи с низким контрастом границы уротелия — подслизистый слой (рис. 8).

Заключение

Результаты исследования показали, что:

1) выделенные нами 3 типа ОКТ-изображений позволяют точно определить характер ОКТ-изменений при раннем РМП — дисплазии уротелия и раку

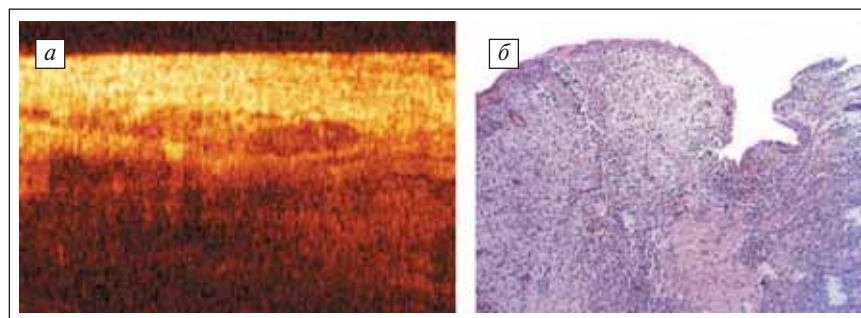


Рис. 6. Хронический цистит с преобладанием процессов пролиферации, ложноположительный случай: а — ОКТ-изображение — «подозрительный» тип (1,2 × 0,88 мм), б — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином

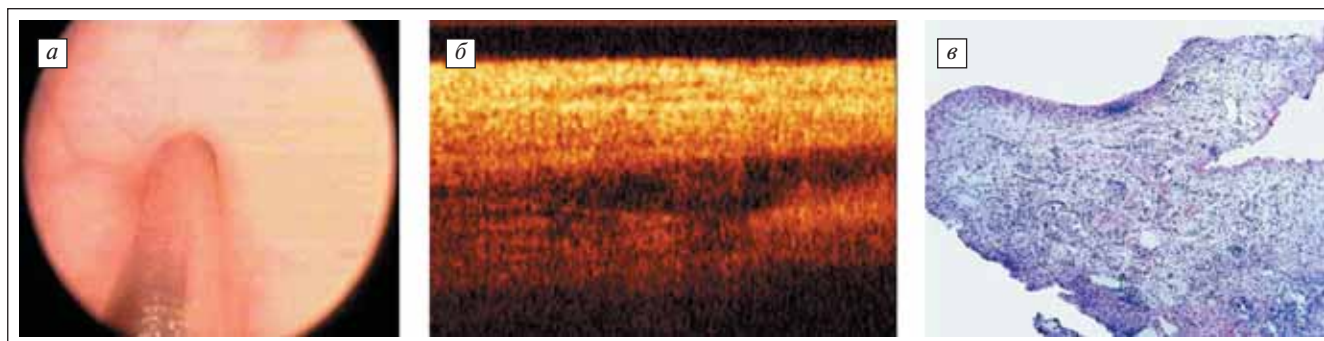


Рис. 7. Хронический атрофический цистит, ложноположительный случай:
а — цистоскопическая картина, б — ОКТ-изображение — «подозрительный» тип (1,2 × 0,8 мм);
в — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином

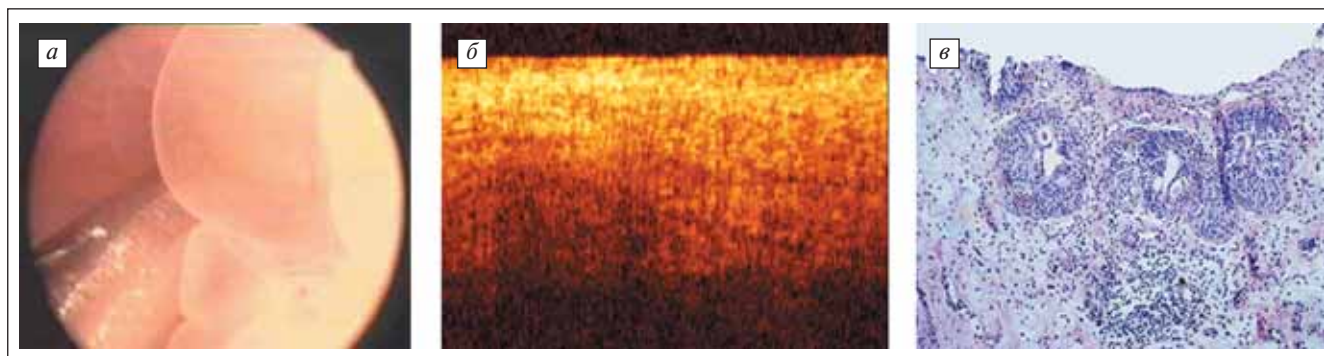


Рис. 8. Гнезда Брунны, ложноположительный случай:
а — цистоскопическая картина, б — ОКТ-изображение — «подозрительный» тип (1,2 × 0,8 мм),
в — соответствующий гистологический препарат (0,97 × 0,77 мм), окраска гематоксилином-эозином

in situ соответствовал «подозрительный» тип ОКТ-изображений;

2) при ОКТ продемонстрирована хорошая чувствительность (82%) и специфичность (85%) в идентификации неэкзофитных подозрительных зон в мочевом пузыре;

3) доброкачественные состояния были правильно распознаны в 85% случаев, что в клиниче-

ской практике позволяет сократить число необоснованных биопсий.

Таким образом, ОКТ может стать верифицирующим методом для оценки неэкзофитных подозрительных зон в мочевом пузыре, которые не могут быть идентифицированы при помощи цистоскопии, что снизит процент выполнения нецелесообразных биопсий.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрович Г.В. и др. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 году. Рос онкол журн 2002;1:35—9.
2. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков, Факт; 2002.
3. Hudson M.A., Herr H.W. Carcinoma *in situ* of the bladder. J Urol 1995;153(3):564—72.
4. Cheng L., Chevillat J.C., Neumann R.M. et al. Survival of patients with carcinoma *in situ* of the urinary bladder. Cancer 1999; 85 (11): 2469—74.
5. Cheng L., Chevillat J.C., Newman R.M. et al. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. Am J Surg Pathol 1999;23(4):443—7.
6. Swinn M.J., Walker M.M., Harbin L.J. et al. Biopsy of the Red Patch at Cystoscopy: is it Worthwhile? Europ Urol 2004;45 (4):471—4.
7. May F., Treiber U., Hartung R. et al. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. Europ Urol 2003;44(1):47—50.
8. Гладкова Н.Д. Оптическая когерентная томография в ряду методов медицинской визуализации. Курс лекций. Н. Новгород, Издательство ИПФ РАН; 2005.
9. Zagaynova E.V., Streltsova O.S., Gladkova N.D. et al. In vivo optical coherence tomography feasibility for bladder disease. J Urol 2002;167(3):492—1497.
10. Стрельцова О.С. Повышение радикальности органосохраняющих операций при раке мочевого пузыря. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
11. Manyak M.J., Gladkova N., Makari J.H. et al. Evaluation of superficial bladder transitional cell carcinoma by optical coherence tomography. J Endourol 2005;19(5):570—4.
12. Zagaynova E., Manyak V., Streltsova O. et al. Multicentral study of optical coherence tomography for diagnosis and guided surgery of bladder cancer. Proc ASCO meeting 2004;645.
13. Cheng L., Chevillat J.C., Neumann R.M. et al. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. Cancer 2000;88 (3):625—31.

Сравнительная эффективность конформной и конвенциональной лучевой терапии при органосохраняющем лечении больных инвазивным раком мочевого пузыря

С.И. Ткачев, С.В. Медведев, К.М. Фигурин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF CONFORMAL AND CONVENTIONAL RADIOTHERAPY IN ORGAN-CONSERVING TREATMENT OF PATIENTS WITH INVASIVE BLADDER CANCER AFTER

S.I. Tkachev, S.V. Medvedev, K.M. Figurin

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

Up to now radical cystectomy remains standard treatment modality for invasive transitional cell bladder cancer. Even reconstruction of bladder using other organs can not substitute patient's own organ. Data from numerous prospective single and multi-center trials which enrolled several thousands patients convincingly showed that survival after three-component combined modality treatment consisting of transurethral bladder resection, radiotherapy and chemotherapy is comparable to survival after cystectomy.

Введение

В структуре онкологических заболеваний населения России рак мочевого пузыря (РМП) занимает 7-е место среди мужчин и 18-е — среди женщин [1]. Основная гистологическая форма злокачественного поражения мочевого пузыря (МП) — переходноклеточный рак, который определяется в 90% случаев [2].

Стандартным методом лечения переходноклеточного инвазивного РМП (ИРМП) считается радикальная цистэктомия (РЦЭ). По данным многочисленных публикаций, после РЦЭ общая 5-летняя выживаемость составляет 40—60% [3—6]. Тем не менее у большинства больных, перенесших цистэктомию (ЦЭ), отмечается ухудшение качества жизни, связанное с проблемами отведения мочи и сексуальной дисфункцией [6, 7]. Для улучшения качества жизни пациентов после ЦЭ были разработаны различные способы отведения мочи. Однако даже воссоздание МП из других органов никогда не заменит пациенту его собственного органа. В то же время, по данным многочисленных проспективных одно- и многоцентровых исследований, включающих несколько тысяч больных, выживаемость после 3-компонентного лечения, сочетающего трансуретральную резекцию (ТУР), лучевую (ЛТ) и химиотерапию (ХТ), оказалась сравнимой с таковой при РЦЭ. Пятилетняя выживаемость составила от 50 до 60%, и у $3/4$ больных был сохранен интактный МП [8].

РМП — болезнь пожилого возраста, где средний возраст больных составляет 67,5 лет [1]. Также не всем больным показано выполнение ЦЭ из-за сопутствующей патологии, а часть пациентов, информированных о полном удалении органа, отказыва-

ются от данного вида лечения. Установлено, что до 60% больных не соответствуют критериям отбора для проведения РЦЭ [9].

Отдаленные результаты терапии и качество последующей жизни пациентов являются основными критериями оценки целесообразности выполнения у больных ИРМП того или иного метода лечения — ЦЭ или органосохраняющего лечения. Наибольший интерес сегодня представляет вариант органосохраняющего лечения ИРМП, заключающийся в последовательном проведении ТУР МП, с удалением видимой опухоли, а затем химио-ЛТ. ЛТ является базисным методом органосохраняющего лечения ИРМП. Постоянный технический прогресс ЛТ позволяет получить более высокий онкологический результат [10].

Исследования С.Ж. Саллум [11] выявили, что ТУР МП с применением адъювантной химио-ЛТ приводят к достоверному увеличению 5-летней специфической выживаемости у больных РМП стадии T2N0M0 (96,3%) по сравнению с ЦЭ (58,4%, $p < 0,05$). W.U. Shipley и соавт. [12] представили отдаленные результаты нескольких протоколов органосохраняющего лечения больных ИРМП, в которых выполнялась ТУР с одновременным или последовательным применением лучевого и лекарственного лечения. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных в стадии T2 составила 62 и 41% соответственно, а в стадии T3—4a — 47 и 31%, что не уступает результатам РЦЭ.

Материалы и методы

В НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1994 по 2006 г. 135 больным переходноклеточным ИРМП в стадии T2a—4aN0M0, отказавшимся от ЦЭ или которым ради-

кальная операция была противопоказана по сопутствующей патологии, было проведено органосохраняющее лечение.

Набор пациентов в основную проспективную группу осуществлялся с 2002 по 2006 г. В нее вошли 38 (28%) больных. В 2002 г. нами был разработан

и начал применяться вариант органосохраняющего лечения, заключающийся в проведении радикального курса конформной дистанционной ЛТ — ДЛТ (3D CRT) без запланированного перерыва. Допускался перерыв при проведении курса облучения до 3 дней. При этом весь курс радикальной ДЛТ осуществлялся

в среднем за 50 сут, включая выходные дни. Во 2-ю группу ретроспективно включены 97 (72%) пациентов, которым проведен расщепленный курс конвенциональной ДЛТ (2D RT) с радикальными намерениями, с различными сроками перерывов между этапами ЛТ. Перерыв в подавляющем большинстве случаев после проведения I этапа ДЛТ в среднем по достижении суммарной очаговой дозы (СОД) 38—40 Гр составлял 14—21 день. Весь курс радикальной ДЛТ осуществлялся в среднем за 60—70 сут, включая выходные и праздничные дни.

Всего радикальный курс ДЛТ без перерыва между этапами облучения планировалось провести 40 больным. Двум пациентам в связи с развившейся дизурией III степени при достижении СОД 40 Гр мы были вынуждены сделать перерыв в облучении сроком на 15 дней, они были включены в контрольную группу. Клиническая характеристика больных основной и контрольной групп представлена в табл. 1.

Группы по представленным основным характеристикам схожи между собой, не имеют статистически значимых различий (табл. 2).

Больные обеих групп имеют сходные значения средней СОД, максимумов дозы и методы лечения. В группах не выявлено статистически значимых различий.

При конформной радиотерапии происходит уменьшение неомогенности распределения дозы в органе-мишени и коррективировка рассеивания ее по краям поля за счет подбора индивидуальной формы облучаемого объема, сокращение лучевой нагрузки на критические органы.

Таблица 1. Характеристика больных сравниваемых групп

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Число больных:	38	100	97	100	
мужчины	34	89	80	82	0,320
женщины	4	11	17	18	0,320
Средний возраст, годы	70		66		0,707
Возрастная медиана	71		67		0,700
Сопутствующая патология	35	92	89	92	1
Отказано в ЦЭ	25	66	57	59	0,454
Отказались от ЦЭ	13	34	40	41	0,454
T2a—2b	25	66	56	58	0,394
T3a—4a	13	34	41	42	0,394
Гидронефроз	12	31,5	32	33	0,867
Нефростома	3	8	13	13,5	0,377
Объем МП:					
до 200 мл	24	63	69	71	0,368
менее 200 мл	14	37	28	29	0,368
Число образований:					
единичные	27	71	68	70	0,909
множественные	11	29	29	30	0,909
Локализация опухоли:					
подвижная стенка	13	34	44	45	0,246
шейка и треугольник Льюто	25	66	53	55	0,246
Размер опухоли:					
до 5 см	33	89	78	80	0,217
более 5 см	5	11	19	20	0,217
Степень дифференцировки:					
высокая	3	8	9	9	0,120
средняя	11	29	27	28	0,907
низкая или отсутствует	24	63	61	63	1

Таблица 2. Основные сравниваемые характеристики проведенного лечения

Показатель	Группа (n=135)				p
	основная (n=38)		контрольная (n=97)		
	абс.	%	абс.	%	
Средняя СОД, Гр	65		63		0,992
Средний максимум дозы, %	106		109		0,991
Методы лечения:					
только ЛТ	15	39,5	30	30,9	0,342
2-компонентное лечение	12	31,6	38	39,2	0,412
3-компонентное лечение	11	28,9	29	29,9	0,909

Результаты исследования

Проведен сравнительный статистический анализ ближайших результатов лечения больных ИРМП в основной и контрольной группах. Полная регрессия опухоли, оцениваемая через 2 мес после окончания облучения, наблюдалась у 29 (76,3%) пациентов основной группы и у 46 (47,4%) — контрольной группы, различия статистически значимы ($p=0,002$). Частичная регрессия опухоли зарегистрирована у 6 (15,8%) больных 1-й группы и у 29 (29,9%) пациентов контрольной группы ($p=0,095$). Стабилизация выявлена у 3 (7,9%) больных основной группы и 22 (22,7%) — контрольной группы, различия статистически достоверны ($p=0,048$). В обеих группах не было зарегистрировано пациентов с прогрессированием заболевания в течение 2 мес после окончания лучевой терапии (рис. 1).

Анализ отдаленных результатов конформной ЛТ, как самостоятельного вида терапии, так и одной из составляющих 2- или 3-компонентного лечения, в основной группе показал, что 5 лет живут 58,3% больных. В контрольной группе с применением методики ЛТ с расщеплением дозы облучения этот показатель составил 42,2%, различия статистически недостоверны ($p=0,094$). Учитывая тот факт, что средний возраст больных основной группы составил 70 лет (медиана — 71 год), а в контрольной группе он был равен 66 годам (медиана — 67,5 года), мы представляем данные общей 5-летней скорректированной выживаемости: в основной группе она достоверно выше и равна 69,9%, а в контрольной — 44,3%, данные статистически значимы ($p=0,008$; рис. 2).

У пациентов обеих групп рецидивы в 95% случаев были выявлены в течение 3 лет с момента регистрации полной регрессии опухоли и развились в срок от 3 до 35 мес. Безрецидивная выживаемость вычислялась от момента ремиссии до момента рецидива. Соответственно безрецидивную выживаемость анализировали только у больных после достижения полной регрессии опухоли. В основной группе 5-летняя безрецидивная выживаемость составила $74,2 \pm 10,6\%$, а в контрольной — $67,4 \pm 7,7\%$ ($p=0,741$).

Всего у 135 больных произошло 22 (16,3%) случая отдаленного метастазирования. Наиболее часто метастазирование ИРМП наблюдалось в парааортальные лимфатические узлы (ЛУ) — 11 (50%). Метастатическое поражение легких, всегда множественное, отмечено в 4 (18,2%) случаях, печени — в 3 (13,6%), полового члена — в 3 (13,6%), головного мозга — в 1 (4,6%). Отдаленные метастазы опухоли выявлены у 7 (18,4%) пациентов основной группы и у 15 (15,4%) — контрольной. Метастазирование ИРМП в основной группе происходило в парааортальные ЛУ (2 случая), легкие (1), печень (2), половой член (1)

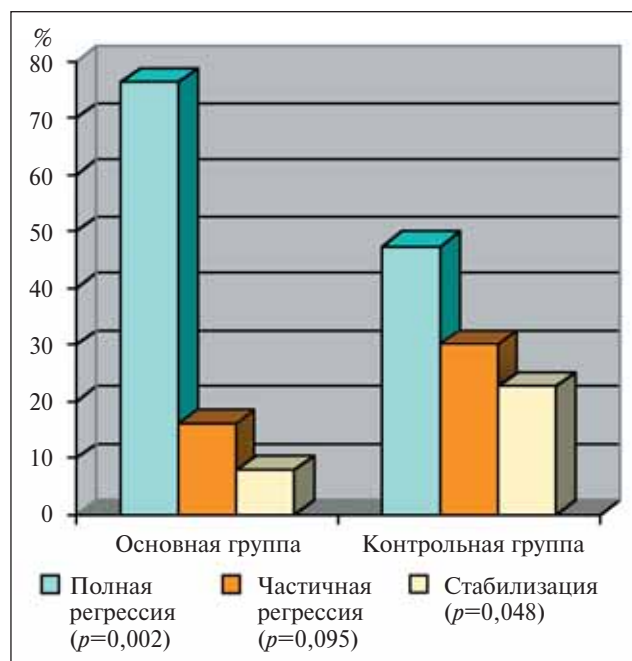


Рис. 1. Непосредственные результаты лечения больных ИРМП

и головной мозг (1). Метастазирование ИРМП в контрольной группе затронуло парааортальные ЛУ у 9 больных, легкие — у 3, печень — у 1, половой член — у 2. Не выявлено различий по частоте появления метастазов у пациентов основной и контрольной групп.

После проведенного органосохраняющего лечения функционирующий МП без признаков опухоли в основной группе больных был сохранен у 27 (71,1%) больных, при среднем сроке наблюдения 43 мес. ЦЭ проведена 1 (2,6%) из 38 пациентов по поводу рецидива заболевания. В контрольной группе функционирующий МП без признаков опухоли сохранен у 43 (44,3%) больных, ЦЭ выполнена 8 (8,2%) пациентам.

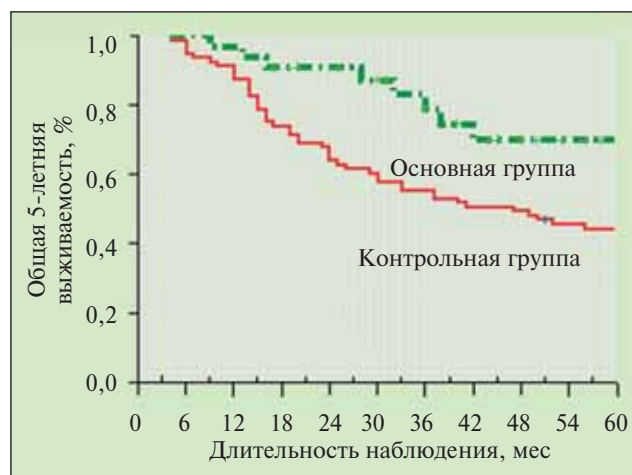


Рис. 2. Общая 5-летняя скорректированная выживаемость больных ИРМП

Таблица 3. Непосредственные результаты лечения больных ИРМП ($n=135$) в зависимости от варианта лечения

Показатель	А ЛТ абс. (%)	В 2-компонентный метод абс. (%)	С 3-компонентный метод абс. (%)	А : В	р А : С	В : С
Число больных	45 (100)	50 (100)	40 (100)			
Полная регрессия	14 (31,1)	28 (56)	33 (82,5)	0,016	0,0001	0,009
Частичная регрессия	14 (31,1)	15 (30)	6 (15)	0,907	0,084	0,098
Стабилизация заболевания	17 (37,8)	7 (14)	1 (2,5)	0,0001	0,0001	0,060

Мы изучили влияние различных вариантов органосохраняющего лечения больных ИРМП на эффективность лечения (табл. 3)

Данные, представленные в табл. 3, демонстрируют более высокую эффективность комбинированного и комплексного лечения по сравнению с проведением только ЛТ. Полная регрессия опухоли после окончания облучения наблюдалась у 14 (31,1%) пациентов, получивших только ЛТ, и у 28 (56%) больных в группе комбинированного лечения, раз-

личия статистически значимы ($p=0,016$). В свою очередь полная регрессия опухоли после окончания облучения отмечена у 33 (82,5%) пациентов, которым была проведена комплексная терапия, и у 28 (56%) — в группе комбинированного лечения, различия статистически значимы ($p=0,009$).

На рис. 3 изображены графические показатели общей выживаемости больных ИРМП в зависимости от варианта органосохраняющего лечения.

Данный рисунок наглядно демонстрирует увеличение общей выживаемости при комплексном и комбинированном лечении по сравнению только с лучевым методом. Общая 5-летняя выживаемость больных, которым была проведена только ЛТ, составила $28,2 \pm 7,2\%$. При 2-компонентном лечении 5-летняя выживаемость достоверно выше — $48,1 \pm 7,3\%$ ($p=0,049$), а при проведении 3-компонентного лечения она возрастает до $62,7 \pm 8\%$, различие статистически значимо по сравнению с радиотерапией ($p=0,002$).

Для изучения результатов радиотерапии в основной и контрольной группах мы провели анализ эффективности лечения больных ИРМП после самостоятельной ЛТ (табл. 4).

Данные табл. 4 свидетельствуют о более высокой эффективности применения конформной ЛТ.

Корреляция непосредственной эффективности лечения — полная регрессия опухоли — с показателями общей 5-летней выживаемости продемонстрирована на рис. 4. Общая 5-летняя выживаемость больных при достижении полной регрессии опухоли составила $71,8 \pm 5,6\%$, частичной регрессии — $17,9 \pm 7,1\%$, стабилизации опухолевого роста — $14,3 \pm 7,6\%$ (log-rank-тест, $p=0,0001$).

Одной из задач нашей работы являлось изучение влияния продолжительности перерыва между этапами ЛТ на эффективность лечения. С этой целью мы разделили всю выборку на 3 группы в зависимости от продолжительности курса ЛТ. В 1-ю группу вошли пациенты ($n=38$) с продол-

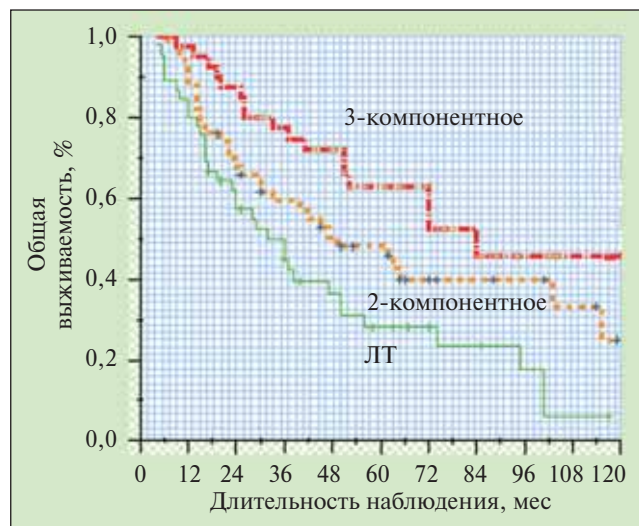


Рис. 3. Общая выживаемость больных ИРМП после различных вариантов органосохраняющего лечения

Таблица 4. Непосредственные результаты лечения больных ИРМП ($n=45$) после самостоятельной радиотерапии

Показатель	Только ЛТ		р
	Основная группа абс. (%)	Контрольная группа абс. (%)	
Число больных	15 (100)	30 (100)	
Полная регрессия	8 (53,4)	6 (20)	0,027
Частичная регрессия	5 (33,3)	9 (30)	0,822
Стабилизация	2 (13,3)	15 (50)	0,021

жительностью курса ЛТ до 50 дней, при этом перерыв в облучении не превышал 3 дней. Во 2-ю группу включены пациенты ($n=52$) со сроком проведения облучения до 60 дней. Перерыв в курсе радиотерапии в этой группе не превышал 14 дней. В 3-й группе наблюдались больные ($n=45$) с длительностью курса ДЛТ более 60 дней. Перерыв в этой когорте составлял в среднем 21 день. Показатели общей 5-летней выживаемости в зависимости от длительности перерыва между этапами ЛТ представлены на рис. 5.

Общая 5-летняя выживаемость больных с продолжительностью облучения до 50 дней составила $58,3 \pm 9,3\%$, с перерывом в облучении до 14 дней — $53,7 \pm 6,9\%$. У пациентов с перерывом в радиотерапии более 14 дней — $28,9 \pm 6,8\%$. Различия в показателях общей выживаемости 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й были статистически значимы и равны соответственно $p=0,008$ и $p=0,015$.

Не обнаружено достоверных различий в частоте ранних и поздних лучевых повреждений между основной и контрольной группой.

Заключение

Разработанная нами методика непрерывного курса ЛТ больных ИРМП с использованием объемного планирования и конформного облучения (3D CRT), проведенная после ТУР МП одновременно с модифицированной ХТ оказалась высокоэффективной. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с ИРМП составила $58,3\%$. Поздние лучевые повреждения выявлены только у $5,3\%$ больных.

Анализ результатов рандомизированных исследований 3-компонентного органосохраняющего лечения и ЦЭ при переходном-клеточном ИРМП T2—4a показал, что 5-летняя общая выживаемость пациентов вне зависимости от метода лечения составляет 50% . Результаты 3-компонентного органосохраняющего лечения ИРМП не уступают результатам РЦЭ [8].

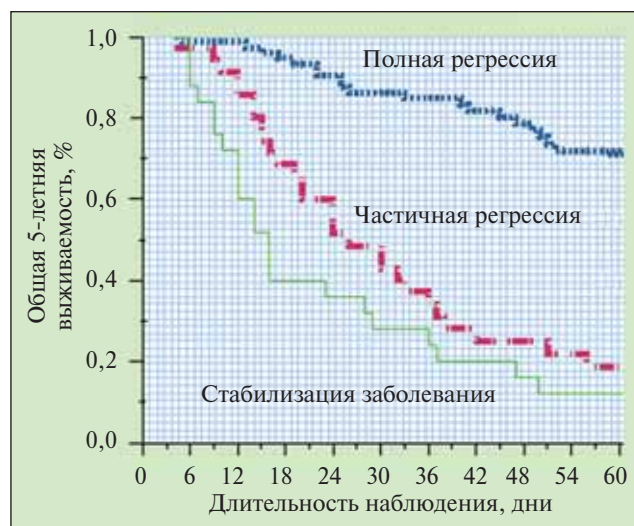


Рис. 4. Влияние степени регрессии опухоли на прогноз заболевания

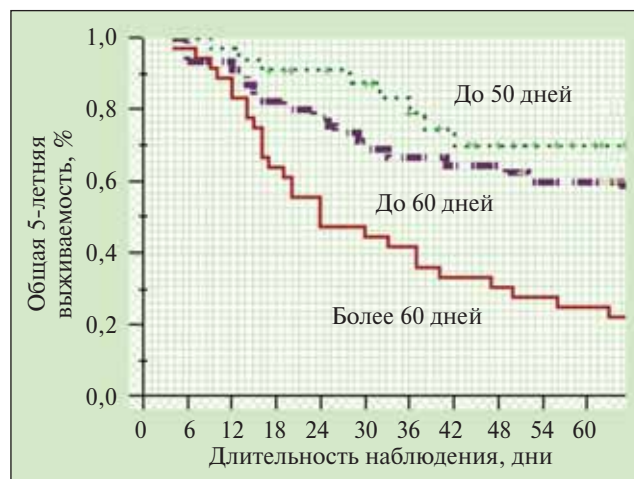


Рис. 5. Влияние продолжительности курса ЛТ при органосохраняющем лечении на общую выживаемость

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М.; 2005.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Токтомушев А.Т. Результаты органосохраняющей терапии инвазивного рака мочевого пузыря. Урология 2002;3:3—5.
3. Dalbagni G., Genega E., Hasibe M. et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol 2001;165:1111—6.
4. Ghoneim M.A. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases. J Urol 1997;158: 393—9.
5. Lebre T., Herve J.M., Yonneau L. et al. Study of survival after cystectomy for bladder cancer. Report of 504 cases. Prog Urol 2000;10(4):553—60.
6. Stein J.P. et al. Radical cystectomy in invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001;19(3):666—75.
7. Michaelson D., Zietman A. Invasive bladder cancer: The role of bladder preserving therapy. ASCO 2003; p. 457—65.
8. Rodel C., Weiss C., Sauer R. Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer. Jpn J Clin Oncol 2006;24(35):5536—44.
9. Matos T., Cufer T., Cervik J. et al. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing approach). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46(2):403—9.
10. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.; 2004.
11. Саллум С.Ж. Органосохраняющее лечение рака мочевого пузыря T2N0M0. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
12. Shipley W.U., Kaufman D.S., Zehr E. et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. Urology 2002; 60:62—8.

Диагностические возможности сочетанной детекции амидолитической активности хепсина и метилирования гена *GSTP1* при раке и других заболеваниях предстательной железы

Е.Б. Васильева¹, А.А. Ляшенко^{1,4}, М.В. Савватеева², Е.М. Кузнецова²,
С.Е. Северин^{1,2}, Е.С. Северин^{1,3}, Д.Н. Фиев¹, Ю.Г. Аляев¹, А.З. Винаров¹

¹ММА им. И.М. Сеченова; ²МНИИМЭ; ³Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения; ⁴Центр Медицинских Биотехнологий, Москва

DETECTION OF AMYDOLITIC ACTIVITY OF HEP SIN AND GENE *GSTP1* METHYLATION IN THE DIAGNOSIS OF CANCER AND OTHER DISEASES OF PROSTATE

Ye.B. Vassileva¹, A.A. Lyashenko^{1,4}, M.V. Savvateeva², Ye.M. Kuznetsova²,
S.Ye. Severin^{1,2}, Ye.S. Severin^{1,3}, D.N. Fiyev¹, Yu.G. Aljaev¹, A.Z. Vinarov¹

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, RUSSIAN FEDERATION, ²Moscow Institute of Medical Ecology, Moscow, ³Research Center for Molecular Diagnostics & Therapy, Moscow, ⁴Center of Medical biotechnologies, Moscow

We have assessed the implication of analysis of amydolitic activity of hepsin, which is a trans-membrane serine protease of II type, in the detection of prostate cancer diagnosis. According to literature review over-expression of hepsin is characteristic for prostate cancer whereas prostatic cells do not express this protease in normal states and benign tumors of prostate. Our results have demonstrated the value of screening for hepsin activity in the diagnosis of prostatic pathologies which possibly is an adequate substitution for widely used test of prostate specific antigen determination.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин пожилого возраста. В настоящее время РПЖ занимает 2-е место в мире после рака легкого среди причин смерти мужчин от злокачественных новообразований. Летальность в первый год жизни после верификации диагноза составляет около 30%, что свидетельствует о крайне низкой выявляемости заболевания на начальных его стадиях и поздней обращаемости пациентов [1].

Традиционный метод диагностики РПЖ, основанный на измерении уровня простатического специфического антигена (ПСА), на данном этапе характеризуется заметным снижением своей диагностической ценности [2]. В связи с этим во всем мире ведется поиск и внедрение в клиническую практику новых маркеров, позволяющих дифференцировать РПЖ от других заболеваний предстательной железы.

На сегодняшний день, помимо ПСА, открыто множество маркеров РПЖ, с определением которых связаны надежды на разработку новых диагностических систем для ранней верификации диагноза. Одни из наиболее перспективных — определение протеазной активности белка хепсина и метилирование гена глутатион-S-трансферазы класса P1 (*GSTP1*).

Трансмембранный белок хепсин является сериновой протеазой II типа. В норме он экспрессируется на гепатоцитах, клетках щитовидной железы

и некоторых других тканях [3]. Экспрессия гена хепсина увеличивается при РПЖ в 90% случаев, тогда как в норме и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) его экспрессия ничтожно мала [3]. При исследовании биоптатов предстательной железы было также показано, что степень экспрессии данного белка опухолевыми клетками коррелирует с динамикой опухолевого роста [4]. Таким образом, повышение экспрессии хепсина можно рассматривать в качестве важного диагностического критерия при РПЖ.

Глутатион-S-трансферазы (GSTs) составляют суперсемейство ферментов, отвечающих за детоксикацию, что предотвращает образование опасных метаболитов внутри клетки. Биохимическая функция GSTs — образование конъюгатов с электрофильными компонентами, а также со свободными радикалами, что нейтрализует их активность. В ряде случаев, особенно на фоне патологического метаболизма, экспрессия генов *GST* в клетке отсутствует (так называемый феномен молчания генов). Молекулярной основой этого феномена является метилирование промоторной области этих генов. Показано, что при РПЖ наблюдается снижение антиоксидантной активности за счет вышеуказанного механизма [5].

Поскольку изменения метаболизма при патологии предстательной железы, в частности при РПЖ, наблюдаются для обоих маркеров, мы полагаем, что совместная детекция активности хепсина

и метилирования гена *GSTP1* может увеличить вероятность постановки правильного диагноза.

Материалы и методы

Исследуемым материалом послужили клетки, полученные из мочи больных хроническим простатитом (ХП), пациентов с подозрением на РПЖ, а также здоровых добровольцев (отрицательный контроль). Мочу собирали после пальцевого ректального исследования. Для положительного контроля использовали клетки РПЖ человека — LnCaP.

Определение хепсина проводили амидолитическим (хромогенным) методом [6]. В качестве хромогенного субстрата применяли паранитроанилин с максимумом поглощения при 405 нм.

Для обнаружения метилирования промоторной области гена *GSTP1* был использован модифицированный нами метод метабисульфитной обработки геномной ДНК и анализ met-ПЦР (полимеразная цепная реакция) [7].

Морфологически диагноз подтверждался результатами биопсии. Пациентам с ХП биопсию не проводили.

Статистический анализ выполняли с помощью непараметрического χ -критерия (с поправкой Йетса). Анализировали частоты бинарных признаков с применением таблиц сопряженности 2×2 . Уровень для отсечения нулевой гипотезы принимался как $p < 0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

Проанализировав амидолитическую активность хепсина на разных линиях опухолевых клеток (рис. 1), мы пришли к выводу, что хепсин синтезируется опухолевыми клетками предстательной железы в больших количествах (кривая 1), в то время как клетками других опухолевых линий данный белок синтезируется значительно меньше (кривые 2–4). В ходе исследования нами были установлены высокая специфичность используемого хромогенного субстрата к хепсину и возможность с его помощью количественно определять активность хепсина.

Мы также провели измерение амидолитической активности хепсина в образцах мочи здорового донора и пациента с РПЖ (рис. 2), после чего сравнили полученные результаты с данными по активности хепсина, выявленными на клетках LnCaP. Результаты измерений позволили нам сделать вывод, что активность хепсина на опухолевых клетках больных РПЖ (кривая 2) имеет общую тенденцию с таковой у клеток LnCaP (кривая 1). Как видно из рис. 2, у добровольцев активность хепсина представлена минимальными значениями (кривая 3). Следовательно, можно использовать данный метод определения хепсина для диагностики РПЖ, а клетки линии LnCaP — в качестве положительного контроля.

В ходе статистической обработки данных в качестве уровня "отсечения" для отнесения пациента к группе РПЖ был принят уровень протеолитической активности хепсина, составляющий не менее 39% и выше от активности, детектированной на клетках LnCaP.

Нами было проанализировано 40 образцов мочи: 20 — от больных гистологически верифицированным РПЖ, 15 — от пациентов с гистологически верифицированной простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) и ДГПЖ и 5 — от боль-

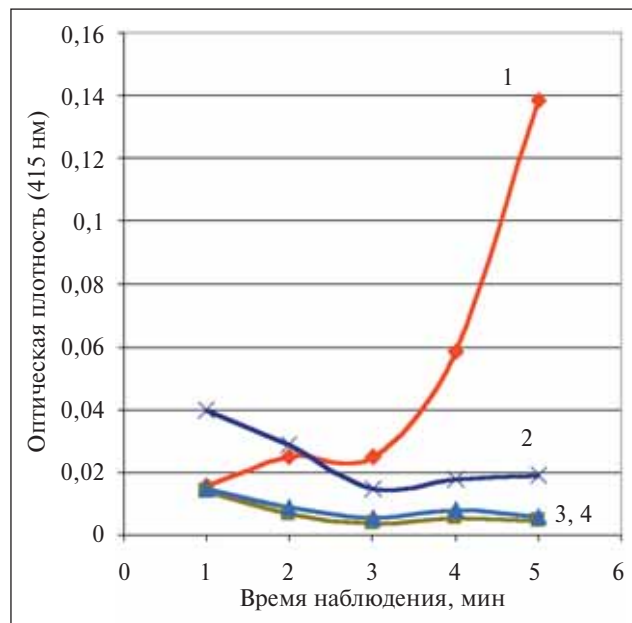


Рис. 1. Кинетика амидолитической активности хепсина: 1 — LnCaP (положительный контроль); 2 — HT 1080 — фибросаркома соединительной ткани; 3 — HeLa — аденокарцинома шейки матки; 4 — HEK-293 — первичный рак почки

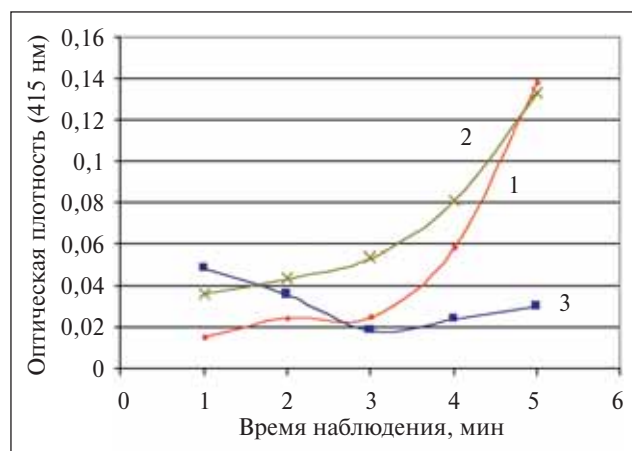


Рис. 2. Кинетика амидолитической активности хепсина в моче больного РПЖ: 1 — LnCaP (положительный контроль); 2 — образец мочи больного РПЖ; 3 — образец мочи здорового добровольца (отрицательный контроль)

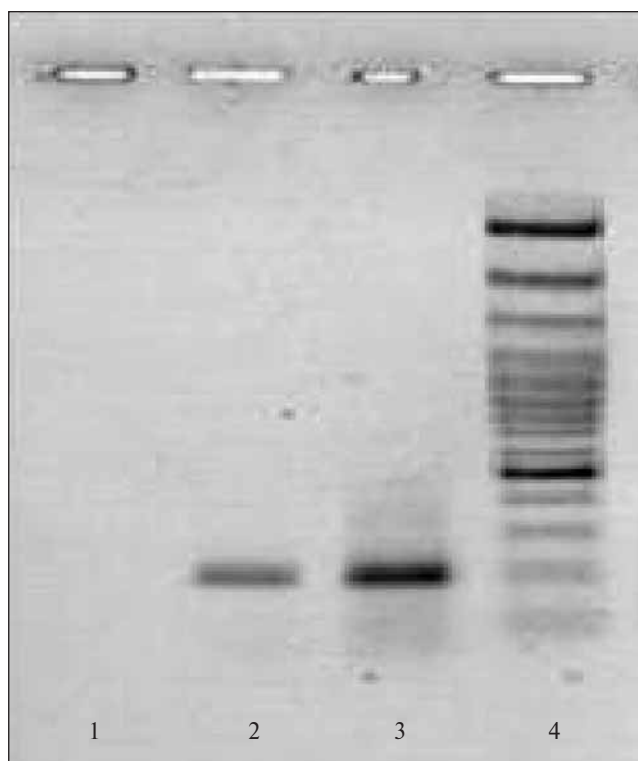


Рис. 3. Метилирование гена *GSTP1* при РПЖ:
 1 — отсутствие метилирования (отрицательный контроль — здоровый доброволец); 2 — метилирование (пациент Б. с РПЖ); 3 — метилирование (положительный контроль — линия клеток *LnCaP*); 4 — маркер молекулярной массы

ных ХП. Контрольная группа состояла из 7 человек — здоровых добровольцев. Положительная прогностическая ценность (доля истинно положительных ответов среди всех положительных) [9] определения активности хепсина на образцах мочи больных РПЖ составляла величину порядка 0,71 ($p=0,020$), тогда как у пациентов с ПИН I—II степени и ДГПЖ — 0,25 и 0,14 соответственно.

В группе контроля и у больных ХП активность хепсина, с учетом чувствительности тест-системы и специфичности хромогенного субстрата, детектируется в количестве менее 7% относительно положительного контроля, что существенно ниже установ-

ленного нами уровня отсечения в 39%. Мы полагаем, что данный тест обладает возможностью детекции некоторых фоновых значений, что свидетельствует о вероятном присутствии небольшого количества других сериновых протеиназ на исследуемых клетках здоровых добровольцев. Издержки этого определения не вносят существенных изменений в анализ получаемых данных и не влияют на общие выводы по прогнозу. Обучающая выборка с известными диагнозами позволяет контролировать правильность отнесения к той или иной группе по данному маркеру.

Параллельно анализировали уровень ПСА и установили, что его повышение и выход за пределы серой шкалы (4—10 нг/мл) при РПЖ наблюдали лишь в 57% случаев, что по диагностической ценности существенно уступало предсказанию в отношении определения активности хепсина.

Таким образом, измерение активности хепсина позволило с большой долей вероятности отличить РПЖ от других заболеваний предстательной железы.

Метилирование гена *GSTP1* при РПЖ, согласно полученным данным, наблюдали лишь в 43% случаев. При этом при ХП, ДГПЖ и ПИН различных стадий ген *GSTP1* метилируется в 38% случаев. Полученные данные не позволили достоверно различить заболевания «опухолевой» и «неопухолевой» природы ($p=0,81$). Это говорит о том, что применение данного маркера не позволяет дифференцировать рак от других заболеваний предстательной железы. С другой стороны, установлено, что у здоровых мужчин метилирование гена *GSTP1* не наблюдается (рис. 3). Можно полагать, что определение метилирования гена *GSTP1* будет использоваться в качестве молекулярного маркера патологических процессов, имеющих место в предстательной железе, т.е. данный подход может применяться для мониторинга состояния предстательной железы.

Необходимо отметить, что диагностическая ценность предсказаний при помощи только 1 маркера значительно уступает таковой при сочетанном предсказании с использованием 2 маркеров. Совместное определение метилирования гена *GSTP1* и амидоли-

*Положительная прогностическая
ценность маркеров в диагностике РПЖ*

Маркер	Положительная прогностическая ценность	
	данные литературы	данные эксперимента
ПСА общий (при концентрации в крови 4 нг/мл)	0,421 [10]	0,405
met-GSTP1	0,958 [11]	0,5
Хепсин	0,663 [12]	0,71
met-GSTP1 + хепсин	—	0,845

тической активности хепсина у одних и тех же пациентов позволяет диагностировать РПЖ у пациентов с более высокой, чем по одному маркеру, вероятностью. Нами проведена оценка положительной прогностической ценности наших маркеров и ПСА среди отобранных для эксперимента пациентов (см. таблицу). Установлено, что положительная прогностическая ценность совместного определения обоих маркеров составляет 0,845.

Приводим типичное клиническое наблюдение. Пациент Б., 70 лет, 26.06.2007 поступил в урологическую клинику ММА им. И.М. Сеченова с подозрением на РПЖ. По данным проведенных обследований: ПСА общий — 6,1 нг/мл, ТРУЗИ (трансректальное ультразвуковое исследование) — объем предстательной железы 52 см³, метилирование промоторной области гена *GSTP1* — положительно, определение активности хепсина — положительное. Для уточнения диагноза пациенту Б. 29.06.2007 была выполнена полифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым (УЗ) контролем. Гистологическое заключение: железисто-фиброзная гиперплазия предстательной железы с участками ПИН I—II степени. Диагноз: гиперплазия предстательной железы, VI. prostate. Рекомендовано проведение повторной биопсии через 3 мес. 30.10.2007 пациенту Б. была выполнена повторная

биопсия под УЗ-контролем. Гистологическое заключение: аденокарцинома, железисто-фиброзная гиперплазия предстательной железы с участками ПИН I—II степени. Перед выполнением повторной биопсии также проводились исследования по определению активности хепсина и уровня метилирования, результаты которых вновь оказались положительными. Таким образом, на основании данных клинических наблюдений продемонстрирована значительная прогностическая ценность комбинации обоих маркеров.

Заключение

Результаты наших исследований показали, что использование скринингового теста, основанного на совместном определении активности хепсина и метилирования гена *GSTP1*, способно дополнить, а возможно, и заменить существующий на сегодняшний день в клинике тест на определение ПСА.

Литература

1. Клинические рекомендации. Онкология. Под ред. В.И. Чиссова и С.Л. Дарьевой. М., GEOTAR-Медиа; 2006.
2. Скрининг рака предстательной железы. Методические рекомендации № 543-ПД/623. Сивков А.В. и др.; 2006.
3. Stephan C. et al. Hepsin is highly over expressed in and a new candidate for a prognostic indicator in prostate cancer. J Urol 2004;171:187—91.
4. Wu Q., Parry G. Hepsin and prostate cancer. Frontiers in Bioscience 2007;12:5052—9.
5. Cairns P. et al. Molecular detection of prostate cancer in urine by *GSTP1* hypermethylation. Clin Cancer Res 2001;7:2727—30.
6. Лабинская Т.А. Принципы лабораторной диагностики тромбофилий. Лаборатория 1997;(8).
7. Jerónimo C. et al. A quantitative promoter methylation profile of prostate cancer. Clin Cancer Res 2004;10(24):8472—8.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., МедиаСфера; 2006.
9. Ригельман Р.К. Как избежать врачебных ошибок. Пер. с англ. М., Практика; 1994.
10. Велиев Е.И. Ранняя диагностика локализованных форм рака предстательной железы. Моск здравоохран 2004;(2):20—3.
11. Enokida H. et al. Multigene methylation analysis for detection and staging of prostate cancer. Clin Cancer Res 2005;11:6582—8.
12. Rhodes D.R. et al. Multiplex biomarker approach for determining risk of prostate-specific antigen-defined recurrence of prostate cancer. JNCI J Natl Cancer Inst 2003;95(9):661—8.

Анализ результатов биопсий предстательной железы, выполненных с 10-летним интервалом

И. Ромич¹, Г. Банфи¹, Т. Гласз², Э. Жекели²

¹Отделение урологии, ²2-е отделение патологии Медицинского университета Семмельвейса, Будапешт

THE ANALYSIS OF THE RESULTS OF PROSTATE CANCER BIOPSIES PERFORMED AFTER A 10-YEAR INTERVAL

I. Romics¹, G. Banfi¹, T. Glasz², E. Szekely²

Semmelweis University, ¹Department of Urology, ²2nd Department of Pathology, Budapest

Introduction and objective: the authors compared the results of biopsies performed in 1994 and 2004, respectively.

The analysis of the results of prostate biopsy obtained in 1994 and 2004 was carried out. Prostate cancer is the most common malignant tumor in males; its diagnostic algorithm and therapy were analyzed. The aim of the study was to compare data from the prostate biopsies performed in 1994 with those of 2004. During this decade, 4.5 fold increase of the number of prostate biopsies has been observed. In 1994, 36.2%, while in 2004, 47.5% of the biopsies proved to be a cancer. The mean age of the patients undergoing biopsy decreased from 69.7 to 62.3 years; however, the mean age of patients who were suffering from prostate cancer remained constant (70.8 vs. 71.3 years). Conclusions: Whereas in 1994 only the total level of PSA was estimated, in 2004 the diagnostic algorithm included additional measurements of free-PSA and PSA-density. Prostate biopsy was performed by a trans-rectal ultrasound guided technique unlike the blind or trans-perineal methods which were only available previously. Although the effectiveness of the prostate biopsy is improved, the diagnosis and identification of prostate cancer at a younger age remains to be a challenge. The Gleason score marking the aggressiveness of the prostate cancers was lower; therefore, more patients were found suitable for curative surgery. However, the increased mean value of PSA level indicated that patients were still rather of a more advanced stage in majority, which could only be treated by palliative therapy.

Keywords: prostate cancer, biopsy, PSA

В США рак предстательной железы (РПЖ) является причиной смерти 30—40 тыс. пациентов ежегодно. В Венгрии смертность от РПЖ в 1999 г. составляла 7,3%, и данное заболевание занимало 3-е место по уровню смертности после рака легкого и колоректального рака. К 2003 г. эти нозологические формы были замещены опухолями ротоглотки. В 15 странах — членах Евросоюза в период с 1988 по 1999 г. уровень смертности (стандартизованный по возрасту) снизился на 10%. Незначительное снижение летальности на фоне повышения заболеваемости может быть частично объяснено общим старением популяции, совершенствованием методов диагностики или внедрением новых радикальных видов лечения [1]. В США в 2001 г. частота выявления РПЖ у мужчин 40—59 лет составляла 2,06%, тогда как в возрастной группе 60—79 лет данный показатель достигал 13,42% [2]. Пятилетняя специфическая выживаемость при локализованных формах заболевания составляет 93%, а при диссеминированных опухолях — только 33%. Все эти факты свидетельствуют о том, что, несмотря на то что мы сталкиваемся с РПЖ со все возрастающей частотой, в том числе — у мужчин среднего возраста, добиться высокой выживаемости удастся только на ранних стадиях опухолевого процесса (опухоль, ограниченная органом).

Материалы и методы

В Венгрии определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) впервые было выполнено в нашей клинике в 1989 г. Однако данный тест стал рутинно использоваться только с 1994 г. С учетом этого мы выполнили сравнительный анализ данных, полученных за первый однолетний период (с 1.01.1994 до 31.12.1994 г.) и за временной интервал с 1.01.2004 по 31.12.2004 г. Проводилось исследование результатов пациентов мужского пола, проходивших лечение в течение указанных промежутков времени в общем и онкологическом отделениях нашей клиники.

Протокол исследования заключался в следующем: всем больным выполняли пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и определяли уровень ПСА [3]. Оценка концентрации свободного ПСА в случаях уровня общего ПСА выше 4 нг/мл стала рутинной с 2000 г. В соответствии с этим диагностические критерии в течение указанных временных интервалов различались.

В 1994 г.:

- при позитивных результатах ПРИ биопсия выполнялась независимо от уровня ПСА;
- при негативных результатах ПРИ и уровне ПСА <4 нг/мл (нормальное значение) проводилось контрольное обследование через 1 год;
- при негативных результатах ПРИ и ПСА <8—10 нг/мл биопсия не выполнялась;

- независимо от результатов ПРИ при уровне ПСА >10 нг/мл выполнялась биопсия предстательной железы (ПЖ).

Радикальная простатэктомия (РПЭ) производилась редко, в связи с чем у нас не было необходимости выявлять локализованный РПЖ. В зарубежной литературе не приводилось рекомендаций относительно пограничного уровня ПСА.

В 2004 г. при уровне ПСА от 4 до 10 нг/мл оценивалась его плотность — ППСА, отношение концентрации ПСА (нг/мл) и объема ПЖ, определенного при ультразвуковом исследовании — УЗИ (мл), — а также концентрация свободного ПСА [4]:

- при позитивных результатах ПРИ выполнялась биопсия ПЖ, независимо от уровня ПСА;
- при негативных результатах ПРИ и ПСА <4 нг/мл мы проводили контрольное обследование через 1 год; также во внимание принималась скорость ПСА;
- независимо от результатов ПРИ, уровень ПСА >10 нг/мл служил показанием к биопсии;
- независимо от результатов ПРИ, при ПСА от 4 до 10 нг/мл мы действовали следующим образом:
 - при ППСА <0,12 и свободном ПСА >16% проводилось контрольное обследование через 1 год;
 - при ППСА >0,12 и/или свободном ПСА ≤16% выполнялась биопсия;
 - в случаях, когда скорость и уровень ПСА в соответствии с возрастными нормами и результаты предыдущей биопсии (PIN) делали это необходимым, выполнялась биопсия.

Помимо приведенного выше алгоритма, мы также принимали во внимание такие индивидуальные факторы, как старческий и пожилой возраст пациента [5], соматический статус, жалобы на дизурию, наличие метастазов в кости, а также результаты трансректального УЗИ (ТРУЗИ). Важными считали указания на позитивный семейный анамнез. Мы полагали, что на возможное наличие опухоли может указывать отсутствие регрессии симптомов обструкции на фоне лечения α-адреноблокаторами. Нами были выполнены повторные биопсии при высоком уровне ПСА или увеличении его концентрации, так как даже если результаты первичной биопсии были негативными, предполагалось наличие опухоли.

В 1994 г. мы выполняли биопсию ПЖ перинеальным доступом из 6 точек (по 3 биоптата из каждой доли простаты). В 2004 г. биопсия ПЖ выполнялась трансректально, под контролем ТРУЗИ, что рекомендовано как «золотой стандарт» как в международной, так и в венгерской урологической практике. ТРУЗИ дает возможность визуализировать опухоль, ориентируясь не только на субъективные тактильные ощущения врача. Так как во внимание был принят объем ПЖ, число биопсийных столбцов возросло.

Проводя трансректальную биопсию, мы назначали ципрофлоксацин в дозе 500 мг и метронидазол — 2 × 500 мг утром и вечером накануне операции и выполняли клизму вечером накануне, согласно практике, описанной в литературе [6]. В течение обоих временных интервалов были отменены антикоагулянты и назначены низкомолекулярные гепарины за 1 нед до вмешательства. За редким исключением биопсии проводились под местной анестезией.

В 1994 г. в связи с подозрением на наличие РПЖ мы выполнили 58 биопсий ПЖ. Морфологическое исследование во всех случаях проводилось во 2-м отделении патологии. Средний возраст больных — 69,7 (32—85) года. В 2004 г. выполнена 261 биопсия ПЖ. Это в 4,5 раза больше, чем в 1994 г. Средний возраст больных — 62,3 (44—88) года. Проведение биопсий в старческом возрасте с медицинской точки зрения не оправдано, однако венгерская медицинская система несовершенна и право больных отказаться от лечения пока является серьезным практическим недостатком.

За указанный выше период нами были проанализированы число биоптатов, процент опухоли и их распределение в зависимости от возраста больных. Дополнительно мы отобрали группу больных с диагнозом РПЖ и провели анализ частоты различной степени дифференцировки опухоли. Были оценены уровни ПСА и соответствующие им результаты морфологического исследования. Кроме того, мы хотели бы представить данные о методах лечения, применявшихся при впервые выявленном РПЖ.

Расчеты производились с использованием двустороннего t-теста при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 5.0 и Microcal Origin 6.0.

Результаты

В связи с изменением онкологических подходов количество биопсий, выполненных с целью выявления опухоли ПЖ, возросло с 58 (1994 г.) почти в 5 раз. Несмотря на это, частота негативных гистологических заключений у пациентов с высоким риском развития РПЖ, нуждающихся в проведении повторной биопсии ПЖ, существенно не изменилась (6,9% всех биопсий в 1994 г., 5% — в 2004 г.). Результаты морфологического исследования биопсий ПЖ представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, РПЖ выявлен в биоптатах 47,5% больных, проходивших обследование в 2004 г., что достоверно больше, чем 36,2% в группе пациентов, которым биопсия ПЖ выполнялась в 1994 г. ($p>0,001$).

Таблица 1. Результаты морфологического исследования биоптатов ПЖ

Показатель	1994 г.	2004 г.
Аденокарцинома ПЖ	21 (36,2)	124 (47,5)
ДГПЖ	31 (53,5)	106 (40,6)
Простатит	2 (3,4)	12 (4,6)
Атипия	0 (0)	6 (2,3)
Выполнение повторной биопсии ПЖ	4 (6,9)	13 (5)
Всего ...	58 (100)	261 (100)

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент). Здесь и далее: ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия ПЖ.

Большинство больных, включенных в исследование, были в возрасте от 61 до 80 лет (72,4% пациентов в 1994 г. и 76% — в 2004 г. соответственно; рис. 1 и 2). На рис. 1 и 2 продемонстрировано, что резкое повышение частоты выявления РПЖ характерно для одной и той же возрастной группы; так, аденокарцинома обнаружена у 71,4 и 76% больных соответственно. Однако в течение 1994 г. 62,1% биопсий было произведено пациентам в возрасте 66—80 лет, тогда как в 2004 г. 60% биопсий было выполнено более молодым мужчинам (61—75 лет). За последние 10 лет средний возраст больных, подвергаемых биопсии ПЖ, уменьшился с 69,7 до 62,3 года ($p>0,001$). При этом средний возраст пациентов, у которых выявлен РПЖ, в группах не различался (71,1 и 71,35 года соответственно).

На рис. 3 отражено распределение впервые диагностированной аденокарциномы ПЖ в зависимости от степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона [7]. В 1994 г. этот показатель составлял 6,1 (4—10), в дальнейшем — 6,3 (2—10). В 1994 г. 61,9% впервые диагностированных аденокарцином ПЖ

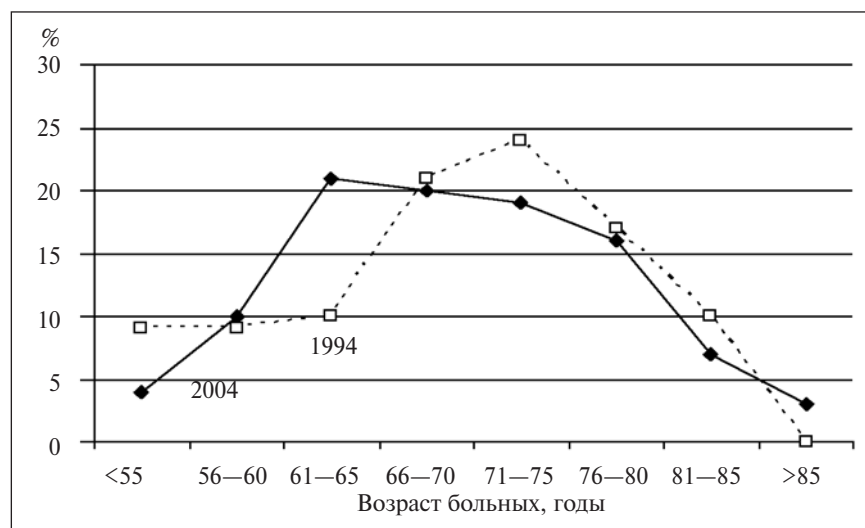


Рис. 1. Распределение больных, проходивших обследование в 1994 и 2004 гг., согласно возрастным группам

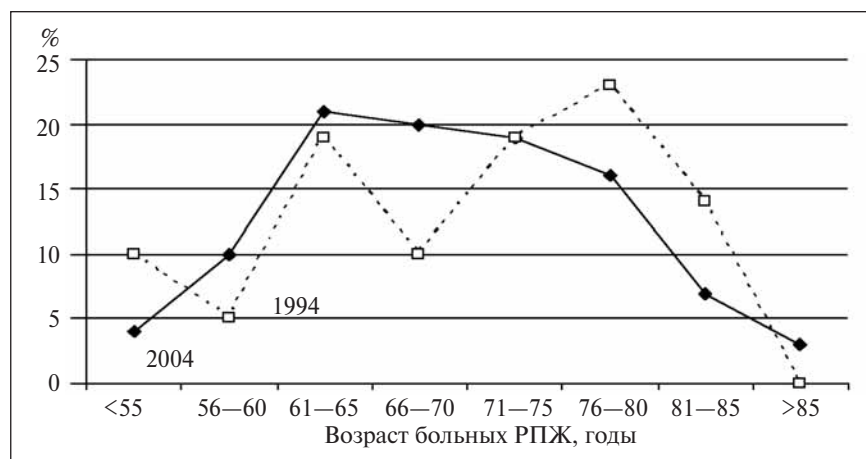


Рис. 2. Распределение больных РПЖ в зависимости от возраста

имели более низкую дифференцировку (>5 по шкале Глисона), в связи с чем данные опухоли могли иметь более агрессивное клиническое течение. Тот же показатель в 2004 г. составил 56,9%. Несмотря на то что разница не достигла статистической значимости, отмечается снижающаяся тенденция.

Проведен анализ зависимости гистологических находок и среднего, минимального и максимального значений концентрации ПСА (табл. 2) у пациентов, проходивших обследование в течение обоих временных периодов. Уровень ПСА (но не специфического для аденокарциномы ПЖ) может отличаться от нормального значения при различных заболеваниях ПЖ, таких как ДГПЖ или простатит, способных вызвать повышение уровня маркера [8]. Тем не менее нами обнаружено различие концентраций ПСА при РПЖ и данных нозологических формах ($p > 0,001$). Более высокий уровень маркера у больных РПЖ может быть связан с выявлением заболевания на поздних стадиях, исключающих возможность проведения радикального лечения.

В нашем отделении в качестве радикального лечения локализованного РПЖ используется РПЭ,

обеспечивающая длительную специфическую выживаемость [9]. С паллиативной целью мы применяем андрогенную блокаду, подразумевающую медикаментозную (агонисты релизинг-гормона лютеинизирующего гормона) или хирургическую кастрацию в сочетании с антиандрогенами.

В 1994 г. нами было выполнено 3 позадилобных РПЭ и 39 хирургических кастраций. В 2004 г. соотношение данных хирургических вмешательств склонилось в пользу РПЭ (29 РПЭ и 18 двусторонних орхиэктомий соответственно).

Обсуждение

В течение последних 10 лет широкое внедрение ПСА в клиническую практику привело к революционным изменениям в области диагностики РПЖ. Появление этого диагностического инструмента послужило причиной серьезных перемен в онкоурологии. Использование чувствительного маркера позволило более четко сформулировать показания к проведению биопсии ПЖ. В связи с этим количество выполненных биопсий возросло в несколько раз. Тем не менее частота отрицательных результатов гистологического заключения, являющихся показанием к проведению повторной биопсии, осталась прежней. Причиной этого может служить не только совершенствование методов контроля за процедурой, таких как ТРУЗИ, но и уменьшение порогового значения, являющегося показанием к выполнению биопсии, и отработка техники самого вмешательства.

На протяжении рассмотренного промежутка времени средний возраст пациентов, подвергаемых биопсии, существенно снизился, однако средний возраст больных РПЖ остался прежним. Несмотря на постепенное уменьшение возраста мужчин, кото-

рым выполняются биопсии, средний возраст наших пациентов, страдающих РПЖ, не изменился вследствие широкого распространения информации о данном заболевании. Следовательно, больные пожилого и старческого возраста также нуждаются в оценке уровня ПСА и при его повышении — в биопсии ПЖ. Следует отметить, что степень злокачественности выявленной аденокарциномы, оцененная по шкале Глисона, снижается. В 2004 г. частота обнаружения РПЖ была выше, при этом средний уровень ПСА

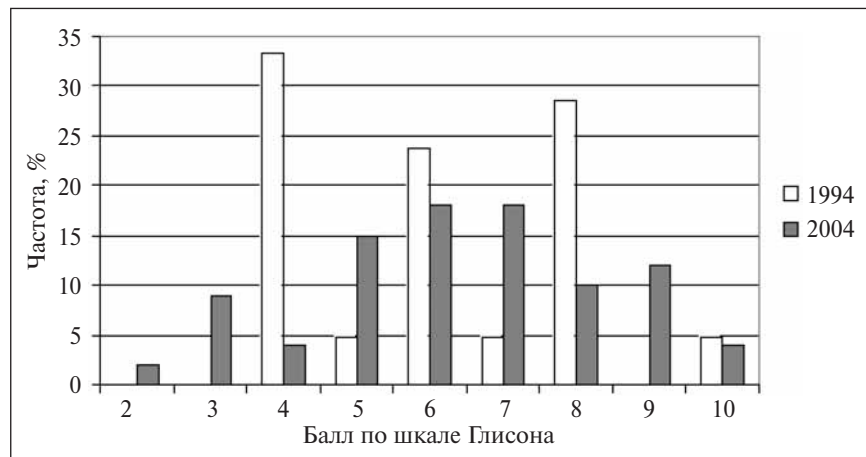


Рис. 3. Степень дифференцировки впервые выявленной аденокарциномы ПЖ

Таблица 2. Корреляция гистологического заключения и концентрации ПСА в 1994 и 2004 гг.

Гистологическое заключение	минимальная		Концентрация ПСА, нг/мл		средняя	
	1994 г.	2004 г.	1994 г.	2004 г.	1994 г.	2004 г.
Аденокарцинома ПЖ	10	2,7	1005	980	202,49	49,97
ДГПЖ	0,8	3,8	19,5	61	8,33	13,82
Простатит	2,1	5,9	17,5	35,5	8,47	11,2

был более низким. В соответствии с международными данными [10] это также демонстрирует улучшение методов диагностики и совершенствование показаний. Эти факты позволяют ожидать увеличения частоты показаний к выполнению РПЭ, как это наблюдается во всем мире [11]. Приведенные выше данные показывают, что мы сталкиваемся с заболе-

ванием, частота которого различается в разных возрастных группах мужской популяции. Использование радикальных методов лечения возможно только на начальных стадиях РПЖ, что подчеркивает важность выполнения биопсии в комбинации с ПРИ и оценкой концентрации ПСА, направленных на выявление ранних стадий заболевания.

Литература

1. Romics I., Fischer G., Bély M. et al. Experience with prostate cancer screening. *Magy Urol (Hung Urol in Hungarian)* 1998;10:428—32.
2. Oliver S.E., Gunnel D., Donovan J.L. Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000;355:1788—9.
3. Brawer M.K., Chetner M.P., Beatle J. et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:841—5.
4. Benson M.C., Whang I.S., Olsson C.A. et al. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:817—21.
5. Romics I. Prognostic factors of prostate cancer. *Magy Urol (Hung Urol in Hungarian)* 1998;10:103—9.
6. Romics I. The technique of ultrasound guided prostate biopsy. *World J Urol* 2004;22:353—6.
7. Gleason D.F. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273—9.
8. Neal D.E., Clejan S., Sarma D. et al. Prostate specific antigen and prostatitis. *Prostate* 1992;20:105—11.
9. Pajor L., Kisbenedek L., Romics I. Therapy of prostate cancer. *Magy Urol (Hung Urol in Hungarian)* 2003;15:46—55.
10. Stamey T.A., Caldwell M., McNeal J.E. et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004;172:1297—301.
11. De Koning H.J., Auvinen A., Berenguer Sanchez A. et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the european randomized screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002;97:237—44.

Отдаленные результаты позадилоной радикальной простатэктомии и их прогнозирование

С.А. Ракул

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

LONG-TERM RESULTS OF RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY AND ITS PROGNOSTIC FACTORS

S.A. Rakul

Military Medical Academy, Sankt-Peterburg

Radical retropubic prostatectomy is one of the most widely used and highly effective ways of managing of patients with clinically local prostate cancer.

Purpose: The purpose of our study is to evaluate long term results of treatment of patients with clinically local and locally advanced prostate cancer and to define prognostic factors.

Materials and methods: 332 patients with prostate cancer who underwent radical retropubic prostatectomy were followed up. Mean follow up time was $53,85 \pm 30,39$ months. Local prostate cancer (pT2 disease) was found in 61,0% of patients, locally advanced (pT3) and advanced (pT4) stages of disease was registered in 39,0%. Finally, in 6,0% of patients involvement of regional lymph nodes was diagnosed.

Results: overall 5 and 7-year survival rates after radical retropubic prostatectomy were $89,85 \pm 2,02$ and $89,1 \pm 2,14$ %, respectively; adjusted survival rates were identical ($94,76 \pm 1,58$ %); disease free survivals were $62,38 \pm 3,18$ and $44,03 \pm 3,67$ %, respectively. Relapses of prostate adenocarcinomas clearly correlate with preoperative serum level of prostate specific antigen and such pathologic signs as tumor differentiation grade and extent of disease ($p \leq 0,05$). Correlation of long term outcomes with results of digital rectal investigation of prostate gland, positive resection lines and lymph node involvement is less evident, but nonetheless statistically significant ($p \leq 0,05$).

Conclusions: radical retropubic prostatectomy is highly effective treatment modality for patients with local prostate cancer and for selected patients with locally advanced diseases. Determining the prognostic significance of various factors provides a mean to sort out patients at increased risk of disease relapse. This subset of patient needs close follow up to timely diagnose disease recurrence and adjust therapy, therefore improving survival of patients.

Введение

Одним из наиболее распространенных и эффективных методов лечения больных клинически локализованной формой рака предстательной железы (РПЖ) считается радикальная простатэктомия — РПЭ [1–3]. Это обусловлено наиболее благоприятными отдаленными онкологическими результатами и относительно высоким качеством жизни после операции по сравнению с другими видами лечения данной категории пациентов. Так, по данным зарубежной литературы, общая 5-, 10- и 15-летняя выживаемость больных, перенесших позадилодную РПЭ (ПРПЭ), превосходит аналогичные показатели, полученные после проведения лучевой терапии, и составляет 84,0, 74,0 и 65,0% [4, 5]. В зарубежной литературе имеются сведения о возможности использования некоторых клинических, клинико-лабораторных и патоморфологических данных для

прогнозирования результатов лечения аденокарциномы предстательной железы (ПЖ) [6, 7], однако все они носят разноречивый характер, затрудняющий их применения в клинической практике. Особенности организации медицинской помощи онкоурологическим больным в нашей стране в еще большей степени ограничивают их применение. В отечественной литературе проблема прогнозирования результатов хирургического лечения больных РПЖ до настоящего времени не нашла достаточного освещения. **Целью** нашего **исследования** являлись оценка и прогнозирование отдаленных онкологических результатов лечения больных клинически локализованным и местно-распространенным РПЖ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 332 пациента, которым в период с октября 1998 г. по июнь 2007 г. в клинике урологии Военно-медицинской академии

им. С.М. Кирова была выполнена ПРПЭ. Верификация диагноза и предоперационное стадирование онкологического процесса осуществлялись на основании результатов трансректальной мультифокальной биопсии ПЖ под ультразвуковым наведением. ПРПЭ проводили по стандартной методике. В ходе оперативного вмешательства всем больным выполняли тазовую лимфаденэктомию. Удаленные ткани подвергали стандартному гистологическому исследованию, на основании результатов которого устанавливали патоморфологический диагноз согласно классификации UICC — TNM, 6-го издания (2002).

Пациентов обследовали через 1 мес, а затем спустя 3 мес — в течение первого года после операции, через каждые 6 мес — на протяжении 2–5-го годов и далее 1 раз в год. Обследование включало кроме традиционных клинико-лабораторных мероприятий рутинное пальцевое ректальное исследование (ПРИ) лежа ПЖ и определение содержания простатоспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови. При необходимости проводились дополнительные исследования: ультразвуковое (УЗИ), сцинтиграфия скелета и др. Общая вы-

Таблица 1. Клинические, клинико-лабораторные и послеоперационные патоморфологические данные оперированных

Параметры	Число больных	
	абс.	%
Возраст, годы		
43–60	51	15,36
61–70	142	42,77
71–89	139	41,87
ПСА, нг/мл		
1,1–10,0	156	46,99
10,1–20,0	120	36,14
20,1–69,25	56	16,87
ПРИ		
Отрицательно	166	50,0
Положительно	166	50,0
Неоадьювантная терапия		
Нет	251	75,6
Да	81	24,4
Сумма Глисона (послеоперационная)		
2–6	253	76,2
7	45	13,55
8–10	27	8,13
Распространение опухоли (pT)		
T0	7	2,11
T2a	73	21,99
T2b	50	15,06
T2c	73	21,99
T3a	78	23,49
T3b	41	12,35
T4	10	3,01
Инвазия в лимфатические узлы (pN)		
N0	311	93,67
N1	21	6,33
Статус хирургического края		
Отрицательный	211	63,55
Одиночный непротяженный	43	12,95
Множественный или протяженный	78	23,49

живаемость пациентов определялась как промежуток времени от даты оперативного вмешательства до смерти по любой причине или до даты последней явки больного к врачу. При расчете скорректированной выживаемости в категорию “умершие больные” были включены только те пациенты, у которых причиной смерти явилось прогрессирование РПЖ. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась от даты операции до возникновения биохимического рецидива. Его критерием считали двукратное повышение показателя ПСА сыворотки крови до 0,2 нг/мл и выше, выявляемого при его исследовании с интервалом не менее 2 нед [8].

В табл. 1 приведены предоперационные клинические, клиничко-лабораторные и патоморфологические данные оперированных.

Статистический анализ результатов исследования и их иллюстрацию выполняли с помощью стандартного пакета программ Statistica (version 6.0, Statsoft Inc., 1998, США). Для описания количественных признаков использовали медиану (Me) значений, а особенности закона распределения уточнялись по границам интерквартильного размаха [Q₂₅, Q₇₅]. Оценку степени влияния факторов на результаты лечения в группах больных РПЖ проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона, критерия Фишера, для оценки корреляционной связи применяли коэффициент корреляции Спирмена. Различия между показателями считали статистически значимыми при достоверности не менее 95% ($p \leq 0,05$). Для оценки различных видов выживаемости использовали метод Каплана — Майера [9, 10].

Результаты исследований

Общая выживаемость

Из числа прооперированных по поводу РПЖ пациентов 232 (69,88%) человека наблюдали более 3, 196 (59,04%) — более 5 и 61 (18,37%) — более 7 лет. Общая 5-летняя выживаемость данной категории больных составила $89,85 \pm 2,02\%$, а 7-летняя — $89,1 \pm 2,14\%$. В процессе наблюдения выбыли 38 (19,39%) пациентов. Из них 25 (12,76%) больных умерли через 29,86 [19,7; 53,77] мес после оперативного вмешательства: 11 (44,0%) — вследствие прогрессирования аденокарциномы ПЖ и 14 (66,0%) — из-за сопутствующих болезней (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, инсульт и др.). Максимальный уровень летальности отмечался на 2-м и 5-м году наблюдения (по 5 человек соответственно).

Скорректированная выживаемость

Скорректированная 5- и 7-летняя выживаемость пациентов, перенесших радикальное оперативное вмешательство по поводу РПЖ была одинаковой и составила $94,76 \pm 1,58\%$.

В табл. 2 приведены сравнительные клинические, клиничко-лабораторные и патоморфологические данные пациентов, умерших вследствие прогрессии РПЖ и по другим причинам. Как следует из материалов табл. 2, возраст пациентов, умерших от РПЖ, был несколько меньше ($p > 0,05$), а содержание в крови ПСА — в 2—5 раз выше, чем у мужчин, умерших по другим причинам. При первичном стадировании у подавляющего большинства пациентов 1-й группы (90,91%) диагностирован местно-распро-

Таблица 2. Основные клинические, клиничко-лабораторные и патоморфологические показатели умерших пациентов, подвергнутых ПРПЭ

Показатель	Число умерших		p
	от РПЖ (n=11)	по другим причинам (n=14)	
Возраст, годы (Me [Q ₂₅ , Q ₇₅])	69 [60, 75]	75 [74, 78]	>0,05
ПСА до операции, нг/мл (Me [Q ₂₅ , Q ₇₅])	28,0 [11,1, 111,0]	11,85 [6,3, 21,0]	≤ 0,05
Клинический диагноз (%)			—
cT1	1 (9,09)	3 (21,43)	
cT2	—	11 (78,57)	
cT3a	10 (90,91)	—	
Патоморфологический диагноз (%)			—
pT0	—	1 (7,14)	
pT2	—	6 (42,86)	
pT3	10 (90,91)	5 (35,71)	
pT4	1 (9,09)	2 (14,28)	
Инвазия в регионарные лимфатические узлы, pN1 (%)	4 (36,36)	1 (7,14)	≤ 0,05
Сумма Глисона, баллы (Me [Q ₂₅ , Q ₇₅])	8 [7, 8]	5 [5, 6]	≤ 0,05
Время до наступления рецидива, мес (Me [Q ₂₅ , Q ₇₅])	10,7 [3,07, 23,5]	24,83 [12,73, 44,4]	≤ 0,05
Время до наступления летального исхода, мес (Me [Q ₂₅ , Q ₇₅])	29,87 [19,7, 53,77]	28,77 [13,97, 45,5]	>0,05

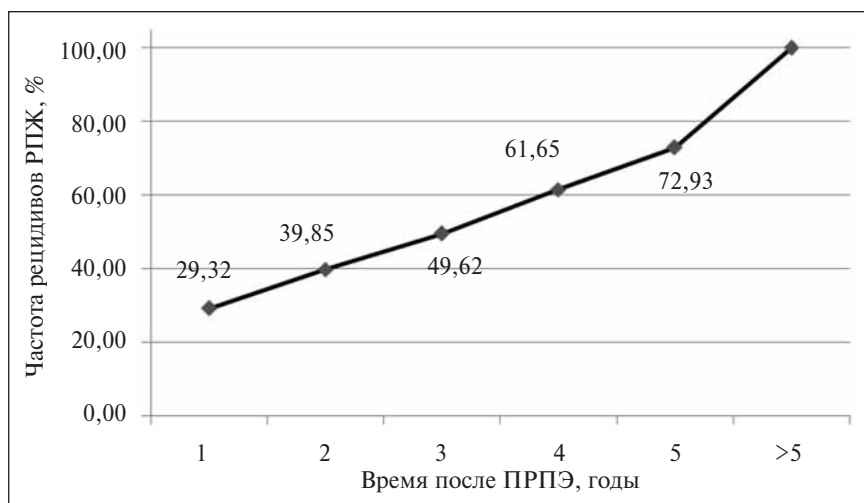


Рис. 1. Частота биохимического рецидива РПЖ в различные периоды после ПРПЭ

страненный (pT3) онкологический процесс, а во 2-й — только клинически локализованный. Патоморфологически у каждого 3-го мужчины, умершего от РПЖ, выявили распространенную форму заболевания (pN), а у остальных — местно-распространенную. Во 2-й группе обследованных только у половины диагностирован местно-распространенный (pT3) и распространенный (pT4) РПЖ, а у остальных — локализованный. Степень дифференцировки опухоли была достоверно ниже, а период с момента выполнения операции до наступления биохимического рецидива — достоверно короче у пациентов

У остальных 36 (27,07%) больных биохимический рецидив онкологического процесса наступил в более поздний период.

Результаты оценки безрецидивной выживаемости оперированных пациентов приведены на рис. 2. Как следует из материалов рис. 2, безрецидивная выживаемость через 3 года после оперативного вмешательства составила $77,93 \pm 2,42\%$, через 5 лет — $62,38 \pm 3,18\%$ и через 7 лет — $44,03 \pm 3,67\%$.

Информация о состоянии клинических, клинико-лабораторных и патоморфологических данных у пациентов с рецидивом РПЖ и без него представлена в табл. 3. Приведенные в табл. 3 сведения свидетельствуют, что пациенты обеих групп были практически одного возраста. Те из них, у которых развился рецидив заболевания, отличались от остальных почти в 2 раза большей частотой очаговых изменений (65,41% против 39,7%), выявленных при ПРИ железы, достоверно более высоким содержанием ПСА в сыворотке крови в предоперационном периоде (14,3 и 10,0 нг/мл соответственно), преимущественно более распространенным онкологическим процессом в ПЖ (в группе с рецидивом стадий pT3 и pT4 — у 64,66 и 100,0%, а без рецидива — pT3 — 35,34%), более низкой степенью дифференцировки опухоли и более частым наличием множественного или протяженного хирургического края (80,49 и 19,51%).

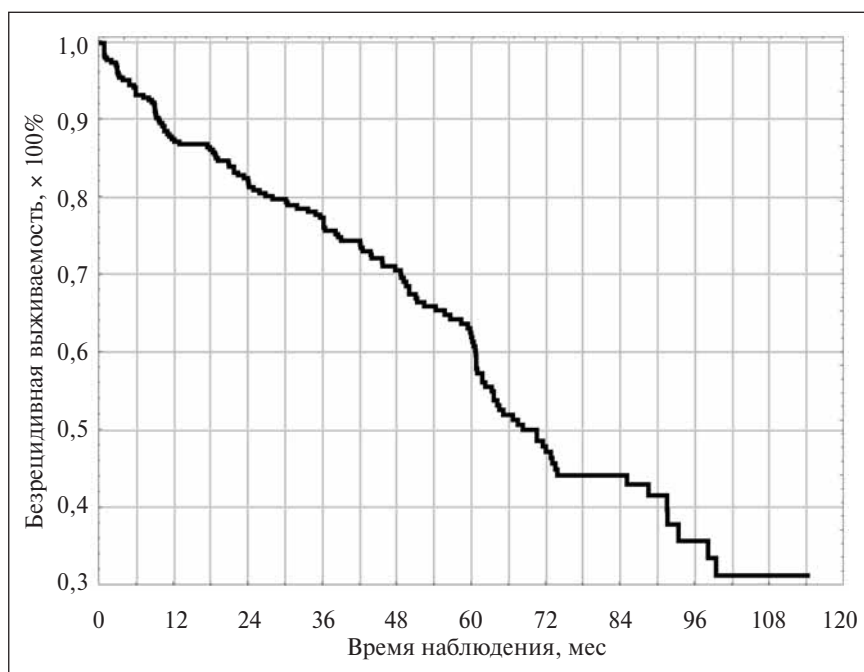


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных, перенесших радикальную ПРПЭ по поводу клинически-локализованного и местно-распространенного РПЖ

Таблица 3. Клинические, клинико-лабораторные и патоморфологические данные пациентов с рецидивом и без него

Показатель	Число больных		p
	с рецидивом (n=133)	без рецидива (n=199)	
Возраст, годы (Me [Q ₂₅ , Q ₇₅])	70,0 [65,0, 75,0]	69,0 [63,0, 70,0]	>0,05
Результаты ПРИ до операции, n (%):			
— без очаговых изменений	46 (34,59)	120 (60,3)	<0,05
— с очаговыми изменениями	87 (65,41)	79 (39,7)	<0,05
ПСА до операции, нг/мл (Me [Q ₂₅ , Q ₇₅])	14,3 [9,6, 26,0]	10,0 [7,12, 15,69]	<0,05
Неоадьювантная терапия, n (%)	38 (46,91)	43 (53,09)	>0,05
Патоморфологический диагноз (%)			
pT0	—	8 (100,0)	—
pT2	48 (24,24)	150 (75,76)	<0,05
pT3	75 (64,66)	41 (35,34)	<0,05
pT4	10 (100,0)	—	—
Инвазия в регионарные лимфатические узлы, pN1 (%)	16 (76,19)	5 (23,81)	<0,05
Сумма Глисона, баллы (Me [Q ₂₅ , Q ₇₅])	6 [5, 7]	5 [4, 6]	<0,05
Положительный хирургический край (%):			
— отсутствует	66 (31,28)	145 (68,72)	<0,05
— одиночный непротяженный	34 (42,5)	46 (57,5)	>0,05
— множественный или протяженный	33 (80,49)	8 (19,51)	<0,05

Для уточнения степени связи рецидива заболевания с основными клиническими, клинико-лабораторными и патоморфологическими показателями пациентов проведена статистическая оценка их значимости в вышеупомянутых группах обследованных. Она производилась с использованием критерия χ^2 Пирсона. Результаты исследования приведены в табл. 4. Как следует из материалов табл. 4, рецидив аденокарциномы ПЖ имеет наиболее тесную связь с предоперационным уровнем ПСА в сыворотке крови и патоморфологическими признаками (степень дифференцировки опухоли и ее распространенность). Менее значимой, но достоверной ($p \leq 0,05$) является его корреляция с результатами ПРИ железы, наличием положительного хирургического края и распространением опухоли в регионарные лимфатические узлы. Возраст и неоадьювантная терапия не имеют статистической связи ($p > 0,05$) с возникновением рецидива опухоли.

С учетом вышеприведенных материалов нами предпринята попытка оценить сочетанное значение различных факторов для прогноза рецидива РПЖ после оперативного лечения. Для этого нами выбраны показатели, имеющие наиболее тесную связь с возникновением биохимиче-

ского рецидива: максимальный дооперационный уровень ПСА сыворотки крови, патоморфологическая стадия заболевания (pT) и степень дифференцировки опухоли (сумма Глисона — GI). Для повышения точности модели из исследования исключены пациенты с клинически незначимым (pT0) и распространенным онкологическим процессом (pT4), а также с инвазией опухоли в регионарные лимфатические узлы. Результаты этого раздела работы приведены на рис. 3. Все пациенты были разделены на 2 группы: со значениями ПСА крови, не превышающими 10,0 нг/мл (1-я), и с более высокими показателями (2-я). Как следует из материалов рис. 3, при локализованной стадии (pT2) онкологического

Таблица 4. Корреляционная связь между клиническими, клинико-лабораторными и патоморфологическими признаками и биохимическим рецидивом после ПРПЭ

Показатель	Коэффициент χ^2 Пирсона	p
Возраст	1,52	>0,05
ПСА (до операции)	54,59	$\leq 0,05$
ПРИ	17,85	$\leq 0,05$
Распространенность опухоли (pT)	59,62	$\leq 0,05$
Инвазия в регионарные лимфатические узлы (pN)	11,96	$\leq 0,05$
Сумма Глисона	29,29	$\leq 0,05$
Положительный хирургический край	23,15	$\leq 0,05$

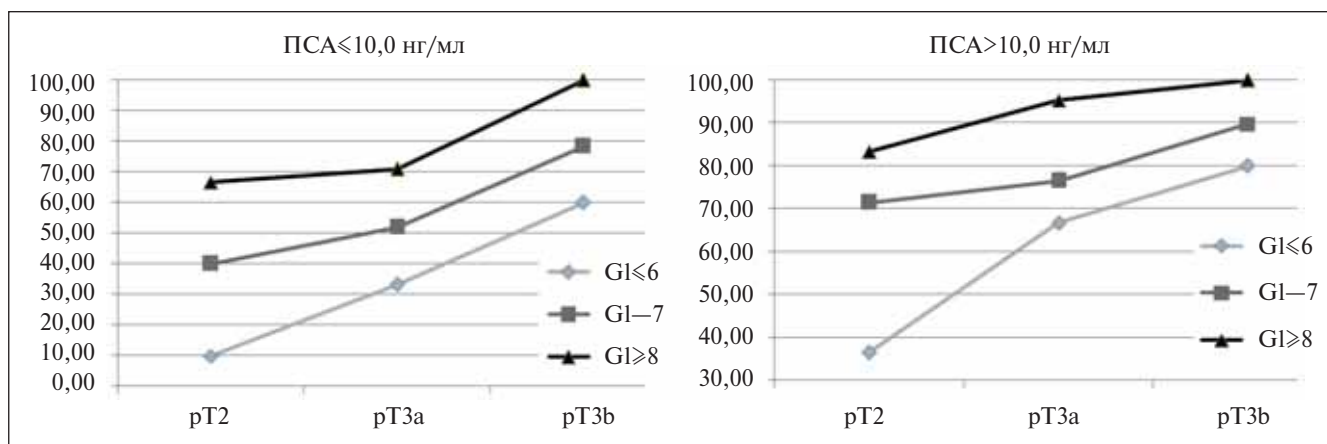


Рис. 3. Частота выявления рецидива аденокарциномы ПЖ (%) после РПЭ при различных значениях ПСА сыворотки крови, степени распространенности и дифференцировки опухоли

процесса и сумме Глисона, не превышавшей 6 баллов, биохимический рецидив заболевания регистрировали у 10,0% пациентов 1-й группы и у 37,0% — 2-й ($p < 0,05$), при сумме Глисона, равной 7, его диагностировали соответственно у 40,0 и 71,0% обследованных ($p < 0,05$), а при более низкой степени дифференцировки опухоли — у 67,0 и 82,0% ($p < 0,05$).

При стадии заболевания pT3a и не превышавшей 6 баллов сумме Глисона рецидив аденокарциномы ПЖ наступил у 32,0% мужчин с дооперационным содержанием ПСА крови до 10,0 нг/мл и у 68,0% — с более высокими его показателями ($p < 0,05$). У имевших сумму Глисона 7 баллов он возник у 51,0% 1-й и 77,0% — 2-й групп обследованных ($p < 0,05$), а при более высоком значении этого показателя — у 70,0 и 96,0% ($p < 0,05$) соответственно.

При распространении высокодифференцированной опухоли на семенные пузырьки (pT3b) рецидив заболевания наблюдали у 60,0% пациентов 1-й и 80,0% — 2-й групп ($p > 0,05$). При сумме Глисона, соответствовавшей 7 баллам, его диагностировали у 79,0 и 90,0% мужчин ($p > 0,05$) соответственно, а при более высоких ее показателях — в 100,0% случаев в обеих группах наблюдавшихся.

Представленные выше результаты исследования позволили нам выделить 3 степени риска рецидивирования РПЖ после хирургического его лечения: низкую (<20,0% случаев), среднюю (20,1—40,0%) и высокую (>40,0%). Низкую вероятность биохимического рецидива заболевания имеют пациенты со значением ПСА крови, не превышавшем 10,0 нг/мл, локализованной формой рака (pT2) и высокой степенью дифференцировки опухоли (сумма Глисона ≤ 6). Средней степенью вероятности рецидива заболевания обладают мужчины с теми же значениями ПСА крови, локализованной формой онкологического процесса (pT2) с умеренной степенью его дифференцировки (сумма Глисона 7) и пациенты

с местно-распространенной формой рака (pT3a) и суммой Глисона ≤ 6. Такая же вероятность рецидива отмечена и у больных с более высокими значениями ПСА крови, но с локализованной формой онкологического процесса (pT2) и высокой степенью его дифференцировки (сумма Глисона ≤ 6). В остальных случаях (при местно-распространенных умеренно- и низкодифференцированных опухолях) частота возникновения рецидива весьма высокая.

Распредив наблюдавшихся пациентов по вышеприведенным категориям и проанализировав результаты патоморфологического исследования у них, мы установили, что в группе низкого риска 5-летняя безрецидивная выживаемость составила $89,35 \pm 3,41\%$, 7-летняя — $86,72 \pm 4,2\%$, в группе среднего риска — $66,29 \pm 5,51$ и $46,73 \pm 6,54\%$ и в группе высокого риска — $39,27 \pm 5,07$ и $15,3 \pm 4,13\%$ соответственно.

Таким образом, РПЭ является высокоэффективным методом лечения больных с локализованным РПЖ и отдельных пациентов с местно-распространенным онкологическим процессом. Общая 5- и 7-летняя выживаемость составляет $89,85 \pm 2,02$ и $89,1 \pm 2,14\%$, скорректированная — $94,76 \pm 1,58\%$, а безрецидивная — $62,38 \pm 3,18$ и $44,03 \pm 3,67\%$ соответственно. Биохимический рецидив заболевания наиболее тесно коррелирует с максимальным дооперационным уровнем ПСА в сыворотке крови, патоморфологической стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли. В связи с этим перечисленные показатели необходимо использовать в клинической практике для прогнозирования исходов РПЭ. Выделение категории пациентов с повышенным риском развития рецидива аденокарциномы ПЖ дает возможность осуществлять более тщательное мониторингирование состояния их здоровья и своевременно корректировать терапию, что способствует увеличению продолжительности жизни больных.

Литература

1. Валиев Е.И. Оптимизация хирургического лечения локализованных форм рака предстательной железы. Дис. ... докт. мед. наук. СПб.; 2003.
2. Walsh P.C., Lepor H., Eggleston J.C. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983;4(5):473—85.
3. Tewari A., Menon M. Vattikuti Institute prostatectomy: surgical technique and current results. *Curr Urol Rep* 2003;4(2):119—23.
4. Han M., Partin A.W., Pound C.R. et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555—65.
5. Tewari A., Raman J.D., Chang P. et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer treated either conservatively or with definitive treatment (radiotherapy or radical prostatectomy). *Urology* 2006;68(6):1268—74.
6. Freedland S.J., Isaacs W.B., Platz E.A. et al. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7546—54.
7. Zhou P., Chen M.-H., McLeod D. et al. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6992—8.
8. Cookson M.S., Aus G., Burnett A.L. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for localized prostate cancer update panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007;177:540—5.
9. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб., ВМА; 2005.
10. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statistical Association* 1958;53:457—81.

Современное техническое обеспечение радикальной простатэктомии

М.И. Школьник, М.В. Харитонов, М.И. Карелин, А.Д. Белов, Р.В. Леоненков

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

MODERN TECHNICAL EQUIPMENT FOR RADICAL PROSTATECTOMY

M.I. Shkolnik, M.V. Kharitonov, M.I. Karelin, A.D. Belov, R.V. Leonenkov

Federal State Enterprise Russian Scientific Center of radiology and surgical technologies of Federal Agency for High Technologic Medical Aid, Saint-Petersburg

Objective. Prostate cancer incidence have been increasing over past decade and was estimated to be 17,8 per 100000 male in 2005. That year prostate cancer was the third most common male malignancy in Saint-Petersburg. The instrument «LigaSure» manufactured by WalleyLab, is widely used in hepatosurgery, during cystectomies and surgical removal of huge peritoneal tumors to achieve adequate and prompt hemostasis. Thus, «LigaSure» allows reducing the duration of surgery and diminishing the volume of hemorrhage.

Material and methods. From 1999 to 2006, 118 patients underwent radical prostatectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy in CRIRR, Saint-Petersburg. The median age of patients was $63 \pm 5,9$ years (varies since 49 to 77 years). The diagnosis was confirmed by fine-needle ultrasound-guided biopsy of prostate. All patients were divided into 2 groups. The group 1 included 56 patients who underwent prostatectomy without using the «LigaSure», the group 2 consisted of 62 patients operated on with «LigaSure» use. All patients had I or II stages of prostate cancer. There were 14 patients with T1, 41 — T2a, 33 — T2b; the remaining 30 patients had T2c disease. Patients of both groups were age and stage matched. The PSA level varied from 1,1 to 20,6 ng/ml (mean value $9,8 \pm 4,8$) and 1,0–17,7 ng/ml (mean value $7,8 \pm 3,3$) in group 1 and 2, respectively. The prostate's volume ranged from 10 to 95 sm^3 (mean value $40,6 \pm 21,2 \text{ sm}^3$) in group 1 and from 13 to 117 sm^3 (mean value $40,6 \pm 21,2 \text{ sm}^3$) in group 2. Since 2003 year we have been using the «LigaSure» during some stages of prostatectomy and in contrast to D.E. Crawford we applied «LigaSure» during separation prostate tissue from bladder and seminal vesicles. After that we put sutures (usually 2 — 5) on the dorsal venous complex by using Vicril 3,0.

Results. All operations were performed by single surgical team. The operation time ranged from 130 to 370 minutes (mean value $210,3 \pm 49,1$) in group 1 and from 100 to 185 ($135,9 \pm 19,3$) minutes ($p < 0,01$) in group 2. The volume of hemorrhage in group 1 varied from 300 to 4700 ml (mean value: $1520 \pm 1007,8 \text{ ml}$), whereas in comparison group it was 200–2100 ml ($1075 \pm 517,6 \text{ ml}$) ($p < 0,05$). Substitutive transfusion was required in 13 patients of group 1 and 7 patients of group 2. The volume of transfusion components was 230–580 ml. Hospital stay duration was reduced from 21 days in group 1 to 15 days in group 2.

Discussion. Recently radical prostatectomies have been performed with increasing frequency. Today the number of surgeons, performing such interventions increases every year. However, every doctor knows the seriousness of different complications which can be encountered after such operations. There are various ways of increasing the surgeon's performance to decrease the incidence of complications. The most dangerous one was perioperative loss of blood. Having accumulated the experience, surgeons try to avoid such complications. One of the ways of achieving this goal is introduction into clinical practice of modern surgical and electrosurgical facilities for securing stable and prompt hemostasis.

Conclusions. Our findings allow recommending the use of «LigaSure» in surgical management of prostate cancer.

Заболееваемость раком предстательной железы (РПЖ) в последнее десятилетие возросла. В настоящее время, несмотря на снижающуюся численность населения РФ и уровень средней продолжительности жизни мужчин 57—58 лет, заболееваемость РПЖ продолжает расти, в 2005 г. она составила 17,8 на 100 тыс. мужского населения [1]. В Санкт-Петербурге РПЖ в 2005 г. вышел на 3-е место в структуре онкологических заболеваний среди мужского населения и составил 645 вновь выявленных случаев [2]. В том же году в США выявлено 232 090 новых случаев РПЖ [3].

Благодаря широкому внедрению в клиническую практику скрининговых методов диагностики, таких как определение сывороточного простатоспецифического антигена (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы, а также использование мультифокальной тонкоигольной биопсии предстательной железы под ультразвуковым (УЗ) контролем, стало возможным выявление пациентов с локальными формами РПЖ, что в свою очередь привело к увеличению выполняемых радикальных оперативных вмешательств при данном заболевании, в том числе позадилоной радикальной простатэктомии (РПЭ) [4, 5].

Так, в 80-х годах прошлого столетия лишь у 10—20% больных с верифицированным РПЖ выполнялась РПЭ, тогда как в 90-х — уже у 73% [6].

За рубежом наибольшим опытом обладают W.J. Catalona и P.C. Walsh, выполнившие более 1000 РПЭ. Одним из серьезных осложнений при проведении РПЭ является интраоперационное кровотечение.

Таблица 1. *Предоперационное распределение больных РПЖ в зависимости от стадии*

Стадия	1-я группа (n=56)	2-я группа (n=62)
T1a—c	8	6
T2a	20	21
T2b	15	18
T2c	13	17

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 представлено число больных.

Таблица 2. *Показатели ПСА и объема предстательной железы*

Показатель	1-я группа (n=56)	2-я группа (n=62)	p
ПСА, нг/мл	9,8±4,8	7,8±3,3	>0,05
Объем предстательной железы, см ³	40,6±21,2	54,2±26,9	>0,05

В хирургической практике для достижения более стабильного и быстрого гемостаза все чаще применяется аппарат LigaSure фирмы WalleyLab, который с большим успехом используют при операциях на печени [7], цистэктомиях [8] и удалении обширных опухолей забрюшинного пространства. При этом сокращаются время оперативного вмешательства и объем интраоперационной кровопотери.

Массивные кровотечения при выполнении РПЭ в большинстве случаев возникают при прошивании и пересечении дорсального венозного комплекса, а также из венозных сплетений прямой кишки [9].

Объем кровопотери чаще определяется анатомическими особенностями строения таза и дорсального венозного комплекса и составляет от 800 до 4500 мл, в среднем — 870 мл, по данным разных авторов [10—12]. При анализе 1728 выполненных РПЭ Н. Zincke и соавт. [13] зафиксировали среднюю кровопотерю 600 мл.

По данным Е.И. Велиева [14], средняя кровопотеря составляет 760 мл. Автор считает, что наибольший объем кровопотери возникает на начальных этапах освоения техники оперативного вмешательства и уменьшается по мере приобретения опыта.

При выполнении промежностной простатэктомии (ПЭ) объем кровопотери снижается за счет лучшей визуализации дорсального комплекса, однако увеличивается процент осложнений, связанных с повреждением прямой кишки, развитием эректильной дисфункции и неудержанием мочи [15].

Перспективны при проведении вышеуказанных операций такие вмешательства, как лапароскопическая РПЭ и роботоассистированная ПЭ, при которых удастся достигнуть минимального кровотечения. Однако высокая стоимость данных методов лечения не позволяет сегодня широко применять их в нашей стране.

D.E. Crawford [16] использовал аппарат LigaSure при выполнении 38 РПЭ на этапе отработки дорсального венозного комплекса, при этом средняя кровопотеря составила 300 см³. Были отмечены перспективность и простота применения данной аппаратуры, а также сокращение времени оперативного вмешательства на 10—20 мин. У 2 пациентов наблюдали наложение 2 провизорных швов на дорсальный комплекс.

В настоящее время задачами, направленными на снижение интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений, являются не только тщательный отбор пациентов на оперативное лечение, но и широкое внедрение в практику современного хирургического инструментария.

Материалы и методы

В период с декабря 1999 по декабрь 2006 г. в отделении оперативной урологии клиники Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института (Санкт-Петербург) позадилоная РПЭ с двусторонней тазовой лимфаденэктомией была выполнена 118 мужчинам в возрасте от 49 до 77 лет (средний возраст — $63 \pm 5,9$ года). У всех пациентов диагноз был подтвержден данными мультифокальной тонкоигольной биопсии под УЗ-контролем.

Больные были разбиты на 2 группы: в 1-ю вошли пациенты, перенесшие РПЭ без применения аппарата LigaSure ($n=56$), во 2-ю — те, у которых гемостаз достигался с помощью аппарата LigaSure ($n=62$).

У всех больных выявлен локальный процесс в стадиях I и II (табл. 1).

Обе группы были сравнимы по возрасту и стадии заболевания. Показатель ПСА в 1-й группе варьировал от 1,1 до 20,6 нг/мл, в среднем — $9,8 \pm 4,8$ нг/мл; во 2-й — от 1,0 до 17,7 нг/мл, в среднем — $7,8 \pm 3,3$ нг/мл. Объем предстательной железы: в 1-й группе — от 10 до 95 см³, в среднем — $40,6 \pm 21,2$ см³; во 2-й — от 13 до 117 см³, в среднем — $54,2 \pm 26,9$ см³ (табл. 2).

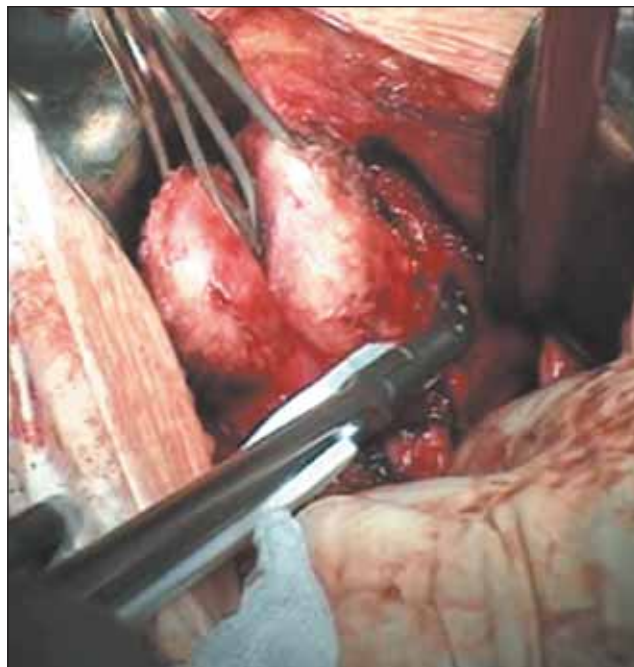
Начиная с 2003 г. на некоторых этапах РПЭ нами был использован аппарат LigaSure. Однако в отличие от D.E. Crawford [16] мы применяли данный аппарат также на этапах отделения предстательной железы от мочевого пузыря и выделения семенных пузырьков (см. рисунок).

Дорсальный венозный комплекс прошивался нитью викрил 3,0 с наложением от 2 до 5 швов.

Результаты исследования

Всем пациентам была выполнена позадилоная РПЭ с двусторонней тазовой лимфаденэктомией одной хирургической бригадой. Время оперативного вмешательства в 1-й группе составило от 130 до 370 мин, в среднем — $210,3 \pm 44,1$ мин; во 2-й — от 100 до 185 мин, в среднем — $135,9 \pm 19,3$ мин ($p < 0,01$). Объем кровопотери в 1-й группе варьировал от 300 до 4700 мл, в среднем — $1520,5 \pm 1007,8$ мл, во 2-й — от 200 до 2100 мл, в среднем — $1075,4 \pm 517,6$ мл ($p < 0,05$). Переливание компонентов крови в 1-й группе потребовалось 13 пациентам, во 2-й — 7, объем переливаемых компонентов составлял от 230 до 580 мл.

Осложнения, развившиеся после выполнения РПЭ, представлены в табл. 3.



Наложение аппарата LigaSure при отделении предстательной железы от мочевого пузыря

Как видно из табл. 3, у больных 2-й группы осложнения встречались в единичных случаях. Время пребывания пациента в стационаре сократилось с 21 сут в 1-й группе до 15 сут — во 2-й.

Обсуждение

РПЭ все чаще находит свое применение в хирургической практике. В настоящее время число хирургов, выполняющих данное оперативное вмешательство, растет из года в год. Однако каждый хирург в той или иной мере сталкивается с различными осложнениями. Предложены разнообразные методики и варианты выполнения РПЭ, способствующие снижению частоты развития того или иного осложнения. К наиболее серьезным относится интраоперационная кровопотеря, избежать которую возможно лишь по мере накопления опыта выполнения данного вмешательства.

Таблица 3. Осложнения после РПЭ

Осложнение	1-я группа ($n=56$)	2-я группа ($n=62$)
Повреждение прямой кишки	2	1
Кровотечение в первые сутки после РПЭ	1	—
Тромбоэмболии	—	—
Выпадение уретрального катетера	1	—
Лимфоцеле	2	—
Стриктура анастомоза	6	5
Недержание мочи	2	—

ва. Немалую роль в этом играет и использование современного хирургического инструментария, электрохирургического оборудования, позволяющих добиться достижения стабильного и более быстрого гемостаза.

Выводы

Полученные нами данные позволяют рекомендовать более широкое применение аппарата LigaSure при оперативном лечении РПЖ.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России. М.; 2006.
2. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 году (экспресс-информация Популяционного ракового регистра). СПб.; 2006.
3. Jemal A., Murray T., Ward E. et al. Cancer statistics. J Clin 2005;55:10—30.
4. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак предстательной железы. Харьков, Факт; 2004.
5. Александров В.П., Карелин М.И. Рак предстательной железы. СПб., Издательский дом СПбМАПО; 2004.
6. Stamey T.A., Donaldson A.N., Yemoto C.E. et al. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: Epidemiologic significance of annual changes. J Urol 1998;160(6):2412—7.
7. Benzoni E., Cojutti A., Lorenzin D. et al. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. Langenbecks Arch Surg 2007;392(1):45—54.
8. Manoharan M., Ayyathurai R. Radical cystectomy for urothelial cancer of the bladder: contemporary advances. Minerva Urol Nefrol 2007;59(1):99—107.
9. Walsh P. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In: Campbell's Urology. 7th ed. P. Walsh, A. Retik, E. Vaughan et al (Eds). Philadelphia, WB Saunders; 1998. p. 2565—88.
10. Lepor H., Nieder A.M., Ferrandino M.N. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases. J Urol 2001;166:1729—33.
11. Coakley F.V., Eberhardt S., Wei D.C. et al. Blood loss during radical retropubic prostatectomy: relationship to morphologic features on preoperative endorectal magnetic resonance imaging. Urology 2002;59:884—8.
12. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. М., МЕДпресс-информ, 2002.
13. Zincke H., Oesterling J.E., Blute M.L. et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994;152:1850—7.
14. Велиев Е.И. Оптимизация хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.; 2003.
15. Janoff D.M., Parra R.O. Contemporary appraisal of radical perineal prostatectomy. J Urol 2005;173:1863—70.
16. Crawford D.E. Use of a novel sealing technology in management of the dorsal venous complex. Valleylab; 2000.

Применение адъювантной гормональной терапии для улучшения контроля заболевания у больных неметастатическим раком предстательной железы с плохим прогнозом

N Fleshner¹, TE Keane², CA Lawton³, PF Mulders⁴, H Payne⁵, SS Taneja⁶, T Morris⁷

¹Division of Urology, Princess Margaret Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ²Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; ³Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; ⁴University Hospital Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; ⁵Meyerstein Institute of Oncology, Middlesex Hospital, London, UK; ⁶New York University School of Medicine, New York, NY, USA; ⁷AstraZeneca, Alderley Park, Macclesfield, UK.

Исторически гормональная терапия (ГТ) рассматривалась лишь в качестве одного из вариантов паллиативного лечения у больных неметастатическим раком предстательной железы (РПЖ) с плохим прогнозом. Вдобавок в большинстве рекомендаций, таких как рекомендации Европейской ассоциации урологов и Американского общества клинических онкологов, не выделена лечебная цель адъювантной ГТ. При изучении результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований по использованию адъювантной ГТ у больных неметастатическим РПЖ (на основании наблюдения у них длительной 10—15-летней безрецидивной выживаемости) мы заключили, что эта точка зрения должна быть пересмотрена. По нашему мнению, адъювантную ГТ следует рассматривать не только как паллиативный, но и как излечивающий метод лечения больных неметастатическим

РПЖ с плохим прогнозом. В соответствии с выполненным нами обзором значимых исследований и показаний к лечению применение адъювантной терапии гозерелином достоверно улучшает результаты лечения у больных неметастатическим РПЖ с плохим прогнозом после проведения у них радикальной простатэктомии и лучевой терапии. В нескольких исследованиях кривые выживаемости пациентов, получавших гозерелин, выходили на плато при длительном наблюдении. Таким образом, у этих больных риск смерти был сравним с риском смерти в общей популяции мужчин без РПЖ. С учетом данных, представленных в этом обзоре, мы полагаем, что обеспечивающую длительный контроль заболевания адъювантную терапию гозерелином необходимо рассматривать как методику, применяемую в целях излечения больных неметастатическим РПЖ с плохим прогнозом.

Тенденции эпидемиологии рака предстательной железы в Челябинской области

А.В. Важенин, П.А. Карнаух

ГЛПУ Челябинский областной онкологический диспансер, клиническая база
ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава

PROSTATE CANCER EPIDEMIOLOGY TRENDS IN CHELYABINSK REGION

A.V. Vazhenin, P.A. Karnaukh

State treatment-and-prophylaxis enterprise Chelyabinsk Regional dispensary of oncology,
clinical base of Russian Scientific Center of roentgen-radiology of Russian Public Health

Actual level of prostate cancer incidence taking into account the cumulative ecological risk and the quality of diagnosis in the Chelyabinsk region has been established. The authors state that available prostate cancer incidence data is misleading and significantly lower than the real occurrence of disease due to inadequate diagnosis. Besides, the data does not clearly correlate with cumulative ecological risk. The necessity to introduce screening and prophylactic programs for improving the quality of diagnosis is underlined.

Повышенный интерес к вопросам диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) в течение последних лет обусловлен повсеместным увеличением числа больных, у которых впервые выявлено это заболевание [1, 2]. Темпы роста заболеваемости достигают 3 % за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа случаев РПЖ к 2030 г. Увеличивается и смертность от РПЖ. В конце XX в. РПЖ стал одной из главных причин смерти мужчин от злокачественных опухолей [3, 4]. По мнению ВОЗ, РПЖ становится серьезной социальной и экономической проблемой. В 1997 г. общее число заболевших раком в мире составило 92 млн человек, из них РПЖ — 460 тыс., 62 млн умерли от злокачественных новообразований, в том числе 235 тыс. — от РПЖ [5]. В ряде стран ЕЭС (например, в Дании, Ирландии, Швеции) стандартизованный показатель смертности достиг 18–20,5 на 100 тыс. мужчин [6].

Учет заболеваемости РПЖ в России ведется с 1989 г., когда в отчетных формах онкодиспансеров это заболевание было отдельно выделено [7]. Доля РПЖ в структуре онкопатологии у мужчин увеличилась с 2,8% в 1996 г. до 5% в 1999 г. [6]. Среди онкоурологических локализаций РПЖ составляет 31,7%, а прирост заболеваемости с 1989 по 1999 г. составил 60,2%. Б.П. Матвеев и соавт. установили, что по величине прироста РПЖ занимает 2-е место (темп прироста — 31,4%), уступив 1-е место меланоме кожи (35,0%) [8]. Смертность тоже возросла и составила 3,9 % в структуре смертности от злокачественных опухолей всех локализаций, а количество умерших увеличилось на 21,3% [9].

Рост заболеваемости в конце XX в. многие специалисты склонны объяснять широким внедрением в повседневную практику диагностики современных методов и технологий [8].

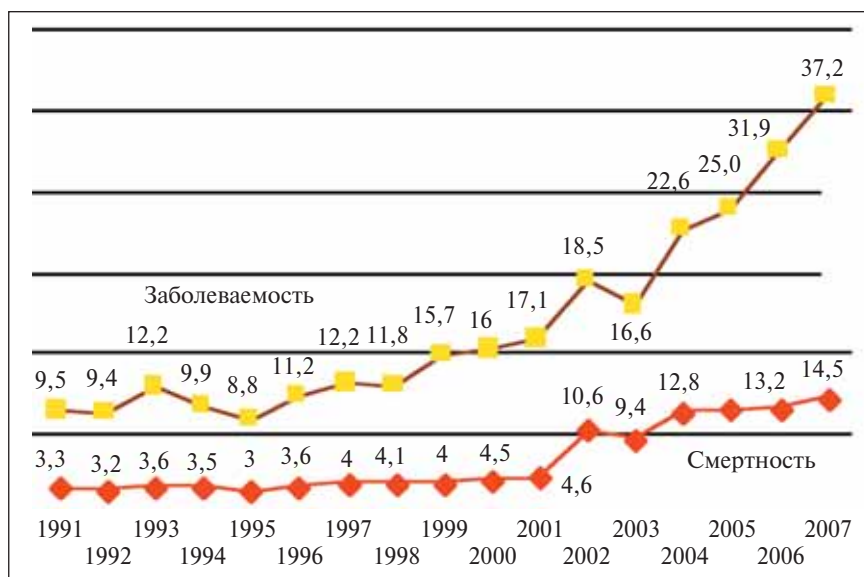
Анализ уровня заболеваемости в различных регионах России выявил значительные его колебания: от 34,7 в Томской области до 4,0 в Бурятии [9].

Несмотря на широкое применение разнообразных методов диагностики РПЖ, проблема выявления ранних стадий заболевания остается актуальной. Даже при использовании современных методов и технологий диагностики локализованные формы составляют 38,2–43,9% [10]. Б.В. Бухаркин [10] на основании данных зарубежных и отечественных исследований делает заключение о том, что на момент постановки диагноза $\frac{2}{3}$ опухолей предстательной железы являются локально-распространенными или генерализованными. Аналогичные данные приводят Б.П. Матвеев и соавт. [7], упоминая о том, что в России до 70% больных РПЖ обращаются за медицинской помощью только в III–IV стадии заболевания. В Украине распространенные формы РПЖ составляют 81,8% [11]. Это подчеркивает актуальность своевременной диагностики РПЖ.

Проведен анализ уровней заболеваемости и смертности от РПЖ за последние годы и в Челябинской области. Уровень заболеваемости увеличился с 9,5 на 100 тыс. мужского населения в 1991 г. до 37,2 в 2007 г., а смертности — с 3,3 до 14,5 за тот же период (см. рисунок). Отмечено трехкратное увеличение уровня заболеваемости и четырехкратное — смертности.

При изучении заболеваемости РПЖ у жителей соседних территорий был обнаружен уровень, сопоставимый с таковым в Челябинской области. В Екатеринбурге этот показатель составил 15,3 (В.Б. Шиманский, 2003), в Свердловской области — 12,5 (В.О. Магер, 2003), в Башкортостане — 15,0 (И.В. Музафаров, 2003), в Алтайском крае — 21,9 (А.В. Лазарев, В.П. Цивкина, 2002), в Омской области — 19,0 (В.И. Широкопад, 2003) на 100 тыс. мужского населения.

Челябинская область имеет большое разнообразие ландшафта: горный, лесной, лесостепной, степной. Это во многом объясняет климатические различия северных и южных районов области. В то же время на территории области расположено значительное количество металлургических и металлообрабатывающих производств,



Уровни заболеваемости и смертности РПЖ в Челябинской области

предприятий угольной и химической промышленности, которые используют технологии со значительным загрязнением внешней среды, в том числе и радиационным.

Известно, что все вышеперечисленные факторы, как климатические, так и техногенные, определенным образом влияют на уровень онкологической заболеваемости. В связи с этим произведен расчет заболеваемости по отдельным районам области. Выявлено, что уровень заболеваемости РПЖ в различных районах составил от 4,7 до 39,3 на 100 тыс. мужского населения. Предпринята попытка установления корреляции уровня заболеваемости РПЖ и суммарного экологического риска неблагоприятного воздействия на организм человека. При этом обнаружено полное отсутствие взаимосвязи между этими показателями. Сложно объяснить низкий уровень заболеваемости РПЖ в центрах черной металлургии и металлообработки в городах Миассе и Златоусте и высокий — в районах с минимальным экологическим загрязнением (Увельский, Уйский и др.). Это за-

ставило искать другие причины колебания уровня заболеваемости РПЖ в различных районах области.

Проведен анализ качества диагностики РПЖ. Критерием выбран показатель поздней диагностики заболевания — случаи первичной диагностики только в IV стадии заболевания. В результате установлено, что высокий уровень заболеваемости соответствует удовлетворительному качеству диагностики (г. Аша, Каслинский район, г. Магнитогорск), а низкая заболеваемость имеет место в тех районах, где заболевание диагностируется в IV стадии у 100% больных (Еткульский, Карталинский, Сосновский районы и др.). Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что установленный уровень заболеваемости РПЖ в Челя-

бинской области по результатам работы областного онко-регистра не соответствует действительности и в связи с низким качеством диагностики заболевания во многих районах области занижен. Фактический уровень заболеваемости в области значительно выше декларируемого.

Очевидно, что подобное явление характерно и для других регионов России, следовательно, можно утверждать, что истинный уровень заболеваемости в целом по стране существенно выше декларируемого в статистических отчетах.

Проведенное исследование свидетельствует о несоответствии декларируемого и фактического уровней заболеваемости РПЖ в Челябинской области. В результате низкого качества диагностики фактический уровень заболеваемости сильно занижен.

Внедрение в широкую медицинскую практику скрининговых программ раннего выявления РПЖ позволит повысить качество оказания лечебно-диагностической помощи.

Литература

1. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. М., МЕДпресс-информ; 2002.
2. Newling D.W. Clinical protocols in treatment of prostatic carcinoma in Europe. The role of EORTC and other organizations. Urologe A 1995;34(5):374—81.
3. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г. Лечение локализованного рака предстательной железы: выбор тактики, результаты лечения. В сб.: Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почек, мочевого пузыря и предстательной железы. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Уфа, 25—27 июня 2001 г. Под ред. В.И. Чиссова. Уфа; 2001. с. 18—23.
4. Переверзев А.С. Достижения, спорные и нерешенные вопросы в проблеме рака

- предстательной железы. В сб.: Рак предстательной железы. Материалы X юбилейной научно-практической конференции урологов. Харьков; 2002. с. 5—31.
5. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1997 г. М.; 1999.
6. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Рак предстательной железы. В кн.: Опухоли мочеполовых органов. Под ред. С.Х. Аль-Шукри, В.Н. Ткачука. СПб., Питер; 2000. с. 267—87.
7. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М.; 1999.
8. Матвеев Б.П. Статистика онкоурологических заболеваний. В сб.: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. Материалы V Всероссийской научно-практи-

- ческой конференции онкоурологов. Под ред. Б.П. Матвеева. Обнинск; 2003. с. 98.
9. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В. Рак предстательной железы. В кн.: Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Под ред. В.И. Чиссова. М., Медицина; 1989. с. 436—44.
10. Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. 3-я Всероссийская научная конференция с участием стран СНГ «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Урология 1999;(5):52—4.
11. Серняк Ю.П. Консервативная терапия рака предстательной железы. В сб.: Материалы пленума правления Российского общества урологов, Омск, 22—24 сентября 1999 г. Под ред. Ю.П. Серняка, М.В. Криштопа. Омск; 1999. с. 194—5.

Причины роста заболеваемости раком почки в Самарской области

О.В. Журкина

Кафедра урологии Самарского государственного медицинского университета

CAUSES OF RENAL CANCER INCIDENCE INCREASE IN SAMARA REGION

O.V. Zhurkina

Department of Urology of Samara State Medical University

Incidence of renal cancer for time period from 1989 to 2004 is analyzed. Three fold upsurge of bladder cancer incidence among whole population, in various age groups and in male and female patients are found. Component analysis showed that increased morbidity correlates with unfavorable environmental factors in which population resides.

Введение

Рак почки (РП) не является ведущей онкологической патологией, но на протяжении многих лет остается важной проблемой онкоурологии.

Частота РП по отношению ко всем разновидностям рака составляет 2—3%, а соотношение мужчин и женщин с этим диагнозом — 2:1 [1, 2].

Заболеваемость РП в мире увеличивается приблизительно на 1,5—5,9% в год и составляет от 4,0 до 10,0—13,0 на 100 000 населения. Смертность от РП повышается параллельно росту частоты заболеваемости [3].

В России РП в структуре онкологической заболеваемости составляет 3,5%, в странах СНГ — не превышает 2,7%, по величине прироста РП занимает первое место. Максимальная заболеваемость у мужчин отмечена в возрасте 70 лет и старше, а у женщин — в группе 60—69 лет [4].

Цель исследования

В связи с ростом заболеваемости РП нами поставлена цель — изучить заболеваемость и причины ее роста за 1989—2004 гг. в Самарской области, являющейся крупным регионом Среднего Поволжья.

Материалы и методы

Исходным материалом исследования служили 6627 первичных извещений о больных РП (ф. 090/у) за 1963—1987 гг. и 1989—2004 гг. Эти извещения были выверены в соответствии с историями болезней, амбулаторными картами и дополнены данными о смерти не учтенных при жизни больных. Морфологическая верификация опухолей составила 85,0%.

Изучение заболеваемости выполнено с помощью интенсивных и стандартизованных показателей. Для элиминирования возрастных различий стандартизованные показатели вычислены косвенным способом по областному и мировому стандартам. За областной стандарт приняты повозрастные коэффициенты заболеваемости в год переписи на-

селения и ближайшие к нему годы (2001—2003). Учитывая малые цифры заболевших в отдельных возрастных группах, группировка лиц проводилась по десятилетиям. Выявление трендов заболеваемости происходило посредством аналитического выравнивания стандартизованных показателей по прямой. Достоверность различий определялась с помощью критериев Стьюдента (t и p). Для выяснения причин роста заболеваемости применен компонентный анализ.

Результаты исследования

Доля РП в исследуемой зоне за 1989—2004 гг. составила 3,3% всех онкологических заболеваний, что соответствует данным по России.

Соотношение мужчин и женщин среди заболевших РП равно 2:1, а по данным некоторых авторов — 3:1 [1, 5]. В нашем исследовании это соотношение составило 1,8:1.

В период с 1989 по 2004 г. показатель заболеваемости РП составил 13,0 на 100 000 населения и был выше, чем в целом по России — 9,4 [4].

Учитывая высокий показатель заболеваемости за исследуемый период, проведен анализ выравненных стандартизованных коэффициентов, который показал, что за 16 лет заболеваемость выросла в 3 раза (с 6,5 в 1989 г. до 19,4 в 2004 г.; $p < 0,01$). Показатели заболеваемости женщин более низкие по сравнению с мужчинами (табл. 1).

Повозрастные показатели заболеваемости на 100 тыс. населения за исследуемый период также значительно выросли: у 40—49-летних — почти в 3,4 раза (с 4,9 до 16,5^{0/0000}; $p < 0,01$), у 50—59-летних — в 4,2 раза (с 10,6 до 44,5^{0/0000}; $p < 0,01$); у 60—69-летних — в 3 раза (с 18,5 до 55,4^{0/0000}; $p < 0,01$). Максимальный рост заболеваемости за этот период установлен в возрастной группе 70-летних и старше — в 5 раз (с 10,5 до 57,1^{0/0000}). Стабилизация заболеваемости наблюдалась лишь в возрастной группе 30—39 лет (1,4—1,7^{0/0000}; $p > 0,05$; рис. 1).

Таблица 1. Динамика заболеваемости РП на 100 000 населения Самарской области в 1989–2004 гг.

Год	Показатели заболеваемости								
	интенсивные			стандартизованные			выравненные		
	оба пола	муж.	жен.	оба пола	муж.	жен.	оба пола	муж.	жен.
1989	4,1	4,7	3,6	5,9	7,7	4,4	6,5	9,3	3,4
1990	6,2	7,7	4,8	7,5	10,2	5,3	7,3	10,4	4,2
1991	6,7	9,5	4,3	8,2	12,6	4,7	8,2	11,4	4,9
1992	7,3	9,5	5,4	9,1	12,8	6,0	9,1	12,5	5,6
1993	7,2	8,4	6,1	8,8	11,2	6,6	9,9	13,5	6,4
1994	9,5	10,7	8,4	11,7	14,4	9,2	10,8	14,6	7,1
1995	9,4	13,0	6,3	11,7	17,4	7,0	11,7	15,6	7,8
1996	10,5	14,5	7,0	13,0	19,5	7,7	12,5	16,7	8,5
1997	10,6	13,6	8,3	13,1	18,3	9,2	13,4	17,7	9,3
1998	11,2	12,1	9,0	12,9	16,3	9,9	14,3	18,8	10,0
1999	15,7	19,2	12,6	16,2	19,9	13,0	15,1	19,8	10,7
2000	17,0	21,9	12,6	17,3	22,4	12,9	16,0	20,9	11,5
2001	16,1	19,5	13,2	16,3	19,6	13,2	16,9	21,9	12,2
2002	21,2	27,4	15,8	21,3	27,4	15,8	17,7	23,0	12,9
2003	17,3	23,2	12,3	17,2	23,1	12,2	18,6	24,0	13,7
2004	17,2	22,7	12,5	17,1	22,6	12,4	19,4	25,1	14,4

У мужчин Самарской области в целом установлен рост заболеваемости с $9,3^{0/0000}$ в 1989 г. до $25,1^{0/0000}$ в 2004 г. ($p < 0,01$), у женщин — с $3,4$ до $14,4^{0/0000}$ ($p < 0,01$). Повозрастные показатели заболеваемости

у мужчин и женщин в отдельности также имели тенденцию к значительному росту.

Необходимо отметить, что у мужчин в возрастной группе до 39 лет наметилась тенденция к снижению заболеваемости с $4,6^{0/0000}$ в 1989 г. до $1,6^{0/0000}$ в 2004 г. ($p > 0,05$). В остальных возрастных группах выявлен рост показателей заболеваемости РП, и максимальный ее рост наблюдался в группе 70-летних и старше — с $33,4^{0/0000}$ в 1989 г. до $104,4^{0/0000}$ в 2004 г., т.е. в 3 раза (рис. 2).

Исследование повозрастной заболеваемости женщин выявило ее максимальный рост в группе 50–59-летних в 3,3 раза ($8,9$ и $29,0$ соответственно, $p < 0,001$), 70-летних и старше — в 4 раза (с $9,9^{0/0000}$ в 1989 г. до $39,8^{0/0000}$ в 2004 г.; $p < 0,001$), рис. 3.

Известно, что рост заболеваемости связан с тремя основными причинами: изменением демографической структуры, улучшением качества диагностики, увеличением риска заболеть — вследствие неблагоприятных экологических и других условий жизни населения.

Для правильной оценки изменений динамики заболеваемости используется компонентный анализ, позволяющий выяснить, в какой мере рост заболеваемости обусловлен соответствующими изменениями в возрастной структуре, а в какой — повышением риска заболеть в связи с появлением новых или интенсификации существующих факторов [6]. Данный метод применен нами для оценки причин роста заболеваемости у мужчин и женщин за 16-летний период с 1989 по 2004 г. (табл. 2, 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что интенсивный показатель заболеваемости мужчин увеличился с $4,7$ до $22,7^{0/0000}$, т.е. на $382,98\%$. Прирост мужского населения за этот период составил $1,99\%$. Для того чтобы вычислить прирост заболеваемости, необходимо выяснить следующие моменты.

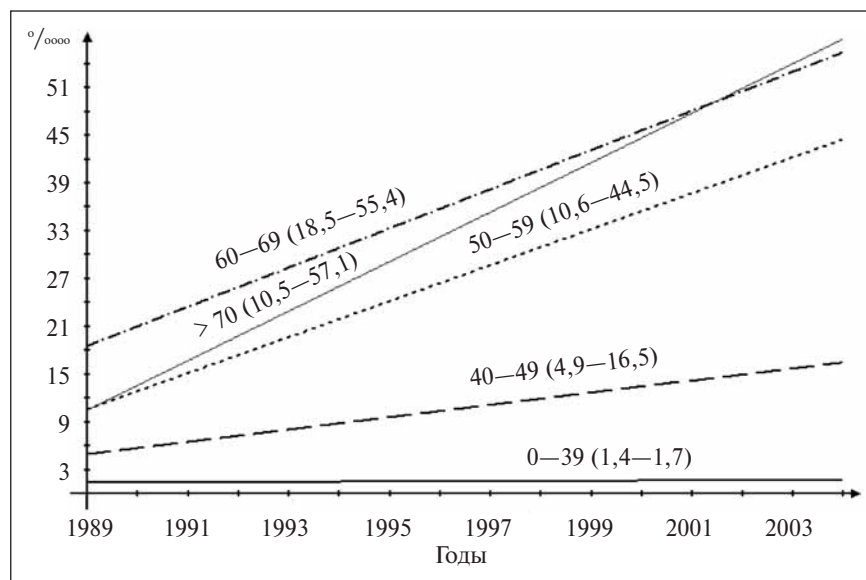


Рис. 1. Динамика повозрастных показателей заболеваемости РП в Самарской области в 1989–2004 гг. при аналитическом выравнивании по прямой

1. Каким будет прирост интенсивного показателя заболеваемости за изучаемый период, если изменится только половозрастная структура населения, а возрастные показатели не изменятся.

2. Каким будет прирост интенсивного показателя заболеваемости, если структура населения останется неизменной, а изменятся уровни возрастных показателей.

3. На сколько сумма прироста грубого показателя заболеваемости за счет изменений в половозрастной структуре населения и возрастных показателей отличается от общего интенсивного показателя.

Следовательно, структурная компонента прироста грубого показателя заболеваемости будет определяться изменением в половозрастной структуре населения, показательная компонента — изменением уровней возрастных показателей, а третья компонента взаимодействия — совместным влиянием изменений в половозрастной структуре населения и уровнях возрастных показателей (см. табл. 2 и 3). Для выполнения расчетов необходимо ввести обозначения:

P_{ij} — заболеваемость в возрасте i в j -м году;
 N_{ij} — численность населения в возрасте i в j -м году;
 P_j и N_j — соответственно, грубый показатель заболеваемости и общая численность населения в j -м году; $j = 1$ — начальный год наблюдения; $j = 2$ — конечный год наблюдения; $N_{ij}/N_j = S_{ij}$ — доля возраста i в общей численности населения в j -м году.

Сумма трех компонент равна разности грубых показателей:

$$\Sigma \Delta B + \Sigma \Delta P + \Sigma \Delta BP = 0,4 + 16,3 + 1,3 = 18,0 = P_2 - P_1.$$

Составные части прироста в процентах к исходному уровню были равны:

$$100 \times 0,4/4,7 + 100 \times 16,3/4,7 = 8,5\% + 346,81\% + 27,66\% = 382,98\%.$$

Прирост женского населения за этот период составил 0,9%, при этом грубый показатель увеличился на 247,22%. Сум-

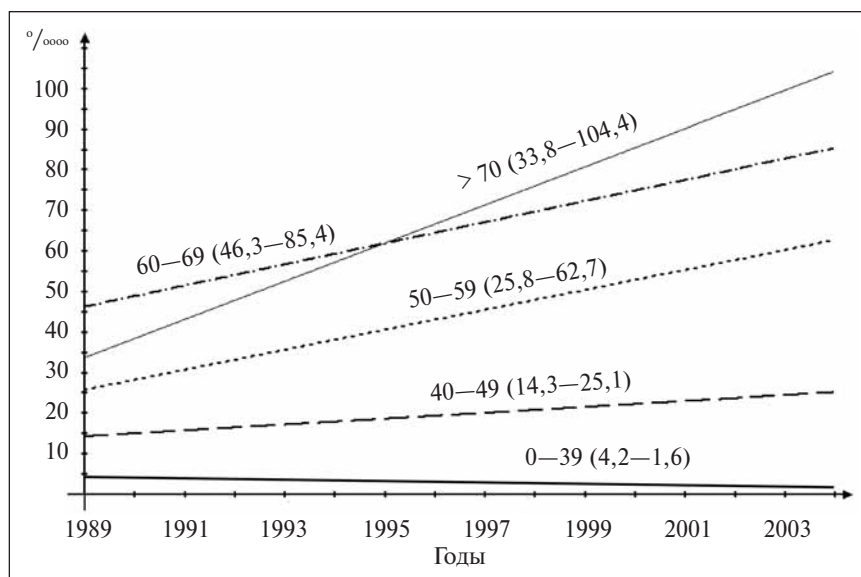


Рис. 2. Динамика повозрастных показателей заболеваемости РП мужчин Самарской области в 1989–2004 гг. при аналитическом выравнивании по прямой

ма 3 компонент в данном случае равна разности грубых показателей: $\Sigma \Delta B + \Sigma \Delta P + \Sigma \Delta BP = 1,5 + 4,9 + 2,5 = 8,9 = P_2 - P_1$, а части прироста в % к исходному уровню составили: $100 \times 1,5 / 3,6 + 100 \times 4,9 / 3,6 + 100 \times 2,5 / 3,6 = 41,67\% + 136,11\% + 69,44\% = 247,2\%$.

Из приведенных вычислений следует, что прирост заболеваемости РП за исследуемый период времени у мужчин составил 382,98%, у женщин — 247,2%. Причиной роста заболеваемости явилось повышение риска заболеть, так как $\Sigma \Delta P \approx 4,9$, $\Sigma \Delta P \approx 1,8$ соответственно.

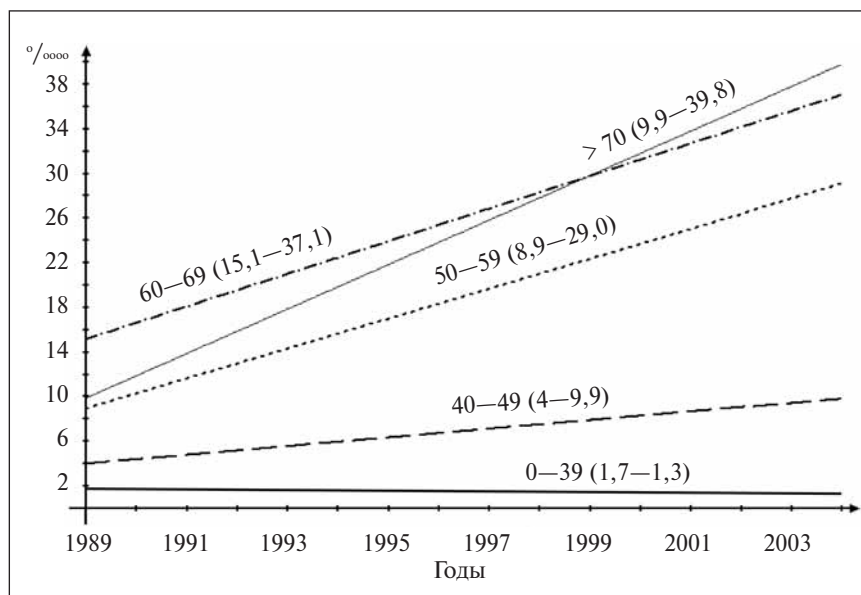


Рис. 3. Динамика повозрастных показателей заболеваемости РП женщин Самарской области в 1989–2004 гг. при аналитическом выравнивании по прямой

Таблица 2. Компонентный анализ прироста заболеваемости РП мужчин Самарской области за 1989—2004 г.

Возраст (i)	Возрастная структура населения ($S_{ij} = N_{ij}/N_i$)		Прирост структурных показателей ($S_{i2}-S_{i1}$) (3)–(2)	Заболеваемость (P_{ij})		Прирост заболеваемости в том числе в связи с изменением			
	1989 г. (S_{i1})	2004 г. (S_{i2})		1989 г. (P_{i1})	2004 г. (P_{i2})	общий ($P_{i2}-P_{i1}$) (6)–(5)	возрастной структуры (4) × (5)	риска заболеть (2) × (7)	возрастной структуры + риска заболеть (4) × (7)
0—39	0,622	0,5781	-0,0439	0,3	1,8	1,4	-0,0141	0,898148877	-0,0634
40—49	0,141	0,1655	0,0245	2,8	24,2	21,4	0,0695	3,019407198	0,5251
50—59	0,107	0,1201	0,0131	14,9	47,6	32,6	0,1954	3,493324291	0,4269
60—69	0,074	0,0834	0,0094	23,4	89,8	66,3	0,2194	4,909842685	0,6219
Больше 70	0,056	0,0530	-0,0030	13,1	84,8	71,7	-0,0397	4,014269101	-0,2174
Всего ...	$\Sigma S_{i1} = 1$	$\Sigma S_{i2} = 1$		$P1=4,7$ $P2=22,7$ $P2-P1=18,0$			0,4305 ($\Sigma \Delta B \approx 0,4$)	16,33499215 ($\Sigma \Delta P \approx 16,3$)	1,2930 ($\Sigma \Delta BP \approx 1,3$)

Примечание. Сумма 3 компонент равна разности грубых показателей: $\Sigma \Delta B + \Sigma \Delta P + \Sigma \Delta BP = 0,4 + 16,3 + 1,3 = 18,0 = P2 - P1$. Составные части прироста в процентах к исходному уровню составили: $100 \times 0,4/4,7 + 100 \times 16,3/4,7 + 100 \times 1,3/4,7 = 8,51\% + 346,81\% + 27,66\% = 382,98\%$.

Таблица 3. Компонентный анализ прироста заболеваемости РП женщин Самарской области за 1989—2004 гг.

Возраст (i)	Возрастная структура населения ($S_{ij} = N_{ij}/N_i$)		Прирост структурных показателей ($S_{i2}-S_{i1}$) (3)–(2)	Заболеваемость (P_{ij})		Прирост заболеваемости в том числе в связи с изменением			
	1989 г. (S_{i1})	2004 г. (S_{i2})		1989 г. (P_{i1})	2004 г. (P_{i2})	общий ($P_{i2}-P_{i1}$) (6)–(5)	возрастной структуры (4) × (5)	риска заболеть (2) × (7)	возрастной структуры + риска заболеть (4) × (7)
0—39	0,622	0,4854	-0,1266	0,5	0,6	0,1	-0,0578	0,086083864	-0,0178
40—49	0,151	0,1606	0,0096	3,2	3,2	0,0	0,0309	0,004152693	0,0003
50—59	0,107	0,1316	0,0246	8,5	25,5	17,1	0,2086	1,82499851	0,4192
60—69	0,074	0,1108	0,0368	15,3	38,2	22,8	0,5642	1,690570689	0,8402
Больше 70	0,056	0,117	0,0557	14,2	36,8	22,7	0,7897	1,268847159	1,2611
Всего ...	$\Sigma S_{i1} = 1$	$\Sigma S_{i2} = 1$		$P1=3,6$ $P2=12,5$ $P2-P1=8,9$			1,5355 ($\Sigma \Delta B \approx 1,5$)	4,874652916 ($\Sigma \Delta P \approx 4,9$)	2,5030 ($\Sigma \Delta BP \approx 2,5$)

Примечание. Сумма 3 компонент равна разности грубых показателей: $\Sigma \Delta B + \Sigma \Delta P + \Sigma \Delta BP = 1,5 + 4,9 + 2,5 = 8,9 = P2 - P1$. Составные части прироста в процентах к исходному уровню составили: $100 \times 1,5/3,6 + 100 \times 4,9/3,6 + 100 \times 2,5/3,6 = 41,67\% + 136,11\% + 69,44\% = 247,22\%$.

Заключение

Таким образом, анализ заболеваемости РП за 1989—2004 гг. выявил ее достоверный рост у населения в целом, у мужчин и женщин. При этом рост заболеваемости установлен у мужчин в возрастных группах, начиная с 40—49 лет (максимальные показатели ее отмечены у 70-летних и старше), у женщин — в группах 50—59-летних и 70-летних и старше. Ком-

понентный анализ прироста заболеваемости у больных РП мужчин и женщин за 1989—2004 гг. позволил установить, что рост заболеваемости вызван повышением риска заболеть, о чем свидетельствуют значения компоненты прироста заболеваемости ($\Sigma \Delta P \approx 4,9$, $\Sigma \Delta P \approx 1,8$ соответственно). Полученные в ходе исследования результаты необходимы для планирования и проведения мероприятий по профилактике РП.

Литература

1. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. Харьков; 1997. с. 11.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.; 2003. с. 24—7.
3. Mc. Credie M. Bladder and kidney can-

- cers. Trends Cancer Incidence and Mortal. N.Y.; 1994. p. 343—68.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М.; 2002.
5. Bono A.V., Lovisolo J.A.J. Renal cell car-

- cinova — diagnosis and treatment. State of the art Eur Urol 1997;31(Suppl 1):47—55.
6. Двойрин В.В., Аксель Е.М. Компонентный анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями. Методические рекомендации. М.; 1987.

Ангиомиолипома почки: описание клинического случая

И.В. Серёгин, Е.А. Филимонов

Урологическое отделение ЦКВГ ФСБ РФ, Москва

Ангиомиолипома (АМЛ) почки — доброкачественная мезенхимальная опухоль, состоящая из гладкомышечных волокон, кровеносных сосудов с утолщенными стенками и зрелой жировой ткани, представленной в разном количественном соотношении. Частота встречаемости АМЛ составляет 0,3—3% [1—3]. Средний возраст больных — 50 лет. Существует 2 клинических варианта АМЛ: форма, сочетающаяся с туберкулезным склерозом, — встречается в 20% случаев, и солитарная, составляющая 80% [1, 2, 4]. Солитарная опухоль в большей степени распространена у женщин [3, 5]. По данным литературы, 60% пациентов с АМЛ имеют клинические проявления, из которых самыми распространенными являются боли в животе, артериальная гипертензия, пальпируемая опухоль, макрогематурия [1, 3]. В некоторых случаях АМЛ обнаруживают случайно при ультразвуковой томографии (УЗТ) или компьютерной томографии (КТ). Диагноз АМЛ в 85% случаев устанавливают на основании УЗТ (опухоль выглядит в виде гиперэхогенного образования) и КТ (выявляют низкоплотные, отрицательно разреженные участки, соответствующие

жировой ткани) [2, 3, 6]. В 15% случаев диагноз почечной АМЛ до операции верифицировать невозможно [7]. Неясность диагноза — основная причина высокого числа нефрэктомий [4, 7, 8], хотя в хирургическом лечении преобладает органосохраняющий подход. В литературе описаны редкие случаи местного инвазивного роста и сосудистой инвазии АМЛ почки [9]. Тромбоз почечной и нижней полой вен — довольно редкая находка при АМЛ. Опубликованы единичные случаи тромбоза почечной и полой вены [4, 9]. Эта ситуация является абсолютным показанием к нефрэктомии ввиду угрозы развития тромбоэмболических осложнений и невозможности исключения злокачественной природы опухолевого тромба.

Представляем описание собственного клинического случая АМЛ с тромбозом почечной и нижней полой вен.

Пациентка К., 30 лет. При стационарном обследовании по поводу стойкой артериальной гипертензии выявлена опухоль правой почки в верхнесреднем сегменте размером 5,0 × 6,0 см с признаками АМЛ (рис. 1, 2). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и резонансной КТ, объемное образование состояло из жировой ткани на



Рис. 1. Сосудистая фаза. Сосуды почки раздвинуты в стороны за счет опухоли в верхнесреднем сегменте

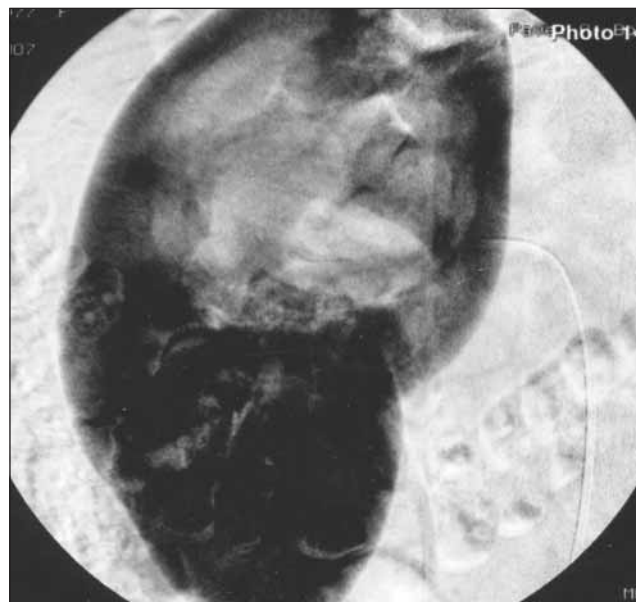


Рис. 2. Паренхиматозная фаза. В верхнесреднем сегменте почки определяется опухоль, сдавливающая лоханку

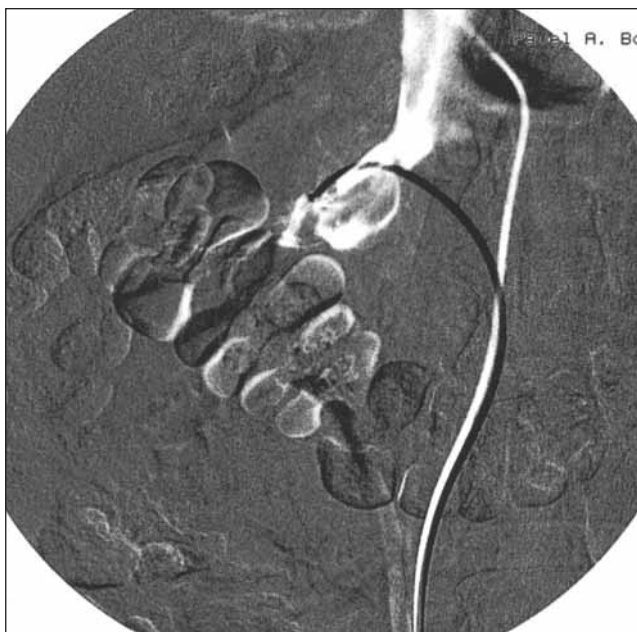


Рис. 3. Кавограмма. Опухолевый тромб почечной и нижней полой вен

нативном изображении, распространялось в просвет почечной и нижней полой вен. Верхний конец опухолевого тромба достигал уровня диафрагмы, что было подтверждено результатами кавографии (рис. 3). Данных, свидетельствующих о наличии регионарных и отдаленных метастазов, получено не было. Больной была выполнена лапаротомия, нефрэктомия справа, тромбэктомия. Макропрепарат представлял собой почку с опухолевым узлом в верхнесреднем сегменте до 6 см в наибольшем измерении. Узел представлен светло-желтой мягкой эластичной тканью с четкой границей, распространением в почечную и полую вену. Гистологически опухолевые узел и тромб имеют строение АМЛ. Послеоперационный период протекал без осложнений. В настоящее время больная жива без признаков рецидива в течение 14 мес после выписки.

В данном клиническом наблюдении наличие опухолевого тромба в почечной и нижней полой венах явилось абсолютным показанием к нефрэктомии.

Литература

1. Sterner M.S., Goldman S.M., Fishman E.K et al. The natural history of renal angiomyolipoma. J Urol 1993;150:1782-6.
2. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Ангиомиолипома почки. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2002;(1):39—46.
3. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., Изд-во «Вердана»; 2003. с. 11—5.
4. Nelson C.P., Sanda M.G. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol 2002;186:1315-25.
5. De Luca S., Terrone C., Rossetti S.R. Management of renal angiomyolipoma: a report of 53 cases. BJU Int 1999;83:215.
6. Paivansalo M., Lahde S., Hyvarinen S. et al. Renal angiomyolipoma. Ultrasonographic, CT, angiographic and histologic correlation. Acta Radiol 1991;32:239.
7. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Кудашев Б.В. и др. Диагностика редких вариантов почечной ангиомиолипомы. Урология 2002;(4):22—6.
8. Bissler J.J., Kingswood J.C. Renal angiomyolipomata. Kidney Int 2004;66:924-34.
9. Davydov M.I., Matveev V.B., Lukianchenko A.B., Kudashev B.V. Renal Angiomyolipoma extending into the right atrium. Urol Int 2001;67:168—70.

Уважаемые коллеги!

Подписку на журнал «ОНКОУРОЛОГИЯ» на 2008 г. можно оформить в любом отделении связи.
Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12312.

Обзор материалов 23-го ежегодного конгресса Европейской ассоциации урологов

С 26 по 29 мая в Милане проходил 23-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов, на котором обсуждались актуальные вопросы скрининга, диагностики, лечения и профилактики различных урологических заболеваний, в том числе опухолей мочеполовой системы. В данном обзоре представлены наиболее интересные сообщения, касающиеся онкоурологической тематики, представленные на конгрессе.

D. Hessels и соавт. сообщили о новом маркере рака предстательной железы (РПЖ) — TMP2SS-ERG. Диагностическая чувствительность полуколичественной оценки TMP2SS-ERG в моче составляет 37%, специфичность — 93%. Сочетанное определение TMP2SS-ERG и рибонуклеиновой кислоты (РНК) гена РПЖ 3 (PCA-3) в пробах мочи после массажа предстательной железы (ПЖ) повышает чувствительность теста до 62% при специфичности, достигающей 73%.

У определенной доли пациентов с перманентно повышенным уровнем простатического специфического антигена (ПСА) результаты биопсии ПЖ оказываются отрицательными. У 80% из них повторная биопсия также не позволяет выявить опухолевые клетки в ткани железы. Для того чтобы избежать ненужных биопсий, предпринимаются попытки разработки более специфичного маркера, чем ПСА. Определение уровня РНК PCA-3 в моче, по данным A. Naese и соавт., позволяет выделить группу пациентов с отрицательными результатами первой биопсии, нуждающихся в немедленном повторном ее проведении, т.е. страдающих клинически значимым РПЖ. Чувствительность и специфичность PCA-3 при пограничном значении, равном 35, составляют 72 и 43% соответственно.

Освоение любого нового хирургического метода потенциально ассоциировано с высокой частотой осложнений. G. Coughlin и соавт. проанализировали опыт 1800 роботоассистированных радикальных простатэктомий (РПЭ), при этом частота осложнений в серии наблюдений автора составила 4,6%, летальность — 0%. Такие осложнения, как повреждение прямой кишки ($n=2$), послеоперационная грыжа ($n=3$), нагноение раны ($n=2$), регистрировались только на этапе обучения, тогда как тромбоэмболия ветвей легочной артерии ($n=6$) и кровопотеря, требующая переливания крови ($n=6$), спорадически возникали в течение всего периода использования данной методики. Авторы отметили постепенное снижение риска осложнений роботоассистированных РПЭ, при этом плато их частоты было достигнуто после 300 операций.

S. Fracalanza и соавт. провели нерандомизированное исследование, в котором сравнивали концентрацию медиаторов острой фазы у больных локализо-

ванным РПЖ, подвергнутых РПЭ лапароскопическим (роботоассистированным) и лапаротомным (позадилонным) доступами. Отмечено достоверно более выраженное повышение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка у пациентов, оперированных лапаротомным доступом, чем у больных, подвергнутых лапароскопической операции, в течение 24 ч после вмешательства. Это свидетельствует о меньшей травматичности лапароскопического метода по сравнению с открытыми вмешательствами.

Необходимость выполнения расширенной тазовой лимфаденэктомии во время РПЭ всем больным РПЖ остается дискуссионной. M. Briganti и соавт. выполнили расширенную лимфодиссекцию 487 больным РПЖ группы низкого риска (ПСА <10 нг/мл, cT=cT1c, сумма Глисона <6). Частота pN+ в группе составила 1,8%, актуальная 1, 2 и 5-летняя выживаемость без ПСА-рецидива — 99,3, 98,3 и 89,9% соответственно. При этом число удаленных лимфоузлов не являлось прогностически значимым фактором для ПСА-рецидива. На основании полученных данных авторы ставят под сомнение необходимость проведения расширенной тазовой лимфаденэктомии больным группы низкого риска.

Двенадцать докладов, представленных на конгрессе, были посвящены роли хирургического метода в лечении пациентов с местно-распространенным РПЖ и больных группы высокого риска (cT3N0M0 или сумма Глисона >8 или ПСА ≥20 нг/мл). В данные исследования вошли более 2000 пациентов. Во всех работах отмечены удовлетворительные результаты позадилонной и лапароскопической РПЭ у отобранных больных с неблагоприятным прогнозом как в монорежиме, так и в сочетании с другими лечебными методами.

EGFR и Her-2 — трансмембранные рецепторы тирозинкиназ, активирующиеся при многих видах злокачественных опухолей. Преκлинические и клинические данные свидетельствуют о том, что активация EGFR и Her-2 может являться предиктором прогрессии РПЖ в андрогеннезависимую опухоль. Крайне интересным представляется сообщение S. Shariat и соавт., проанализировавших возможное прогностическое влияние EGFR и Her-2 на результаты РПЭ у 227 больных локализованным РПЖ. При этом отмечено достоверное повышение риска развития ПСА-рецидива у пациентов с высоким уровнем экспрессии Her-2 до операции, низким уровнем EGFR, а также высоким показателем соотношения Her-2/EGFR до и после операции. Среди больных с ПСА-рецидивом выявлено, что высокий уровень Her-2 и низкий — EGFR ассоциированы с агрессивным прогрессированием заболевания (появление

метастазов, время удвоения ПСА < 10 мес, неполный эффект спасительной лучевой терапии).

Повышение уровня фактора роста TGF- β_1 , ИЛ-6 и его растворимого рецептора (IL6sR) в крови являются факторами неблагоприятного прогноза прогрессирования РПЖ. S. Shariat и соавт. установили, что послеоперационная сывороточная концентрация TGF- β_1 у больных локализованным РПЖ, подвергнутых РПЭ, — независимый маркер биохимического рецидива. Введение TGF- β_1 в стандартную модель послеоперационного прогнозирования течения РПЖ повышает точность метода в отношении ПСА-рецидива с 78,4 до 84,1%. Отмечено, что чем выше уровень TGF- β_1 , тем агрессивнее развивается прогрессирование заболевания у больных с биохимическим рецидивом опухоли.

В популяционном исследовании N. Suardi и соавт., включившем данные 10 333 мужчин, подвергнутых РПЭ или дистанционной лучевой терапии по поводу локализованного РПЖ, зафиксировано достоверное повышение риска развития вторых злокачественных опухолей у облученных больных по сравнению с оперированными пациентами. При этом вероятность выполнения цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря (РМП) возрастает в 3 раза, пульмонэктомии/резекции легкого по поводу рака легкого — в 1,8 раза, операций по поводу рака прямой кишки — в 1,7 раза. Авторы полагают, что данный факт должен приниматься во внимание при выборе метода лечения.

В многочисленных исследованиях продемонстрировано снижение минеральной плотности костей у больных РПЖ, получающих антиандрогенную терапию. Вопреки общепринятому мнению о повышении частоты переломов позвоночника и шейки бедра на фоне андрогенной депривации, популяционное исследование N. Suardi подобной закономерности не подтвердило.

R.J. Sylvester и соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования GU EORTC 30911, в котором сравнивали результаты проведения внутрипузырной терапии эпирубицином, вакциной БЦЖ и БЦЖ с изониазидом у 957 больных переходного-клеточным РМП Тa и Т1-групп умеренного и высокого риска при медиане наблюдения 9,2 года. При этом выявлено преимущество БЦЖ перед эпирубицином в отношении времени до развития первого рецидива, метастазов, а также смерти по всем причинам, в том числе и от РМП. В группе умеренного риска преимущество БЦЖ значительнее или аналогично таковому у пациентов группы высокого риска.

O. Elhage и соавт. провели сравнительный анализ результатов открытой, лапароскопической и роботизированной цистэктомии. Миниинвазивные методики ассоциированы с достоверным увеличением продолжительности хирургического вмешательства, снижением объема кровопотери, уменьшением времени пребывания в стационаре и периода реконвалесцен-

ции. Наименьшие период госпитализации и частота осложнений зарегистрированы у больных, подвергнутых роботизированным операциям. Авторы не выявили достоверных различий отдаленной выживаемости пациентов между всеми тремя группами.

В ряде работ отмечено, что число лимфоузлов, удаленных во время радикальной цистэктомии, влияет на выживаемость больных. В исследовании N. Suardi и соавт., включившем 731 пациента, страдающего РМП, показано, что для обнаружения хотя бы одного регионарного метастаза с 75% вероятностью необходимо удаление хотя бы 25 лимфоузлов. Авторы полагают, что для улучшения результатов хирургического лечения РМП необходимо увеличение минимального числа удаляемых лимфоузлов до 25, а следовательно — расширение границ лимфодиссекции.

S. Shariat и соавт. выявили влияние ряда компонентов системы регуляции клеточного цикла (p53, pRB, p21, циклин E1) на безрецидивную и специфическую выживаемость больных РМП, подвергнутых радикальной цистэктомии. Дополнительное введение данной панели биомаркеров в номограммы, основанные на системе TNM, позволяет повысить точность оценки безрецидивной выживаемости с 72,5 до 83,4%, специфической выживаемости — с 78,3 до 86,9%.

C. Jeldres и соавт. разработали дооперационные номограммы, предсказывающие специфическую выживаемость больных почечно-клеточным раком (ПКР), с учетом таких показателей, как пол, возраст, клинические проявления заболевания, размер опухоли, категории cT и M. Точность предсказания 1, 2, 5- и 10-летней выживаемости с использованием данных номограмм составляет 88,1, 86,8, 86,8 и 84,2% соответственно.

В настоящее время стандартом лечения малых опухолей почки является органосохраняющее хирургическое вмешательство. Пограничным размером опухоли, при котором выполняется резекция почки, как правило, считают 4 см. Однако ряд современных публикаций свидетельствует о возможности сохранения органа при новообразованиях большего диаметра. В исследовании J. Patard и соавт. проведен сравнительный анализ радикальной нефрэктомии ($n=257$) и резекции почки ($n=289$) у больных ПКР pT1b—T2N0M0 стадий. Ретроспективно отобранные группы пациентов были сопоставимы по основным показателям. При медиане наблюдения 54 мес выживаемость пациентов, подвергнутых органосохраняющему и органосохраняющему лечению, не различалась ($p=0,9$). Единственным значимым фактором прогноза выживаемости являлась категория pT. На основании полученных результатов авторы полагают, что резекция почки должна являться методом выбора лечения рака почки T1—2-категорий независимо от размеров опухоли.

В Канадское проспективное исследование, направленное на изучение клинического течения малых опухолей почки, оставленных под динамическим наблюдени-

ем, вошли 117 больных. Медиана диаметра опухоли составила 2,3 см. Биопсия новообразования выявила злокачественную опухоль в 56%, доброкачественную — в 7%, оказалась неинформативной — в 37% случаев. При медиане наблюдения 13 мес у 2 пациентов обнаружены метастазы, у 3 отмечен существенный рост первичной опухоли (диаметр >4 см или удвоение размеров), 3 умерли от других причин. Авторы полагают, что большинство пациентов с малыми опухолями почек могут находиться под динамическим наблюдением. Для выявления когорты больных, нуждающихся в немедленном лечении, необходимо выделение соответствующих биомаркеров.

A. Galfano и соавт. провели анализ прогностической роли делеции 9p хромосомы у больных светлоклеточным раком почки, подвергнутых радикальной нефрэктомии или резекции почки. При этом отмечено достоверное преимущество специфической 5-летней выживаемости пациентов, не имевших данной мутации, по сравнению с больными, у которых выявлена делеция хромосомы 9p (86 и 46% соответственно, $p < 0,0001$). В регрессионном анализе показано, что делеция хромосомы 9p является значимым прогностическим фактором независимо от прогностических шкал SSIGN и UISS.

P. Mulders и соавт. представили результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, направленного на оценку эффективности аутологичной вакцины (Vitespen), основанной на комплексе gp96-пептида и опухолевых дериватах белков теплового шока, в качестве адъювантного лечения после хирургического вмешательства у больных местно-распространенным светлоклеточным ПКР группы высокого риска. Безрецидивная выживаемость между группами была одинакова как при анализе результатов в популяции пациентов по намерению лечить ($n=728$), так и в группе больных, завершивших лечение согласно протоколу ($n=604$). В когорте пациентов, завершивших лечение согласно протоколу, предварительный анализ подгрупп в зависимости от стадии заболевания продемонстрировал тенденцию к увеличению безрецидивной выживаемости больных I–II стадией рака почки ($p=0,056$, HR=0,576, доверительный интервал — ДИ — 0,324–1,023). Среди пациентов с ранними стадиями группы умеренного риска (стадии II–IIb G3, стадия III, T1–T2–T3a G1, $n=362$) выявлено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости при использовании вакцины ($p=0,026$). В предварительном анализе общей выживаемости отмечена тенденция к улучшению результатов лечения вакцинированных пациентов с I–II стадией заболевания и группы умеренного риска. Вакцина хорошо переносилась, токсичности III–IV степени не зарегистрировано. Таким образом, Vitespen продемонстрировал эффективность в качестве адъювантного лечения больных светлоклеточным ПКР ранних стадий.

R. Bukowski и соавт. доложили окончательные результаты многоцентрового исследования III фазы TARGT, направленного на изучение результатов использо-

вания сорафениба у больных распространенным ПКР. В протокол вошли 903 больных, рандомизированных на терапию сорафенибом ($n=451$) или плацебо ($n=452$). Промежуточный анализ показал достоверное 39% преимущество общей выживаемости в группе сорафениба. В связи с этим пациенты, ранее рандомизированные в группу плацебо, были переведены в группу сорафениба. Финальный анализ общей выживаемости продемонстрировал недостоверное преимущество в группе сорафениба (13,5%). Для того чтобы избежать влияния назначения больным из группы плацебо сорафениба на результаты, из второго финального анализа были исключены данные переведенных пациентов. При этом отмечено достоверное увеличение общей выживаемости в группе сорафениба. В протоколе подтверждено прогностическое значение сывороточного VEGF. Изменения уровня VEGF (повышение) и sVEGFR-2 (снижение) во время терапии сорафенибом подтверждают значение препарата в ингибировании передачи VEGF-сигнала. Результаты лечения сорафенибом не зависели от VEGF, sVEGFR-2 и pERK.

P. Albers и соавт. представили результаты рандомизированного исследования AUO 01/94, проведенного для сравнения забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ) и 1 цикла химиотерапии ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) при несеминомных герминогенных опухолях яичка (НГОЯ) I стадии. В исследование включены 382 больных НГОЯ I стадии, рандомизированных на ЗЛАЭ ($n=191$) или 1 цикл ВЕР ($n=191$) после орхифуникулэктомии. При медиане наблюдения 4,7 года рецидивы зарегистрированы у 15 и 2 пациентов в группах соответственно ($p=0,0011$). Отмечено достоверное преимущество 2-летней безрецидивной выживаемости после химиотерапии по сравнению с ЗЛАЭ (99,46 и 91,87% соответственно). На основании полученных данных авторы заключают, что адъювантная химиотерапия обеспечивает лучшие результаты по сравнению с ЗЛАЭ после орхифуникулэктомии при НГОЯ I стадии.

Динамическая биопсия сторожевого лимфоузла у больных раком полового члена с клинически негативными регионарными лимфоузлами (cN0) рассматривается многими авторами как метод с высокой диагностической эффективностью. Однако до настоящего времени он не получил широкого распространения, и большинство пациентов с cN0 подвергаются ограниченной паховой лимфаденэктомии. J. Leijte и соавт. опубликовали результаты многоцентрового исследования, направленного на изучение диагностической чувствительности динамической биопсии сторожевого лимфоузла. В протокол вошли 325 больных раком полового члена cN0, у которых удалено 599 лимфоузлов. Чувствительность метода составила 94%. Авторы рекомендуют использование динамической биопсии сторожевого лимфоузла у всех больных раком полового члена cN0.

М.И. Волкова

Конференция Российского общества онкоурологов в Уральском федеральном округе

13—14 марта 2008 г. в Екатеринбурге состоялась конференция Российского общества онкоурологов в Уральском федеральном округе. Организатором конференции выступило Российское общество онкоурологов при поддержке Министерства здравоохранения Свердловской области, Свердловской областной клинической больницы №1, Свердловского областного онкологического диспансера, Свердловского областного урологического центра.

В работе конференции приняли участие около 250 урологов Уральского федерального округа — Свердловской, Челябинской, Тюменской, Пермской областей, урологи из Москвы, Санкт-Петербурга, Башкортостана и других регионов России, а также 13 фармацевтических компаний и разработчиков урологического оборудования.

I заседание было посвящено вопросам лечения рака почки (РП). Открыла заседание видеосессия «Лапароскопические операции при раке почки». С докладами выступили профессор В.Б. Матвеев, Б.Я. Алексеев, К.В. Пучков, А.В. Зырянов.

Использование лапароскопического доступа не препятствует соблюдению онкологических принципов проведения радикальной нефрэктомии. По мнению многих авторов, адекватное выполнение методики и накопление опыта подобных операций позволяют выделять элементы сосудистой ножки почки без существенных технических сложностей. Раннее лигирование почечных артерий и вены снижает вероятность возникновения кровотечения при мобилизации почки, а также уменьшает риск гематогенной диссеминации опухоли. В докладах проф. В.Б. Матвеева была описана методика выполнения лапароскопической радикальной нефрэктомии. Проф. Б.Я. Алексеев и докт. мед. наук К.В. Пучков представили оригинальную методику проведения лапароскопической резекции почки. Показаниями к выполнению данной операции считают небольшие (не более 2—3 см) опухоли с экстраорганным ростом. По мере накопления опыта показания к операции могут быть расширены.

Докт. мед. наук А.В. Зырянов выступил с докладом, посвященным первому в России опыту проведения лапароскопической радикальной нефрэктомии с использованием роботизированного комплекса Da Vinci. У хирурга появляется больше возможностей для манипулирования в ограниченном пространстве, обеспечивается лучшая визуализация тканей. Все эти факторы способствуют достижению хорошего результата при наименьшем числе интраоперационных осложнений.

Канд. мед. наук П.А. Карнаух (Челябинский областной онкологический диспансер) и В.О. Магер (Свердловский областной онкологический диспансер) подготовили доклады о хирургическом лечении РП, осложненного опухолевой венозной инвазией.

Тему «Таргетная терапия распространенного рака почки» подробно осветил в своем докладе проф. Б.Я. Алексеев, а профессора В.Б. Матвеев и О.Б. Карякин рассказали об опыте применения сорафениба и сунитиниба в лечении метастатического РП. Конкретными молекулярными мишенями для воздействия таргетных препаратов являются собственные белки организма, участвующие в процессах канцерогенеза и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию. Препаратами таргетной группы стали сунитиниб и сорафениб.

На II заседании рассматривались вопросы по лечению рака яичка, полового члена и рака мочевого пузыря (РМП).

Докт. мед. наук М.И. Волкова представила вниманию участников доклад «Тактика лечения при герминогенных опухолях яичка».

Пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет 82,3%, частота рецидивов за 5 лет — 17,7%. Рецидив чаще всего локализуется в забрюшинных лимфоузлах [Warde P., JCO, 2002; EAU Guidelines, 2007].

В лечении пациентов с диссеминированными опухолями яичка предложены следующие рекомендации.

- Семинома IIA—B: лучевая терапия (ЛТ) — поле hockey-stick, суммарная очаговая доза (СОД) 30 Гр (IIA) или 36 Гр (IB).

- Семинома IIC—III стадии: 3 цикла ВЕР.

- Несеминома IIA стадии с повышенными маркерами: — 3 цикла ВЕР с последующей забрюшинной лимфаденэктомией (ЗЛАЭ) при неполном эффекте индукции и нормализации уровня маркеров;

- ЗЛАЭ с последующей химиотерапией — ХТ (2 цикла ВЕР).

- Несеминома IIA стадии с нормальными маркерами: нервосберегающая ЗЛАЭ.

- Несеминома IIB—III стадии, хороший прогноз в соответствии с классификацией IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group): 3 ВЕР с последующей ЗЛАЭ при неполном эффекте индукции и нормализации уровня маркеров.

- Несеминома IIB—III стадии, умеренный и плохой прогноз IGCCCG: 4 ВЕР с последующей ЗЛАЭ при неполном эффекте индукции и нормализации уровня маркеров.

Лечение рака полового члена

Общепринятая тактика лечения включает в себя ампутацию полового члена и проведение паховой лимфаденэктомии. Пятилетняя выживаемость составляет в среднем 52% и существенно не изменяется при органосохраняющем или органосохраняющем вариантах лечения. К альтернативным методам лечения относят различные виды ЛТ: внутритканевую, дистанционную, сочетанную, близкофокусную рентгено- и фотодинамическую.

При выполнении системной ХТ частичный или полный клинический ответ может быть достигнут в 21–60% случаев (EAU, 2004). ХТ проводится в неоадьювантном режиме и при лечении диссеминированных опухолей. Радикальная лимфаденэктомия показана пациентам с положительными лимфоузлами, выявленными как при установлении диагноза, так и в процессе наблюдения. Хирургическое лечение обычно дополняется назначением системной ХТ или наружной ЛТ в случае невозможности проведения ХТ.

Доклад «Ультразвуковая диагностика рака мочевого пузыря» представил докт. мед. наук В.Н. Шолохов (ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва).

Точность выявления экзофитных опухолей размером ≥ 5 мм — 82–89%, < 5 мм — 34–48%. Ошибки в стадировании по категории Т достигают 30–35%.

Современные подходы к лечению неинвазивного РМП осветил в своем докладе проф. О.Б. Карякин.

Рассматривалась лечебная тактика в зависимости от наличия факторов риска у пациентов. Также было показано, что из-за наличия значительного риска рецидивирования и/или прогрессирования опухолей после выполнения трансуретральной резекции (ТУР) проведение больным адьювантной внутрипузырной терапии рекомендуется на всех стадиях (Ta, T1 и Tis). Внутрипузырная иммунотерапия (первичная и поддерживающая) вакциной БЦЖ более эффективна по сравнению с внутрипузырной ХТ в плане снижения рецидивирования или отсрочки местного прогрессирования и развития мышечно-инвазивного рака. Однако внутрипузырное ведение БЦЖ является более токсичным.

С докладом «Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря» выступил проф. И.В. Баженов (клиника урологии УГМА, Екатеринбург).

Показаниями к выполнению резекции мочевого пузыря в настоящее время являются: наличие солитарной опухоли на подвижной стенке мочевого пузыря, возможность выполнения резекции с отступом 2,5–3 см от видимого края опухоли и сохранения достаточной емкости мочевого пузыря, отсутствие РМП в анамнезе.

Проблема деривации мочи после РЦЭ нашла отражение в докладах проф. В.Н. Павлова (Уфа) и канд. мед. наук В.П. Изгейма (Тюмень).

Завершением первого дня конференции стал разбор клинических случаев с анонимным интерактивным голосованием присутствующих в зале по тактике лечения.

III заседание было посвящено лечению рака предстательной железы (РПЖ).

Открылось заседание докладом проф. В.Н. Журавлева (клиника урологии УГМА, Екатеринбург) «Опыт организации кабинетов ранней диагностики рака предстательной железы».

При поддержке губернатора Свердловской области Э.Э. Росселя и Министерства здравоохранения Свердловской области в регионе была разработана и внедрена программа «Урологическое здоровье мужчины».

Канд. мед. наук С.А. Ракул (Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург) представил доклад «Отдаленные результаты позадилоной радикальной простатэктомии».

В докладе были освещены результаты наблюдения 361 пациента, перенесшего радикальную простатэктомию (РПЭ), причем у 44% больных наблюдение продолжалось более 5 лет. Общая 5-летняя выживаемость в группе составила 89,68%, скорректированная — 94%, безрецидивная — 67%. У 66% больных в течение 5 лет наблюдения диагностирован биохимический рецидив.

Обсуждение темы лучевого лечения РПЖ началось с доклада канд. мед. наук В.Н. Ощепкова «Отдаленные результаты брахитерапии предстательной железы».

В докладе был представлен опыт 8-летнего наблюдения 155 пациентов, перенесших брахитерапию по поводу локализованного РПЖ. При анализе 5-летней выживаемости 56 пациентов специфическая выживаемость составила 96%, а безрецидивная — 78%. Частота рецидивов коррелировала со степенью дифференцировки опухоли.

Тему использования брахитерапии для лечения локализованных форм РПЖ продолжил в своем докладе докт. мед. наук А.В. Зырянов. Он рассказал о первом опыте применения данной методики в клинике урологии УГМА (с ноября 2006 г. были прооперированы 140 пациентов с распространенными опухолями стадии T3a) и поделился опытом проведения брахитерапии как первого этапа комбинированного лучевого лечения.

Зав. отделением ЛТ Свердловского областного онкологического диспансера Д.Л. Бенцион представил доклад на тему «Сочетанная лучевая терапия при раке предстательной железы».

В его докладе дальнейшее развитие получила тема применения комбинированного лучевого лечения у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом.

После небольшого перерыва заседание продолжил проф. И.Г. Русаков. Он предложил вниманию аудитории доклад «Лечение костных метастазов рака почки и предстательной железы».

При использовании препарата Зомета доказано уменьшение на 25% частоты развития осложнений костных метастазов, достоверное увеличение времени до развития первого костного осложнения (более 5 мес), снижение болевого синдрома в ходе лечения. По данным проведенного многоцентрового исследования CZOL446ERU03, у 97% больных на протяжении 8 мес терапии не было зарегистрировано ни одного костного осложнения, более чем у 50% наблюдалась частичная репарация метастатических очагов, выявленная с помощью рентгенографии, и 73% больных не получали обезболивающую терапию после 8 курсов применения Зометы.

Канд. мед. наук П.А. Карнаух (Челябинский областной онкодиспансер) представил доклад на тему «Термолучевая терапия рака предстательной железы».

Заседание было завершено докладом проф. И.Г. Русакова «Лечение гормонорефрактерного рака предстательной железы».

В.Н. Журавлев, А.В. Зырянов

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем вас принять участие в мероприятиях Российского общества онкоурологов.

Зарегистрироваться для участия в мероприятиях РООУ и ознакомиться с более подробной информацией вы можете на сайтах www.roou.ru, www.netoncology.ru или отправив регистрационную анкету, вложенную в журнал, по факсу: +7(495) 645-21-98 или по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, каб. 1503. В анкете необходимо отметить, на какие мероприятия вы регистрируетесь.

После отправки регистрационных данных убедитесь, что они внесены в регистрационные списки, по телефону +7(495) 645-21-98.

По вопросам участия в мероприятиях РООУ обращайтесь по тел./факсу: +7(495) 645-21-98, e-mail: roou@roou.ru.

19 сентября 2008 г.

Конференция Российского общества онкоурологов в Южном Федеральном округе

Место проведения: г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростовский государственный медицинский университет

Организатор — Российское общество онкоурологов, Ростовский государственный медицинский университет

Технический организатор — АБВ-экспо

При участии Министерства здравоохранения Ростовской области, Ассоциации урологов Дона, Российской школы урологии

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 19 августа 2008 г. После 19 августа 2008 г. регистрационный взнос — 1000 руб.

Основные научно-практические темы конференции:

- | | |
|--|--|
| 1. Органосохраняющая хирургия почечно-клеточного рака. | 5. Рак предстательной железы. Стадирование. |
| 2. Местно-распространенный почечно-клеточный рак. | 6. Выбор лечения рака предстательной железы. |
| 3. Рецидивирующий поверхностный рак мочевого пузыря. | 7. Почечно-клеточный рак: от генов к прогнозу результатов лечения. |
| 4. Деривация мочи после радикальной цистэктомии. | 8. Лекарственное лечение метастатического рака почки. |

2—3 октября 2008 г.

III Конгресс Российского общества онкоурологов

Место проведения: г. Москва, Измайловское шоссе, 71Е, КЗ «Измайлово»

Организатор — Российское общество онкоурологов

При участии Европейского общества урологов, Российско-американского альянса по онкологии

Технический организатор — АБВ-экспо

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

Основная тематика конгресса будет посвящена следующим вопросам:

1. Ошибки и сложности в диагностике онкоурологических заболеваний.
2. Лечение местно-распространенного и метастатического рака почки.
3. Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.
4. Спорные вопросы лечения местно-распространенного и метастатического рака предстательной железы.
5. Паллиативное лечение онкоурологических больных.

Открытие конгресса 2 октября в 09:00

Научные мероприятия конгресса:

- 2 октября 09:20 — 18:00
- 3 октября 09:00 — 16:30

Регистрация участников на конгрессе:

- 2 октября с 08:00 до 15:00
- 3 октября с 08:30 до 14:00.

Прием тезисов по e-mail tezis@roou.ru до 25 августа 2008 г.

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

Тезисы для публикации принимаются по всем онкоурологическим нозологиям.

Авторы лучших тезисов будут награждены.

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 1 сентября 2008 г. После 1 сентября 2008 г. регистрационный взнос — 1500 руб.

Для бронирования номеров в гостиницах Туристско-гостиничного комплекса «Измайлово» обращайтесь по тел: 8(495) 737-79-27, 8(495) 956-06-73. При бронировании сообщайте об участии в III Конгрессе РООУ.

Если вам необходимо официальное приглашение на III Конгресс РООУ для оформления командировки, обращайтесь по телефону (495) 645-21-98 или по e-mail roou@roou.ru.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов.

Если вы хотите выступить с докладом на ежеквартальных заседаниях МРО РООУ, присылайте заявку с темой доклада на e-mail roou@roou.ru или по факсу 8(495) 645-21-98, предпочтительны оригинальные доклады, основанные на собственном клиническом материале (в заявке указывайте контактную информацию). Тема V заседания МРО РООУ «Диссеминированный рак предстательной железы». Заседание состоится 23 октября

2008 г. О времени и месте заседания мы сообщим в №4 журнала «Онкоурология». По вопросам участия в заседаниях МРО РООУ обращайтесь по телефонам: 8(495) 645-21-98, 8-903-298-43-57. С подробной информацией о прошедших и предстоящих заседаниях МРО РООУ вы можете ознакомиться на сайте www.roou.ru

Уважаемые члены региональных отделений РООУ!

Призываем вас принимать активное участие в работе организации! Правление РООУ рассматривает предложения о проведении научных и обучающих ме-

роприятий в регионах. На региональных мероприятиях мы готовы рассмотреть наиболее актуальные для вас проблемы и ответить на все вопросы специалистов. Если вас заинтересовало наше предложение, высылайте заявку по факсу 8(495) 645-21-98 или на e-mail roou@roou.ru. В заявке необходимо указать: тему мероприятия, время проведения, место проведения, ответственное лицо, контактная информация. По вопросам проведения региональных мероприятий обращайтесь к заместителю исполнительного директора РООУ Наталье Лейкиной по тел: 8(495) 645-21-98, 8-903-298-43-57.

Золадекс®

гозерелин

СИСТЕМА
БЕЗОПАСНОГО ВВЕДЕНИЯ



ЖИЗНЬ БЕЗ хирургической кастрации

ZOL1067

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. Москве
119334 Москва, улица Вавилова, дом 24, корпус 1
тел. +7 (495) 799 5699, факс +7 (495) 799 5698
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)

- Сутент® более чем в 2 раза увеличивает выживаемость до прогрессирования по сравнению с интерфероном-α (11 месяцев vs 5 месяцев, $p < 0,000001$)
- Сутент® в 5 раз повышает частоту ответа опухоли на терапию по сравнению с интерфероном-α (31% vs 6%, $p < 0,001$)
- Сутент® – 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

