ISSN 1726-9776

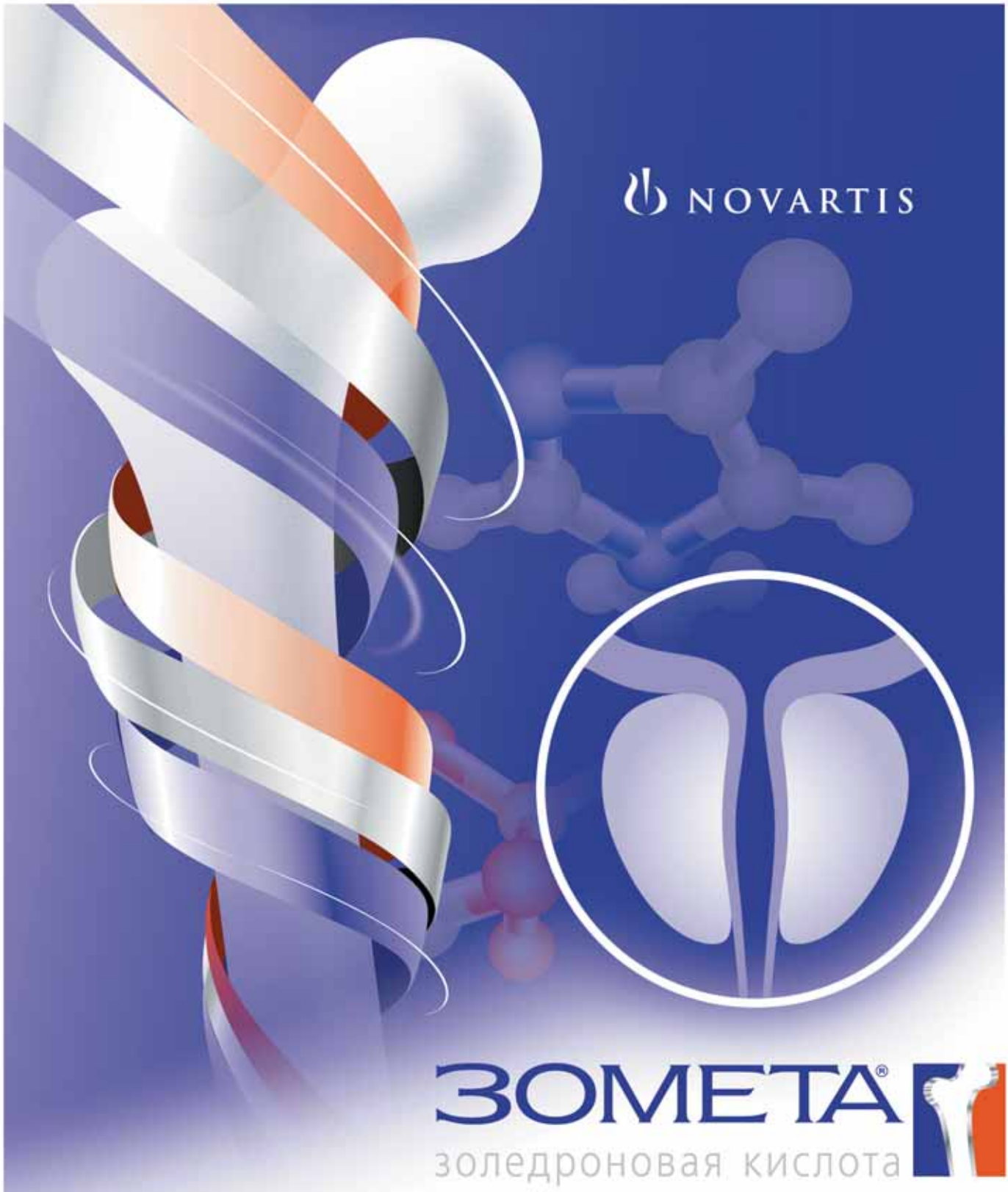
№ 1

ОНКОУРОЛОГИЯ

(2007)

- Комбинированное лечение рака почки
- Иммуногистохимическое исследование для прогноза течения рака мочевого пузыря
- Термолучевая терапия в лечении больных раком предстательной железы

II КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ состоится в Москве 4—5 октября 2007 г.



ЗОМЕТА®

золедроновая кислота

- единственный бисфосфонат, эффективный в лечении костных метастазов рака предстательной железы

Полную информацию
о препарате можно получить
в Представительстве компании
Новартис Фарма Сервисез Инк. по адресу:
123104, Москва, Б. Палашевский пер., 15
Тел.: (095) 969 2175 Факс: (095) 969 2176
www.novartis.ru

Group sanofi aventis

Главное – здоровье

Каждое мгновение жизни бесценно...

Таксотер®

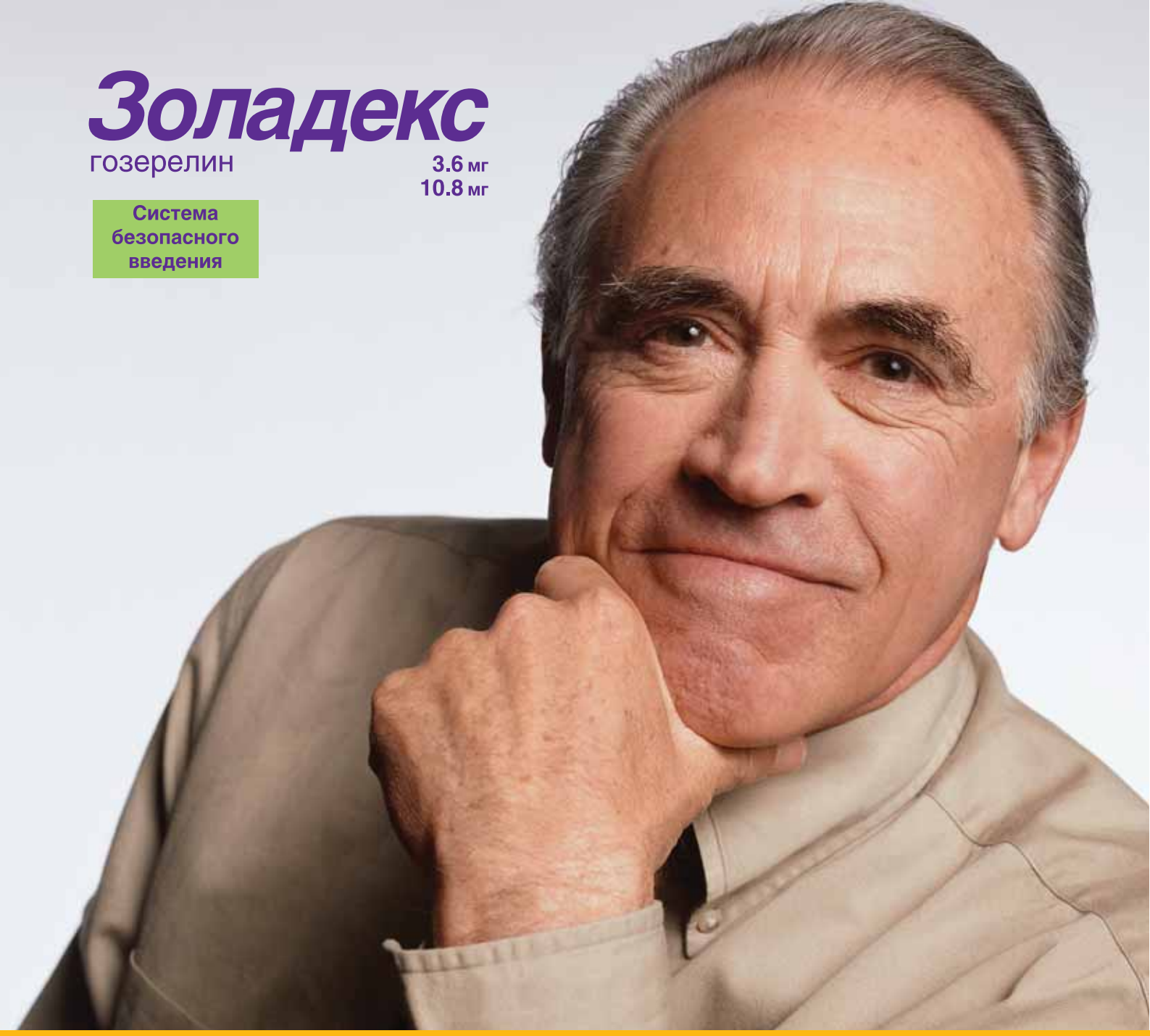
доцетаксел

От исследований к практике

Представительство акционерного общества "Авентис Интерконтиненталь" (Франция), зарегистрированное по адресу: 101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1

Почтовый адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 721–1400, 926–5703, 926–5711, 926–5724, 926–5735. Факс (495) 721–1411

RU.DOC.06.02.01



Золадекс
гозерелин

3.6 мг
10.8 мг

Система безопасного введения

Золадекс® 3.6/10.8 мг
гозерелин

жизнь без хирургической кастрации

Для получения дополнительной информации
о препарате обращайтесь в представительство
компании "АстраЗенека ЮК Лтд"
119992 Москва, Россия, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, кор. 2-5
тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

АстраЗенека
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки - в клиническую практику

"Золадекс" - торговая марка,
собственность компании "АстраЗенека"

ZOL3126

ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий, определяемый Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

ОНКОУРОЛОГИЯ

Основан в 2005 г.

1 ’2007

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)*
И.А. Клименко *(Украина)*
А.С. Переверзев *(Украина)*
О.Г. Суконко *(Беларусь)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
Б.В. Бухаркин *(Москва)*
Е.И. Велиев *(Москва)*
А.З. Винаров *(Москва)*
Р.Х. Галеев *(Казань)*
С.П. Даренков *(Москва)*
А.В. Зырянов *(Екатеринбург)*
В.П. Изгейм *(Тюмень)*
А.Д. Каприн *(Москва)*
П.А. Карлов *(С.-Петербург)*
М.И. Коган *(Ростов)*
В.О. Магер *(Екатеринбург)*
В.Б. Матвеев *(Москва)*
В.М. Моисеенко *(С.-Петербург)*
С.Б. Петров *(С.-Петербург)*
А.Н. Понукалин *(Саратов)*
С.А. Тюляндин *(Москва)*
К.М. Фигурин *(Москва)*
Ю.Н. Хризман *(Уфа)*
Л.В. Шаплыгин *(Москва)*

Адрес редакции:
125009, Москва, ул. Б. Дмитровка, д. 9, стр. 7.
Тел./факс: 8(495) 252-96-19; 629-78-25
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 **Т.Е. Дубинина**

Корректор **Т.А. Афанасьева**

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. 2007. №1. 1—80.
© ООО «АБВ-пресс», 2006
При перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкоурология» обязательна

Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж 2 000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Т.Н. Попова, В.Ю. Сельчук
О диагностике первично-множественных синхронных злокачественных новообразований мочеполовой системы 6

И.Г. Русаков, А.С. Калпинский
Применение эритропоэтинов в онкоурологической практике 10

Рак почки

О.Г. Суконко, А.И. Ролевич, С.А. Красный, С.Л. Поляков, П.С. Кушниренко
Результаты органосохраняющего лечения при почечно-клеточном раке 18

С.А. Варламов,Я.Н. Шойхет, Н.М. Пустошилова, А.Ф. Лазарев
Комплексное лечение местно-распространенного рака почки 25

И.В. Тимофеев, А.В. Маджуга, Л.В. Демидов, О.В. Сомонова, Г.Ю. Харкевич, А.Л. Елизарова
Гиперкоагуляция — прогностический фактор, влияющий на эффективность иммунотерапии у больных метастатическим раком почки? 30

Рак мочевого пузыря

С.П. Селиванов, С.Н. Исаева, Т.А. Ковалик, А.В. Петлин, Е.А. Калиев
Внутрикостная химиотерапия в лечении инвазивного рака мочевого пузыря. 33

Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина, А.Н. Петров, Г.А. Франк
Значимость экспрессии онкопротеина Her-2/neu и компонента межклеточного матрикса тенасцина для метастатической активности рака мочевого пузыря 37

Ю.С. Мардынский, Ю.В. Гуменецкая, О.Б. Карякин, И.А. Гулидов
Возможности паллиативной лучевой терапии у больных раком мочевого пузыря 40

Рак предстательной железы

А.В. Важенин, П.А. Карнаух
Повышение эффективности лечения больных раком предстательной железы в III—IV стадиях 45

Б.В. Бухаркин, С.А. Калинин
Доцетаксел в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы. 50

В.В. Крылов, Б.Я. Дроздовский, О.Б. Карякин, В.А. Бирюков, С.Л. Воробьева, Н.А. Олейник
Радионуклидная терапия ^{153}Sm-оксабифором у больных раком предстательной железы с метастазами в кости 53

Miljenko V. Pilepich, M.D., Kathryn Winter, M.S., Colleen A. Lawton, M.D., Robert E. Krisch, M.D., Harvey B. Wolkov, M.D., Benjamin Movsas, M.D., Eugen B. Hug, M.D., Sucha O. Asbell, M.D., David Grignon, M.D
Адъювантная андрогенная блокада после дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы — отдаленные результаты III фазы исследования RTOG 85-31 59

Е.И. Велиев, А.В. Рыбальченко, Д.А. Широков, Н.Н. Тупицын
Экспрессия интерлейкина-6 человека и его вирусного гомолога в ткани рака предстательной железы 65

ОБЗОРЫ

С.А. Красный
Радикальное хирургическое лечение инвазивного рака мочевого пузыря 69

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

М.И. Волкова
I конгресс Российского общества онкоурологов 3—4 октября 2006 года 76

РЕФЕРАТЫ 80

CONTENTS

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY TRACT TUMORS

T.N. Popova, V.Yu. Selchuk
Diagnosis of synchronous urogenital tract polyneoplasias 6

I.G. Rusakov, A.S. Kalpinsky
Use of erythropoietins in oncourological care 10

Renal Cancer

O.G. Sukonko, A.I. Rolevich, S.A. Krasnyi, S.L. Polyakov, P.S. Kushnirenko
Results of organ-preserving treatment for renal-cell carcinoma 18

S.A. Varlamov, Ya.N. Shoikhet, N.M. Pustoshilova, A.F. Lazarev
Multimodality treatment for locally advanced renal cancer 25

I.V. Timofeyev, A.V. Madzhuga, L.V. Demidov, O.V. Somonova, G.Yu. Kharkevich, A.L. Yelizarova
Is hypercoagulation a predictor influencing the efficiency of immunotherapy for metastatic renal cancer? 30

Bladder Cancer

S.P. Selivanov, S.N. Isayeva, T.A. Kovalik, A.V. Petlin, Ye.A. Kaliyev
Intraosseous chemotherapy in the treatment of invasive bladder carcinoma 33

Yu.Yu. Andreyeva, L.E. Zavalishina, A.N. Petrov, G.A. Frank
Implication of expression of the oncoprotein Her-2/neu and the intracellular matrix component tenascin for metastatic activity of urinary bladder cancer 37

Yu.S. Mardynsky, Yu.V. Gumenetskaya, O.B. Karyakin, I.A. Gulidov
Potentialities of palliative radiotherapy for urinary bladder cancer 40

Prostate Cancer

A.V. Vazhenin, P.A. Karnaukh
Improving the efficiency of treatment for stages III—IV prostate cancer 45

B.V. Bukharkin, S.A. Kalinin
Docetaxel in the treatment of hormone-resistant prostate cancer 50

V.V. Krylov, B.Ya. Drozdovsky, O.B. Karyakin, V.A. Biryukov, S.L. Vorobyeva, N.A. Oleinik
Radionuclide therapy with samarium oxabifore (^{153}Sm) in patients with prostate cancer and bone metastases 53

Miljenko V. Pilepich, M.D., Kathryn Winter, M.S., Colleen A. Lawton, M.D., Robert E. Krisch, M.D., Harvey B. Wolkov, M.D., Benjamin Movsas, M.D., Eugen B. Hug, M.D., Sucha O. Asbell, M.D., David Grignon, M.D.
Adjuvant androgenic blockade after teleradiotherapy for prostate cancer: long-term results of phase III rtog 85-31 study 59

Ye.I. Veliyev, A.V. Rybalchenko, D.A. Shirokov, N.N. Tupitsyn
Expression of human interleukin-6 and its viral homologue in prostate cancer tissue 65

REVIEWS

S.A. Krasnyi
Radical surgery for invasive bladder carcinoma 69

CONGRESSES, CONFERENCES

M.I. Volkova
The First Congress of the Russian Society of Oncourologists, October 3—4, 2006 76

ABSTRACTS 80

О диагностике первично-множественных синхронных злокачественных новообразований мочеполовой системы

Т.Н. Попова, В.Ю. Сельчук

Саратовский медицинский университет, ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

DIAGNOSIS OF SYNCHRONOUS UROGENITAL TRACT POLYNEOPLASIAS

T.N. Popova, V.Yu. Selchuk

Saratov State Medical University

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

Case histories of 91 patients with synchronous urinary tract polyneoplasias were analyzed. There were a total of 183 polyneoplasias, of them 116 and 67 neoplasms were located within and outside the urogenital system, respectively.

During a synchronous polyneoplastic process, urogenital tumors coincide in 26.4±4.6% of the patients. The kidney is most commonly involved (37.9±4.5%), the urinary bladder (33.6±4.4%) and prostate (19.8±3.7%) are less frequently. Synchronous tumors are located more frequently in the digestive system (49.3±6.1%), less frequently in the lung (16.4±4.5%) and skin (14.9±4.4%).

It is difficult to diagnose synchronous urinary tract polyneoplasias due to the fact that the second tumor is asymptomatic. As the result, the second tumor is missed in 28.9±4.5% of the patients on examination. Ultrasound study and endoscopy are the most informative diagnostic techniques.

Проблеме первично-множественных синхронных злокачественных новообразований (ПМСЗН) мочевыделительной системы в литературе посвящено небольшое количество работ. Множественные злокачественные опухоли данной локализации составляют 0,9% от всех злокачественных новообразований [1] и от 5,2 до 13,4% [2—5] злокачественных опухолей мочевыделительной системы. Синхронные опухоли имеют место у 18,2—48,7% больных с полинеоплазиями мочевыделительных органов [6—8].

В работе представлен анализ историй болезни 91 больного ПМСЗН мочеполовой системы. Две опухоли имели место у 90 (98,9±1,1%), три — у 1 (1,1±1,1%) пациента. Всего 183 полинеоплазии, из них 116 новообразований локализовались в мочеполовой системе, а 67 — вне ее. В наблюдаемой выборке мужчины достоверно ($p<0,01$) преобладали над женщинами — 72 (79,1±4,3%) против 19 (20,9±4,3%).

Распределение по возрасту представлено на рис. 1. Преобладали больные старше 50 лет (93,1±3,0% мужчин и 94,8±5,1% женщин). Средний возраст мужчин составил 61,0±1,3 года, женщин — 63,7±1,9 года.

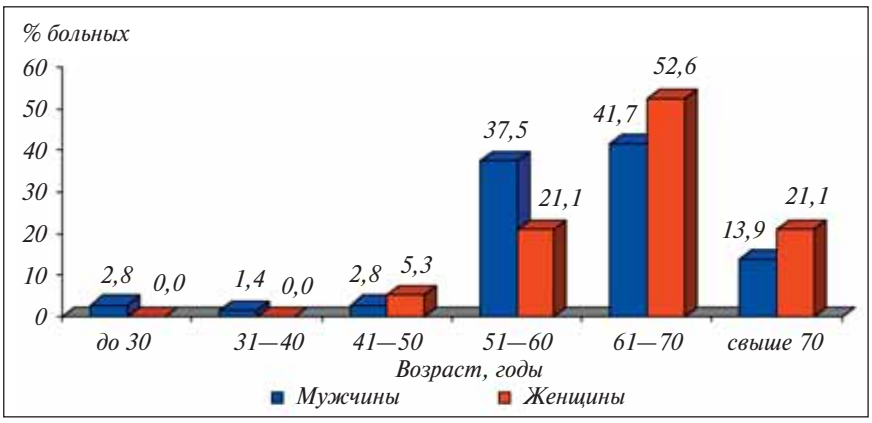


Рис. 1. *Возрастно-половое распределение больных ПМСЗН*

Полинеоплазии в мочеполовой системе распределялись следующим образом (рис. 2). Чаще всех поражалась почка (44 случая; 37,9±4,5%), несколько реже — мочевой пузырь (39; 33,6±4,4%), предстательная железа (23; 19,8±3,7%). В 10 (8,6±2,6%) случаях опухоли локализовались в других органах мочеполовой системы: яичках (5; 4,3±1,9%), уретре (4; 3,4±1,8%), мочеточнике (1; 0,9±0,9%).

Опухоли мочеполовых органов сочетались у 24 (26,4±4,6%) больных: мочевого пузыря и предстательной железы — у 12 (13,2±3,5%), почки и мочевого пузыря — у 9 (9,9±3,1%), почки и предстательной железы — у 2 (2,2±1,5%), почек — у 1 (1,1±1,1%) больного.

Локализация синхронных опухолей вне мочеполовой системы представлена на рис. 3. У 33 (49,3±6,1%) больных синхронные опухоли располагались в пищеварительной системе — в желудке, прямой и ободочной кишке, значительно реже — в легком (11; 16,4±4,5%), на коже (10; 14,9±4,4%) и в других органах (13; 19,4±4,8%) — щитовидной, молочной железе, матке.

Опухоли почки преимущественно (у 18 больных; 41,9±7,5%) сочетались с опухолями желудочно-кишечного тракта: у 11 (25,6±6,7%) больных — с неоплазиями желудка, у 4 (9,3±4,4%) — ободочной и у 3 (7,0±3,9%) — прямой кишки. У 9

(20,9±6,2%) пациентов злокачественные новообразования почки сочетались с опухолями мочевого пузыря, у 6 (13,9±7,0%) женщин — с опухолями репродуктивных органов (молочной железы, матки, яичников).

Злокачественные новообразования мочевого пузыря у 12 (30,8±7,4%) пациентов сопутствовали опухолям предстательной железы, у 9 (23,1±6,7%) — почки, у 5 (12,8±5,4%) — легкого, т.е. более чем у половины больных (53,9±7,6%) с опухолями мочевого пузыря вторая опухоль располагалась в той же системе.

Рис. 2. *Локализация ПМСЗН в мочеполовых органах*

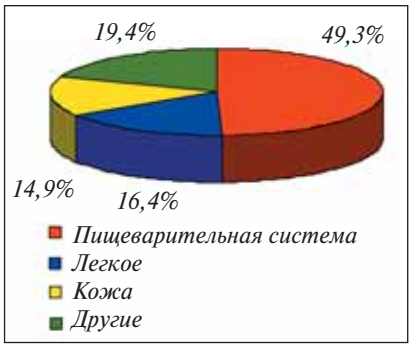


Рис. 3. *Локализация синхронных опухолей вне мочеполовой системы*

При раке предстательной железы у большинства больных (14; 60,9±10,2%) вторая опухоль также находилась в мочеполовой системе: у 12 (52,2±10,4%) в мочевом пузыре, у 2 (8,7±5,9%) в почке. На втором месте желудочно-кишечный тракт (4; 17,4±7,9%) — желудок (3; 13,0±7,0%) и прямая кишка (1; 4,3±4,3%).

Диагностика ПМСЗН мочеполовой системы представляет немалые трудности. Вторая опухоль у большинства больных (71,1±4,8%) выявляется в процессе обследования по поводу первой опухоли, у 24,5±4,5% пациентов — после лечения первой опухоли и у 4,4±2,2% — во время оперативного вмешательства. При этом средняя продолжительность периода времени с момента появления жалоб до обращения больного к врачу составляет 4,0±0,7 мес, до постановки диагноза — 5,4±0,9 мес, а до начала лечения — 6,4±0,9 мес, т.е. специфическая терапия начинается спустя более чем полгода с момента появления жалоб у больного.

Трудности диагностики очень часто обусловлены отсутствием клинических проявлений со стороны опухоли. У большинства больных (49; 59,8±54%) имелись симптомы только одной опухоли. Симптоматика отсутствовала у 11 (13,4±3,8%) больных. Жалобы, обусловленные одной опухолью, сочетались с жалобами со стороны другой опухоли у 22 (26,8±4,9%) пациентов. Симптомы интоксикации (слабость, недомогание, утрата трудоспособности и др.) имели место у 27,7±3,5% больных.

При полинеоплазиях почки жалобы отсутствовали у 56,2±7,2% больных. При наличии жалоб преобладала боль (14,6±5,1%) или тяжесть в поясничной области (2,1±2,1%), у 12,5±4,8% больных отмечалась гематурия, у 8,4±4,0% — расстройство мочеиспускания.

При раке мочевого пузыря чаще всего (40,5±6,8%) больные предъявляли жалобы на расстройство мочеиспускания (учащенное или затрудненное мочеиспускание с резью), гематурия отмечалась у каждого пятого больного (21,2±5,7%), боль — гораздо реже (9,6±4,1%). Жалобы отсутствовали у 19,2±5,5% больных.

Клиническая картина при полинеоплазиях с одной из локализаций опухоли в предстательной железе была аналогичной симптомам при солитарных опухолях. Преобладали расстройства мочеиспускания (51,8±9,6%): учащенное (25,9±8,4%), затрудненное (11,1±6,0%), с резью (14,8±6,8%). Симптомы отсутствовали у 25,9±8,4% пациентов.

Из других клинических проявлений опухоли следует отметить пальпаторные данные. Так, при пальпации чаще ($p<0,01$) определялись опухоли, синхронные полинеоплазиям мочеполовой системы (46,6±6,4%). Опухоли мочеполовых органов можно было прощупать у 21,8±4,1% пациентов (почки — у 23,1±6,7%, предстательной железы — у 42,1±11,3%).

В табл. 1 представлено распределение синхронных полинеоплазий в зависимости от величины опухоли и степени ее инвазии (Т). При опухолях моче-

Таблица **1**. *Распределение ПМСЗН мочеполовой системы в зависимости от величины опухоли и степени инвазии*

Величина опухоли	Число опухолей, %		*p*
	мочеполовая система	синхронные опухоли	
T1	30(29,4±4,5)	12(19,4±5,0)	>0,1
T2	38(37,3±4,8)	19(30,6±5,9)	>0,1
T3	31(30,4±4,6)	12(19,4±5,0)	>0,1
T4	3(2,9±1,7)	19(30,6±5,9)	<0,01
Всего	102	62	

Таблица **2**. *Распределение ПМСЗН мочеполовой системы по сочетаниям стадий*

Группа больных	Сочетания стадий	Число больных (%) по сочетаниям стадий	Число больных (%) по группам
1-я	1—1	11 (14,1±3,9)	33 (42,3±5,6)
	1—2	16 (20,5±4,6)	
	2—2	6 (7,7±3,0)	
2-я	1—3	14 (17,9±4,3)	27 (34,5±5,4)
	2—3	9 (11,5±3,6)	
	3—3	4 (5,1±2,5)	
3-я	1—4	2 (2,6±1,8)	18 (23,2±4,8)
	2—4	5 (6,4±2,8)	
	3—4	8 (10,3±3,4)	
	4—4	3 (3,8±2,2)	
Всего		78	78

половой системы преобладали опухоли сравнительно небольшой величины — T1—T2 ($p<0,05$), а при вторых синхронных — более распространенные опухоли (T3—T4).

При синхронных опухолях регионарные метастазы обнаруживались чаще (17,7±4,9%; $p<0,01$), чем при неоплазиях мочеполовой системы (2,9±1,7%).

Таблица **3**. *Гистологическая структура ПМСЗН мочеполовой системы*

Гистологическая структура	Число опухолей, % мочеполовая система	синхронные опухоли
Переходноклеточный рак	34,5±4,4	—
Светлоклеточный рак	18,1±3,6	—
Аденокарцинома	14,6±3,3	50,7±6,1
Почечно-клеточный рак	12,9±3,1	—
Плоскоклеточный рак	3,4±1,7	22,4±5,1
Гонадобластома	3,4±1,7	—
Саркома	2,6±1,5	4,5±2,5
Лимфосаркома	2,6±1,5	7,5±3,2
Злокачественная гистиоцитома	2,6±1,5	1,5±1,5
Феохромоцитома	2,6±1,5	—
Тератокарцинома	2,6±1,5	—
Инфильтрирующий рак	—	6,0±2,9
Медуллярный рак	—	1,5±1,5
Меланома	—	1,5±1,5
Мелкоклеточный рак	—	1,5±1,5
Недифференцированный рак	—	1,5±1,5
Неинфильтрирующий рак	—	1,5±1,5

По сочетаниям стадий ПМСЗН мочевыделительной системы распределились следующим образом (табл. 2). Преобладал опухолевый процесс начальной стадии (42,3±5,6%), запущенная стадия имела место почти у каждого четвертого больного (23,2±4,8%).

Отдаленные метастазы обнаружены у 18 (11,0±2,4%) больных ПМСЗН мочеполовой системы. Это, прежде всего, метастазы в печень (22,7±8,9%), в легкое (18,2±8,2%), по брюшине (13,6±7,3%), в позвоночник (4,5±4,4%) и другие органы.

Морфологическая структура ПМСЗН мочеполовой системы представлена в табл. 3. При злокачественных новообразованиях мочеполовой системы преобладал переходноклеточный рак (34,5±4,4%), встречались светлоклеточный рак (18,1±3,6%), аденокарцинома (14,6±3,3%), почечно-клеточный рак (12,9±3,1%), в единичных случаях — другие опухоли. При синхронных полинеоплазиях, локализующихся в других органах, преобладала аденокарцинома (50,7±6,1%; $p<0,01$), на 2-м месте —плоскоклеточный рак (22,4±5,1%). Другие гистологические формы злокачественных новообразований встречались редко.

Диагноз до операции при полинеоплазиях, локализующихся в мочеполовых органах, был морфологически верифицирован у 54,2±4,8% пациентов за счет цитологического (29,9±4,4%) и гистологического исследований (24,3±4,1%). При синхронных опухолях, чаще имеющих наружную локализацию, морфологическое подтверждение диагноза до операции получено у 90,8±3,6% больных.

Проанализируем информативность инструментальных методов при диагностике мочевыделительной системы (табл. 4).

Ведущую роль при диагностике опухолей мочевыделительной системы играет ультразвуковой метод исследования (33,3±4,5%, см. табл. 4), он особенно информативен

при опухолях почек (70,3±7,5%). На 2-м месте находится эндоскопический метод (24,3±4,1%); он является ведущим при раке мочевого пузыря (100,0±0,0%). На 3-м месте — клинический метод исследования (14,4±3,3%); с помощью пальпации выявляется 50,0±12,5% опухолей предстательной железы. Компьютерная томография позволяет диагностировать 12,6±3,2% опухолей мочевыделительной системы, в настоящее время она особенно широко применяется при опухолях почек (78,6±11,0%), реже — предстательной железы (14,3±9,4%). Гистологический метод исследования используется как заключительный этап диагностики в трудных случаях (8,1±2,6%) и для дифференциальной диагностики. С его помощью обнаруживается ничем себя клинически не проявляющий рак предстательной железы (77,8±13,9%), мочевого пузыря (11,1±10,5%), яичек (11,1±10,5%). Остальные методы диагностики используются при данной патологии крайне редко.

Таблица **4**. *Информативность различных методов диагностики при ПМСЗН мочеполовой системы*

Метод диагностики	Число опухолей (%) мочеполовая система	синхронные опухоли	*p*
Ультразвуковой	37(33,3±4,5)	2(3,0±2,1)	<0,01
Эндоскопический	27(24,3±4,1)	18(27,3±5,5)	>0,1
Клинический	16(14,4±3,3)	27(40,9±6,1)	<0,01
Компьютерная томография	14(12,6±3,2)	2(3,0±2,1)	<0,01
Гистологический	9(8,1±2,6)	2(3,0±2,1)	>0,1
Рентгенологический	3(2,7±1,5)	14(21,2±5,0)	<0,01
Ангиография	2(1,8±1,3)	—	—
Аутопсия	2(1,8±1,3)	—	—
Хирургический	1(0,9±0,9)	—	—
Цитологический	—	1(1,5±1,5)	—
Всего	111	66	—

При опухолях, локализующихся вне мочеполовой системы, наиболее информативен клинический метод исследования (40,9±6,1%). С помощью пальпации выявляются опухоли прямой кишки (22,2±8,0%), молочной железы (18,5±7,5%), наружные опухоли в области головы (18,5±7,5%). Эндоскопический метод исследования (27,3±5,5%) служит в основном для обнаружения опухолей желудочно-кишечного тракта (89,0±7,4%), а рентгенологический (21,2±5,0%) — легкого (71,4±12,1%).

Диагностическая ошибка была допущена у 20 (22,2±4,4%) больных ПМСЗН мочеполовой системы. При обследовании не было диагностировано 16 (22,5±5,0%) опухолей, расположенных в мочеполовой системе (мочевом пузыре, почке, предстательной железе, уретре, яичках), и 4 (21,1±9,4%) неоплазии, расположенные вне ее (желудок, полость рта, прямая кишка, яичники). 88,9±7,4% опухолей имели внутреннюю локализацию, а 11,1±7,4% — наружную.

Таким образом, при первично-множественном синхронном злокачественном процессе опухоли мочеполовых органов сочетаются между собой у 26,4±4,6% больных. Чаще всех поражается почка (37,9±4,5%), реже — мочевой пузырь (33,6±4,4%) и предстательная железа (19,8±3,7%). Синхронные опухоли чаще локализуются в пищеварительной системе (49,3±6,1%), значительно реже — в легком (16,4±4,5%) и на коже (14,9±4,4%).

Диагностика ПМСЗН мочеполовой системы затруднена из-за отсутствия симптоматики со стороны второй опухоли. В результате вторая опухоль пропускается при обследовании у 28,9±4,5% больных. Наиболее информативными методами диагностики являются ультразвуковое исследование и эндоскопия.

Литература

1. Koyama K., Furukawa Y., Tanaka H. Multiple primary malignant neoplasms in urologic patients. Scand J Urol Nephrol 1995;29(4):483—90.
2. Arrizabalaga M., Navarro J., Mora M. et al. Transitional carcinomas of the urinary tract: synchronous and metachronous lesions. Actas Urol Esp 1994;18(8):782—96.
3. Fukagai T., Ishihara M., Funabashi K. et al. Multiple primary malignant neoplasm associated with genitourinary cancer. Hinyokika Kiyo 1996;42(3):181—5.
4. Takahashi S., Sugimoto M., Shinohara M., Kinoshita K. Clinical analysis of multiple primary cancers associated with bladder cancer. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1992;83(7):1118—23.
5. Wegner H.E. Multiple primary cancers in urologic patients. Audit of 19-year experience in Berlin and review of the literature. Urology 1992;39(3):231—6.
6. Копыльцов Е.И., Колесников Г.П., Широкорад В.И., Леонов О.В. Рак почки в структуре первично множественных опухолей. В кн.: Избранные вопросы онкологии. Под ред. А.Ф. Лазаревой. Барнаул; 1999. с. 36—7.
7. Самойлик Б.М. Первично-множественные злокачественные новообразования в урологической практике. В кн.: Актуальные проблемы колопроктологии. Волгоград; 1997. с. 339—41.
8. Rabbani F., Grimaldi G., Russo P. Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma. J Urol 1998;160(4):1255—9.

Применение эритропоэтинов в онкоурологической практике

И.Г. Русаков, А.С. Калпинский

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

USE OF ERYTHROPOIETINS IN ONCOUROLOGICAL CARE

I.G. Rusakov, A.S. Kalpinsky

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

Treatment of complications due to both early and end-stage urological cancers and those resulting from chemo- or radiotherapy is currently a topical problem.

Anemia in cancer patients is a complex syndrome that is caused by the disease and may be treatment induced with the blood level of hemoglobin being below the normal physiological range (< 12 g/dl).

A great number of causes of anemia are known in urologic cancer patients. These include chemotherapy for disseminated cancer of the testicle, urinary bladder, and prostate; radiotherapy for prostate cancer; concomitant chronic renal failure in renal cancer; metastatic bone marrow involvement in prostate, renal and urinary bladder cancers; hemorrhages in bladder tumors; profuse bleedings from the bladder and rectum in radiation-induced cystitis and rectitis. A reduction in the level of hemoglobin below the normal physiological range affects not only prognosis and quality of life, but also the course of the disease and the efficiency of specific treatment. Detection of anemia in urological cancer patients and its treatment are required to improve the quality of life and the indices of specific treatment.

In a malignant process, anemia is generally chronic and frequent blood transfusions substantially increase the risk for adverse reactions (transmission of viral infections, allergic and immunological reactions). The use of recombinant human erythropoietin is an alternative approach that has been recently widely used to correct and prevent anemia in cancer patients.

In the past 10 years, numerous prospective and retrospective studies dealing with the treatment of cancer-induced and postcytostatic anemia in patients with solid tumors and lymphoproliferative diseases. They have demonstrated the efficacy of erythropoietin alpha (Eprex®) that considerably increases blood hemoglobin levels and improves life quality indices.

Анемия — хорошо известное осложнение злокачественного заболевания и его лечения. Частота анемии у больных с онкологической патологией колеблется в зависимости от типа опухоли и характера лечения. 50—60% пациентов с солидными злокачественными опухолями (раком легких, мочеполовой сферы, органов женской репродуктивной системы) в течение болезни нуждаются в гемотрансфузии, а легкая и умеренная анемия встречается у них еще чаще [1].

К основным причинам возникновения анемии у онкологических больных относят:

при наличии злокачественного процесса — анемию хронического заболевания, кровотечение, гемолиз, инфильтрацию опухолью костного мозга, метаболические нарушения;

при проведении противоопухолевого лечения — миелосупрессивную химиотерапию, обширную лучевую терапию, хирургическое лечение [2, 3].

Раковая анемия — патологическое состояние организма, развившееся в результате онкологического заболевания; при этом регистрируется снижение уровня гемоглобина крови ниже физиологической нормы. Помимо таких видимых причин, как кровотечение, гемолиз, поражение костного мозга, гиперспленизм и дефицит кофакторов гемопоэза, в основе анемии при злокачественных опухолях лежит патологический процесс, аналогичный наблюдаемому при ревматоидном артрите и ряде хронических инфекций — синдром анемии хронического заболевания [4]. Этот синдром развивается в результате активации опухолевым процессом иммунной системы и воспалительных реакций, что приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли, интерферона-γ и интерлейкина-1 в крови и тканях. Цитокины нарушают обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина — ключевого гормона эритропоэза [5]. Медиаторы воспаления уменьшают время жизни эритроцита со 120 дней (здоровый организм) до 90—60 дней как при ревматоидном артрите, так и при анемии злокачественного процесса [6]. Кроме того, нарушается свойственная здоровым людям обратная линейная зависимость между уровнем эритропоэтина плазмы и концентрацией гемоглобина. В результате снижается ответ кислородных тканевых сенсоров на гипоксическую стимуляцию, и синтез эритропоэтина не увеличивается пропорционально тяжести анемии [8]. Противоопухолевое лечение также влияет на количество эритроцитов в крови. Основными патогенетическими факторами, снижающими уровень гемоглобина, являются миелосупрессия и блокирование выработки эритро-

поэтина, продуцируемого интерстициальными клетками коркового слоя почек. Именно этот вариант развития анемии реализуется при химиотерапии производными платины, которым свойственна нефротоксичность [7].

Анемия злокачественного процесса может быть определена как сложный симптомокомплекс, синдром, патологическое состояние, развивающееся при злокачественном процессе вследствие болезни и лекарственного лечения. Снижение уровня гемоглобина ниже физиологической нормы влияет на качество жизни пациента, прогноз жизни и течения заболевания и, вероятно, на эффективность специфического лечения [9—15]. Так, в ряде исследований доказано, что низкий уровень гемоглобина у больных раком почки [12] и переходно-клеточным раком мочевыводящих путей [13] ассоциировался с уменьшением общей выживаемости и увеличением относительного риска смерти. Ретроспективный анализ 957 случаев метастатического рака предстательной железы показал, что анемия на момент выявления заболевания ассоциируется с меньшей выживаемостью, более коротким периодом без прогрессирования и меньшей вероятностью нормализации уровня ПСА [15].

Для анемии характерен ряд симптомов, скрывающихся за основными жалобами, предъявляемыми больными в процессе лечения: депрессия и нарушение сна, тахикардия, снижение либидо и головокружение при резком вставании, снижение способности к умственному труду, расстройства памяти и настроения [3]. Степень выраженности этих симптомов зависит от ряда факторов, таких как глубина анемии, скорость развития компенсаторных механизмов, наличие сопутствующей патологии, и особенно от физиологического статуса пациента. По степени выраженности, согласно классификации Национального института рака США (NCI), выделяют легкую, умеренную, выраженную и тяжелую анемию. В табл. 1 показано, как она соотносится с классификациями, принятыми ВОЗ и Европейской организацией по исследованиям и лечению рака (EORTC) [1].

В настоящее время к основным подходам в лечении анемии злокачественного процесса относят:

- лечение опухолевого процесса;
- устранение возможных причин анемии;
- коррекцию дефицита цианкобаламина, железа, фолатов, витаминов;
- уменьшение кровопотери;
- переливание эритроцитарной массы;
- применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (Эпрекс®).

Гемотрансфузия, или переливание аллогенной эритроцитной массы, — эффективный и доступный метод лечения анемии. Несомненно, что он незаменим при угрожающих жизни состояниях: острой кровопотере, глубокой анемии и др. Возможность быстрого восполнения числа циркулирующих эритроцитов и резкое увеличение кислородной емкости крови, а также доступность — неоспоримые достоинства этого метода. Однако анемия злокачественного процесса, как правило, носит хронический характер, а частые гемотрансфузии существенно увеличивают риск возникновения побочных эффектов, таких как передача вирусных инфекций, аллергические и иммунологические реакции.

Альтернативным подходом, который в последние годы широко применяется для коррекции и профилактики анемии у онкологических больных, является использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Согласно рекомендациям по применению эритропоэтина Американского общества клинической онкологии (ASCO), основными критериями эффективности препарата следует считать снижение потребности в гемотрансфузиях, увеличение количества гемоглобина и улучшение качества жизни больного [6].

Гликопротеидный гормон эритропоэтин — основной регулятор эритропоэза — стимулирует образование эритроцитов из поздних клеток-предшественников и повышает выход ретикулоцитов из костного мозга. У взрослых он вырабатывается главным образом почками. Небольшое количество эритропоэтина синтезируется в печени. Продукция эритропоэтина зависит от соотношения между потребностями тканей в кислороде и его доставкой: почки и печень секретируют эритропоэтин в ответ на гипоксию.

Эритропоэтин способствует пролиферации и дифференцировке клеток эритроидного ростка, а также препятствует их апоптозу. Для выполнения последней функции концентрация эритропоэтина должна поддерживаться на определенном, постоянном для каждого человека уровне. До тех пор пока не нарушена оксигенация тканей, концентрация эри-

Таблица **1**. *Классификация анемии по степени выраженности (уровень гемоглобина, г/дл)*

Системы	0 (нет)	I (легкая)	II (умеренная)	III (выраженная)	IV (тяжелая)
NCI	⩾12,0	12,0—10,0	10,0—8,0	7,9—6,5	<6,5
ВОЗ	⩾11,0	<10,9—9,5	<9,4—8,0	7,9—6,5	<6,5
EORTC	⩾12,0	⩽12,0—10,0	10,0—8,0	7,9—6,5	<6,5

тропоэтина, так же как и объем циркулирующих эритроцитов, остается постоянной.

Выработка эритропоэтина регулируется на уровне транскрипции его гена. Единственным физиологическим стимулом, увеличивающим количество синтезирующих эритропоэтин клеток, является гипоксия. Следовательно, ни выработка, ни метаболизм эритропоэтина от его концентрации в плазме не зависят.

Рекомбинантные препараты эритропоэтина (эпоэтин альфа, эпоэтин бета) успешно излечивают состояния, сопровождающиеся недостаточной секрецией этого гормона [17, 18].

Антианемический эффект препаратов эритропоэтина заключается в быстрой нормализации числа эритроцитов, гемоглобина и гематокрита крови. К ранним признакам эффективности лечения относятся: 2—3-кратное увеличение количества ретикулоцитов крови и быстрое снижение уровня сывороточного ферритина, отражающее мобилизацию запасов железа организма больного [8].

Использование эритропоэтинов в лечении анемии злокачественного процесса — безопасный, удобный и эффективный способ коррекции уровня гемоглобина. Это пример патогенетического лечения, восполняющего дефицит эндогенного гематогормона [16].

Два рекомбинантных эритропоэтина были одобрены для лечения анемии у онкологических пациентов в России: эпоэтин альфа и эпоэтин бета. Эпоэтин альфа одобрен для лечения пациентов с солидными и немиелоидными гематологическими опухолями. Эпоэтин бета назначают пациентам с немиелоидными гематологическими опухолями, а также с солидными опухолями на фоне платиносодержащей химиотерапии [19].

Основными показаниями к применению эритропоэтинов в онкологии являются:

• лечение с использованием интенсивных режимов химиотерапии;

• низкий уровень эндогенного эритропоэтина и хроническая симптомная анемия, сопровождающая онкологическое заболевание;

• предупреждение индуцированной лечением (химиотерапия) анемии у больных, для которых проявления анемии могут иметь серьезное значение (например, коронарная недостаточность);

• перед забором крови для предполагаемой аутогенной гемотрансфузии;

• коррекция анемии у больных, отвергающих гемотрансфузии по различным (например, религиозным) соображениям.

Основные противопоказания к применению эритропоэтинов включают:

• неконтролируемую артериальную гипертензию;

• кровотечение/кровопотерю;

• тяжелые коагулопатии;

• гемоглобинопатии;

• активные инфекции;

• нарушение белково-синтетической функции печени;

• значительное снижение резервов костномозгового кроветворения после многократных курсов химиотерапии и лучевого лечения;

• метастазирование в костный мозг;

• неблагоприятный прогноз жизни (<8 нед), кахексию.

К побочным эффектам эритропоэтинов относятся:

• артериальная гипертензия (необходим регулярный контроль артериального давления);

• аплазия красного кровяного ростка (характеризуется быстрым и глубоким снижением числа эритроцитов, обусловлена выработкой аутоантител к эритропоэтину, отмечена при длительном (в среднем более 6 мес) применении рекомбинантных эритропоэтинов у пациентов с ХПН, характерна для всех представителей данного класса препаратов, имеет особое значение в случае применения препаратов-дженериков);

• гриппоподобный синдром;

• повышение вязкости крови;

• болезненность подкожных инъекций, сыпь, раздражение, зуд [3, 21].

В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании изучено влияние эритропоэтина альфа на клинические показатели у 375 больных с анемией (исходное содержание гемоглобина менее 105 г/л или более 105 г/л, но менее 120 г/л при условии, что содержание гемоглобина снизилось более чем на 15 г/л в течение предшествующего месяца), получавших режимы химиотерапии, не содержащие препаратов платины, по поводу солидных опухолей и гематологических новообразований немиелоидной природы [14]. Основной задачей данного исследования было изучить влияние эритропоэтина альфа на необходимость проведения заместительных гемотрансфузий, содержание гемоглобина крови, качество жизни больных и степень безопасности применения препарата. Исходно пациенты рандомизировались на прием эритропоэтин альфа в дозе 150—300 ед/кг 3 раза в неделю в течение 24 нед (n=251) или плацебо (n=124). У пациентов, получавших эритропоэтин альфа, потребность в заместительных гемотрансфузиях была значительно снижена (p=0,0057), кроме того, у них повышалось содержание гемоглобина крови (p<0,001), улучшались показатели качества жизни (p<0,05) по сравнению с группой плацебо. Медиана продолжительности жизни составила 17 мес для больных, получавших эритропоэтин альфа,

против 11 мес в группе плацебо. Актуриальная выживаемость по Каплану — Майеру на 12 мес имела тенденцию к более высоким показателям общей выживаемости в группе получавших эритропоэтин альфа (p=0,13, log-rank тест).

В систематическом исследовании с метаанализом J. Seidenfeld и соавт. [22] оценивали влияние применения эпоэтина в качестве препарата для лечения анемии на частоту гемотрансфузий и на качество жизни онкологических больных. Кроме того, одной из целей обзора являлась оценка результатов лечения эпоэтином у больных с более высоким порогом уровня гемоглобина крови на начало применения препарата. 22 исследования (общее количество больных — 1927), отвечающие критериям включения, и 12 исследований (всего 1390 больных), отнесенные авторами к низкокачественным, были объединены для оценки частоты переливания эритроцитарной массы. По данным авторов, применение эпоэтина уменьшило число больных, которым требовались гемотрансфузии, на 9—45% в группе со средней концентрацией гемоглобина крови перед началом исследования 10 г/дл или менее (7 исследований, 1080 больных), на 7—47% в группе с уровнем гемоглобина выше 10 г/дл, но менее 12 г/дл (7 исследований, 431 больной) и на 7—39% в группе с концентрацией гемоглобина 12 г/дл или выше (5 исследований; 308 пациентов). При анализе чувствительности отношение шансов для группы больных, применявших эпоэтин, которым потребовались переливания крови, по сравнению с группой контроля составило 0,45 (95% доверительный интервал — ДИ — 0,33—0,62) в высококачественных исследованиях и 0,14 (95% ДИ 0,06—0,31) в низкокачественных. Среднее количество пациентов, которое должно быть пролечено, чтобы предотвратить одно переливание крови, составило 4,4 для всех исследований, 5,2 — для высококачественных и 2,6 — для низкокачественных. Только в исследованиях со средней концентрацией гемоглобина 10 г/дл и менее сообщалось о статистически достоверном улучшении качества жизни; данных для метаанализа качества жизни было недостаточно. На основании проведенного систематического исследования можно заключить, что эпоэтин уменьшает частоту гемотрансфузий у онкологических больных.

В канадском открытом нерандомизированном проспективном исследовании I. Quirt и соавт. [23] оценивали эффективность, безопасность эпоэтина альфа и влияние его применения на качество жизни больных с немиелоидными опухолями, получавших (n=183) и не получавших (n=128) химиотерапию в течение 16-недельного исследования. Всем больным первоначально делали инъекцию эпоэтина альфа подкожно 150 МЕ/кг 3 раза в неделю. Пациентам, у которых препарат не давал достаточного эффекта, после 4 нед лечения дозу удваивали. В группе без химиотерапии наблюдалось статистически и клинически значимое улучшение качества жизни, связанное с применением эпоэтина альфа, подтвержденное FACT-An опросниками и линейной аналоговой шкалой оценки. Уровень гемоглобина значительно увеличивался (p<0,001; увеличение на 2,5 г/дл от начала до конца исследования), это увеличение коррелировало с улучшением качества жизни и изменением оценки по опросникам ECOG. Наблюдалось существенное сокращение процента пациентов, которым требовалась гемотрансфузия. В группе получавших химиотерапию также наблюдались значимое улучшение качества жизни, уменьшение частоты переливаний крови и увеличение уровня гемоглобина крови, что коррелировало с улучшением качества жизни (оценка по ECOG). Больные обеих групп хорошо переносили лечение эпоэтином альфа.

Проведен анализ результатов лечения более чем 4000 пациентов с опухолями, получающих химиотерапию и рекомбинантный человеческий эритропоэтин 3 раза в неделю [24, 25]. Была продемонстрирована существенная корреляция между улучшением качества жизни (оценка по линейной аналоговой шкале) и увеличением уровня гемоглобина крови по сравнению с таковым до лечения. Энергия, уровень активности и оценка общего качества жизни улучшались, в то время как частота гемотрансфузий уменьшалась. Важно, что улучшение качества жизни было ничтожным, если был получен полный, частичный ответ опухоли на лечение или стабилизация опухолевого процесса. Увеличение уровня жизненной энергии у больных с прогрессированием болезни было существенным [24]. В исследовании G.D. Demetri и соавт. [25] наибольшее улучшение качества жизни отмечено при среднем увеличении уровня гемоглобина на 2 г/дл или более. У пациентов, у которых повышение среднего уровня гемоглобина было менее 2 г/дл, также значимо улучшилась общая оценка по шкале FACT-An при полном, частичном ответе опухоли или стабилизации опухолевого процесса. По данным обоих исследований, улучшение качества жизни больных было наиболее ощутимым при повышении уровня гемоглобина крови в промежутке с 11 до 12 г/дл [24, 25], что свидетельствует о важности выявления и лечения умеренной анемии.

J.L. Gabrilove и соавт. [26] оценивали предполагаемую эффективность и клиническую значимость рекомбинантного человеческого эритропоэтина при применении 1 раз в неделю. Улучшение качества жизни больных статистически достоверно (p<0,001) коррелировало с увеличением уровня гемоглобина крови, а также с уменьшением потребности в переливании крови.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у больных (n=344) с распространенным опухолевым процессом и анемией после миелосупрессивной химиотерапии при использовании эпоэтина альфа в дозе 40000 МЕ подкожно еженедельно в течение 16 нед отмечены достоверно большее повышение уровня гемоглобина (p<0,0001) и больший процент больных, достигших увеличения концентрации гемоглобина на 2 г/дл (72,7 против 31,7 в группе плацебо; p<0,0001) при достоверном уменьшении частоты гемотрансфузий (25,3 против 39,6%; p=0,005) количества перелитой эритроцитарной массы (127 ед. против 256 ед.; p<0,0001), сопоставимых токсичности и средней оценке качества жизни в начале и конце исследования [27]. У больных, ответивших на проводившееся лечение подъемом уровня гемоглобина крови (независимо от группы лечения), среднее изменение оценки по опросникам FACT с начала исследования составило 5,1 по сравнению с -2,1 для группы, не отреагировавшей на проводимую терапию (p=0,006). На основании проведенного исследования авторы заключают, что еженедельное применение эпоэтина альфа показано при раковой анемии [27].

J. Bohlius и соавт. [28] представили обновленный систематический обзор 57 исследований (9353 больных), опубликованных в период с 1 января 1985 г. по 30 апреля 2005 г., об эффектах эпоэтинов. В обзор включали рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие эпоэтины с переливанием эритроцитарной массы крови для профилактики или лечения анемии у онкологических больных без параллельной противоопухолевой терапии. Авторы заключают, что лечение эпоэтинами статистически значимо уменьшало риск переливания эритроцитарной массы крови (относительный риск — ОР — 0,64, 95% ДИ 0,60—0,68; 42 исследования, 6510 пациентов) и улучшало показатели крови (ОР 3,43, 95% ДИ 3,07—3,84; 22 исследования, 4307 пациентов). Исследователи отмечают увеличение риска тромбоэмболических осложнений у больных, получавших лечение эпоэтинами или дарбэпоэтином (ОР 1,67, 95% ДИ 1,35—2,06; 35 исследований, 6769 пациентов). При этом не было подтверждено отрицательного влияния эпоэтинов на общую выживаемость (ОР 1,08, 95% ДИ 0,99—1,18; 42 исследования, 8167 пациентов). Авторы советуют с осторожностью использовать эпоэтины в комбинации с тромбогенными химиотерапевтическими препаратами у онкологических больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Кроме того, исследовались побочные эффекты, включая тромботические состояния, артериальную гипертензию, кровотечение, тромбоцитопению, сыпь, раздражение, зуд и судороги. На основании данных, доступных для этого анализа, статистически значимого увеличения относительных рисков этих побочных эффектов не выявлено.

В настоящее время в программах лечения анемии у онкологических больных широко применяют препарат Эпрекс®. Эпрекс® (эпоэтин альфа) — рекомбинантный эквивалент молекулы эндогенного эритропоэтина. Применение препарата приводит к увеличению числа ретикулоцитов и повышению уровня гемоглобина, стимулируя пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников эритроидного ряда. Показана высокая эффективность Эпрекса® при профилактике и лечении анемии у пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями [10, 16, 29, 30].

В двух крупнейших исследованиях [29, 30], проведенных при участии практических онкологов США, обобщен опыт применения Эпрекса® при анемии на фоне химиотерапии более чем у 4000 пациентов, страдавших немиелоидными злокачественными заболеваниями. Применение эпоэтина альфа в режиме 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю в течение 16 нед позволило получить значимый (> 2 г/дл) прирост уровня гемоглобина у 53,4 % пациентов при среднем приросте от начального уровня 1,8 г/дл [30] и 2,1 г/дл [29]. Зарегистрировано более чем 50% уменьшение числа гемотрансфузий и количества доз перелитой эритромассы в расчете на 1 пациента за 1 мес. Отмеченное улучшение основных параметров качества жизни (энергия, ежедневная активность, качество жизни в целом) наблюдалось независимо от эффективности противоопухолевого эффекта и прямо зависело от степени прироста концентрации гемоглобина. Максимальное статистически достоверное улучшение параметров качества жизни наблюдалось при приросте гемоглобина более чем на 2 г/дл.

Опубликованы результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования эффективности лечения анемии у 375 больных, получавших химиотерапию. Помимо снижения потребности в гемотрансфузиях отмечена четкая тенденция к повышению выживаемости в группе, получавшей эпоэтин альфа (Эпрекс®) [14].

В отделении химиотерапии РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН было проведено исследование эффективности Эпрекса® в лечении анемии, индуцированной препаратами платины. Больные раком легкого, яичников и молочной железы (n=24), у которых на фоне химиотерапии, содержавшей производные платины, отмечалась анемия II степени (уровень гемоглобина < 9,6 г/дл), получали в течение 8 нед терапию Эпрексом® в дозе 10 тыс. МЕ 3 раза в неделю подкожно. Запланированный прирост

уровня гемоглобина (>2 г/дл) к окончанию лечения был достигнут у 14 (66,7%) из 21 больного. Прогностически значимый прирост уровня гемоглобина (> 1г/дл) к 5-й неделе отмечался у 17 пациентов, 3 из них закончили терапию Эпрексом® досрочно в связи с окончанием химиотерапии (прогрессирование заболевания) [31].

Проспективное исследование, проведенное N. Rosenblum и соавт. [32], подтвердило безопасность двукратного приема эпоэтина альфа в дозе 600 МЕ/кг в предоперационном периоде перед радикальной позадилонной простатэктомией с целью повышения гематокрита для уменьшения необходимости в аллогенном переливании крови. Единственным побочным эффектом со стороны сердечно-сосудистой системы была неосложненная послеоперационная легочная эмболия.

По результатам открытых нерандомизированных и рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, уменьшение кратности введения (1 раз в неделю) при одновременном увеличении разовой дозы Эпрекса® и дозовой интенсивности (300 МЕ/кг и более) эффективно повышает уровень гемоглобина крови в 68—80% случаев и значительно уменьшает потребность в гемотрансфузиях [33, 34].

Препарат эффективен, удобен в использовании, побочные эффекты отмечаются редко и, как правило, не имеют клинического значения, что позволяет использовать его амбулаторно у больных с сопутствующими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения [11].

Эпрекс® следует назначать при анемии I—III степени, при быстром (1 г/дл за 1 мес) снижении уровня гемоглобина на фоне химиотерапевтического лечения при наличии противопоказаний к гемотрансфузии. Стандартный дозовый режим предполагает подкожное введение 10 тыс. МЕ Эпрекса® 3 раза в неделю (300 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю; табл. 2). Длительность применения препарата ограничивается его эффективностью. В случае эффекта (повышение уровня гемоглобина крови на 1 г/дл за 4 недели лечения в дозе 10 тыс. МЕ 3 раза в неделю) терапия продолжается до достижения границы физиологической нормы уровня гемоглобина крови (> 12 г/дл). Далее лечение Эпрексом может быть продолжено с редукцией дозы на 25% до уровня гемоглобина 14 г/дл. В последующем препарат можно использовать повторно при рецидиве анемии [3, 16].

При назначении эритропоэтина необходимо помнить, что эффекта следует ожидать не ранее чем через 2—4 нед. Если перед началом терапии или в течение первых 2—4 нед лечения возникают показания к заместительным гемотрансфузиям, они должны быть осуществлены. Потребность в трансфузиях в указанные сроки не является признаком неэффективности препарата [10].

Заключение

Результаты проспективных и ретроспективных исследований, проведенных за последнее десятилетие, убедительно свидетельствуют, что проблема анемии и ее значение для больного явно недооценены. Внедрение в клиническую практику ряда новых цитостатиков, активное использование агрессивных режимов лечения, включая одновременную химио- и лучевую терапию, использование высоких доз интерферонов и интерлейкинов позволяют повысить эффективность лечения злокачественного заболевания. Но интенсификация лечения ухудшает качество жизни пациентов и требует активной поддерживающей терапии, одной из составляющих которой является своевременная коррекция анемии с применением современных препаратов — стимуляторов эритропоэза. Достигаемое при этом улучшение функционального статуса больного может рассматриваться как резерв повышения эффективности противоопухолевого лечения [9].

В контролируемых рандомизированных исследованиях [14] и в крупных популяционных открытых контролируемых исследованиях [24—26] продемонстрировано, что применение эритропоэтина альфа (Эпрекс®) позволяет значительно увеличить содержание гемоглобина крови и при этом безопасно и эффективно улучшить качество жизни больных. Показано, что эритропоэтин альфа эффективно увеличивает уровень гемоглобина крови у больных, получающих лучевую терапию, а также комбинированное лечение (химиотерапия/радиотерапия).

Эпрекс® является оптимальным выбором для лечения и профилактики раковой и постцитостатической анемии у онкоурологических больных.

Таблица **2**. *Эпрекс®: дозы, модификация дозовых режимов [3]*

Начальная доза	При неэффективности	При эффекте
Эпоэтин альфа 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю	Увеличение дозы эпоэтина альфа до 20 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю	Прирост Hb>1г/дл за 2 нед лечения: доза эпоэтина альфа может быть уменьшена на 25% (например 10 000 МЕ 1 раз в 3 дня или 30 000 ЕД 1 раз в неделю)
Эпоэтин альфа 40 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю	Увеличение дозы эпоэтина альфа до 60 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю	Уровень Hb>12 г/дл: остановить лечение. Повторное начало терапии при Hb<12 г/дл с редукцией дозы эпоэтина альфа на 25% (от исходной)

Литература

1. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999;91:1616—34.
2. Ludwig H., Birgegard G., Barrett-Lee P. et al. Prevalence and management of anemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: results from the European Cancer Anaemia Survey. Blood 2002;100:234a—5a.
3. National Comprehensive Cancer Network, Cancer- and Treatment-Related Anemia, Practice Guidelines in Oncology. Vol. 2. 2006.
4. Nowrousian M.R. et al. Pathophysiology of cancer-related anemia. In: Smythe J. et al. Rh-erythropoietin in Cancer Supportive Treatment. NY, Marcel Dekker; 1996. p. 13—34.
5. Means R.T. Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. Stem Cells 1995;13:32—37.
6. Salvarini C., Casali B., Salvo D. et al. The role of interleukine-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2000;9:2414—6.
7. Canaparo R., Casale F., Muntoni E. et al. Plasma erythropoietin concentrations in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy. Br J Clin Pharmacol 2000;50:146—53.
8. Николаев А.Ю., Козловская Л.В. Эритропоэтин: применение на ранней и диализной стадиях хронической почечной недостаточности. Consilium Medicum, Нефрология 2001; 3(7).
9. Бредер В.В., Горбунова В.А., Бесова Н.С. Анемия при злокачественных опухолях. Совр онкол 2002;4(3).
10. Бредер В.В., Бесова Н.С., Горбунова В.А. Анемия при химиотерапии злокачественных опухолей: эффективность Эпрекса® (Эпоэтин альфа), Фарматека, Онкология 2006;18(95).
11. Harrison L., Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy. Oncologist 2004;9:31—40.
12. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2004;22(3): 454—63.
13. Sengelov L., Kamby C., Schou G., von der Maase H. Prognostic factors and significance of chemotherapy in patients with recurrent or metastatic transitional cell cancer of the urinary tract. Cancer 1994;74(1):123—33.
14. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier W.R. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2001;19:2865—74.
15. Bland L.B., Tangen C.M., Thompson I.M. et al. Prognostic value of anemia in untreated metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of SWOG 8894. ASCO 2004; abstr 4574.
16. Rizzo D., Lichtin A., Woolf S. et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. J Clin Oncol 2002;20(19):4083—107.
17. Fisher J.W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. Exp Biol Med 2003;228:1—14.
18. Hardee M.E., Arcasoy M.O., Blackwell K.L. et al. Erythropoietin biology in cancer. Clin Cancer Res 2006;12:332—9.
19. Engert A. Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments. Ann Oncol 2005;16(10):1584—95.
20. Cersosimo R.J., Epoetin alfa versus darbepoetin alfa in chemotherapy-related anemia. Ann Pharmacother 2005;40(1):58—65.
21. European best practice guidelines for the management of anaemia in patrients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999;14 (Suppl 5):1—50.
22. Seidenfeld J., Piper M., Flamm C. et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. J Natl Cancer Inst 2001; 93(16):1204—14.
23. Quirt I., Robeson C., Lau C.Y. et al.; the Canadian Eprex Oncology Study Group. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2001;19(21):4126—34.
24. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. J Clin Oncol 1997;15:1218—34.
25. Demetri G.D., Kris M., Wade J. et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. J Clin Oncol 1998;16:3412—25.
26. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. J Clin Oncol 2001;19:2875—82.
27. Witzig T.E., Silberstein P.T., Loprinzi C.L. et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23(12): 2606—17.
28. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst 2006;98(10):708—14.
29. Demetri G.D., Kris M., Wade J. et al. for the Procrit Study Group. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study. J Clin Oncol 1998;16:3412—25.
30. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al. Impact of therapy with epoetin alpha on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. J Clin Oncol 1997;15:1218—34.
31. Gorbounova V., Breder V., Besova N. Eprex in the treatment of cisplatin-induced anemia in cancer patient. 11th International Congress on Anti-Cancer Treatment; Paris, February 6-9, 2001. p. 274 (abstr AB35).
32. Rosenblum N., Levine M.A., Handler T., Lepor H. Impact of preoperative intake epoetin alpha in patients who have transferred radical retropubical prostatectomy. J Urol 2000;193:829—33.
33. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. J Clin Oncol 2001;19:2875—82.
34. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in haemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anaemic cancer patients receiving epoetin alpha therapy. Cancer 2002;95: 888—95.

ЭПРЕКС®

эпоэтин альфа

Придаёт силы жить

- Повышает эффективность химиолучевой терапии [1,2,3]
- Улучшает качество жизни онкологических больных [3]
- Достоверно снижает потребность в гемотрансфузиях [3,4]
- Международный стандарт для оценки качества других эритропоэтинов [5]

[1]Glaser et al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001, Vol. 50, No.3, pp. 705-715.
[2]Antonadou et al. European Journal of Cancer Vol 37, Suppl. 6, October 2001, page 144.
[3]Littlewood TJ et al. J Clin Oncol 2001,19: 2865-74.
[4]Glapsy J et al. J Clin Oncol 1997; 15:1218-34.
[5]Schellekens H. Eur J Hosp Pharm 2004; 3: 43-7.

П № 013583/01-2001;
JC-RUS/EP-Onco/2006/09/03/1

ЯНССЕН-СИЛАГ®
Янссен Фармацевтика Н. В.
121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп 3
тел.: (495) 755-8357 факс: (495) 755-8358

Результаты органосохраняющего лечения при почечно-клеточном раке

О.Г. Суконко, А.И. Ролевич, С.А. Красный, С.Л. Поляков, П.С. Кушниренко

ГУ Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск

RESULTS OF ORGAN-PRESERVING TREATMENT FOR RENAL-CELL CARCINOMA

O.G. Sukonko, A.I. Rolevich, S.A. Krasnyi, S.L. Polyakov, P.S. Kushnirenko

N.N. Alexandrov Research Institute of Oncology and Medical Radiology, Minsk

OBJECTIVE: *The immediate and long-term results of nephron-sparing treatment for renal-cell carcinoma (RCC) were retrospectively assessed. The impact of several prognostic factors on treatment results was analyzed.*

MATERIAL AND METHODS: *All cases of partial nephrectomy in RCC performed at the N.N. Alexandrov Research Institute of Oncology and Medical Radiology in 1993 and 2005 were collected. The data on the patients' deaths were selected from the Byelorussian cancer register. Mono- and multivariant analyses were made by using the Kaplan-Meier method and the Cox proportional hazard model.*

RESULTS: *A total of 298 operations were performed in 292 patients, 271 being in RCC. Complications developed in 5.5% of the patients. The follow-up averaged 30.0±28.2 months. A local relapse was diagnosed in 4 (1.5%) patients. Five- and 10-year crude survival rate was 87.2%. The results of partial nephrectomy in pT3a tumors more than 4 cm were found significantly worse than those in pT1-2 and pT3a 4 cm or less ($p = 0.03$). The Cox proportional hazard model revealed the significance of pT, size and grade combination ($p = 0.03$). Three groups of patients were formed by the significantly different 10-year survival rates.*

CONCLUSION: *Partial nephrectomy is a safe and effective treatment for localized RCC. Elective operation can be performed in patients with T3a RCC 4 cm or less. It is possible to divide patients into 3 prognostic groups with different survival rates in relation to the treatment results in pT, tumour size and grade.*

ВВЕДЕНИЕ

По данным Белорусского канцер-регистра, в 2004 г. в Республике Беларусь было выявлено более 1500 новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), что составило 5% в структуре онкологической заболеваемости населения. С 1995 по 2004 г. показатель заболеваемости ПКР увеличился с 9,5 до 14,8 на 100 000 населения [1]. В большинстве стран мира заболеваемость ПКР увеличивается, ежегодный прирост составляет 2,5—4,5% [2, 3]. Этот рост заболеваемости можно объяснить постепенным увеличением использования ультразвуковых и рентгенологических методов визуализации, что приводит к более частому выявлению небольших бессимптомных опухолей почки, которые в противном случае остались бы недиагностированными [4].

Длительное время считалось, что наиболее адекватным лечением локализованного и местно-распространенного рака почки является радикальная нефрэктомия, включающая удаление почки единым блоком с опухолью, окружающей жировой клетчаткой, надпочечником и фасциями в пределах фасции Герота с регионарной лимфодиссекцией [5]. Только в случаях анатомически или функционально единственной почки или патологии контралатеральной почки приходилось использовать органосохраняющий подход. В последующем необходимость агрессивного хирургического лечения небольших инкапсулированных опухолей почки была поставлена под сомнение. Продемонстрированы отличные отдаленные результаты резекции почки у этой категории больных при опухолях почки менее 4 см в диаметре [6].

В настоящем исследовании мы ретроспективно оценили ближайшие и отдаленные результаты резекций почки, выполненных в НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова за последние 13 лет, с целью выработки оптимального подхода к лечению больных ПКР. Кроме того, мы проанализировали влияние на результаты лечения различных факторов прогноза, что может быть использовано для определения показаний к органосохраняющему лечению и формирования однородных прогностических групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из медицинской документации ретроспективно были отобраны все случаи резекции почки при ПКР, выполненные в НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова с 1993 по 2005 г. включительно. Проанализированы возраст больных, пол, показания к операции (абсолютные, относительные или элективные), степень распространенности по классификации TNM (UICC, 2002), наибольший размер, гистологическое строение и степень дифференцировки опухоли, осложнения операции, наличие другого синхронного и/или метахронного злокачественного новообразования, данные диспансерного наблюдения. При сравнении этих показателей использовали критерий Стьюдента (размеры опухоли) или тест χ^2 (номинальные данные). Из канцер-регистра РБ были получены данные о случаях смерти среди больных ПКР. Общую выживаемость вычисляли по методу Каплана — Майера.

За продолжительность жизни принимали интервал между датой операции и датой смерти. Достоверность различий оценивали при помощи log rank-теста. Мультивариантный анализ влияния основных прогностических показателей на отдаленные результаты органосохраняющего лечения больных ПКР проведен по методу Каплана — Майера, после чего выполнен мультивариантный анализ с использованием модели Кокса. В модель включали прогностические факторы, влияющие на выживаемость по данным мультивариантного анализа. Математическую обработку выполняли с использованием программного комплекса Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., 2001).

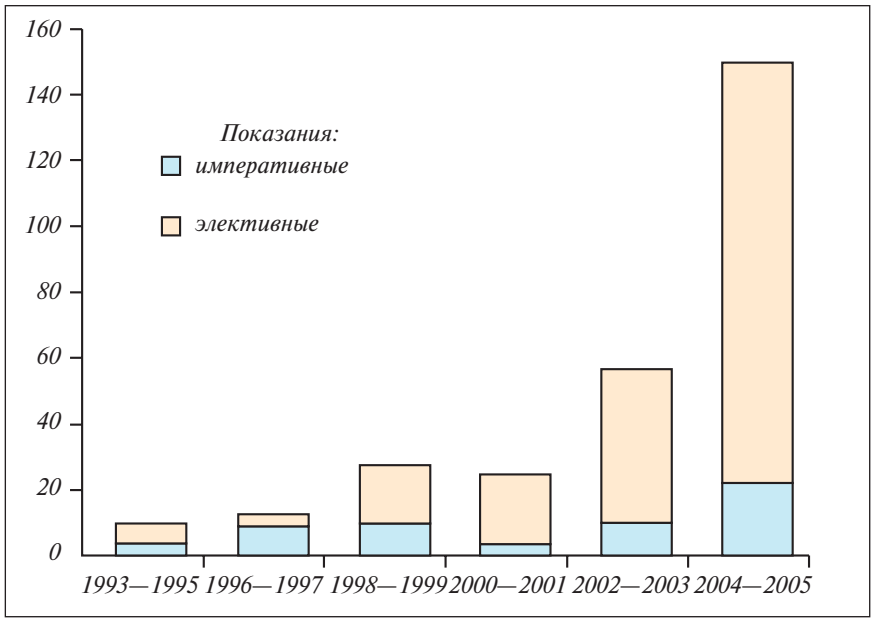


Рис. 1. *Количество резекций почки при ПКР, выполненных в НИИ ОМР с 1993 по 2005 г.*

РЕЗУЛЬТАТЫ

В отделении онкоурологии НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова с 1993 по 2005 г. выполнено 298 операций 292 пациентам. У четырех больных выполнены 2 операции при двусторонних поражениях и одного — 3 множественные резекции почки при рецидивирующих двусторонних мультифокальных опухолях. Показаниями к операции в 271 случае служил ПКР, в остальных случаях — доброкачественные заболевания (ангиомиолипомы, сложные кистозные образования, аденомы почки, гематома почки, нехромаффинная параганглиома).

Из 271 случая рака почки операция выполнена по поводу первичного ПКР в 270 случаях. Мужчин было 159 (58,9%), женщин — 111 (41,1%), средний возраст составил 53,8±11,1 года (19—81 год). В 47 (17,3%) случаях из 271 при ПКР резекция почки выполнена по императивным показаниям (отсутствие или нарушение функции контралатеральной почки). С 2002 г. отмечался значительный рост числа выполняемых резекций почки преимущественно за счет элективных операций (рис. 1). Если с 1993 по 1995 г. включительно выполнено 8 операций, то за 2004—2005 гг. — 148. Распределение больных в зависимости от степени распространенности (классификация TNM, 2002), степени дифференцировки опухоли, ее наибольшего размера и показаний к резекции почки представлено в табл. 1. Категория pT и средний размер опухоли существенно различались в зависимости от показаний к операции, преимущественно за счет увеличения

Таблица **1**. *Распределение случаев в зависимости от степени распространенности, дифференцировки, размера опухоли и показаний к сохранению почки*

Критерий	Количество случаев (%)	Показания элективные (%)	Показания императивные (%)	p (χ^2)
Категория T:				
pT1a	187 (69,3)	165 (73,7)	22 (47,8)	0,0002
pT1b	26 (9,6)	22 (9,8)	4 (8,7)	
pT2	4 (1,5)	2 (0,9)	2 (4,3)	
pT3a	53 (19,6)	35 (15,6)	18 (39,1)	
Категория N:				
N0	268 (99,3)	223 (99,6)	45 (97,8)	0,312
N1	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (2,2)	
Категория M:				
M0	269 (99,6)	223 (99,6)	46 (100)	0,830
M1	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	
Степень дифференцировки:				
G1	160 (59,3)	140 (62,5)	20 (43,5)	0,103
G2	79 (29,3)	59 (26,3)	19 (41,3)	
G3	7 (2,6)	6 (2,7)	1 (2,2)	
GX	24 (8,9)	19 (8,5)	6 (13,0)	
Размер опухоли:				
Средний размер опухоли, см	3,5 ± 0,2	3,4 ± 0,2	4,0 ± 0,5	0,035*
Всего	270 (100)	224 (100)	46 (100)	

* Критерий Стьюдента.

Таблица **2**. *Структура и количество послеоперационных осложнений*

Осложнение	Количество осложнений (%)	% от общего количества операций	Количество повторных операций
Кровотечение, паранефральная гематома	5 (25)	1,7	4
Почечная недостаточность	5 (25)	1,7	
Пневмония	2 (10)	0,7	
Тромбоэмболия легочной артерии, смерть	1 (5)	0,3	
Выраженная макрогематурия	1 (5)	0,3	2
Мочевой свищ	1 (5)	0,3	1
Тромбоз почечной артерии	1 (5)	0,3	
Обострение язвы двенадцатиперстной кишки	1 (5)	0,3	
Пиелонефрит	1 (5)	0,3	
Нагноение послеоперационной раны	1 (5)	0,3	
Динамическая кишечная непроходимость	1 (5)	0,3	
Всего осложнений/повторных операций	20 (100_	6,7	7
Послеоперационная летальность	2	0,7	

частоты инвазии капсулы почки и большего размера опухоли в подгруппе с абсолютными или относительными показаниями к резекции почки.

В послеоперационном периоде (298 операций) развилось 20 осложнений у 16 (5,5%) больных (табл. 2). У 5 больных наблюдались кровотечения в паранефральную клетчатку, что потребовало ревизии резецированной почки в 1 случае и в трех — нефрэктомии. Один из этих больных умер в послеоперационном периоде. У 5 больных в послеоперационном периоде развилась почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, у 2 пациентов — послеоперационные пневмонии. Одна пациентка на 5-е сутки после операции умерла от тромбоэмболии легочной артерии. У одного больного после резекции единственной почки развилась выраженная макрогематурия с тампонадой мочеточника. Нефростомия и консервативная гемостатическая терапия не дали эффекта, и больному была выполнена нефрэктомия с последующим проведением хронического гемодиализа. У одного пациента после резекции почки со вскрытием чашечно-лоханочной системы развился мочевой свищ, потребовавший хирургического лечения. Кроме того, зарегистрировано по одному случаю тромбоза почечной артерии, обострения язвы двенадцатиперстной кишки, пиелонефрита, нагноения послеоперационной раны и динамической кишечной непроходимости. Послеоперационная летальность составила 0,7%.

Анализ отдаленных результатов резекции почки при ПКР проведен у 258 больных. У остальных 12 пациентов наблюдались другие синхронные или метахронные злокачественные новообразования, и они были исключены из анализа выживаемости. Срок наблюдения составил 3—153 мес, средний срок наблюдения — 30,0±28,2 мес. В течение периода наблюдения диагностировано 4 (1,5%) местных рецидива рака почки. Всего умерли 14 больных. 5- и 10-летняя выживаемость составила 87,2 ± 3,4%. Все случаи смерти произошли в течение первых четырех лет после операции. При моновариантном анализе различий в выживаемости в зависимости от пола, возраста, года выполнения операции не выявлено. Хотя не выявлено достоверной зависимости выживаемости от степени распространенности рака

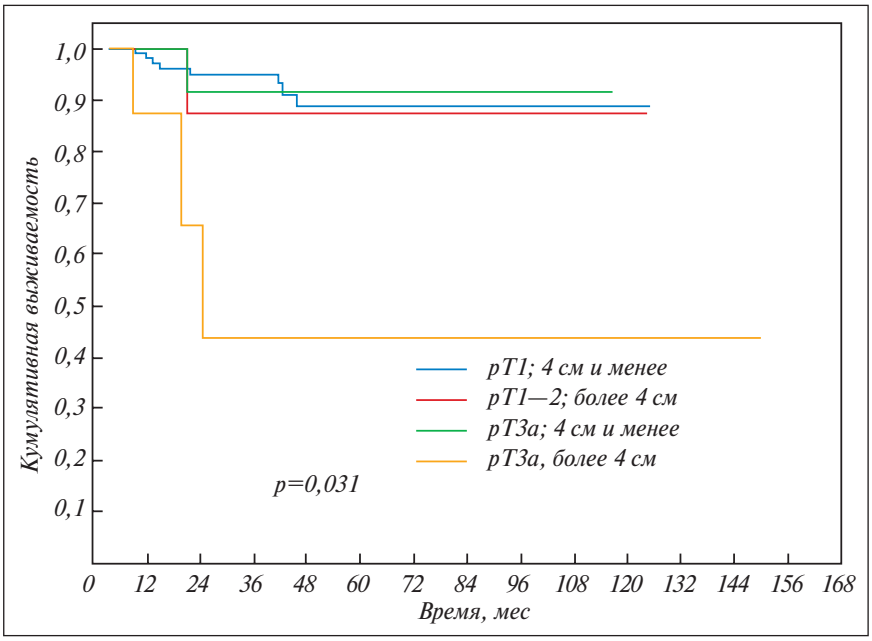


Рис. 2. *Выживаемость больных ПКР после резекции почки в зависимости от pT и размеров опухоли*

(категория pT), размеров, степени дифференцировки опухоли и показаний к операции (элективные против императивных), заметна тенденция к улучшению результатов лечения при отсутствии распространения опухоли за пределы почки, размерах опухоли менее 4 см, высокодифференцированных опухолях и элективных операциях (табл. 3). При комбинации патологической стадии (pT) и размеров опухоли оказалось, что результаты резекции почки при опухолях pT3a более 4 см существенно хуже, чем при pT1-2 любых размеров и pT3a с размерами опухоли 4 см и менее (рис. 2, см. табл. 3).

Таблица **3**. *Зависимость отдаленных результатов от характеристики опухоли и показаний к сохранению почки*

Показатель	10-летняя выживаемость, %	*p* (log-rank)
Категория pT		
pT1—2	89,3 ± 3,6	0,070
pT3a	77,3 ± 9,2	
Размеры опухоли		
⩽ 4 см	89,3 ± 3,6	0,093
> 4 см	72,1 ± 12,3	
Степень дифференцировки		
G1	94,2 ± 2,5	0,066
G2-3	78,2 ± 8,5	
Показания		
элективные	89,0 ± 3,7	0,106
императивные	79,4 ± 8,6	
Комбинация размеров и pT		
pT1; ⩽ 4 см	89,1 ± 3,9	0,031
pT1—2; > 4 см	87,5 ± 11,7	
pT3a; ⩽ 4 см	91,7 ± 8,0	
pT3a; > 4 см	43,8 ± 22,6	

Мультивариантный регрессионный анализ Кокса, проведенный по показателям с пограничным влиянием на прогноз в моновариантном анализе (инвазия капсулы почки, размер опухоли, степень дифференцировки по Fuhrman и показания к сохранению почки), не привел к созданию статистически значимой многофакторной модели, однако в последующем анализе при включении в анализ комбинации pT и размеров опухоли и степени дифференцировки модель стала статистически значима (p=0,026; табл. 4).

С учетом выявленного влияния степени дифференцировки на отдаленные результаты органосохраняющего лечения ПКР были сформированы 3 группы больных в зависимости от размеров опухоли, pT и степени дифференцировки со значительно различающимися показателями десятилетней выживаемости (p=0,007; табл. 5; рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства стало выполняться по различным показаниям все чаще. Это обусловило значительный рост числа случайно выявленных бессимптомных опухолей почек. Так, в Университете Калифорнии в Лос-Анджелесе частота выявления ПКР в стадии T1 увеличилась с 44,7% (1980—1986 гг.) до 90,7% (1987—1997 гг.) [7]. Онкоурологи столкнулись с проблемой выбора адекватного лечения этой растущей категории пациентов. Решением проблемы стало более широкое выполнение органосохраняющих операций. Увеличение числа резекций почки, наиболее заметное с 2002 г., отмечено и в НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова, что отражено в нашем исследовании.

Частота послеоперационных осложнений существенно снизилась с накоплением опыта подобных операций и улучшением оперативной техники. По нашим данным, частота осложнений существенно не отличалась от описанной в современной литературе (табл. 6). Одним из самых частых осложнений, с которым мы сталкивались, явилось послеоперационное кровотечение. Как правило, источником кровотечения служила резекционная рана почки. Профилактикой та-

Таблица **4**. *Результаты мультивариантного анализа Кокса*

Модель и показатель	Бета	*p*
Комбинация размеров и pT (pT1 ⩽4 см; pT1—2 > 4см; pT3a ⩽4 см; pT3a > 4см)	0,511	0,038
Степень дифференцировки (G1; G2—3)	1,125	0,049

Таблица **5**. *10-летняя выживаемость в различных прогностических группах*

Комбинация размеров и pT		Прогностическая группа в зависимости от комбинации размеров, pT и G (10-летняя выживаемость, %)	
pT	размер опухоли	G1	G2—3
pT1—2	⩽ 4 см	Благоприятный прогноз (96,3 ± 2,1)	Неблагоприятный прогноз (43,8 ± 22,6)
	> 4 см		
pT3a	⩽ 4 см	Промежуточный прогноз (82,4 ± 8,6)	
	> 4 см		

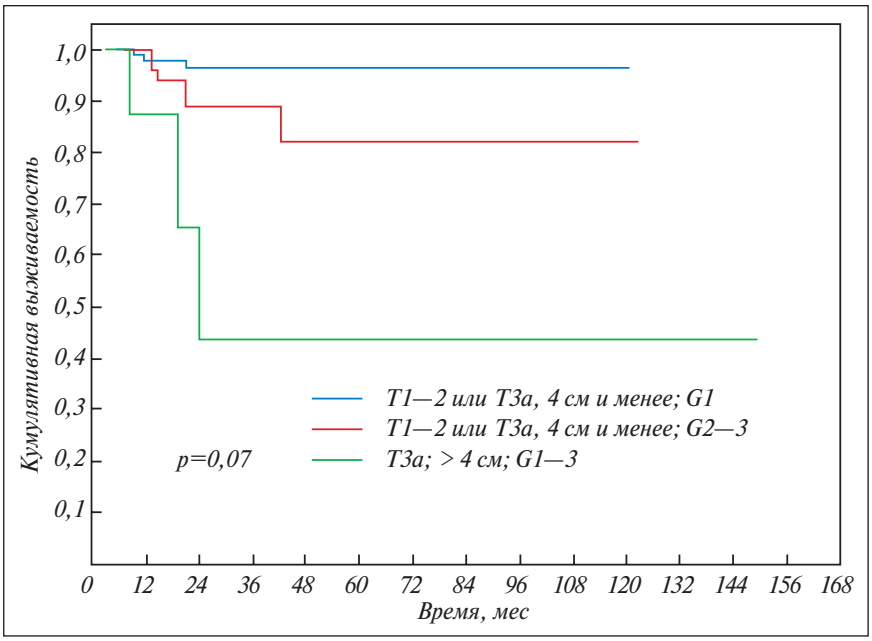


Рис. 3. *Выживаемость больных ПКР после резекции почки в зависимости от прогностической группы*

больных, поскольку большинство операций выполнялось по поводу периферических опухолей, не вовлекающих чашечно-лоханочную систему почки, а также использованием нефростомии при обширных резекциях чашечек и почечной лоханки.

Органосохраняющее лечение получило широкое признание после того, как ряд исследователей продемонстрировали, что онкологические результаты таких операций не хуже, чем после радикальной нефрэктомии. По данным ряда авторов, специфическая выживаемость после резекции почки колеблется в пределах 89—97% (табл. 7). При сравнении отдаленных результатов лечения с нашими данными необходимо учитывать, что из-за недостоверности данных о причинах смерти мы не смогли вычислить специфическую (онкологическую) выживаемость, которая, вероятно, оказалась бы выше, поскольку среди наших больных значительную долю составляли пациенты старшей возрастной группы, у которых высока вероятность смерти от других причин.

ких осложнений является тщательный гемостаз, использование гемостатической губки, при обширных резекциях почки целесообразно использовать гипотермию для обеспечения возможности адекватной остановки кровотечения. Почечная недостаточность, вплоть до развития острого канальцевого некроза, требующая проведения гемодиализа, может осложнить послеоперационный период операций с длительным (более 30 мин) пережатием почечной артерии. Для уменьшения риска таких осложнений мы не пережимаем почечную вену во время резекции, местная гипотермия также существенно снижает риск таких осложнений. Такое осложнение, как мочевая фистула, довольно часто описываемая в литературе, в нашей практике имело место только у одного больного. По-видимому, это можно объяснить тщательным отбором

Наше исследование подтверждает данные большинства авторов о том, что патологическая стадия, степень дифференцировки и размер опухоли являются важными прогностическими факторами исхода лечения. Так, S.E. Lerner и соавт. [9] ретроспективно сравнили результаты 185 резекций почки при ПКР в I—II стадии по Robson и 209 нефрэктомий при таком же распространении опухоли. Авторы обнаружили, что в этих группах 5- и 10-летняя общая и специфическая выживаемости не различались. Моно- и мультивариантный анализы показали, что размер

Таблица **6**. *Частота послеоперационных осложнений в крупных сериях резекций почки*

Показатель	S.C. Campbell и соавт. [8]	S.E. Lerner и соавт. [9]	H. Van Poppel и соавт. [10]	A. Belldegrun и соавт. [7]	НИИ ОМР (2006)
Число больных	259	169	76	146	298
Летальность, %	1,5	0,6	1,3	2,1	0,7
Частота, %					
кровотечений	2,3	—	7,9	2,1	1,7
почечной недостаточности	7,3	—	—	—	1,7
диализа	5,4	0	—	—	1,7
инфекций	4,2	0,6	—	—	1,3
мочевых свищей	17,4	1,8	—	1,4	0,3
травм селезенки	0,4	—	1,4	—	0
повторных операций	3,1	1,8	2,6	2,1	2,3
Всего осложнений, %	30	4,1	11	5,5	6,7

опухоли был наиболее важным фактором прогноза, выполнение радикальной нефрэктомии также было благоприятным прогностическим фактором. Однако при повторном анализе, проведенном в подгруппе больных ПКР с размерами опухоли 4 см и менее, вид хирургического лечения не оказывал влияния на специфическую выживаемость.

В более поздней работе K.S. Hafez и соавт. [11] оценили влияние размера опухоли на результаты резекции почки у 485 больных. Это исследование показало, что у пациентов с опухолями менее 4 см 5-летняя специфическая выживаемость составила 96%, что существенно выше, чем при ПКР более 4 см в диаметре (86%, p=0,001). Кроме того, выявлено значительное различие в частоте рецидивов между этими двумя группами.

Еще позже A.F. Fergany и соавт. [15] оценили результаты резекции почки у 107 больных локализованным ПКР, наблюдаемых 10 лет и более. Опухоли вызывали симптомы у 68% больных, и показания к сохранению почки были императивными у 90% пациентов. 5-летняя специфическая выживаемость в общей группе больных составила 88,2%, 10-летняя — 73%, аналогичные показатели у больных ПКР до 4 см — 98 и 92% соответственно вне зависимости от показаний к сохранению ипсилатеральной почки. Среди факторов прогноза наибольшее влияние на отдаленные результаты имели степень дифференцировки по Fuhrman, степень распространенности опухоли, двустороннее поражение по сравнению с односторонним и размеры опухоли. Та же группа авторов установила, что локализация опухоли (периферическая или в глубине паренхимы) не оказывает существенного влияния на прогноз [16]. Вне зависимости от локализации опухоли органосохраняющее лечение и нефрэктомия одинаково эффективны при одиночных опухолях почки размерами 4 см и менее.

На основании этих и аналогичных исследований были сделаны выводы о том, что при нормально функционирующей контралатеральной почке органосохраняющее лечение должно выполняться при опухолях 4 см и менее.

Тем не менее существуют некоторые разногласия в определении максимальных размеров опухоли для элективных органосохраняющих операций. Так, J.-J. Patard и соавт. [13] опубликовали совокупные данные о лечении ПКР в стадии T1N0M0 в 7 центрах во Франции, Италии, Нидерландах и США, ретроспективно сравнив результаты резекции почки и нефрэктомии. Выживаемость существенно отличалась при ПКР в стадии T1aN0M0 (размеры опухоли 4 см и менее) по сравнению с T1bN0M0 (размеры опухоли от 4 до 7 см), однако различий в частоте рецидивов и специфической выживаемости при органосохраняющем и органоуносящем лечении между этими подгруппами не выявлено. Авторы делают вывод о безопасности резекции почки при опухолях до 7 см без инвазии капсулы, что согласуется с нашими наблюдениями. Тем не менее точное до- и интраоперационное стадирование, исключающее распространение опухоли за пределы почки, является на сегодняшний день весьма трудной задачей, что препятствует широкому использованию этих данных в клинической практике. По нашему мнению, у отдельных больных с малой вероятностью выхода опухоли за пределы почки, установленной на основании дооперационного обследования и ревизии во время операции, резекция почки может быть выполнена с малым риском осложнений и хорошими онкологическими результатами.

Ю.Г. Аляев и А.А. Крапивин [14] обобщили опыт урологической клиники ММА им. И.М. Сеченова, сравнив результаты резекции почки у 50 больных и нефрэктомии у такого же количества пациентов. При сравнении 5-летней скорректированной выживаемости оказалось, что при степени местного распространения pT1 результаты органосохраняющего лечения превосходят таковые органоуносящего вне зависимости от размеров опухоли. При pT3a сравнительные результаты лечения зависят от размера опухоли. Так, при маленьких (< 4 см) опухолях выживаемость выше при органосохраняющем лече-

Таблица **7**. *Сравнение приведенных онкологических результатов резекции почки с данными литературы*

Автор	Число больных	Среднее время наблюдения, мес	Специфическая выживаемость, %	Частота местных рецидивов, %
S.E. Lerner и соавт. [9]	185	44	89	5,9
A. Belldegrun и соавт. [7]	146	74	93	2,7
K.S. Hafez и соавт. [11]	485	47	92	3,2
C.T. Lee и соавт. [12]	79	40	96	0
J.-J. Patard и соавт. [13]	379	51	97	1,4
Ю.Г. Аляев, А.А. Крапивин [14]	50	—	92	—
НИИ ОМР (2006)	258	30	87*	1,5

* Общая (наблюдаемая) выживаемость.

нии, а при больших (⩾ 4 см) — при нефрэктомии. Из публикации непонятно, носят ли различия в выживаемости статистически достоверный характер. Наш опыт также свидетельствует о плохих результатах резекции почки при pT3a более 4 см, что не позволяет рекомендовать эту операцию в этих случаях при наличии нормальной контралатеральной почки.

Ряд современных исследований говорит о том, что тип операции при ПКР может влиять на качество жизни больных. Так, P.E. Clark и соавт. [17] изучили ответы на почтовую рассылку опросников качества жизни (SF-36) и влияния стресса от диагноза «рак» (Impact of Events Scale) у пациентов после нефрэктомии и резекции почки. Хотя между группами не было различий в показателях общего качества жизни, было обнаружено, что чем больше было у больного оставшейся паренхимы почки, тем выше больные оценивали чувство собственного физического здоровья и меньше беспокоились о возврате болезни.

К более широкому использованию резекции почки побуждают две работы, опубликованные в последние годы. W.K. Lau и соавт. [18] сравнили почечную функцию у 164 больных в отдаленном периоде после резекции почки и нефрэктомии. Группы были сопоставимы по возрасту, стадии, степени дифференцировки опухоли, ее размерам и году операции. Хотя не было выявлено различий онкологических результатов лечения, частота развития почечной недостаточности, определяемой как повышение уровня креатинина в крови более 2 мг/дл (177 мкмоль/л), значительно различалась: у 12,4% больных после нефрэктомии и у 2,3% после резекции почки. Несколько позже J. McKiernan и соавт. [19] получили сходные результаты. Уровень креатинина в отдаленные сроки после хирургического лечения ПКР был существенно выше у пациентов, перенесших нефрэктомию (1,5 мг/дл), по сравнению с больными после резекции почки (1 мг/дл), несмотря на одинаковый уровень этого показателя до операции.

ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования говорят о том, что резекция почки является эффективным и безопасным методом лечения локализованного ПКР. Операция может быть выполнена с хорошими результатами у больных местно-распространенным (pT3aN0M0) раком почки с размерами опухоли 4 см и менее. Учитывая трудности точного определения местной распространенности опухоли до и во время операции, резекция опухоли может быть рекомендована больным ПКР с опухолью 4 см и менее. При высокой вероятности локализованного процесса резекция почки может выполняться и при бóльших размерах опухоли.

Зависимость результатов лечения от патологической стадии, размера опухоли и степени дифференцировки позволяет распределить пациентов в 3 прогностические группы с существенно различающимися показателями 10-летней выживаемости. Такое распределение может иметь значение для определения частоты диспансерного наблюдения.

Литература

1. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси 1995—2004. Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. Минск, БелЦМТ; 2005.
2. Hock L.M., Lynch J., Balaji K.C. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. J Urol 2002;167:57—60.
3. Tate R., Iddenden R., Harnden P. et al. Increased incidence of renal parenchymal carcinoma in the Northern and Yorkshire region of England, 1978—1997. Eur J Cancer 2003;39:961—7.
4. Vallancien G., Torres L.O., Gurfinkel E et al. Incidental detection of renal tumors by abdominal ultrasonography. Eur Urol 1990;18:94—6.
5. Robson C.J., Churchill B.M., Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969;101:297.
6. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001;166:6—18.
7. Belldegrun A., Tsui K.H., deKernion J.B., Smith R.B. Efficacy of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. J Clin Oncol 1999;17:2868—75.
8. Campbell S.C., Novick A.C., Streem S.B. et al. Complications of nephron-sparing surgery for renal tumors. J Urol 1994;151:1177—80.
9. Lerner S.E., Hawkins C.A., Blute M.L. et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. J Urol 1996;155:1868—73.
10. Van Poppel H., Bamelis B., Oyen R., Baert L. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long-term tumor control. J Urol 1998;160:674—8.
11. Hafez K.S., Fergany A.F., Novick A.C. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. J Urol 1999;162:1930—3.
12. Lee C.T., Katz J., Shi W. et al. Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. J Urol 2000;163:730—6.
13. Patard J.-J., Shvarts O., Lam J.S. et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. J Urol 2004;171:2181—5.
14. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция? Онкоурология. 2005;(1):10—5.
15. Fergany A.F., Hafez K.S., Novick A.C. Longterm results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. J Urol 2000;163:442—5.
16. Hafez K.S., Novick A.C., Butler B.P. Management of small solitary unilateral renal cell carcinomas: impact of central versus peripheral tumor location. J Urol 1998;159:1156—60.
17. Clark P.E., Schover L.R., Uzzo R.G. et al. Quality of life and psychological adaptation after surgical treatment for localized renal cell carcinoma: impact of the amount of remaining renal tissue. Urology 2001;57:252—6.
18. Lau W.K., Blute M.L., Weaver A.L. et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. Mayo Clin Proc 2000;75:1236—42.
19. McKiernan J., Simmons R., Katz J., Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. Urology 2002;59:816—20.

Комплексное лечение местно-распространенного рака почки

С.А. Варламов[1], Я.Н. Шойхет[2], Н.М. Пустошилова[3], А.Ф. Лазарев[1]

[1]Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул; [2]Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул; [3]Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирск

MULTIMODALITY TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED RENAL CANCER

S.A. Varlamov[1], Ya.N. Shoikhet[2], N.M. Pustoshilova[3], A.F. Lazarev[1]

[1]Altai Branch, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; Barnaul;
[2]Altai State Medical University, Barnaul; [3] «Vektor» State Research Center of Virology and Biotechnology, Novosibirsk

Multiple antitumor therapy in patients with locally advanced renal cancer leads to a 2.3-fold reduction in the incidence of recurrences during 2 years, as compared to a control group and to a 1.7-fold increase in 5-year survival rates.
Magnetotherapy used as part of multimodality treatment for locally advanced renal cancer can lower the incidence of postoperative complications by 1.9 times and the frequency of side effects during teleradiotherapy by 1.4 times.
Recombinant tumor necrosis factor-α activates cellular immunity, as reflected in the immune status as increases in the absolute count of T lymphocytes and their active forms by 44.9 and 33.71%, respectively.
In patients with Bcl-2+/Ki-67+ (24%), had the lowest relapse-free survival rates (median 16 months; 95% CI 8—24 months) whereas those (58%) with Bcl-2-/p53+ had the highest ones (median not being achieved). The phenotype Bcl-2+/Ki-67+ characterizes a more aggressive course of renal cancer and has a poor prognosis.

Введение

Рак почки (РП) составляет, по данным ВОЗ, 3% всех злокачественных новообразований взрослого населения. Среди опухолей мочеполовой системы РП в России занимает 2-е место, а по смертности находится на 1-м месте. С 1992 по 2003 г. заболеваемость данным видом опухоли в России возросла с 6,6 до 10,2 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста составляет 6,5 %, по частоте встречаемости среди опухолей мочевыводящих путей РП занимает 1-е место [1]. Несмотря на широкое внедрение в практику здравоохранения ультразвукового исследования и компьютерной томографии (КТ), доля больных с местно-распространенными и диссеминированными формами РП составляет более 50%, а результаты лечения РП при III—IV стадии имеют лишь незначительную тенденцию к улучшению: 5-летняя выживаемость колеблется от 12 до 37% [2].

Основным и единственно радикальным методом лечения РП на сегодняшний день остается хирургическое вмешательство [3]. Перспективы лучевой терапии (ЛТ) оцениваются неоднозначно [4, 5], а эффективность существующей лекарственной терапии не превышает 10—15% [6]. РП — иммунозависимая опухоль. Фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) — цитокин, эндогенный иммуномодулятор, способный вызывать геморрагический некроз солидных опухолей, в том числе злокачественных опухолей почки, как известно, резистентных к цитостатической терапии. Синтезируется в основном макрофагами в ответ на проникающие агенты и модулирует защиту организма, регулируя силу иммунного ответа [7]. Представляет собой полипептид, состоящий из 157 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 16,7 кД.

Влияние переменного магнитного поля (ПМП) как компонента в лечении больных РП остается малоизученным. Имеются данные о противоопухолевом действии ПМП при некоторых злокачественных новообразованиях и о положительном его влиянии на иммунную систему [8, 9]. Однако эти сведения носят разрозненный характер и не касаются влияния магнитотерапии (МТ) на коррекцию нарушений, возникающих у больных РП в послеоперационном периоде и в ходе последующего противоопухолевого лечения.

В последние годы в клинической онкологии активно изучаются различные молекулярно-биологические факторы прогноза возникновения и прогрессии опухоли. Исследование этих факторов позволяет прогнозировать ответ на противоопухолевую терапию, течение болезни и отдаленные результаты лечения [10]. К ним относятся факторы, ответственные за опухолевую дифференцировку (Her-2/neu, *p*53 и др.), показатели пролиферативной активности (Ki-67), апоптоза (Bc1-2, Bax, CD95L и др.) и ангиогенеза (стимуляторы ангиогенеза, в том числе VEGF, bFGF, максимальная плотность сосудов в опухоли) [11—15]. Все эти маркеры могут быть определены иммуногистохимическими методами на парафиновых срезах опухолей.

На сегодняшний день основными факторами прогноза при РП являются размеры и распространенность опухоли, наличие метастазов в регионар-

ных лимфатических узлах, степень злокачественности. Больные с III и IV стадиями (T2—4N0—2M0) относятся к группе неблагоприятного прогноза; примерно у 50% из них после операции появляются метастазы. Выявление группы повышенного риска метастазирования может содействовать принятию рациональных лечебных решений для этой группы больных и улучшению отдаленных результатов.

В связи с этим возникает необходимость определения роли и места общей МТ, ЛТ, ФНО-α в комплексном лечении местно-распространенного РП, а также определения перспективных молекулярно-биологических маркеров для прогнозирования выживаемости больных РП.

Материалы и методы

В основу работы положены данные о 209 больных местно-распространенным РП (стадия T2—4N0—2M0), находившихся на лечении в отделении онкоурологии ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер в 1997—2003 гг. У 168 (80,4%) больных была зарегистрирована опухоль pT3. Поражение 1 и более лимфатических узлов метастазами рака было установлено у 58 (27,8%) пациентов. В процессе лечения радикальные хирургические вмешательства были выполнены у всех этих больных.

В послеоперационном периоде у 105 пациентов проводилась ЛТ на ложе почки и пути регионарного лимфооттока в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр в режиме классического фракционирования по 2 Гр в день на аппарате «Рокус-АМ» (Е — 1,25 Мэв). При выполнении топометрических исследований для проведения дистанционной ЛТ (ДЛТ) использовали спиральные компьютерные томографы (Somatom AR Star и Somatom Plus, Simens). До операции при томографическом исследовании выбирались реферативные сканы, которые соответствовали границам почки с опухолью, сосудистому пучку, интераортокавальной зоне. Томограммы каждого больного архивировали на магнитооптическом накопителе изображения. После операции, согласно реферативным сканам, ставили метки на коже, просчитывали глубину участка облучения на системе ROKS, позволяющей строить трехмерное изображение и более точно подводить СОД. В последующем архивные данные использовали при динамическом КТ-наблюдении.

В зависимости от проведенного лечения все больные были распределены на 4 группы:

1-я (группа сравнения) — 51 (24,4 %) пациент, получали только хирургическое лечение;

2-я — 49 (23,4%) пациентов, получали комбинированное лечение: оперативное вмешательство в комбинации с ДЛТ;

3-я — 53 (25,4%) пациента, получали комплексное лечение: оперативное вмешательство с общей МТ и адъювантной иммунотерапией. Магнитотерапевтическое воздействие осуществляли с помощью комплекса «Магнитор-АМП», обеспечивающего одновременное воздействие на весь организм однородного модулированного вращающегося магнитного поля. Сеанс МТ проводили в следующем режиме: частота вращения магнитного поля 100 Гц, напряженность магнитного поля -30 Э, форма магнитного поля — синусоидальный полупериод, время нарастания — 30 с, время спада — 30 с, количество сеансов — 15. Сеансы проводили ежедневно: в дооперационном периоде в течение 5 дней, затем, начиная с 3—4-х суток после операции, в течение 10 дней. ФНО-α назначали через 21 день после операции у пациентов с местно-распространенным РП по 2 млн ед. ежедневно в течение 10 дней до общей курсовой дозы 20 млн ед. Проводилось 3 курса иммунотерапии по указанной схеме с интервалом 21 день;

4-я — 56 (26,8%) пациентов, получали комплексное лечение — хирургическое вмешательство с ДЛТ и МТ, после чего (по окончании ЛТ) применяли рекомбинантный человеческий ФНО-α по той же схеме, как и в 3-й группе. Во время проведения облучения МТ проводилась ежедневно по 1 сеансу в течение всего курса лучевой терапии, всего 25 сеансов.

В качестве факторов прогноза при иммунно-морфологическом исследовании послеоперационных препаратов использовали Ki-67, p53, Bcl-2, Her-2/neu.

Больным всех групп проводился лабораторный динамический контроль общего развернутого анализа крови, биохимических, иммунологических показателей, гормонов и опухолевых маркеров: до начала специального лечения; на 2-е и 10-е сутки после операции; в середине курса ДЛТ (СОД 24—26 Гр); по окончании иммунотерапии.

Состав групп больных по распространенности процесса был статистически однородным (табл. 1). Это позволило провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения в исследуемых группах. В работе использована Классификация злокачественных опухолей по TNM, шестое издание, 2002 год.

Результаты и обсуждение

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных 3-й и 4-й групп после операции восстанавливались быстрее, чем в 1-й и 2-й группах: так, на 2-е сутки после операции абсолютное количество Т-лимфоцитов достигло 1122,4±142,6 клетки/мм^3 против 796,1±109,7 клетки/мм^3 (p<0,05). На 10-е сутки абсолютное содержание Т-лимфоцитов составляло 1532,2±218,1 и 859,1±108,7 клетки/мм^3 соответственно (p<0,01). Активных Т-лимфоцитов в 3-й и 4-й группах было также больше в среднем на 12,9% (p<0,05). Абсолютное содержа-

Таблица **1**. *Характеристика групп больных по степени распространенности опухолевого процесса*

TNM	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T2N1M0	3	5,9	3	6,1	1	1,9	2	3,6	9	4,3
T2N2M0	—	—	1	2,0	1	1,9	1	1,8	3	1,4
T3aN0M0	28	54,9	29	59,2	27	50,1	31	55,4	15	55,0
T3aN1M0	3	5,9	2	4,1	3	5,7	3	5,4	11	5,3
T3aN2M0	1	1,9	1	2,0	1	1,9	2	3,6	5	2,4
T3bN0M0	4	7,8	6	12,2	6	11,3	7	12,5	23	11,0
T3bN1M0	3	5,9	1	2,0	4	7,5	2	3,6	10	4,8
T3bN2M0	1	1,9	1	2,0	1	1,9	1	1,8	4	1,9
T4N0M0	4	7,8	2	4,1	4	7,5	3	5,4	13	6,2
T4N1M0	3	5,9	2	4,1	4	7,5	3	5,4	12	5,7
T4N2M0	1	1,9	1	2,0	1	1,9	1	1,8	4	1,9
Всего	51	100,0	49	100,0	53	100,0	56	100,0	209	100,0

ние В-лимфоцитов в 3-й и 4-й группах на 2-е и 10-е сутки было 94,3±8,7 и 189,1±18,4 клетки/мм^3 соответственно, а в 1-й и 2-й — 74,1±7,1 и 82,4±0,9 клетки/мм^3 соответственно (p<0,05).

У больных, получавших МТ, ряд показателей (активные Т-лимфоциты, ранние субпопуляции, абсолютное содержание В-лимфоцитов) к моменту завершения лечения превышал послеоперационный уровень. К окончанию курса лечения у пациентов 3-й и 4-й групп зафиксировано статистически значимое снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — с 41,9±1,7 до 21,3±3,2 усл.ед. В 1-й и 2-й группах произошло лишь незначительное уменьшение данного показателя (с 40,8±2,4 до 33,9±3,2 усл. ед).

МТ оказала заметное влияние на состояние эндокринной системы. Так, у больных всех групп до операции практически не наблюдалось значительных отклонений в содержании соматотропного гормона (СТГ), инсулина, кортизола, тироксина, трийодтиронина и тиреоглобулина. После операции у больных 1-й и 2-й групп отмечалось снижение уровня СТГ (с 5,7±0,3 до 3,2±0,4 нг/мл) и повышение — инсулина (с 189,7±18,9 до 279,4±23,7 нмоль/л), кортизола (с 158,2±14,4 до 297,4±26,2 нмоль/л), тироксина (с 94,3±8,9 до 149,7±12,4 нмоль/л), причем показатели статистически значимо отличались от таковых в 3-й и 4-й группах. Эти различия сохранились и после окончания всего периода лечения.

Подавляющее большинство исследуемых показателей в 3-й и 4-й группах нормализовалось к исходу 10—12-х суток после оперативного лечения. У большей части больных 1-й и 2-й групп снижение иммунологических показателей, увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), дисбаланс в эндокринном статусе сохранялись и позднее указанных сроков.

Местная распространенность опухоли почки определила необходимость расширения объема операций (табл. 2).

Частота послеоперационных осложнений в 1-й группе составила 21,6% (послеоперационный парез кишечника — у 8 больных, пневмония — у 1, экссудативный плеврит — у 1, мезентериальный тромбоз — у 1), во 2-й — у 26,5% больных (послеоперационный парез кишечника — у 9, кровотечение — у 2, пневмония — у 1, тромбоэмболия легочной артерии — у 1), в 3-й — у 13,2% пациентов (парез кишечника — у 4, забрюшинная гематома — у 1, экссудативный плеврит — у 2), в 4-й — у 14,3% (послеоперационный парез кишечника — у 5, кровотечение — у 1, экссудативный плеврит — у 1).

Анализ данных осложнений показывает заметное снижение их числа в 3-й и 4-й группах. В целом при проведении МТ частота послеоперационных осложнений у оперированных больных снизилась в 1,9 раза.

В послеоперационном периоде больным 2-й и 4-й групп была проведена ДЛТ на ложе удаленной почки и зоны регионарных лимфатических коллекторов. В ходе ДЛТ у 42 (85,7%) пациентов 2-й группы развились побочные реакции и осложнения, в том числе тошнота и рвота — у 37 (88,1%) больных, миелосупрессия в виде лейкопении — у 21 (44,7%), реактивный энтероколит — у 12 (25,5 %), лучевой

дерматит — у 17 (36,2%). У 31 (65,6 %) пациента было сочетание двух и у 11 (23,4%) — трех постлучевых реакций и осложнений. В связи с развившимися нарушениями в ходе ЛТ 17 (36,2%) пациентам потребовалось увеличение срока лечения.

В 4-й группе больных, получавших МТ, постлучевые реакции и осложнения развились у 34 (60,7%), в том числе тошнота и рвота — у 29 (51,8%) больных; лейкопения — у 16 (28,5%); реактивный энтероколит — у 11 (19,6%); лучевой дерматит — у 8 (14,3%).

У 21 (37,5 %) пациента 4-й группы было сочетание двух осложнений ЛТ. Только 7 (12,5%) пациентов нуждались в удлинении сроков лечения в связи с развившимися осложнениями. Анализ данных осложнений показывает заметное снижение их числа в группе больных, получавших МТ. Установлено, что у больных 4-й группы потребовалось в среднем на 6,7 дня меньше для купирования развившихся осложнений.

Проведен сравнительный анализ иммунограмм больных 2, 3 и 4-й групп. Исследование выполнялось в середине курса ДЛТ (при СОД 24—26 Гр) и по завершении 3-го курса иммунотерапии рекомбинантным ФНО-α. В ходе исследования выявлено, что под воздействием ЛТ у больных 2-й группы наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного содержания Т-лимфоцитов в крови, а у пациентов 4-й группы этот показатель изменялся в сторону улучшения.

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов у больных 3-й и 4-й групп составляло 996—2167 клеток/мм^3, а у больных 2-й группы — 487—1424 клетки/мм^3, среднестатистические же показатели были значительно выше, чем у пациентов 2-й группы (987,7±93,4, 1606,9±109,4 и 1862, 9±114,9 клетки/мм^3 во 2, 3 и 4-й группах соответственно, $p<0,01$).

Относительное содержание Т-лимфоцитов у больных 3-й и 4-й групп после лечения также повышалось, и этот показатель был выше по сравнению с пациентами 2-й группы. Число активных Т-лимфоцитов у больных 2-й группы повышалось незначительно, а у пациентов 3-й и 4-й групп различия с исходными данными достигали уровня статистической значимости (увеличение с 34,9±2,9 до 43,9±2,1%, $p<0,05$ и с 38,3±3,1 до 49, 8±1,9%, $p<0,05$ соответственно). Если во 2-й группе не выявлено существенных колебаний содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, то в 3-й и 4-й группах установлено увеличение доли ранних форм субпопуляций Т-лимфоцитов и снижение — восстановленных форм: у больных 3-й группы — 51,7±3,3 и 13,1±1,4% и 57,4±4,1 и 12,2±2,1% соответственно против 41,1±3,9 и 16,8±1,4% во 2-й группе ($p<0,05$).

При исследовании молекулярно-биологических маркеров в качестве факторов прогноза высокая пролиферативная активность (Ki-67>5%) отмечена в 38% случаев, гиперэкспрессия *p*53 (>20%) — в 41%, Bcl-2 (>15%) — в 32%. Гиперэкспрессии Her-2/neu не выявлено. Самая низкая безрецидивная выживаемость наблюдалась у Bcl-2$^+$/Ki-67$^+$ -больных (24%, медиана 16 мес; 95% доверительный интервал 8—24 мес), самая высокая — у Bcl-2$^-$/p53$^+$ -больных (58%, медиана не достигнута).

В ходе дальнейшего наблюдения установлено, что частота рецидивирования местно-распространенного РП в первые 2 года наблюдения в 1-й группе оказалась статистически значимо выше, чем во 2-й и 4-й группах: местные и локорегионарные ре-

Таблица **2**. *Объем оперативного вмешательства у больных местно-распространенным РП*

Вид операции	1-я группа абс.	%	2-я группа абс.	%	3-я группа абс.	%	4-я группа абс.	%
Расширенная нефрэктомия	7	13,7	3	6,1	8	15,1	5	8,9
Комбинированная расширенная нефрэктомия	44	86,3	46	93,9	45	84,9	51	91,1
в том числе: с адреналэктомией	33	64,7	32	65,3	33	62,3	39	69,6
с резекцией нижней полой вены, тромбэктомией	4	7,8	4	8,2	3	5,7	6	10,7
с гемиколэктомией	2	3,9	1	2,0	2	3,8	2	3,6
с резекцией печени	1	2,0	1	2,0	—	—	2	3,6
со спленэктомией	2	3,9	4	8,2	4	7,6	1	1,8
с резекцией двенадцатиперстной кишки	1	2,0	2	4,1	2	3,8	—	—
с резекцией поджелудочной железы	1	2,0	2	4,1	1	1,9	1,	1,8
Всего	51	100	49	100	53	100	56	100

Таблица **3**. *Влияние комплексной противоопухолевой терапии на отдаленные результаты лечения местно-распространенного РП (X±m)*

Группа больных	Частота рецидивов в первые 2 года наблюдения, %	Число больных, переживших срок наблюдения, %		
		1 год	2 года	5 лет
1-я (*n*=51)	19,7±2,2	82,2±3,1	57,1±6,3	38,4±6,1
2-я (*n*=49)	10,1±1,2	87,7±4,4	72,1±4,2	54,2±5,7
3-я (*n*-53)	15,1±1,1	90,5±4,1	72,9±3,7	58,1±4,7
4-я (*n*=56)	8,7±0,9	91,2±4,9	76,4±3,9	66,7±5,1

цидивы выявлены у 19,7, 10,1 и у 8,7% больных соответственно (оба $p<0,05$). Различия становятся очевидными, начиная с группы пациентов, получавших после операции ДЛТ, а статистически значимыми — в группе больных, получавших ДЛТ, МТ и рекомбинантный человеческий ФНО-α (табл. 3).

Применение ФНО-α не уменьшало количества рецидивов в первые 2 года наблюдения, но статистически значимо увеличивало выживаемость больных, переживших двухлетний период после операции без признаков прогрессирования болезни.

Анализ полученных результатов показал, что проведение комбинированного и комплексного лечения приводит к увеличению количества больных с безрецидивным течением заболевания и улучшению их выживаемости.

Выживаемость больных по всем срокам наблюдения во 2, 3 и 4-й группах оказалась выше, чем в 1-й. Статистически значимые различия получены по окончании 2 лет наблюдения.

Выводы

1. Проведение комплексной противоопухолевой терапии больным местно-распространенным РП приводит к снижению частоты рецидивирования в течение 2 лет в 2,3 раза и к повышению 5-летней выживаемости в 1,7 раза по сравнению с только хирургическим лечением.

2. Применение МТ в комплексном лечении местно-распространенного РП позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений в 1,9 раза, а частоту побочных реакций при проведении ДЛТ — в 1,4 раза.

3. Рекомбинантный человеческий ФНО-α активирует клеточный иммунитет, что проявляется повышением абсолютного содержания Т-лимфоцитов и их активных форм на 44,9 и 33,71% соответственно.

4. Фенотип Bcl-2+/ Ki-67+ характеризует более агрессивное течение РП почки и имеет неблагоприятный прогноз.

Литература

1. Старинский В.В., Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями почек в России в 1990—1999 гг. Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почек, мочевого пузыря и предстательной железы. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Уфа; 2001. с. 162—3.
2. Карякин О.Б., Хнычев С.С., Сафиулин К.Н., Дмитренко Ю.О. Комбинированное лечение местно-распространенного и распространенного рака почки. Материалы 3-й Всероссийской научной конференции. М.: 1999. с. 191—3.
3. Аляев Ю.Г. Диагностика и лечение опухоли почки. Пленум Всероссийского общества урологов. Тез. докл. Кемерово; 1995.
4. Sternberg C.N. Textbook of medical oncology. In: Cancers of the genitourinary tract. Cancer of kidney. 1996. p. 189—96.
5. Urologic Cancer. Textbook. 1996. p. 468—70.
6. Гарин А.М. Справочник по химиотерапии злокачественных новообразований. М.; 2001.
7. Кадагидзе З.Г. Цитокины. Практ онкол 2003;(3):135—9.
8. Лазарев А.Ф., Лубенников В.А., Голубцов В.Т. Первый опыт использования общего магнитного поля в лечении онкологических больных. Проблемы современной онкологии. Тезисы докладов IV Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону; 1995. с. 509—10.
9. Лазарев А.Ф., Голубцов В.Т. Опыт применения общей магнитотерапии в онкологической практике. Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов Пленума Правления Всероссийского научного общества онкологов. Ростов-на-Дону, Изд-во РГМУ; 1999. с. 342—4.
10. Пасечник Д.Г. Прогностические факторы при раке почки. Европейская школа по онкологии. Сб. докладов. М.; 2001. с. 1—12.
11. Belldegrun A., de Kernion J.B. Renal tumours. In: Walsh P.C. et al. (eds). Campbell's Urology. Philadelphia, Saunders; 1998. p. 2283—326.
12. Guinan P.D., Vogelzang N.J., Fremgen A.M. et al. Renal cell carcinoma: Tumour size, stage and survival. J Urol 1995;159:901—3.
13. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6:655—63.
14. Sterkel S., Enle E., Adlanka K. et al. Classification of renal carcinoma. Cancer 1997;80:987—9.
15. Zambrano N.R., Lubensky I.A., Merino M.J. et al. Histopathology and molecular genetics of renal tumours: toward unification of a classification system. J Urol 1999;162:1246—58.

Гиперкоагуляция — прогностический фактор, влияющий на эффективность иммунотерапии у больных метастатическим раком почки?

И.В. Тимофеев, А.В. Маджуга, Л.В. Демидов, О.В. Сомонова, Г.Ю. Харкевич, А.Л. Елизарова
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ММА им. И.М. Сеченова

IS HYPERCOAGULATION A PREDICTOR INFLUENCING THE EFFICIENCY OF IMMUNOTHERAPY FOR METASTATIC RENAL CANCER?

I.V. Timofeyev, A.V. Madzhuga, L.V. Demidov, O.V. Somonova, G.Yu. Kharkevich, A.L. Yelizarova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

In experimental systems, interference with coagulation can affect tumor biology. Tumor-mediated activation of the hemostatic system has been implicated in both the formation of tumor stroma and the promotion of hematogenous metastasis. We emphasize that hypercoagulation is a frequent symptom in metastatic renal cell carcinoma (MRCC) patients and clinically correlates with progression of the disease. It has been suggested that hypercoagulation is a possible negative predictor for a response to immunotherapy in MRCC patients.

Прогноз больных почечно-клеточным раком (ПКР) обусловлен рядом факторов. Во многих исследованиях рассматривались клинические и лабораторные параметры, указывающие на выживаемость больных, а также на предполагаемые результаты иммунотерапии. Поиск таких факторов представляется чрезвычайно важным. Они позволяют формировать группы, эффективность лечения в которых может быть повышена. В настоящее время прогностические факторы были сгруппированы в несколько систем. Существует по меньшей мере две системы оценки прогноза у пациентов с ПКР. Первая из них предложена Motzer и соавт. в 2002 г. и включает 5 критериев: статус Карновского<80, Hb<N, ЛДГ>1,5xN, Ca^{2+}>10 мг/дл, отсутствие нефрэктомии (наличие трех факторов и более у пациента указывает на неблагоприятный прогноз). Вторая, базирующаяся на мультивариантном анализе, проведенном Leibovich и соавт., включает конституциональные симптомы, вовлечение лимфатических узлов, наличие метастазов в кости или легкие, а также множественные метастатические поражения, саркоматоидный тип опухоли.

Изучение независимых критериев продолжается. Например, доказано, что *гистологический тип опухоли* определяет характер течения заболевания и эффективность терапии. Поэтому для разных гистологических вариантов должно проводиться специфическое лечение. Исследования эффективности иммунотерапии за 1995—2003 гг. проводились на выборке больных без деления по гистологическому варианту, а это, в свете современных представлений, не является адекватным. *Молекулярные маркеры* (VEGF, CAIX, B7-H1 и др.) также во многом определяют агрессивность течения рака почки. Доказана негативная роль *тромбоцитоза*, встречающегося у 25% больных распространенным ПКР. В ретроспективном исследовании с включением 700 пациентов показано, что медиана выживаемости в группе с нормальными показателями тромбоцитов составляет 14,6 мес, а в группе с тромбоцитозом — 8,4 мес (p<0,001).

Изменения в других звеньях свертывающей системы могут являться предиктором ответа на иммунотерапию, а также в целом влиять на характер течения заболевания. Мы предполагаем, что гиперкоагуляция является одним из них.

Материалы и методы

В исследование проспективно включены 72 больных метастатическим раком почки в возрасте 18—70 лет. Все пациенты на момент анализа коагулограммы специфического лечения не получали. Из общей выборки была выделена группа больных с гиперкоагуляцией. Пациенты с сопутствующими заболеваниями, способными вызвать гиперкоагуляцию (декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, острые инфекционные процессы, аутоиммунные заболевания и т.д.), в исследование не включались. Коагулограмму определяли на автоматическом анализаторе «Stacompact» (Франция) многократно (до, в середине, после лечения). Степень выраженности гиперкоагуляции была условно разделена нами на 3 типа (табл. 1).

Для оценки степени гиперкоагуляции (слабая, умеренная или выраженная) необходимо было соответствие определенному уровню одного из параметров — фибриногена, D-димера, растворимого комплекса мономера фибрина (РКМФ) — независимо от других двух.

После оценки уровня коагуляции больным в качестве первой линии проводилось лечение по схемам ИЛ-2+ИФН или 5-ФУ+ИЛ-2+ИФН, эффе-

ктивность которых, установленная в предыдущих исследованиях, достоверно не различается. В обоих случаях лечение продолжалось 3 нед. Интерлейкин-2 (ИЛ-2) вводили 3 раза в неделю внутривенно в дозе 1 млн МЕ. Интерферон-α2b (ИФН) использовался в дозе 5 млн МЕ 3 раза в неделю конкурентно с ИЛ-2 подкожно. Отличие второй схемы состоит во включении 5-фторурацила (5-ФУ) в дозе 1000 мг 1 раз в 1-й день каждой недели. Цитокины применяли в том же режиме. Эффективность иммунотерапии оценивали по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; критерии оценки ответа при солидных опухолях) после каждых двух курсов.

Группу сравнения составили пациенты с нормальными показателями коагулограммы. Группа сравнения по количеству человек, прогностическим факторам (Motzer) и виду терапии (схема 1 или 2) полностью соответствовала основной группе (табл. 2). Это позволило оценить фактор гиперкоагуляции как независимый прогностический. Отбор необходимого числа пациентов в группу сравнения из 40 подходящих по вышеуказанным критериям происходил случайно, автоматически, с помощью компьютера.

2 пациента в основной группе имели тромбоз (подвздошных сосудов/внутренней яремной вены). Тромбозов во второй группе не наблюдалось.

Первичной точкой оценки явилась частота прогрессирования после 2 курсов иммунотерапии в основной группе в сравнении с группой контроля, *вторичной точкой оценки* — разница в медиане продолжительности жизни, а также длительности объективных ответов и стабилизации болезни. Анализу будет подлежать исключительно специфическая выживаемость.

Результаты

Из 72 пациентов с метастатическим раком почки гиперкоагуляция различной степени выраженности выявлена у 28 человек. Частота гиперкоагуляции составила 38,8%. Распределение пациентов по степени выраженности гиперкоагуляции представлено в табл. 3.

Мы проанализировали зависимость степени выраженности гиперкоагуляции и количества метастатических очагов у пациентов основной группы. При этом пациенты со слабой и умеренной степенями гиперкоагуляции были объединены в одну группу. Количество измеряемых метастатических очагов было от 1 до 15. Метастазы, ограниченные одним легким, или одной долей печени, или одной группой лимфатических узлов, или метастазы в кости, или опухолевый плеврит и асцит рассматривались как один очаг. Только в 2 случаях из 28 гиперкоагуляция имела место при наличии одного метастатического поражения. Доля пациентов с гиперкоагуляцией достоверно увеличилась при двух и более метастатических очагах ($p<0,001$). Пациенты с низкими уровнями гиперкоагуляции имели 2 метастатических очага. При 5 и более метастатических очагах наблюда-

Таблица **1**. *Характеристика гиперкоагуляции*

Степень выраженности гиперкоагуляции	Фибриноген	D-димер	Этаноловый тест (РКМФ)
Слабая	4—5	<0,5	Слабоположительный
Умеренная	5—6	0,5—1,0	Положительный
Выраженная	>6	>1	Резкоположительный

Таблица **2**. *Характеристики пациентов в основной группе и группе сравнения*

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Гиперкоагуляция	+	—
Количество человек	28	28
Пол, м/ж	20/8	21/7
Медиана возраста, годы	62	60,1
Прогноз*, число больных (%):		
благоприятный	15 (53,6)	15 (53,6)
неблагоприятный	13 (46,4)	13 (46,4)
Лечение, число больных (%):		
ИЛ-2+ИФН	13 (46,4)	12 (42,9)
5-ФУ+ИЛ-2+ИФН	15 (53,6)	16 (57,1)

* По R. Motzer и соавт., 2002.

Таблица **3**. *Распределение пациентов с изменениями в коагулограмме*

Степень выраженности гиперкоагуляции	Число больных	
	абс.	%
Слабая	3	10,7
Умеренная	6	21,4
Выраженная	19	67,9

Таблица **4**. *Эффективность иммунотерапии в изучаемых группах (число больных)*

Эффект терапии	Основная группа абс.	%	Группа сравнения абс.	%
Прогрессирование болезни	16	57,1	8	28,6
Полный эффект	—	—	1	3,6
Частичный эффект	1	3,6	5	17,9
Стабилизация болезни	11	39,3	14	50,0

лась только выраженная гиперкоагуляция с высоким уровнем фибриногена, D-димера и резко положительным этаноловым тестом. 3—4 метастатических поражения занимали промежуточное положение по уровню гиперкоагуляции, сопровождаясь как слабой и умеренной, так и выраженной гиперкоагуляцией. Различия между группами достоверны ($p<0,05$).

О влиянии гиперкоагуляции на эффективность иммунотерапии (основная цель исследования) судили по частоте прогрессирования после 2 курсов лечения. В группе с гиперкоагуляцией зарегистрировано 16 (57,1%) случаев прогрессирования, в группе сравнения — 8 (28,6%). Частота ответов на лечение в группах представлена в табл. 4.

Несмотря на то что другие параметры эффективности лечения (частота объективных ответов и стабилизации болезни) не являлись точками сравнения в исследовании, выявлено преимущество в пользу группы пациентов с нормальными показателями коагулограммы. Медиана выживаемости и длительность ответов будут изучены позже.

Обсуждение

Гиперкоагуляция является одним из осложнений у больных с солидными злокачественными новообразованиями. При этом повышенный риск нарушений в свертывающей системе обусловлен выработкой опухолевыми клетками тканевого фактора, который является физиологическим прокоагулянтом, и его наличие приводит к развитию системного гиперкоагуляционного состояния. Активированные протеазы, участвующие в процессе гемокоагуляции, влияют на поведение опухолевых клеток в экспериментальных моделях, увеличивая подвижность, инвазивную способность, рост, а также ангиогенез в новообразовании.

Таким образом, активация серинпротеаз может влиять на биологические свойства опухоли, а также на эффективность методов лечения. Кроме того, установлено, что активность иммунных клеток снижается не только при анемии, но и при нарушении свертывания. Иммунные клетки представляют собой основной класс мишеней иммунотерапии, применяемой при ПКР.

В проведенном нами исследовании было выявлено, что около 40% больных метастатическим раком почки имеют нарушения в системе гемостаза. Как правило, гиперкоагуляция носит выраженный характер с высокими значениями показателей D-димера, фибриногена, РКМФ. При этом тромбоз был выявлен только у 7,1% больных с гиперкоагуляцией. У 30% больных гиперкоагуляция была слабой или умеренной.

Мы установили, что степень выраженности гиперкоагуляции зависит от объема метастатического поражения. Слабая гиперкоагуляция появляется при двух метастатических очагах. С увеличением количества метастазов выраженность нарушений в свертывании возрастает: 3—4 метастаза — слабая и умеренная гиперкоагуляция, 5 и более — выраженная. Следовательно, при прогрессировании заболевания, очевидно, происходит больший выброс прокоагулянтов опухолью, что приводит к существенным нарушениям в системе гемостаза.

Основной задачей исследования была оценка гиперкоагуляции как прогностического фактора, влияющего на эффективность иммунотерапии. Частота прогрессирования болезни была в 2 раза выше в группе больных с гиперкоагуляцией по сравнению с контрольной группой. Частота объективных ответов на лечение существенно различалась в пользу группы с нормальными показателями коагулограммы (21,5% против 3,6%). Учитывая однородность выборок и сопоставимость по основным прогностическим факторам, можно сделать предварительный вывод о том, что гиперкоагуляция является независимым прогностическим фактором, влияющим на эффективность иммунотерапии у больных метастатическим ПКР.

Рекомендуемая литература

1. Kakkar A.K., Williamson R.C. Antithrombotic therapy in cancer. BMJ 1999; 318(7198): 1571—2.
2. Kakkar A.K., DeRuvo N., Chinswangwatanakul V. et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. Lancet 1995;346(8981):1004—5.
3. Kharkevich G., Tsimafeyeu I., Demidov L. Low-dose IL-2 in combination with IFN and 5-FU for metastatic renal cell carcinoma. J Eur Urol 2006;5(2 Suppl):286.
4. Misbah S.A., Shaheen P.E., Elson P.J. et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. JCO 2005;23:4599.
5. Sampson M.T., Kakkar A.K. Coagulation proteases and human cancer. Biochem Soc Trans 2002;30(2): 201—7.

Внутрикостная химиотерапия в лечении инвазивного рака мочевого пузыря

С.П. Селиванов, С.Н. Исаева, Т.А. Ковалик, А.В. Петлин, Е.А. Калиев

Негосударственное медицинское учреждение Лечебно-диагностический центр, Томск

INTRAOSSEOUS CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF INVASIVE BLADDER CARCINOMA

S.P. Selivanov, S.N. Isayeva, T.A. Kovalik, A.V. Petlin, Ye.A. Kaliyev

Treatment-and-Diagnostic Center, Tomsk

Neoadjuvant chemotherapy (CT) with cisplatin administered intraosseously into the pubic bone in patients with invasive bladder carcinoma (T2—4N0M0) was most effective in patients with circular involvement of the bladder neck, even in large tumors of 5—7 cm. Out of 4 patients with this site of a tumor, full regression without further treatment was achieved in one patient, transurethral resection was performed in 3 patients with 75% tumor regression. In multiple bladder tumor lesions involving the bladder neck, the degree of regression was not greater than 40%. The therapeutic efficiency of intraosseous CT with cisplatin was 54% with acceptable toxicity.

Роль неоадъювантной химиотерапии (ХТ) в лечении инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) неоспорима. Большинство исследователей подтверждают значительное преимущество комбинированного лечения, позволяющего увеличить продолжительность жизни до 77 мес (при хирургическом лечении в объеме радикальной цистэктомии — 46 мес) [1]. Однако препятствием к использованию системной ХТ у больных инвазивным РМП является высокая токсичность наиболее эффективных схем, например MVAC. При непосредственной эффективности, составляющей 55%, частота нейтропении IV степени достигает 37% [2] и является причиной смерти в 3—5% случаев. Использование менее токсичных вновь создаваемых химиопрепаратов или новых комбинаций уже известных пока не оправдано в связи с недостаточной по сравнению с MVAC эффективностью [3]. Поэтому зачастую методом выбора остается радикальная цистэктомия с лимфаденэктомией [4, 5].

С целью разработки эффективных и минимально токсичных для организма больного химиотерапевтических способов воздействия на опухоль мочевого пузыря мы разработали способ внутрикостного введения химиопрепаратов у больных инвазивным РМП (патент на изобретение № 2260434 от 18.03.2005). Способ заключается во введении препаратов платины, в частности цисплатина, в лобковую кость путем ее пункции на стороне локализации опухоли иглой для внутривенных инъекций. Максимальная разовая доза цисплатина составляет 30 мг/м^2 (разведение 20 мг цисплатина на 5 мл растворителя) при среднем числе вливаний на одного пациента не более пяти. Инъекции цисплатина (с предварительной внутривенной водной нагрузкой 500 мл физиологического раствора или 5% глюкозы) осуществляются повторными пункциями (с чередованием левой и правой лобковых костей при тотальном поражении мочевого пузыря) через день до общей суммарной дозы 70 мг/м^2. Для пациентов с выраженной сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы и печени в связи с возможным системным токсическим действием цитостатика на жизненно важные органы общая доза цисплатина снижается в 2 раза и распределяется на 3 введения.

По предлагаемой нами программе комбинированного лечения больных инвазивным РМП перед оперативным лечением проводится 3 курса внутрикостной ХТ с оценкой эффекта через 4 нед после каждого курса. Как при первичном обследовании, так и на этапах комбинированного лечения объем диагностических процедур наряду с общеклиническими анализами (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ) включает цистоскопическое исследование, ультразвуковое исследование и томографические методы (компьютерная или магнитно-резонансная томография, в том числе с контрастированием Gd-DTPA) с определением объема опухоли и степени инвазии стенки мочевого пузыря.

После окончания внутрикостной ХТ при частичной регрессии или стабилизации опухолевого процесса выполняется хирургическое лечение в объеме трансуретральной резекции. В случае прогрессирования опухолевого процесса планируемый объем хирургического лечения радикальный — цистэктомия с тазовой лимфаденэктомией.

В настоящем исследовании ХТ с внутрикостным введением цисплатина получили 24 пациента в возрасте от 65 до 79 лет (средний возраст 70 лет) с верифицированным переходноклеточным РМП. У 11 пациентов РМП выявлен впервые, у 9 — рецидив РМП, 4 пациента с продолженным ростом опухоли мочевого пузыря после комбинированного лечения, включающего трансуретральную резекцию и системную ХТ. Стадирование РМП было выполнено нами в соответствии с рекомендуемым Международным противораковым союзом шестым изданием классификации злокачественных опухолей TNM

[6]: у 3 больных — T2N0M0, у 20 — T3N0M0, у 1 — стадия T4N0M0.

Внутрикостное введение химиопрепарата у 50% больных сопровождалось болью в виде чувства распирания с иррадиацией в нижнюю конечность на стороне пункции. Подобные проявления находились в прямой зависимости от скорости введения препарата и прекращались сразу же после окончания внутрикостных вливаний. Побочных реакций на внутрикостное введение цисплатина, характерных для системного введения (лейкопения, тошнота, рвота, понос, периферические сенсорные нейропатии, повышение температуры тела, недомогание, кожная сыпь), не наблюдалось. Также не было отмечено дизурических расстройств.

В результате проведения трех курсов внутрикостной ХТ цисплатином из 24 больных инвазивным РМП полная регрессия опухоли мочевого пузыря достигнута у 6, частичная регрессия — у 12, стабилизация опухолевого процесса — у 5. Прогрессирование опухоли после внутрикостной ХТ отмечено у одного пациента с рецидивом опухоли мочевого пузыря в устье мочеточника. Из шести пациентов с полной регрессией опухоли — 3 с поверхностным рецидивом и 3 с продолженным ростом опухоли мочевого пузыря. При этом размер опухоли до лечения составлял преимущественно 0,5—2 см и у двух пациентов — 4—5 см. Следует отметить, что среди пациентов с полной регрессией был 1 с тотальной опухолевой инвазией мочевого пузыря, 1 с субтотальным поражением и 1 с опухолью в шейке мочевого пузыря, инфильтрирующей паравезикальную клетчатку.

Среди пациентов с частичной регрессией опухоли мочевого пузыря у троих размеры превышали 5—8 см, у двоих опухоль распространялась на шейку мочевого пузыря, но не превышала 1—2 см. У пациентов со стабилизацией опухолевого процесса наблюдалось субтотальное или тотальное поражение мочевого пузыря (3 пациента), либо опухоль с небольшими размерами располагалась в устьях мочеточников или распространялась на простатический отдел уретры (2 пациента). В целом непосредственная терапевтическая эффективность внутрикостной ХТ цисплатином составила 54%. В результате из 24 больных инвазивным РМП у 17 пациентов с частичной регрессией или стабилизацией опухолевого процесса остаточная опухоль была резецирована трансуретральным доступом.

Основной целью системной ХТ в современных схемах лечения инвазивного РМП является уменьшение объема опухоли с сохранением мочевого пузыря при хирургическом лечении и воздействие на микрометастазы, не определяемые лучевыми методами диагностики. Лидирующие позиции с момента внедрения в клиническую практику схемы MVAC занимают схемы ХТ с включением препаратов платины, в особенности цисплатина [7]. Однако высокая токсичность системного введения препаратов платины не позволяет пройти полный курс ХТ более чем 50% больных [2].

Внутрикостный способ введения лекарственных препаратов в кости таза широко используется в акушерско-гинекологической практике для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов [8, 9]. В основе этого способа — широкая анастомотическая связь санториниева сплетения, представляющего переднюю часть большого венозного сплетения вокруг шейки и дна пузыря, с седалищными и лобковыми костями, доказанная в работах с тазовой венографией [10]. Это обеспечивает важное преимущество внутрикостного способа введения химиопрепарата в лобковые кости — более высокую проникающую способность и продолжительно действующую концентрацию в опухолевом очаге. Таким образом, достоверно высокое содержание цисплатина в опухоли при его введении в губчатое вещество лобковой кости по сравнению с системной ХТ [11] при меньшей разовой дозе цисплатина для внутрикостной ХТ позволяет наряду с сопоставимым лечебным эффектом снизить токсическое действие препарата на организм пациента [12].

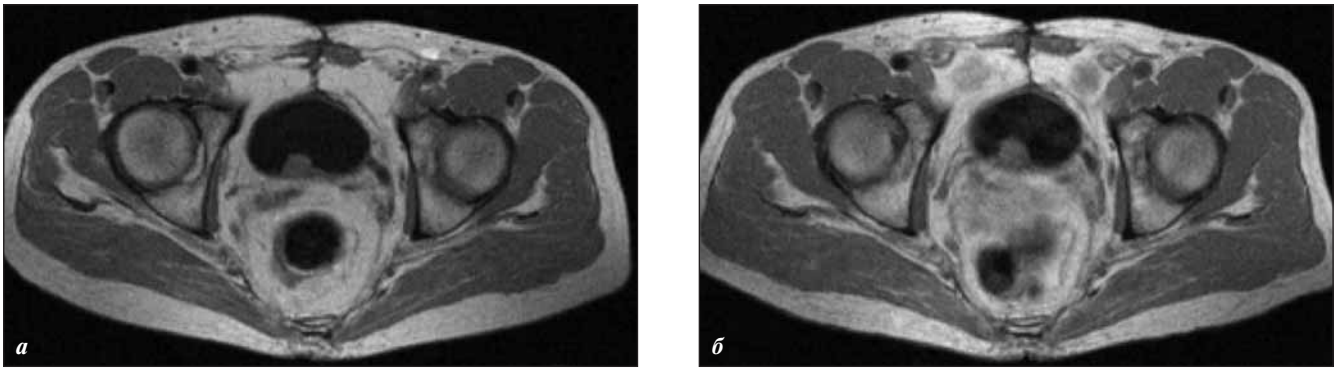


Рис. 1. *Рецидив переходно-клеточного РМП T3N0M0. Магнитно-резонансные томограммы в T1-взвешенном режиме*
а — опухоль до 1,5 см в диаметре по задней стенке мочевого пузыря в проекции устья правого мочеточника;
б — после трех курсов внутрикостной ХТ цисплатином сохраняется опухолевое образование в проекции устья правого мочеточника прежних размеров

Мы проанализировали степень регрессии опухоли мочевого пузыря в зависимости от ее локализации. Судить о достоверности полученных при этом результатов не представляется возможным из-за малочисленности исследуемой группы, различной локализации и протяженности опухолевого поражения мочевого пузыря. Но уже сейчас видно, что минимальная эффективность внутрикостной ХТ наблюдалась у больных с локализацией опухоли в устьях мочеточников (рис. 1). Непосредственная эффективность при этом редко превышала 20—40%. Степень регрессии опухоли мочевого пузыря, ограниченной шейкой мочевого пузыря, составила 70—100% (рис. 2). При этом размеры опухоли достигали 5—7 см с признаками инфильтрации окружающих тканей. В то же время при опухолевом поражении других отделов мочевого пузыря с распространением процесса на шейку в первую очередь регрессировала, вплоть до 100%, именно эта часть опухоли, тогда как уменьшение расположенного выше компонента (в дне или боковых стенках мочевого пузыря) было незначительным (не более 40%). Эту немаловажную для планирования в дальнейшем внутрикостной ХТ особенность можно объяснить следующим образом. Локализация опухоли в области треугольника Льето и шейки мочевого пузыря предрасполагает к быстрому прорастанию опухоли в околопузырную клетчатку. При инфильтрации паравезикальной клетчатки и начинающемся росте опухоли за пределы мочевого пузыря сохраняется венозный отток в системе мозговое вещество лобковой кости — санториниевое сплетение, но значительно страдает в системе санториниевое сплетение — околопузырная клетчатка с развитием венозного стаза [13]. Значительное нарушение оттока по запирательным венам от санториниевого сплетения приводит к развитию мощных венозных коллатералей от лобковых костей в зону бедренной вены, обходящих околопузырную клетчатку и мочевой пузырь. Именно этим можно объяснить низкий процент регрессии опухоли при распространенном опухолевом процессе с поражением шейки мочевого пузыря.

Нарушение венозного оттока в системе мозговое вещество лобковой кости — санториниевое сплетение стало, на наш взгляд, причиной минимальной (25%) регрессии опухоли у больного с благоприятной для внутрикостной ХТ локализацией в боковой стенке мочевого пузыря, но с наличием в анамнезе дистанционной лучевой терапии опухоли. Последствиями лучевого воздействия на область таза в случае сохранения венозного дренажа лобковых костей являются немногочисленность, ригидность и значительная суженность венозных сосудов санториниевого сплетения. Но чаще лобковая кость и клетчатка малого таза, получив значительную лучевую нагрузку, претерпева-

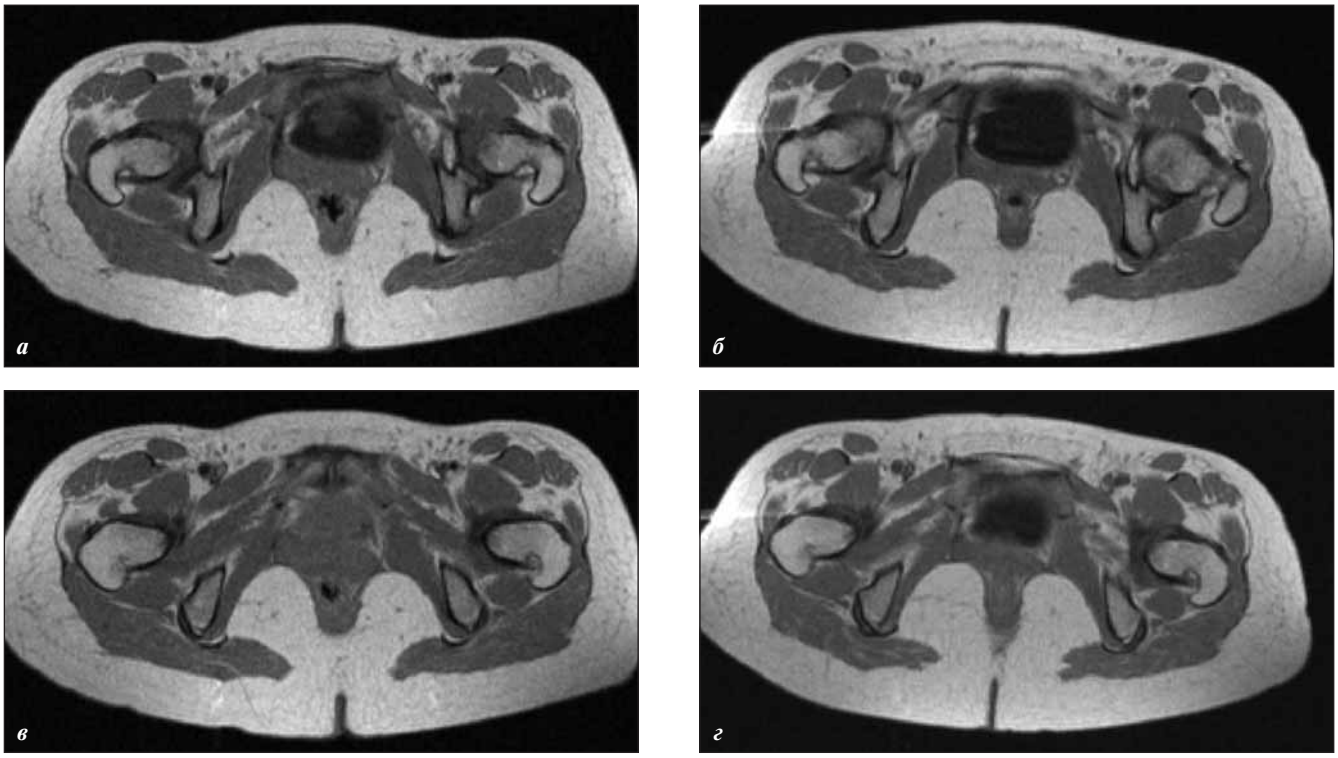


Рис. 2. *Рецидив РМП T3N0M0 у больной Л., 56 лет. Магнитно-резонансные срезы в Т1-взвешенном режиме на уровне дна (а, б) и шейки (в, г) мочевого пузыря а, в — опухоль до 7 см вовлекает шейку мочевого пузыря, треугольник Льето и инфильтрирует паравезикальную клетчатку; б, г — полная регрессия опухоли после внутрикостной ХТ цисплатином*

ют постлучевые изменения с последующим замещением плотной фиброзной бессосудистой тканью [14]. В таких случаях вводимое внутрикостно вещество с большим трудом проникает внутрь лобковых костей.

В заключение следует обратить внимание на тот факт, что выполнение органосохраняющих операций при инвазивном РМП с поражением шейки мочевого пузыря считается неоправданным из-за высокой частоты рецидивов заболевания и ухудшения отдаленных результатов [15]. В нашем исследовании из четырех больных с данной локализацией опухоли в результате внутрикостной ХТ полная регрессия без последующего лечения получена у одного пациента, и троим с регрессией опухоли 75% выполнена трансуретральная резекция, как и всем пациентам в исследуемой группе.

Таким образом, суммируя результаты исследования, можно выделить следующие основные положения для проведения эффективной внутрикостной ХТ у больных инвазивным РМП:

— внутрикостную монохимиотерапию не рекомендуется проводить больным инвазивным РМП после курсов дистанционной лучевой терапии, а также больным с подозрением на инфильтративный рост при одновременной локализации опухоли в шейке мочевого пузыря и других его стенках;

— рекомендуемая разовая доза цисплатина не должна превышать 30 мг/м^2, а объем вводимой внутрикостно жидкости — 20 мл. При этом условия проведения внутрикостной ХТ должны соответствовать таковым при системном введении препаратов платины;

— внутрикостное введение цисплатина не оказывает побочных эффектов, характерных для системного введения химиопрепарата, и может выполняться у пациентов старше 70 лет;

— внутрикостная ХТ цисплатином позволяет достичь у больных инвазивным РМП высокой непосредственной эффективности и обеспечивает выполнение в дальнейшем органосохраняющего хирургического лечения.

Литература

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2006. Cancer J Clin 2006; 56:106—30.
2. Natale R.B., Grossman H.B., Blumenstein N. et al. SWOG 8710 (INT-0080): randomized phase 3 trial of neoadjuvant MVAC + cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. San Francisco, California, 2001: abstr 3.
3. Ramirez A., Maroto P., Gallego H. et al. Carboplatin (CBDCA) - gemcitabine (GEM) as first-line therapy for advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary tract. Feasibility in patients with moderate to severe renal failure. Single center experience. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting. Orlando, Florida, 2002: abstr 795.
4. Herr H.W., Bochner B.H., Dalbagni G. et al. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2002;167(3):1295—8.
5. Konety B.R., Joslyn S.A., O'Donnell M.A. Extent of pelvic lymphadenectomy and Its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the surveillance, epidemiology and end results program data base. J Eur Urol 2003;169(3): 946—50.
6. Sobin D.H., Witteking Ch. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edition. New York, Wiley-Liss; 2002.
7. Herr H.W., Donat S.M., Bajorin D.F. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. J Urol 2001;165(3):811—4.
8. Липницкая О.Г. Лечение воспалительных процессов женской половой сферы внутрикостным введением антибиотиков. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск; 1971.
9. Уткин Е.В. Применение метода внутрикостного введения лекарственных препаратов в акушерстве и гинекологии. Методические рекомендации. Кемерово; 2002.
10. Ланцман Ю.В. Клиническая и анатомо-экспериментальная оценка метода внутрикостного введения лекарственных и рентгеноконтрастных веществ. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск; 1969.
11. Селиванов С.П., Исаева С.Н., Ковалик Т.А., Хурсевич Н.А. Лечение рака мочевого пузыря методом внутрикостного введения платидиама. Материалы конференции «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Обнинск; 1997. с. 78—9.
12. Селиванов С.П., Исаева С.Н., Петлин А.В. и др. Неоадъювантная внутрикостная химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного рака мочевого пузыря. Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Онкоурология 2005; 60—1.
13. Мгалобишвили Г.И. Внутрикостная тазовая флебография при раке мочевого пузыря и предстательной железы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1964.
14. Ilner K., Blomlie V., Fossa S. Radiation-induced insufficiency fractures after definitive prostate cancer radiotherapy. Acta Oncol 1998;37(2): 201—2.
15. Фигурин К.М., Матвеев Б.П., Матвеев В.Б. и др. Сравнительная оценка результатов резекции мочевого пузыря и цистэктомии при инвазивном раке мочевого пузыря. VI Российская онкологическая конференция, 2002.

Комментарий редакции

Мы опубликовали данную статью, так как считаем, что она представляет интерес для наших читателей. В то же время мы хотели бы познакомить читателей с замечаниями рецензента, которые нельзя оставить без внимания.

Статья С.П. Селиванова и соавт. «Внутрикостная химиотерапия в лечении инвазивного рака мочевого пузыря» носит дискуссионный характер. Метод внутрикостной терапии был разработан в 60-е годы прошлого века, использовался некоторое время травматологами, анестезиологами и гинекологами, однако без особых успехов. Характер и интенсивность болей при внутрикостном введении препаратов в статье описаны поверхностно. Неизвестно, требовалось ли введение наркотиков, анальгетиков.

Утверждается, что у 6 из 24 больных с инвазивным РМП была полная ремиссия. Непонятно, подтвержден ли этот факт гистологическим исследованием. Как оценивалась частичная регрессия: по наибольшему диаметру, по двум диаметрам, по трем диаметрам? В статье говорится об объеме опухолей до и после лечения (в этом случае «частичной» считается регрессия на 75%). Ничего не сказано о медиане выживаемости и количестве больных, которым удалось сохранить мочевой пузырь.

Имеются существенные неточности при цитировании литературы и изложении собственного материала. Так, в докладе R. Natale и соавт. подчеркивается, что фебрильная нейтропения развилась лишь у 1 из 159 пациентов, получавших неоадъювантно M-VAC, и никто из пациентов не умер от осложнений. Медиана выживаемости у получавших M-VAC – 6,2 года, хирургического контроля – 3,8 года.

Проф. А.М. Гарин

Значимость экспрессии онкопротеина Her-2/neu и компонента межклеточного матрикса тенасцина для метастатической активности рака мочевого пузыря

Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина, А.Н. Петров, Г.А. Франк

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

IMPLICATION OF EXPRESSION OF THE ONCOPROTEIN HER-2/NEU AND THE INTRACELLULAR MATRIX COMPONENT TENASCIN FOR METASTATIC ACTIVITY OF URINARY BLADDER CANCER

Yu.Yu. Andreyeva, L.E. Zavalishina, A.N. Petrov, G.A. Frank

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute, Russian Ministry of Health

The authors conducted an immunohistochemical study with antibodies to Her-2/neu and tenascin in urothelial bladder carcinoma. The samples taken from 32 patients with stages T2b/T3a, N0 and N+ urinary bladder carcinoma were studied. The tumor cells showed hyperexpression of the oncoprotein Her-2/neu in 6 out of 13 patients with metastases to the regional lymph nodes (T3b u T3a) and in 2 out of 7 tumors (T3a) without lymph node involvement. Quantitative assessment of the reaction with tenascin antibodies revealed that in the metastatic lymph node involvement group, the staining area was much larger than that in metastasis-free group and it averaged 49.83 and 44.21% and 11.27 and 15.7%, respectively. Comparison analysis of Her-2/neu and tenascin expression revealed no clinically significant regularities. The study of the intercellular matrix showed a high correlation between the increase in the share of tenascin-expressing and/or containing structures and the rise in the metastatic activity of a tumor.

В современных исследованиях опухолевый рост рассматривается как результат дисбаланса между пролиферацией клеток и апоптозом — запрограммированной их гибелью. Регулирование апоптоза происходит комплексно, как и процесс пролиферации клеток. Апоптоз может быть инициирован множеством внутренних и внешних сигналов. Снижение способности к апоптозу у опухолевых клеток играет существенную роль в канцерогенезе, в том числе и рака мочевого пузыря (РМП), однако осуществляется это с помощью различных механизмов, анализ которых может быть полезен для оценки существующих и поиска новых путей подавления опухолевого роста.

Наиболее хорошо изученным механизмом угнетения апоптоза является повышение экспрессии рецепторов к ростовым факторам, возникающее в опухолевых клетках вследствие активации онкогенов. Белок Her-2/neu принадлежит к семейству рецепторов эпидермального фактора роста. Избыточная экспрессия этого белка на мембране клетки возникает чаще всего в результате амплификации гена, кодирующего синтез соответствующего белка. Это сопровождается резким снижением апоптоза, усилением пролиферации клеток, снижением эффективности химио- и гормонотерапии и т.д.

Данные о прогностической значимости этого онкопротеина для РМП противоречивы, однако отмечено, что в низкодифференцированных опухолях (G3) гиперэкспрессия Her-2/neu наблюдается в большинстве случаев, выявлено также повышение выработки этого белка в опухолях большого размера и при множественных поражениях [1, 2]. В одной из работ была установлена связь гиперэкспрессии Her-2/neu с увеличением стадии процесса [3]. Отмечено также нарастание экспрессии Her-2/neu в малигнизированном уротелии по сравнению с нормой.

Не менее важной проблемой является изучение свойств опухоли, которыми определяется ее метастатический и инвазивный потенциал. Данные современной теоретической онкологии свидетельствуют о том, что инфильтративный рост новообразований и процесс их метастазирования осуществляются за счет последовательного взаимодействия различных биологических механизмов [4]. Среди последних большое значение придается изменениям в структуре белков внеклеточного матрикса (ВКМ) опухоли, вследствие чего ее клетки утрачивают адге-

Таблица **1**. *Распределение уровня экспрессии Her-2/neu в зависимости от стадии процесса*

Стадия	Уровень экспрессии Her-2/neu		
	0/+	2+	3+
T2b N0	11	1	—
T2b N+	2	1	3
T3a N0	5	—	2
T3a N+	3	1	3

зивные свойства, приобретают способность к миграции и имплантации на отдалении от первичного очага. Так, в строме различных опухолей выявлено замещение белков зрелой соединительной ткани (ламинина, коллагенов и фибронектина) на тенасцин. Последний представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 1,900 КД, состоящий из 6 субъединиц. Молекула тенасцина имеет сложную структуру, поскольку на одной из ее терминалей располагаются лиганды, препятствующие адгезии клеточных мембран, а на другой локализуются белки, обеспечивающие образование межклеточных контактов [4—6]. Впервые тенасцин С был описан как мезенхимальный антиген ВКМ в глиомах головного мозга. Дальнейшие исследования показали, что его интенсивная экспрессия коррелирует с опухолевой стадией и служит индикатором плохого прогноза [7, 8], а также коррелирует с пролиферацией и ангиогенезом в астроцитомах [9].

Изучение экспрессии тенасцина С при инвазивной карциноме мочевого пузыря показало, что увеличение его экспрессии в строме положительно коррелирует со степенью дифференцировки и клинической стадией и может являться независимым прогностическим фактором [10, 11]. В связи с этим представляет интерес количественная оценка площади ткани опухоли, содержащей тенасцин. В отделении патологической анатомии МНИОИ им. П.А. Герцена был разработан метод количественной оценки иммуногистохимической реакции с антителами к тенасцину на оцифрованных изображениях микропрепаратов опухоли [12].

Материалом для данного исследования послужили 32 наблюдения уротелиальной карциномы мочевого пузыря у больных с T2b/T3a стадией процесса, N0 и N+. Клиническая стадия T2b была установлена у 18 пациентов (N+ — у 6 больных), стадия T3a — у 14 пациентов (N+ — у 7 больных). С учетом этих показателей и были сформированы 4 группы наблюдений.

Операционный материал после резекции мочевого пузыря или цистэктомии фиксировали 10% формалином, изготавливали гистологические срезы и проводили иммуногистохимическое исследование с антителами к онкопротеину Her-2/neu и тенасцину по общепринятой методике. Реакцию проводили в стандартных условиях в иммуногистостейнере Avtostainer (DAKO).

Реакцию с антителами к Her-2/neu оценивали по шкале 0—3+. Экспрессию тенасцина оценивали количественно при помощи анализатора изображения с использованием инструментов программы Adobe Photoshop 7,0.

Таблица **2**. *Площадь поля зрения (%), занятая структурами, содержащими тенасцин*

1-я группа (*n*=12) T2b N0	2-я группа (*n*=6) T2b N+	3-я группа (*n*=7) T3a No	4-я группа (*n*=7) T3a N+
0,738	69,087	31,422	26,185
3,943	34,180	6,193	34,25
11,508	68,263	8,843	68,895
0,734	48,174	10,171	40,783
25,137	55,137	0,872	59,634
15,38	24,113	4,365	24,139
2,593		44,414	55,604
8,236			
24,167			
12,7			
0,92			
29,155			
Среднее значение			
11,27	49,83	15,17	44,21

Примечание. Подчеркнуты значения, резко превышающие средние показатели по группе.

В результате оценки Her-2/neu-статуса получены следующие данные (табл. 1). Гиперэкспрессия данного белка (3+), свидетельствующая об амплификации соответствующего гена в опухолевых клетках, выявлена у 6 из 13 пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах (T3b и T3a) и в 2 из 7опухолей стадии T3a с началом инвазии в околопузырную жировую клетчатку, без поражения лимфатических узлов. Таким образом, отмечается тенденция нарастания экспрессии Her-2/neu по мере увеличения стадии болезни, в том числе более заметная гиперэкспрессия при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Результаты количественного определения тенасцина в уротелиальной карциноме мочевого пузыря отражены в табл. 2.

В опухолях больных 2-й и 4-й групп площадь структур, содержащих тенасцин, существенно больше, чем в опухолях

больных 1-й и 3-й групп. При этом в опухолях без метастазов выявлены случаи, в которых площадь структур, содержащих тенасцин, превышает среднее значение для группы в 2—2,5 раза. Можно предположить, что метастатический потенциал этих карцином больше, чем у других опухолей подгруппы, однако он еще не успел реализоваться ко времени проведения данного исследования.

Сравнительный анализ экспрессии Her-2/neu и тенасцина не выявил клинически значимых закономерностей, однако у двух пациентов со стадией заболевания T3aN0 помимо гиперэкспрессии Her-2/neu (3+) было выявлено превышение средних значений содержания тенасцина более чем в 2 раза.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения прогностической значимости онкопротеина Her-2/neu при РМП. Исследование межклеточного матрикса показало высокую корреляцию между увеличением доли структур, экспрессирующих и/или содержащих тенасцин, и увеличением метастатической активности опухоли, что, возможно, позволит выделять опухоли с повышенным метастатическим потенциалом.

Литература

1. Coogan C.L., Estrada C.R., Kapur S. et al. Her-2/neu protein overexpression and gene amplification in human transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 2004;63(4):786—90.
2. San Miguel Fraile P., Anton Badiola I., Ortiz Rey J.A. et al. [Comparative study of the expression of p53, Ki-67, bcl-2 and CK20 in superficial transitional carcinoma of the bladder: correlation with recurrence, histological grade, and clinical stage]. Actas Urol Esp 2003;27(8):587—93.
3. Wang C., Liu X., Wang L. et al. [p16, p53 and c-erbB-2 gene expression in bladder carcinoma] Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 2000;29(1):20—3.
4. Levine A.I., Schmidek H.H. Molecular genetics of nervous system tumors. NY, Wiley-Liss; 1993.
5. Chiquet-Ehrismann R., Kalla P., Pearson C.A. Participation of tenascin and transforming growth factor-beta in reciprocal epithelial-mesenchymal interactions of MCF7 cells and fibroblasts. Cancer Res 1989;49(15):4322—5.
6. Lightner V.A., Erickson H.P. J Cell Sci 1990;95(Pt 2):263—77.
7. Herold-Mende C., Mueller M.M., Bonsanto M.M. et al. Clinical impact and functional aspects of tenascin-C expression during glioma progression. Int Cancer 2002;98(3):362—9.
8. Korshunov A., Golanov A., Timirgaz V. Immunohistochemical markers for intracranial ependymoma recurrence. An analysis of 88 cases. J Neurol Sci 2000;177(1):72—82.
9. Kim C.H., Bak K.H., Kim Y.S. et al. Expression of tenascin-C in astrocytic tumors: its relevance to proliferation and angiogenesis. Surg Neurol 2000;54(3):235—40.
10. Brunner A., Mayerl C., Tzankov A. et al. Prognostic significance of tenascin-C expression in superficial and invasive bladder cancer. J Clin Pathol 2004;57(9): 927—31.
11. Ioachim E., Michael M., Stavropoulos N.E. et al. A clinicopathological study of the expression of extracellular matrix components in urothelial carcinoma. BJU Int 2005;95(4):655—9.
12. Завалишина Л.Э., Петров А.Н., Андреева Ю.Ю. Количественная оценка результатов иммуногистохимического исследования тенасцина в инфильтративном протоковом раке молочной железы. Арх патол 2005;(6):21—4.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи, направляемые в журнал «Онкоурология», должны быть представлены на дискете или CD-носителях (электронная версия) с распечаткой на бумаге (в двух экз., через 2 интервала, шрифт — Times New Roman, 14 пунктов).
К статьям должны быть приложены резюме на русском и желательно на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы.
2. В выходных данных следует указать: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, название учреждения, город. Необходимо также приложить рекомендацию руководителя учреждения.
В конце статьи обязательно следует дать контактные телефоны, адрес электронной почты и Ф.И.О. авторов для связи.
Статьи и резюме должны быть структурированы: «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение».
3. Объем лекции и обзора не должен превышать 10—12 стр., оригинальной статьи – 8 стр. машинописного текста. Список литературы соответственно не должен превышать 20 и 40 источников.
4. Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.
5. Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, расшифровываются в подрисуночной подписи. Электронный вариант рисунков должен быть выполнен в формате TIFF, JPG, CMYK, 300dpi. Векторные иллюстрации – в формате EPS Adobe Illustrator 7.0 – 10.0.
6. Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.
7. Список литературы приводится в порядке цитирования. Для каждого источника необходимо указать: Ф.И.О. авторов (если авторов не более четырех, то перечислить все их фамилии. Если более четырех, следует указать фамилии и инициалы трех первых авторов, а вместо перечисления остальных ставится «и др.» или «et al.»). Также следует дать название книги или статьи, название журнала, год, том и номер выпуска (для книги –место издания, название издательства, год), страницы.
8. Буквенные сокращения в тексте статьи допускаются только после полной расшифровки понятия.
9. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Журнал «Онкоурология» приглашает авторов к активному сотрудничеству.
Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, проф. Б.П. Матвееву.
e-mail: oncourolog@netoncology.ru
www.netoncology.ru

Возможности паллиативной лучевой терапии у больных раком мочевого пузыря

Ю.С. Мардынский, Ю.В. Гуменецкая, О.Б. Карякин, И.А. Гулидов
ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

POTENTIALITIES OF PALLIATIVE RADIOTHERAPY FOR URINARY BLADDER CANCER

Yu.S. Mardynsky, Yu.V. Gumenetskaya, O.B. Karyakin, I.A. Gulidov
Medical Radiological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Objective: *Comparative evaluation of the efficiency of palliative courses of external beam radiation therapy in patients with bladder cancer (BC).*
Materials and Method: *In 1990-2005, 26 patients with BC received a palliative course of external beam radiation therapy (EBRT) using two regimens: 1) conventional fractionation Group 1 (n=13); 2) accelerated dynamic fractionation Group 2 (n=13).*
Results: *The immediate efficiency of EBRT was determined at moment of a rapid relief of local symptoms of disease (hematuria, pain, dysuria). A clinically significant response was achieved in 5 (38.5%) patients in Group 1, in 11 (84.6%) patients in Group 2 ($p < 0.01$). Twelve months after the completion of therapy, disease progression was noted in 8 (61.5%) patients in Group 1, and in 4 (30.8%) patients in Group 2 ($p < 0.1$). The median survival was 25.7 months in Group 1, and 28.1 months in Group 2. The palliative course of EBRT using the nontraditional technique caused no increase in the rate and severity of radiation reactions and complications.*
Conclusion: *Accelerated dynamic fractionation was found to reduce therapy time and to improve the results of treatment and life quality in incurable patients with BC. The trial is underway to make further studies of this issue.*

Рак мочевого пузыря (РМП) является вторым по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы и составляет 40—50% всех онкоурологических заболеваний. Ежегодно в мире данной патологией заболевают более 330 тыс. человек [1]. Отмечается устойчивая тенденция к увеличению количества больных РМП. В Российской Федерации абсолютное число пациентов с впервые установленным РМП в 1995 г. составило 9 842, в 2005 г. — 11 939 человек [2, 3]. Летальность в течение первого года с момента установления диагноза составляет около 30%. В России ежегодно от РМП умирают свыше 7 000 человек. Число умерших составляет 59 на 100 вновь выявленных больных [1]. Почти у половины пациентов заболевание выявляют на III и IV клинических стадиях [1—3], что обусловлено поздней обращаемостью больных и/или несвоевременной диагностикой РМП. Средний возраст пациентов — 68 лет, поэтому в большинстве случаев развитие болезни происходит на фоне сопутствующих хронических прогрессирующих заболеваний, препятствующих проведению радикального лечения и ограничивающих возможности хирургического вмешательства и противоопухолевой лекарственной терапии. Указанные причины приводят к росту доли инкурабельных больных, испытывающих сильнейшие страдания и нуждающихся в помощи. Облегчить участь таких пациентов возможно путем паллиативного лечения. При этом роль лучевой терапии (ЛТ) становится первостепенной, особенно в плане оказания паллиативного пособия, целями которого являются купирование местных симптомов заболевания, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациентов. Поэтому разработка методов эффективного паллиативного лечения для данной группы больных является актуальной задачей.

В большинстве радиологических учреждений для паллиативной ЛТ применяют традиционное фракционирование дозы (разовая очаговая доза — РОД —1,8—2 Гр ежедневно, 1 раз в день, 5 дней в неделю) до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр. По мнению большинства онкологов и радиологов, ЛТ в конвенциональном режиме недостаточно эффективна, так как не соответствует радиобиологическим характеристикам опухоли и ее использование в основном базируется на эмпирической оценке и удобстве применения. Оптимальное фракционирование должно быть вариабельным в зависимости от особенностей клеточной кинетики опухолей, конкретных клинических вариантов и задач, стоящих перед ЛТ. Таким образом, с целью улучшения результатов лучевого лечения больных РМП необходимо использование нетрадиционного фракционирования. В литературе имеются немногочисленные публикации о применении различных вариантов гипофракционирования в паллиативной ЛТ больных РМП. Гипофракционирование — режим, который предусматривает увеличение дозы за фракцию, но суммарная очаговая доза, количество фракций и общее время лечения уменьшаются [4]. Данная методика привлекает специалистов преимущественно благодаря экономическим и социальным аспектам (за счет уменьше-

ния количества лечебных сеансов у тяжелых больных).

E.L. Salminen [5] для паллиативного лечения инвазивного переходноклеточного РМП использовал СОД 30 Гр за 6 фракций (схема фракционирования 5 Гр 2 раза в неделю, длительность лечения 3 нед), что привело к уменьшению гематурии и болей в области таза у 60% пациентов. Однако в дальнейшем наблюдались тяжелые поздние лучевые повреждения со стороны мочевого пузыря, тонкой и прямой кишки у 29% больных.

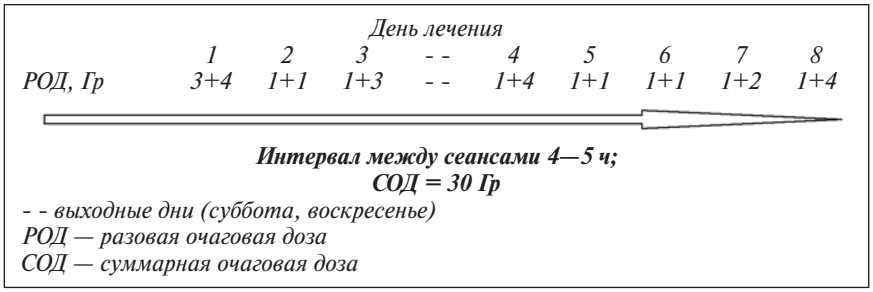


Схема паллиативного курса лучевой терапии по методике ускоренного динамического фракционирования

H. Wijkstrom и соавт. [6] использовали облучение в РОД 7 Гр, 3 фракции с интервалом 5 дней, до СОД 21 Гр. Улучшение отмечалось у 46% пациентов, но имели место тяжелые острые лучевые повреждения, а в двух случаях потребовалось наложение колостомы.

Medical Research Council (Великобритания) провел многоцентровое рандомизированное исследование (500 больных) по паллиативному лучевому лечению инвазивного переходноклеточного РМП с применением двух вариантов гипофракционирования [7]:

СОД 35 Гр за 10 фракций (РОД 3,5 Гр) на протяжении 2 нед;

СОД 21 Гр за 3 фракции (РОД 7 Гр), каждая из которых дается через день, общая длительность лечения 1 нед.

Обе схемы оказались одинаково эффективными. Гематурия уменьшилась у 72% пациентов, частота мочеиспускания — у 82%, частота ночного мочеиспускания — у 64% больных. К сожалению, в данном исследовании не приведены результаты оценки качества жизни пациентов после ЛТ, но вместе с тем установлено, что для паллиативной ЛТ возможно применение нетрадиционного фракционирования, сокращающего время лечения без потери его эффективности. Предлагаемые варианты гипофракционирования сопровождаются относительно высокой токсичностью. Варианты гиперфракционирования по экономическим соображениям для паллиативной помощи, как правило, не используются.

В этой связи необходим поиск оптимальных способов фракционирования, позволяющих не только сократить сроки оказания паллиативной и симптоматической помощи, но и повысить эффективность этого лечения.

Ускоренное и динамическое фракционирование является одним из перспективных способов радиомодификации и не требует дополнительных материальных затрат [8]. Нами был разработан режим ускоренного динамического фракционирования (УДФ), основанный на дроблении дневной дозы двумя равномерными и неравномерными по величине фракциями от 1 до 4 Гр. В течение 8 лечебных дней при данном способе фракционирования СОД составляла 30 Гр (70 ед. ВДФ).

Целью исследования, которое продолжается и в настоящее время, является проведение сравнительной оценки эффективности паллиативных курсов ЛТ, проведенных больным РМП по традиционной методике и методике УДФ.

Таблица **1**. *Характеристики больных РМП, получивших паллиативный курс ЛТ*

Признак	1-я группа (ТФ)	2-я группа (УДФ)
Пол, м/ж	11/2	11/2
Средний возраст, годы	66,1	69,3
Первичная опухоль, число больных		
T1	1	2
T2	1	2
T3	9	2
T4	—	5
Tx	2	2
Дифференцировка опухоли, число больных		
G1	—	1
G2	4	5
G3—4	5	6
Gx	4	1
Число больных:		
с сопутствующими заболеваниями	10	13
с нарушением функции почек	8	8
с мультицентричным поражением	3	6
с опухолями размером более 5—7 см	4	9

Материалы и методы

За период с 1990 по 2005 г. в клинике МРНЦ РАМН (Обнинск) 26 больным РМП с паллиативной целью проведен курс дистанционной лучевой терапии — 22 (84,6%) мужчины и 4 (15,4%) женщины. Средний возраст пациентов составил 67,7 года. Во всех случаях диагноз РМП подтвержден морфологически (переходноклеточный рак различной степени дифференцировки). Все больные до начала лечения имели выраженные местные симптомы заболевания (гематурия, боль, дизурия), а также тяжелую сопутствующую патологию (чаще со стороны сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной систем), препятствующую проведению радикального лечения.

Дистанционную лучевую терапию проводили по следующим схемам:

— методика традиционного фракционирования (ТФ), РОД 2 Гр; СОД 40 Гр; длительность курса — 20 лечебных дней (1-я группа, n=13);

— УДФ (2-я группа, n=13).

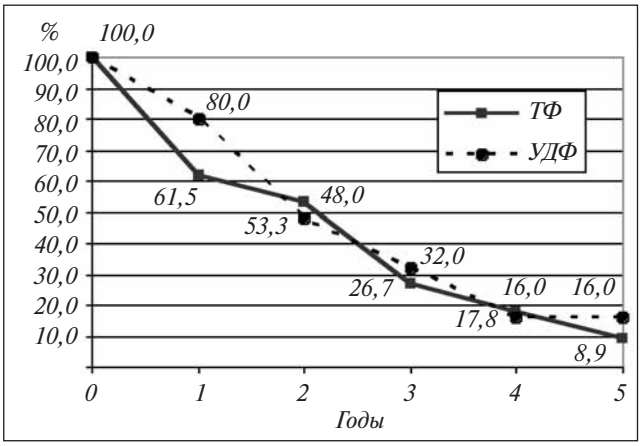
Построенная модель УДФ включала в себя дробление дневной дозы на две равномерные и неравномерные по величине фракции от 1 до 4 Гр, интервал между сеансами облучения составлял 4—5 ч. В течение 8 лечебных дней при данном способе фракционирования СОД составляла 30 Гр (70 ед. ВДФ; см. схему).

Характеристики групп больных в зависимости от схем проведения курса лучевой терапии представлены в табл. 1.

Несмотря на то что исследование не было рандомизированным, а предусматривало последовательное использование двух методик ЛТ, группы пациентов были вполне сопоставимы между собой по полу, возрасту и дифференцировке опухоли. Необходимо отметить, что во 2-й группе у 9 (69,2%) больных до начала лечения диагностировали анемию тяжелой степени, обусловленную кровотечением из опухоли мочевого пузыря, у 5 (38,5%) пациентов наблюдали мультицентричность поражения органа, у 8 (61,5%) размеры злокачественного новообразования превышали 5—7 см в наибольшем измерении, а у 7 (53,8%) больных ЛТ проводили на фоне выраженного нарушения функции почек. Таким образом, во 2-й группе было больше пациентов с прогностически неблагоприятными формами заболевания.

Таблица **2**. *Оценка эффективности лечения через 12 мес в зависимости от методики ЛТ (число больных)*

Эффект лечения	1-я группа (ТФ) абс.	%	2-я группа (УДФ) абс.	%
Полная регрессия	2	15,4	3	23,1
Регрессия >50%	1	7,7	5	38,5
Регрессия <50%	1	7,7	1	7,7
Стабилизация	1	7,7	—	—
	8	61,5	4	30,8



Выживаемость больных РМП в зависимости от методики паллиативного курса ЛТ

Результаты

Непосредственную эффективность ЛТ (в процессе ее проведения и сразу после окончания) оценивали по купированию местных симптомов заболевания. Клинически значимый эффект в 1-й группе был достигнут у 5 (38,5%) пациентов, во 2-й группе — у 11 (84,6%; p<0,01). После окончания лечения больные находились под наблюдением: контрольные осмотры проводили через каждые 3 мес в течение первых двух лет, через 6 мес —

Таблица **3**. *Частота возникновения лучевых реакций и осложнений у больных РМП в зависимости от методики проведения ЛТ*

Лучевые реакции и осложнения	1-я группа (ТФ) абс.	%	2-я группа (УДФ) абс.	%
Острый				
цистит	7	53,8	5	38,5
ректит	2	15,4	—	—
Поздний (I—II степени, RTOG/EORTC)				
цистит	4	30,8	3	23,1
ректит	—	—	—	—

на третьем году и в последующем — ежегодно. Объективная оценка регрессии опухоли проводилась на основании рекомендаций ВОЗ. Обязательным являлись пальцевое ректальное исследование, УЗИ, компьютерная томография малого таза, цистоскопия с биопсией. Частота и степень регрессии опухоли у пациентов через 12 мес после окончания лечения представлены в табл. 2. Во 2-й группе было диагностировано большее количество полных и частичных регрессий — у 9 (69,2%) больных против 4 (30,8%) пациентов в 1-й группе ($p<0,05$). В 1-й группе наблюдалось больше случаев прогрессирования заболевания, однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p<0,1$). Средняя продолжительность жизни больных 1-й группы составила 25,7 мес, 2-й — 28,1 мес. Отдаленные результаты лечения в зависимости от примененной методики ЛТ представлены на рисунке. Предварительный анализ 3- и 5-летней выживаемости больных не показал явного преимущества какой-либо методики ЛТ, что вполне объяснимо, так как в исследование включены пациенты не только с запущенными формами РМП, но и с тяжелой сопутствующей патологией. Учитывая высокую непосредственную эффективность ЛТ по методике УДФ — 84,6% против 38,5% при ТФ, следует отметить явное улучшение качества жизни пациентов 2-й группы.

Во время и после проведения лечения особое внимание уделяли оценке частоты возникновения и степени выраженности лучевых реакций и осложнений, наблюдающихся со стороны мочевого пузыря и окружающих здоровых тканей. Сравнительные результаты представлены в табл. 3. Следует отметить, что лучевые реакции были успешно купированы с помощью традиционных консервативных мероприятий (противовоспалительная, симптоматическая терапия) и ни в одном случае не явились причиной прекращения запланированного курса ЛТ. Во время контрольных осмотров оценивали степень поздних лучевых повреждений (при их наличии) по шкале RTOG/EORTC (Late Radiation Morbidity Scoring Scheme) [9], рекомендованной для клинических исследований (см. табл. 3). За время наблюдения ни у одного пациента в нашем исследовании не наблюдалось поздних лучевых осложнений со стороны кишечника. Следует отметить, что проведение паллиативного курса ЛТ по методике УДФ не сопровождалось увеличением частоты и тяжести лучевых реакций и осложнений.

Заключение

Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, ЛТ принадлежит важная роль в оказании паллиативной помощи больным РМП. Повышение непосредственной эффективности и сокращение сроков оказания паллиативного пособия при применении методики УДФ открывает реальную перспективу улучшения непосредственных результатов лечения и качества жизни у тяжелого контингента больных РМП.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России. Онкоурология 2005;(1):3—6.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Показатели состояния специализированной онкологической помощи населению России в 1995 году. М.; 1996.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М.; 2006.
4. Ang K.K. Fractionation effects in clinical practice. Textbook of radiation oncology. Eds. S.A. Leibel, T.L. Phillips. Philadelphia, W.B. Saunders company; 1998. p. 26—41.
5. Salminen E.L. Inconventional fractionation for palliative radio-therapy of urinary bladder cancer. A retrospective review of 94 patients. Acta Oncol 1992; 31(4): 449—54.
6. Wijkstrom H., Naslund I., Ekman P. et al. Shot-term radiotherapy as palliative treatment in patients with transitional cell bladder cancer. Br J Urol 1991;67(1):74—8.
7. Duchesne G.M., Bolger J.J., Griffiths G.O. et al. A randomized trial of hypofractionated schedules of palliative radiotherapy in the management of bladder carcinoma: results of medical research council trial BA09. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(2): 379—88.
8. Иванов В.К. Математическое моделирование и оптимизация лучевой терапии. М.; 1986.
9. LENT SOMA Tables. Radiother Oncol 1995;35(1):17—60.

Уважаемые коллеги!

Подписку на журнал «ОНКОУРОЛОГИЯ» на 2007 г. можно оформить в любом отделении связи.
Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12312.

SCHERING
making medicine work

Андрокур®

Повышение качества жизни при раке предстательной железы

НДРОКУР®
Гибкость в лечении рака предстательной железы

Москва (495) 231 12 00
С.-Петербург (812) 331 36 00
Ростов-на-Дону (863) 295 05 14
Казань (843) 267 61 27
Екатеринбург (343) 355 31 76
Новосибирск (383) 222 18 97
Хабаровск (4212) 414 229

Отдел оптовых продаж:
(495) 231 12 10

Аптечный склад ЗАО «АО Шеринг»:
(495) 231 49 56

www.shering.ru

Повышение эффективности лечения больных раком предстательной железы в III—IV стадиях

А.В. Важенин, П.А. Карнаух

Челябинский областной онкологический диспансер

IMPROVING THE EFFICIENCY OF TREATMENT FOR STAGES III—IV PROSTATE CANCER

A.V. Vazhenin, P.A. Karnaukh

Chelyabinsk Regional Cancer Dispensary

Objective: *to evaluate the efficiency of various therapeutic modalities in patients with Stages III, IV prostate cancer (PC) concurrent with local hyperthermia (LH).*

Materials and methods. *The results of treatment were analyzed in 895 PC patients; out of them 743 had Stages III (49.9%) and IV (33.1%). The following treatments were performed: radiation, hormonal, hormonoradiation, and hormonoradiation treatment with thermoradiomodification. Therapeutic efficiency was evaluated by the cumulative cancer-specific survival rates.*

Results. *In the patients with Stage III PC receiving multimodality treatment, 5-year survival was 66.1%. In the group of patients where thermoradiomodification was added the survival reached 76.7%. Patients treated with radiotherapy and hormonotherapy had a survival rate of 60.4 and 55.2%, respectively. By year 10 of a follow-up, the survival rates were 47.9% in the hormonotherapy group and 42.5% in the hormonoradiotherapy group.*

In patients with locally advanced Stage IV PC, 5-year survival was 68.5, 66.4, and 52.9% after hormonoradiation therapy, radiotherapy, and hormonotherapy, respectively. The patients receiving treatment with thermoradiomodification fail to survive up to 5 years. 10-year cancer-specific survival following hormonoradiotherapy and hormonotherapy was 27.1 and 13.2%, respectively.

In the patients with metastatic PC who had hormonotherapy, radiotherapy, complex treatment without and with thermoradiomodification, 5-year survival was 51.0, 45.3, 35.6, and 0%, respectively. As high as 7.7% of the patients, who have received hormonal therapy, survived up to 10 years.

Conclusion. *Multimodality treatment is most effective in the management of Stages III and IV PC. Thermoradiomodification significantly improves the results of treatment for Stage III, but it should not be applied to patients with Stage IV. Radiotherapy is more effective in the first years of life, but further its efficiency becomes less. Hormonotherapy is most beneficial in disseminated cancer.*

Большинство эпидемиологических исследований конца XX и начала XXI в. убедительно свидетельствуют о нарастании частоты рака предстательной железы (РПЖ), преимущественно в высокоразвитых индустриальных странах. В последнее время значительно возрос интерес к проблеме РПЖ, которая стала крайне важной в социальном отношении [1—3]. Начиная с возраста 50 лет частота этого вида злокачественных новообразований у мужчин нарастает, достигая пика к 71 году [4—6]. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий в среднем 3% за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. В структуре онкологических заболеваний в ряде стран РПЖ выходит на 2—3-е место после рака легких и желудка, а в США — на 1-е место. Если принять во внимание, что в экономически развитых странах продолжительность жизни увеличивается и имеется общемировая тенденция к старению населения, соответственно возрастает и заболеваемость. Вместе с тем смертность от РПЖ среди прочих онкологических заболеваний занимает 2-е место после рака легких [6].

Одним из основных методов лечения больных РПЖ является лучевая терапия (ЛТ), которая в последние десятилетия благодаря развитию и совершенствованию радиотерапевтической техники с мегавольтным излучением прочно зарекомендовала себя и является одним из ведущих консервативных методов лечения онкологических больных во всех стадиях, особенно при распространенных формах опухолевого процесса. По современным радиобиологическим данным, улучшение результатов ЛТ несомненно связано с существенным повышением величины дозы излучения на опухоль. Понятно, что подведение высоких доз, которые в распространенных стадиях должны сочетаться с большим объемом лучевого воздействия, затруднено из-за неизбежных лучевых реакций со стороны рядом расположенных органов [7—10]. Кроме того, известно, что ряд опухолей отличается высокой радиорезистентностью. Сюда относятся в первую очередь аденогенные опухоли, которые имеют бессосудистый солидно-инфильтративный рост с характерной каменистой плотностью узлов и множественными очагами некроза. Это свидетельствует о высоком содержании гипо- и аноксичных клеток, для гибели которых требуется доза в 2—3 раза выше, чем для нормально оксигенированных клеток. Такие клетки способны пережить общепринятые дозы излучения, обусловливая в последующем рецидивы опухоли [11, 12]. Таким образом, в настоящий момент необходим поиск новых методов лечения, позволяющих добиться повышения эффективности ЛТ. Одним из способов усиления радиочувствительности опухоли без сущест-

венного повышения дозы является применение терморадиотерапии, т.е. использование локальной электромагнитной гипертермии в дополнение к ионизирующему излучению [12—14]. На основании экспериментальных данных, а также накопленного коллективного клинического опыта терморадиотерапии различных злокачественных опухолей установлено, что при нагреве опухоль повреждается в большей степени, чем окружающие нормальные ткани. Особенно выражено усиление радиопоражаемости плохо оксигенированных опухолевых клеток и клеток, находящихся в стадии синтеза ДНК. Обе эти клеточные популяции наиболее радиорезистентны, в связи с чем гипертермия способствует повышению избирательности противоопухолевого действия ионизирующего излучения, увеличению частоты регрессии радиорезистентных опухолей. Все это делает гипертермию перспективным способом повышения эффективности ЛТ [15, 16]. Кроме того, термальное воздействие на опухоль приводит к прямой денатурации белка, образованию в ткани белка термального шока, который индуцирует иммунные реакции [17].

Созданы радиочастотно-гипертермические системы, которые различаются не только частотой поля, но и способом нагрева тканей: излучательный, индуктивный, емкостный. Частота поля и способ нагрева — основные факторы, которые определяют функциональные возможности современных аппаратов для гипертермии. Гипертермические системы, основанные на емкостном способе нагрева тканей (нагрев электрическим радиочастотным полем), находят все более широкое клиническое применение при термолучевой и термохимиотерапии различных по локализации и глубине расположения злокачественных опухолей. Использование этих аппаратов в комплексном лечении онкологических больных позволяет существенно повышать выживаемость и качество жизни излеченных пациентов, но при условии, что в опухолях достигаются температуры 41—45°С и выше.

Для лечения больных РПЖ применяют аппараты «Prostatron», «Urawave», «Prostcare», «Hypertherm Et-100», «Termex-2», «Uroterm», «Яхта». Сеанс термотерапии обычно однократный. Объективный эффект отмечают у 40—75% больных, а субъективный — у 50—80% [18, 19].

Анализ данных последних лет свидетельствует, что заболеваемость РПЖ в Челябинской обл. возросла с 9,4 на 100 тыс. мужского населения в 1991 г. до 22,6 в 2004 г., а смертность — с 3,2 в 1991 г. до 12,8 в 2004 г. Изучение данных по отдельным районам области показало, что декларируемый уровень заболеваемости зависит от качества диагностики РПЖ: фактический уровень заболеваемости выше декларируемого и, по нашим оценкам, составляет порядка 30 на 100 тыс. мужского населения области.

Нами проведен анализ результатов лечения 895 больных РПЖ, находившихся на лечении в Челябинском ООД с января 1994 г. по декабрь 2003 г. Средний возраст больных составил 66,1 года. У всех пациентов диагноз морфологически верифицирован. Большинство из них имели низко- и умеренно дифференцированные формы аденокарциномы. Неаденогенные опухоли встретились всего в 1,9% случаев. В результате изучения структуры больных по стадиям заболевания было установлено, что подавляющее количество пациентов (743, или 83%) имели III и IV стадии заболевания — 49,9 и 33,1% соответственно, тогда как больных с I и II стадией было только 2,3 и 14,7. Пациентов с IV стадией заболевания считали необходимым разделить на 2 группы: больные с местно-распространенным РПЖ (T4N0M0, T1—4N1M0) и с диссеминированным (T1—4N0—1M1). Пациентов с местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным процессом было 161 (18%), с диссеменированным — 135 (15,1%).

В зависимости от проведенных методов лечения всех больных с III и IV стадиями заболевания разделили на следующие подгруппы: получившие только гормональное лечение; получившие только лучевое лечение; получившие комплексное лечение без терморадиомодификации; получившие комплексное лечение с терморадиомодификацией; не получившие лечения.

Пациентам проведены в различной последовательности и в различном сочетании следующие виды лечения: гормонотерапия, ЛТ, оперативное лечение. В течение последних лет обязательным видом гормонотерапии является максимальная андрогенная блокада (МАБ), которая заключается в сочетании хирургической или медикаментозной кастрации с приемом стероидных или нестероидных антиандрогенов. Наиболее часто применялась хирургическая кастрация в сочетании со стероидными антиандрогенами — адрокур-депо по 300 мг 1 раз в 2 нед. Несмотря на наличие побочного эффекта, характерного для всех стероидов, пациенты предпочитали этот препарат в связи с удобством приема. Нестероидные антиандрогены (флутамид, флуцином) назначали ежедневно по 250 мг 3 раза. Вторая линия лечения проводилась эстрогенами. Наиболее часто применялся эстрадурин — 160—320 мг 1 раз в 28 дней. Медикаментозная кастрация осуществлялась агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона: золадекс 3,6 мг, диферелин 3,75 мг, бусерелин-депо 3,75 мг 1 раз в 28 дней. ЛТ проводилась в виде дистанционной гамма-терапии в динамическом или традиционном режиме сплит-курсом до суммарной общей дозы не менее 70 Гр.

Терморадиомодификацию выполняли по разработанной нами методике аппаратом «Радиотерм»: нагревание предстательной железы до 43—49°С в те-

чение 1 ч трансуретрально или трансректально до проведения ЛТ.

Эффективность лечения оценивали по онкоспецифической выживаемости в каждой из групп. Анализ результатов лечения у больных в III стадии заболевания (рис. 1) показывает, что наиболее эффективно комбинированное лечение в сочетании с терморадиомодификацией. Наблюдение за больными этой группы в течение 5 лет выявило наибольшую онкоспецифическую выживаемость (76,7%). В связи с непродолжительным сроком наблюдения мы пока не можем оценить результаты лечения в более отдаленные сроки. Данный вопрос является предметом наших дальнейших исследований.

Сочетание гормонотерапии с ЛТ — наиболее распространенный метод лечения в настоящее время. Анализ результатов лечения больных этой группы подтверждает высокую его эффективность. Отмечено, что 5-летняя онкоспецифическая выживаемость больных в этой группе уступает таковой в группе с терморадиомодификацией, но превосходит любые варианты лечения в режиме монотерапии и составляет 66,1%. Однако отмечено, что 10-летняя онкоспецифическая выживаемость больных в группе, получивших только гормонотерапию, выше, чем у больных с гормонолучевым лечением — 47,5% против 42,5%. Лучевое лечение в течение первых 5 лет жизни имеет сопоставимую эффективность с гормонолучевым и гормональным методами, однако в последующем продолжительность жизни в этой группе снижается и значительно уступает таковой при других вариантах лечения. Максимальный срок сопоставления выживаемости при этих методах лечения 9 лет. При использовании гормонолучевой терапии этот показатель со-

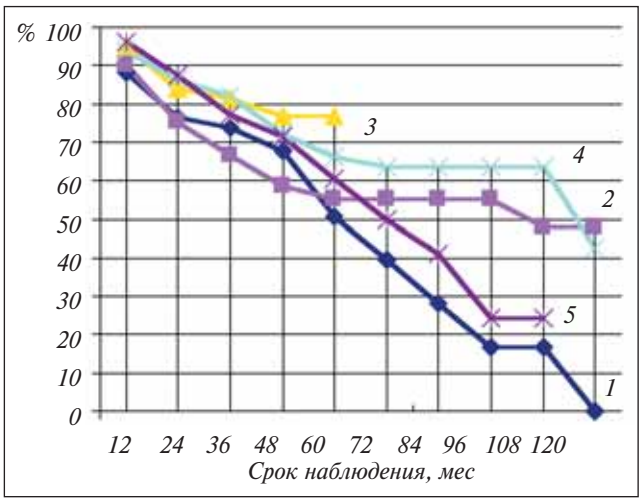


Рис. 1. *Кумулятивный показатель выживаемости больных РПЖ с III стадией заболевания Здесь и на рис. 2—3: 1 — без лечения, 2 — гормонотерапия, 3 — гормонотермолучевая терапия, 4 — гормонолучевая терапия, 5 — ЛТ*

КАЛУМИД®
бикалутамид

Снова в игре!

Гедеон Рихтер

Регистрационное удостоверение
№ МА ЛС-000199 от 22.04.2005

КАЛУМИД бикалутамид

Фармакологические свойства

Бикалутамид связывается с андрогенными рецепторами и подавляет стимулирующее влияние андрогенов. Результатом этого является регрессия злокачественных новообразований предстательной железы. После приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Приём пищи не влияет на всасывание.

Показания к применению

Распространенный рак предстательной железы в комбинации с аналогом гонадотроцин-рилизинг гормон или хирургической кастрацией.
Местнораспространнный рак предстательной железы (Т3-Т4, любая N, М0; Т1-Т2. N+M0) в качестве монотерапии или адьювантной терапии в сочетании с радикальной
простатэктомией или радиотерапией.
Местнораспространенный неметастатический рак предстательной железы в случаях, когда хирургическая кастрации или другие медицинские вмешательства неприменимы или неприемлемы.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бикалутамиду и/или другим компонентам препарата; - одновременный прием с терфенадином, астемизолом и цизапридом; - Калумид не должен назначаться женщинам и детям.
С осторожностью: нарушение функции печени.

Способ применения и дозы

Взрослые и пожилые мужчины: При распространённом раке предстательной железы в комбинации с аналогом ГнРГ или хирургической кастрацией: внутрь по 50 мг один раз в сутки. Лечение Калумидом необходимо начинать одновременно с началом приёма аналога ГнРГ или хирургической кастрацией.
При местно-распространенном раке предстательной железы: внутрь по 150 мг 1 раз в сутки. Калумид следует принимать длительно, как минимум в течение 2-х лет.
При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить.
Нарушения функции почек: коррекция дозы не требуется.
Нарушения функции печени: при легком нарушении функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов со средними и тяжелыми нарушениями функции печени может наблюдаться повышенная кумуляция Калумида.

Побочное действие

Возможны: гинекомастия, болезненность грудных желёз, "приливы" жара, диарея, тошнота, транзиторное повышение активности "печеночных" трансаминаз, холестаз и желтуха (описанные изменения функции печени редко оценивались, как серьезные, носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата), зуд, астения. редко (>0.1% - <1%): реакции повышенной чувствительности, интерстициальные легочные заболевания; очень редко (>0.01% - <0.1%): рвота, сухость кожи

Особые указания

Учитывая возможность замедления выведения бикалутамида у больных с нарушением функции печени, целесообразно периодически оценивать функцию печени. Большинство изменений функции печени встречаются в течение первых шести месяцев лечения Калумидом. В случае развития выраженных изменений функции печени приём Калумида необходимо прекратить.
У пациентов с прогрессированием заболевания на фоне повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения Калумидом. При назначении Калумида пациентам, получающим антикоагулянты кумаринового ряда рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время.
Пациентов с непереносимостью лактозы необходимо проинформировать о том, что каждая таблетка Калумида содержит 63,875 мг моногидрата лактозы.
Калумид не влияет на способность пациентов управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой по 50 мг. По 2 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения

Список Б. При температуре не выше 30°С в недоступном для детей месте.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по применению

Гедеон Рихтер

123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7
Тел.: (495) 363 39 27, факс: (495) 363 39 49

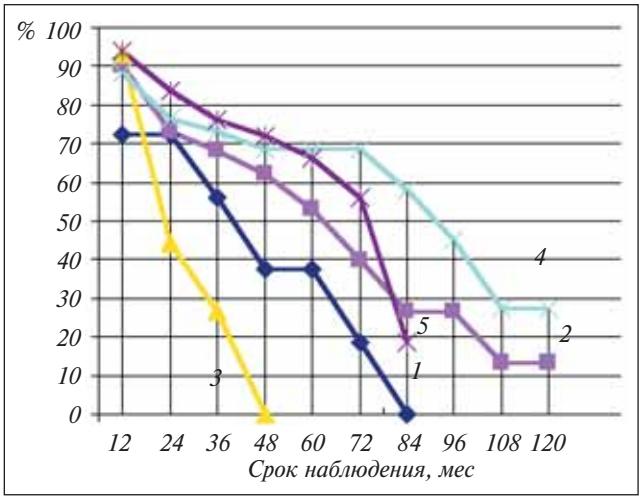


Рис. 2. *Кумулятивный показатель выживаемости больных РПЖ с IV стадией заболевания (местно-распространенная форма)*

ставляет 63,5%, при гормонотерапии — 47,9% и при ЛТ — 24,5%. Это говорит о том, что эффект, достигнутый при проведении ЛТ, необходимо поддерживать системным воздействием длительное время.

Пациентов с местно-распространенными и лимфогенно-диссеминированными формами РПЖ было 161. По вариантам лечения эта группа больных разделена следующим образом: ЛТ получили 34 (21,1%) больных, гормональное — 44 (27,3%), гормонолучевое — 46 (28,6%), гормонолучевое с терморадиомодификацией — 18 (11,2%), отказались от лечения — 19 (11,8%). Анализ 10-летней онкоспецифической выживаемости показал, что наиболее эффективным методом лечения пациентов в данной стадии заболевания является гормонолучевая терапия (рис. 2). Выживаемость достигает почти 30%. Следует отметить, что наблюдение в этой группе не завершено. Обращает на себя внимание тот факт, что в течение первых 5 лет наблюдения выживаемость пациентов в этой группе несколько уступает таковой пациентов, получивших ЛТ в монорежиме. По-видимому, сочетание двух методов лечения — лучевого и гормонального — является более токсичным, чем ЛТ в режиме монотерапии. Только гормональное лечение в целом дает худшие результаты, чем гормонолучевое и ЛТ; чуть более 50% больных доживают до 5 лет, а 10-летняя выживаемость составляет 13%.

Терморадиомодификация на фоне МАБ проведена всего 18 пациентам рассматриваемой группы. В связи с этим нельзя сделать статистически достоверные выводы, однако прослеживается тенденция, говорящая о том, что сочетание гормонолучевого лечения с терморадиомодификацией не приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов с местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Результаты лечения в данной группе уступают даже таковым при отсутствии лече-

ния. Этот факт настораживает и обязывает более строго подходить к стадированию заболевания при планировании лечения.

135 пациентов имели метастатические формы РПЖ. ЛТ получил 31 (23%) больной, гормональное — 39 (28,9%), гормонолучевое — 41 (30,4%), гормонолучевое с терморадиомодификацией — 13 (9,6%), отказались от лечения — 11 (8,2%). 10-летняя онкоспецифическая выживаемость была наибольшей в группе пациентов, получивших гормональную терапию (10%; рис. 3). Следует отметить, что наблюдение в этой группе не завершено. Показательно, что пациенты на данной стадии заболевания, получившие другие виды лечения, до 10 лет не доживают. Пациенты, отказавшиеся от гормонального лечения и получившие только ЛТ, доживают до 7 лет. Сочетание гормонального лечения с лучевым менее эффективно — больные этой группы живут не более 6 лет. По видимому, сочетание двух методов лечения — лучевого и гормонального — является более токсичным, чем ЛТ или гормональная терапия в монорежиме.

Терморадиомодификация на фоне МАБ проведена всего 13 пациентам рассматриваемой группы. В связи с этим нельзя сделать статистически достоверные выводы, однако, как и при местно-распространенных формах, прослеживается тенденция, говорящая о том, что сочетание гормонолучевого лечения с терморадиомодификацией не приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим РПЖ. Результаты лечения больных в данной группе идентичны таковым при отсутствии лечения.

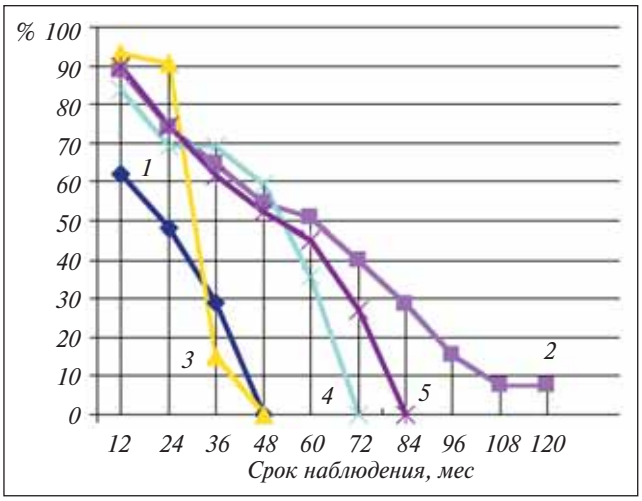


Рис. 3. *Кумулятивный показатель выживаемости больных РПЖ с IV стадией заболевания (метастатическая форма)*

Таким образом, анализ результатов различных методов лечения РПЖ в III и IV стадиях показал, что комбинированное лечение является наиболее эффективным. Терморадиомодификация значительно улучшает результаты лечения в III стадии заболевания, но не должна применяться у больных в IV стадии заболевания. ЛТ более эффективна в первые годы жизни, но в дальнейшем ее эффективность снижается. При диссеминированных формах проведение комбинированного лечения не оправдано, так как его токсический эффект превосходит лечебный. В данном случае методом выбора является гормональное лечение.

Литература

1. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1997 г. М., 1999.
2. Brasso K., Iverson P. Prostate cancer in Denmark. Incidence, morbidity and mortality. Scand J Urol Nephrol Suppl 1999;203:29—33.
3. Kanamaru H., Arai Y., Akino H. et al. Long-term treatment results of elderly patients with prostate cancer in Japan: an analysis of prognostic factors. Jpn J Clin Oncol 1999;29(3):151—5.
4. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков, Факт; 2004. с. 231.
5. Серняк Ю.П., Криштопа М.В. Консервативная терапия рака предстательной железы. Материалы пленума правления Российского общества урологов. Омск; 1999 г. с. 194—5.
6. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М.; 1999.
7. Бухаркин Б.В. Современные методы лечения местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы: Автореф. дис. ...док. мед. наук. М., 1995.
8. Виноградов В.М. Субтотальное облучение онкологических больных. С.-Пб.; 1993.
9. Голдобенко Г.В., Ткачев С.И. Рак предстательной железы. В кн.: Лучевая терапия злокачественных опухолей. М., Медицина; 1996. с. 319—29.
10. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. С.-Пб., Фолиант; 2002.
11. Кондратьева А.П. Лучевая терапия рака предстательной железы. Клин онкол 1999;1(1):17—21.
12. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местно-распространенных новообразований: Автореф. дис. ... док. мед. наук. М.; 1994.
13. Ощепков В.Н., Дарий Е.В., Сивков А.В. и др. Трансректальная микроволновая гипертермия в комплексном лечении больных распространенным раком предстательной железы. Материалы пленума правления Российского общества урологов. Омск; 1999. с. 189—90.
14. Falk M.H., Issels R.D. Hyperthermia in oncology. Int J Hyperthermia 2001;17:1—18.
15. Osinsky S., Shidnia H. The 20th anniversary of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS): experimental and clinical experience. Exp Oncol 2000;22:95—6.
16. Nielsen O.S., Horsman M., Overgaard J. A future for hyperthermia in cancer treatment? Eur J Cancer 2001;37:1587—9.
17. Осинский С.П. Гипертермия в клинической онкологии: современное состояние проблем (по итогам 20-й ежегодной конференции Европейского общества гипертермической онкологии). Онкология 2002;4(4):288—92.
18. Abstracts Book of the 20th Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology. Bergen, Norway, May 23—25, 2002.
19. Метелев В.В. Место лучевой терапии в комбинированном лечении больных с раком предстательной железы. Автореф. дис. ... док. мед. наук. С.-П., 1995.

Доцетаксел в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы

Б.В. Бухаркин, С.А. Калинин
Отделение урологии НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

DOCETAXEL IN THE TREATMENT OF HORMONE-RESISTANT PROSTATE CANCER

B.V. Bukharkin, S.A. Kalinin
Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Docetaxel is the most effective chemical agent used in the treatment of hormone-resistant prostate cancer (HRPC). Three different docetaxel-based combinations were tested. The study included 30 patients with HRPC: 10 patients received chemotherapy as intravenous docetaxel, 75 mg/m2 once every 21 days with prednisolone, 10 mg/day (DP); other 10 patients had docetaxel, 75 mg/m^2, estramustin, 300 mg/m^2 daily, and prednisolone, 10 mg daily (DEP); 10 more patients received a combination of doxorubicin, 20 mg/m^2 on day 1 of weeks 1, 3, and 5, ketoconazole, 1200 mg/day on days 1—7 of weeks 1, 3, and 5, docetaxel, 20 mg/m^2 on day 1 of weeks 2, 4, and 6, estramustin, 420 mg/day on days 1—7 of weeks 2, 4, and 6, prednisolone, 10 mg daily (DEKP). The study revealed that all these three combinations have about the same efficacy; with their use, the clinical improvement rate was 70—80%. Thus, the use of docetaxel in different combinations is an effective treatment for HRPC.

Повышение эффективности лечения гормонорезистентного рака предстательной железы (ГР РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Средняя продолжительность жизни таких больных без лечения составляет от 6 до 12 мес. Основным методом лечения распространенного РПЖ является гормональная терапия, направленная на снижение воздействия андрогенов на ткань опухоли. К сожалению, положительный эффект гормонотерапии временный, и неизбежно развивается резистентность к гормональным препаратам, которая формируется, как правило, на заключительном этапе развития опухоли. Возможности хирургического лечения и лучевой терапии при большой распространенности опухоли ограничены.

На сегодняшний день ведущим методом лечения ГР РПЖ является химиотерапия. Чтобы замедлить процесс прогрессирования, в последние годы разработаны новые направления воздействия химиопрепаратов на молекулярные механизмы, основанные на более глубоком понимании биологии гормонорезистентного рака [1—3]. В качестве наиболее перспективных направлений лечения (мишеней) рассматриваются белки протоонкогены и антионкогены, положительно или отрицательно модулирующие апоптоз (*bcl-2*, *p53*); цитоплазматические микротрубочки, ядерный матрикс, белковые факторы роста, топоизомеразы, ингибиторы ангиогенеза [4—6].

Наиболее эффективным химиопрепаратом, применяемым для лечения ГР РПЖ, на современном этапе является доцетаксел. Это подтверждается результатами мультицентрового рандомизированного клинического исследования III фазы (TAX-327), в котором были изучены 1006 пациентов. Показано достоверное увеличение выживаемости при использовании комбинации доцетаксел 75 мг/м^2 + преднизолон 10 мг/сут с 3-недельными интервалами между введениями доцетаксела (18,9 мес) по сравнению с комбинацией митоксантрон 12 мг/м^2 внутривенно 1 раз в 3 нед + преднизолон 10 мг/сут (16,5 мес) [7]. При этом положительный ответ (снижение уровня простатического специфического антигена — ПСА) составил 45% в группе, где применялась комбинация на основе доцетаксела, и лишь 32% при использовании схемы митоксантрон + преднизолон. Разница в уровне снижения болей также была значительной — 35 и 22% соответственно.

В другом исследовании, в которое были включены 770 больных ГР РПЖ, сравнивались комбинация доцетаксел 60 мг/м^2 1 раз в 3 нед + эстрамустин в дозе 280 мг/м^2 в 1—5-й день + преднизолон 10 мг ежедневно и комбинация митоксантрон + преднизолон [8]. При этом было выявлено увеличение медианы выживаемости в группе получавших доцетаксел с эстрамустином (18 мес) по сравнению с группой, где применялась комбинация митоксантрона и преднизолона (15 мес). Ответ по измеряемым проявлениям заболевания составил 17% в группе доцетаксела и 10% — в группе митоксантрона. При сравнительном анализе результатов этих исследований было выявлено, что наибольшая выживаемость (18,9 мес) наблюдалась при использовании комбинации доцетаксела в дозе 75 мг/м^2 внутривенно 1 раз в 3 нед в сочетании с ежедневным приемом 10 мг преднизолона. Именно эта комбинация в настоящее время является общепризнанным стандартом лечения ГР РПЖ.

При анализе данных литературы наше внимание привлекло использование комбинации, которую американские исследователи в альтернирующем (чередующемся) режиме использовали у 46 больных ГР РПЖ: доксорубицин 20 мг/м^2 и кетоконазол по 1200 мг в день — в 1, 3 и 5-ю недели, винбластин 5 мг/м^2 и эстрамустин по 420 мг в день — во 2, 4 и 5-ю

недели [9]. При этом эффект по измеряемым метастазам наблюдался у 75% больных, частота снижения уровня ПСА более чем на 50% составила 67%. Проявления гематологической токсичности на фоне такого лечения встречались относительно редко.

Материалы и методы

На базе отделения урологии ГУ НИИ КО РОНЦ РАМН проведено изучение трех различных комбинаций, основанных на использовании доцетаксела. При этом использовали единые критерии оценки эффективности и токсичности исследуемых комбинаций. В наше исследование включены 30 больных, страдающих ГР РПЖ, которые получали лечение в период с 2001 по 2005 г. Критериями эффективности лечения ГР РПЖ были: регрессия метастазов; снижение уровня ПСА на 50% и более; улучшение качества жизни. Оценка токсичности каждой из исследуемых комбинаций проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ и NCIC-CTG на протяжении всех лечебных курсов.

Первую группу составили 10 больных (возраст 53—70 лет, в среднем 61,6 года) ГР РПЖ, которым противоопухолевое лечение по схеме доцетаксел 75 мг/м^2 внутривенно 1 раз в 21-й день, преднизолон по 10 мг в день длительно (DP) проведено в качестве 1-й линии химиотерапии. Предшествующее гормональное лечение у всех пациентов состояло из максимальной андрогенной блокады (МАБ), причем у 7 (70%) из них лечение начинали с хирургической кастрации в объеме двусторонней орхидэктомии или энуклеации яичек, а у 3 (30%) проводили медикаментозную кастрацию золадексом. Минимальная длительность проводимого гормонального лечения составила 5 мес, максимальная — 72 мес. Медиана времени от установления диагноза до развития гормонорезистентности равнялась 25,1 мес. Разброс концентраций тестостерона до начала химиотерапии был в пределах 0,2—1,3 нмоль/л, в среднем 0,73 нмоль/л. Исходный уровень ПСА у всех больных превышал норму и составлял 24,7—2540 нг/мл (в среднем 656 нг/мл). Все больные этой группы имели распространенный опухолевый процесс с поражением костей. У 9 (90%) пациентов с метастазами в костях был сопутствующий болевой синдром. У 4 (40%) пациентов имелись также метастазы в лимфатических узлах. Качество жизни больных до начала химиотерапии оценено по шкале ВОЗ, и его распределение было следующим: ВОЗ-0 — 1 (10%) больной, ВОЗ-1 — 4 (40%), ВОЗ-2 — 5 (50%) больных.

Вторую группу составили также 10 больных (возраст 55—79 лет, в среднем 63,8 года) ГР РПЖ. Было проведено изучение комбинации доцетаксел 75 мг/м^2, эстрамустин 300 мг/м^2 ежедневно длительно, преднизолон 10 мг ежедневно длительно (DEP). Большинство больных — 7 (70%) получали химиотерапию в данном режиме в качестве 2-й линии химиотерапии на фоне прогрессирования после предыдущего лечения. Среднее время от развития гормонорезистентности до начала лечения по данной схеме составило 5,8 мес. К моменту развития гормональной резистентности двусторонняя орхидэктомия была выполнена 9 (90%) больным. Средний уровень сывороточного тестостерона при развитии гормонорезистентного состояния составлял 1,3 нмоль/л (от 0 до 4,5 нмоль/л). Длительность предшествовавшей гормональной терапии 1-й линии в среднем составила 36,6 мес (8—66 мес). Исходный уровень ПСА превышал норму у всех пациентов и варьировал в пределах 5,92—1132 нг/мл (в среднем — 352,2 нг/мл). 8 пациентов до начала химиотерапии предъявляли жалобы на боли в костях. Распределение больных в зависимости от исходного общего состояния по шкале ВОЗ было следующим: ВОЗ-0 — 3 (30%) больных, ВОЗ-1 — 2 (20%), ВОЗ-2 — 3 (30%), ВОЗ-3 — 2 (30%) больных.

Третья группа также состояла из 10 больных (возраст 62—73 года, в среднем 66,5 года) ГР РПЖ, которые в качестве 2-й линии химиотерапии получали комбинацию доксорубицин 20 мг/м^2 в 1-й день 1, 3, 5-й недель; кетоконазол 1200 мг/сут в 1—7-й день 1, 3, 5-й недель; доцетаксел 20 мг/м^2 в 1-й день 2, 4, 6-й недель; эстрамустин 420 мг/сут в 1—7-й день 2, 4, 6-й недель, преднизолон по 10 мг в день длительно (DEKAP). В эту группу вошли наиболее тяжелые и многолеченные больные ГР РПЖ, у которых болезнь прогрессировала после применения различных схем химиотерапии. Медиана времени от развития гормонорезистентности до начала лечения по этой схеме составила 7,7 мес. На этапе гормонального лечения всем больным проводили МАБ, включая хирургическую кастрацию. Средняя продолжительность времени до развития гормонорезистентного состояния была равна 36,1 мес (от 12 до 63 мес), концентрация сывороточного тестостерона — 0,95 нмоль/л (от 0 до 1,8 нмоль/л), уровень ПСА до начала лечения — 426,8 нг/мл (62—1244,2 нг/мл). Тяжесть состояния пациентов перед началом лечения по указанной схеме характеризует также то, что 8 (80%) из них получали обезболивающие препараты. При этом уровень качества жизни, оцененный по шкале ВОЗ, был следующим: ВОЗ-0 — 1 (10%) больной, ВОЗ-1 — 3 (30%), ВОЗ-2 — 5 (50%), ВОЗ-3 — 1 (10%) больной.

Результаты

Сравнительные данные об эффективности различных схем лечения представлены в таблице. При лечении по схеме DP медиана продолжительности ответа на химиотерапию составила 7 мес (4—10 мес). Снижение уровня ПСА по сравнению с исходным зарегистрировано у 6 (60%) пациентов, причем у 3 (30%) он снизился более чем на 50%. Качество жизни на фоне проведения химиотерапии улучшилось у 5 (50%) пациентов, у которых также уменьшились или исчезли боли.

Сравнительная оценка эффективности доцетаксела в различных комбинациях при лечении ГР РПЖ

Эффект лечения	DP		DEP		DEKAP	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Частичная регрессия	2	20	4	40	3	30
Стабилизация	6	60	3	30	5	50
Клиническое улучшение	8	80	7	70	8	80
Прогрессирование	2	20	3	30	2	20

Побочные эффекты комбинации DP были незначительными и не являлись причиной отсрочки и прекращения лечения. Наиболее частыми были проявления негематологической токсичности (гепатотоксичность, тошнота), которые наблюдались у 3 (30%) больных.

В группе DEP частичная регрессия отмечена у 4 (40%) больных, стабилизация опухолевого процесса — у 3 (30%). У остальных 3 (30%) пациентов на фоне химиотерапии отмечено прогрессирование заболевания. У 70% больных получен ответ (частичная регрессия + стабилизация) на проведенное лечение продолжительностью 4,6 мес (см. таблицу). Снижение уровня ПСА на фоне химиотерапии наблюдалось у 6 (60%) пациентов, причем у 4 (40%) он снизился более чем на 50% от исходных значений. 4 (40%) пациента отметили улучшение качества жизни, у 3 (30%) — уменьшились или исчезли боли в костях. Побочные эффекты, связанные как с гематологической, так и с негематологической токсичностью, встречались приблизительно с одинаковой относительно низкой частотой. Довольно частыми (40%) были сосудистые осложнения в виде флебитов подкожных вен в местах внутривенных инъекций. Однако серьезные сосудистые осложнения в виде тромбоза глубоких вен, а также тромбоэмболии нами не наблюдались.

Показатели эффективности комбинации DEKAP впечатляют (см. таблицу). Средняя продолжительность ответа на лечение равна 6,3 мес. Снижение уровня ПСА на 50% и более выявлено у 60% пациентов со средней продолжительностью 6,8 мес. В целом снижение уровня ПСА наблюдалось у 9 (90%) больных, улучшение качества жизни — более чем у половины (60%) пациентов. Токсичность данной комбинации включала как гематологический, так и негематологический компоненты, но ни разу не явилась причиной отмены комбинации, хотя 2 случая кровотечений привели к временной приостановке лечения.

Обсуждение

Проведенная нами оценка трех схем химиотерапии ГР РПЖ показала, что возможности их достаточно велики. Однако каждая из этих комбинаций обладает определенной эффективностью и имеет свою токсичность.

Все три комбинации химиопрепаратов, основанные на доцетакселе, обладают приблизительно одинаковой эффективностью, однако наиболее продолжительным эффект был при использовании комбинации DP (7 мес).

Использование частоты регрессии опухолевого маркера как критерия эффективности лечения ГР РПЖ показало, что наиболее эффективной является схема DEKAP, где частота снижения уровня ПСА вдвое была наибольшей и составила 60%. При использовании этой же комбинации отмечено наиболее выраженное улучшение качества жизни (60%) и у 40% пациентов уменьшились или исчезли боли.

Выводы

Проведенное нами сравнение по различным критериям эффективности и токсичности изучаемых комбинаций показало, что наиболее эффективным лечение ГР РПЖ бывает в тех случаях, когда применяются комбинации на основе доцетаксела. Особенно следует отметить комбинацию DEKAP, применение которой позволяет использовать доцетаксел в качестве химиотерапии 2-й линии после неудачи лечения митоксантроном. Кроме того, следует отметить, что применение доцетаксела во всех комбинациях характеризуется относительно низкой степенью выраженности побочных явлений.

Литература

1. Graft N., Shostac Y., Carey M. et al. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. Nature Med 1999;5(3):280—5.
2. Green S., Furr B. Prospects for the treatment of endocrine-responsive tumors. Endocr Relat Cancer1999;6(3):349—71.
3. Lein M., Yung K., Dinh L.K. et al. Synthetic inhibitor of metalloproteinases (batimastat) reduces prostate cancer growth in an orthotopic rat model. Prostate 2000;43(2):77—82.
4. Petrylak D.P. Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer. Urology 1999;54:30—5.
5. Primo L.N., Meyers F.K. Treatment options in androgen-independent prostate cancer. Cancer Invest 1999;17(2):137—44.
6. Rosenthal M.A. Advances in the management of prostate cancer. Aust NZJ Med 2000;30(5):593—9.
7. Eisenberger M.A., De Vit R., Berry W. et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel + prednisone and mitoxantrone + prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;45:5 (abstr. 4).
8. Petrylak D.P., Tangen C., Hussain M. et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel/estramustine versus mitoxantrone/prednizolone in men with androgen independent prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;45:5 (abstr. 3).
9. Ellerhorst J.A., Tu S.M., Amato R.J. et al. Phase II trial of alternating weekly chemogormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res 1997;3:2371—6.

Радионуклидная терапия ^{153}Sm-оксабифором у больных раком предстательной железы с метастазами в кости

В.В. Крылов, Б.Я. Дроздовский, О.Б. Карякин, В.А. Бирюков, С.Л. Воробьева, Н.А. Олейник

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

RADIONUCLIDE THERAPY WITH SAMARIUM OXABIFORE (^{153}Sm) IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AND BONE METASTASES

V.V. Krylov, B.Ya. Drozdovsky, O.B. Karyakin, V.A. Biryukov, S.L. Vorobyeva, N.A. Oleinik

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Objective: *To study the clinical capacities of the radiopharmaceutical samarium oxabifore (^{153}Sm) in palliative therapy in prostate cancer patients with bone metastases and pain syndrome.*

Subjects and methods: *53 patients with prostate cancer and multiple bone metastases and pain syndrome in whom ^{153}SM was intravenously injected once (n = 34), twice (n = 14), thrice (n = 5). The activities were used in the range of 1.0 to 1.5 mKu/kg body weight.*

Results: *The disposition of the radiopharmaceutical and its accumulation in the involved osseous tissue foci were studied. The agent was shown to be highly effective in palliative therapy for prostate cancer. There was a reduction in the intensity of patients in 40 (75.4%) patients for 3 months or more. Life quality improved (after the Karnovsky method). The side effects of radionuclide therapy were evaluated.*

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее распространенное злокачественное заболевание мужчин старших возрастных групп. В возрасте от 40 до 59 лет оно встречается с вероятностью 1 к 78 (1,28%), от 60 до 79 — 1 к 6 (15,6%). Наиболее частое осложнение течения заболевания — костные метастазы, которые развиваются у 33—85% больных [1]. При этом боль — наиболее частый симптом, она встречается у 70—80% пациентов [1]. Во многих случаях болевой синдром является доминирующим фактором, ухудшающим качество жизни пациента [2]. Болевой синдром при костных метастазах формируется в результате взаимодействия многих патогенетических факторов: раздражения нервных окончаний медиаторами боли в результате остеолитического процесса, стимуляции остеокластов опухолевыми медиаторами, активации костной резорбции, периостального напряжения, патологических переломов, локальной опухолевой инвазии, компрессии и инфильтрации нервных стволов, рефлекторного мышечного спазма [1, 3—6]. Для подавления болевого синдрома у больных РПЖ с метастазами в кости применяются различные методы: дистанционная лучевая терапия, введение бисфосфонатов, гормонотерапия, химиотерапия, симптоматическое лечение (обезболивающие препараты и др.), радионуклидная терапия [1, 3, 4, 7—11]. Лучевая терапия — традиционный и один из наиболее эффективных методов. Разработаны различные режимы локальной лучевой терапии, направленные на более быстрое достижение лечебного эффекта [12—14]. Метод весьма эффективен при единичных метастазах, однако при диссеминированных поражениях его действенность уменьшается пропорционально количеству и распространенности метастатических очагов в основном в связи с увеличением побочных эффектов [1, 3, 8]. Химиотерапия используется для лечения больных РПЖ. Однако ее возможности к моменту диссеминации процесса обычно бывают уже ограничены, и эффективность при метастазах в кости в большинстве случаев ниже, чем при лечении опухоли первичной локализации. Гормонотерапия очень эффективна при лечении гормонозависимых опухолей, однако при гормонорезистентных формах или формировании этой резистентности она может оказаться малорезультативной. Бисфосфонаты во многих случаях могут обеспечить существенное уменьшение болей, а также увеличение прочности костной ткани [1, 3, 4, 15, 16]. Для симптоматического обезболивания применяют анальгетики — от нестероидных противовоспалительных препаратов до наркотиков [1, 8]. Радионуклидная терапия стала активно применяться в развитых странах при лечении множественных костных метастазов с конца 1980-х гг. Метод основан на способности некоторых β-излучающих препаратов накапливаться в костных метастазах или в пограничных зонах между опухолью и костью. Локальное «внутреннее» облучение β-частицами позволяет достичь редукции опухолевой инфильтрации и обеспечить обезболивание [1, 2, 10, 17, 18]. Наиболее выражено накопление радиофармпрепарата в очагах усиленной минерализации при остеобластических метастазах. При РПЖ преобладает именно этот тип метастазов, поэтому радионуклидная терапия используется при данном заболевании наиболее активно. В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов сейчас активно используются радиофармпрепараты на основе ^{153}Sm, ^{89}Sr, ^{32}P, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{117}mSn, ^{177}Lu. В России этот список пока ограничен двумя препаратами: самарий ^{153}Sm-оксабифор и ^{89}Sr-хлорид. ^{153}Sm-оксабифор

является первым отечественным остеотропным радиотерапевтическим препаратом (рег. № 000008/01-2000, патент РФ № 2162714 от 20.06.2000). По механизму действия он близок к зарубежному аналогу ^{153}Sm — EDTMP (фирма CIS Bio Inernational). ^{89}Sr-хлорид аналогичен ^{89}Sr-хлориду «Метастрон» (фирма «Амершам»).

Целью настоящей работы явились изучение возможностей применения ^{153}Sm-оксабифора в комплексном лечении больных РПЖ с метастазами в кости, оценка клинической эффективности (снижение болей), динамики качества жизни, изучение побочных эффектов радионуклидной терапии.

Материалы и методы

^{153}Sm-оксабифор представляет собой бесцветный прозрачный раствор, в 1 мл которого содержится 240—740 МБк ^{153}Sm; 25,0—100,0 мкг самария в виде комплекса самарий — оксабифор;15,0—25,0 мг натрия оксабифора; 4,0—6,0 мг натрия хлорида. Радиохимическая чистота не менее 90%, pH от 5,0 до 7,0. Препарат стерилен и апирогенен. Изотоп ^{153}Sm испускает гамма-кванты с энергиями 69,7 и 103 КэВ и выходами 5,4 и 28% соответственно и энергией β-излучения 203, 229, 268 КэВ выходами 35, 43 и 21% соответственно. Период полураспада ^{153}Sm — 46,2 ч.

Радионуклидная терапия ^{153}Sm-оксабифором была проведена 53 больным РПЖ, имеющим множественные костные метастазы и болевой синдром. Возраст пациентов составлял 48—79 лет (в среднем 65,1 года), продолжительность заболевания до начала радионуклидной терапии — 4—66 мес (в среднем 33,2 мес). Среди 53 больных у 35 (66,0%) костные метастазы имелись на момент выявления заболевания (стадия M1), а у 15 (28,3%) они появились после установления диагноза РПЖ (стадия M0) в сроки от 6 до 40 мес (в среднем 14,1 мес). У 3 (5,6%) пациентов не было достоверных сведений о наличии костных метастазов при первичном выявлении опухоли (Mx). Все больные ранее получали различное лечение: гормонотерапию, лучевую, химиотерапию, хирургическое лечение, терапию бисфосфонатами. Радионуклидная терапия проводилась в тех случаях, когда предшествующее лечение было недостаточно результативным. ^{153}Sm-оксабифор вводили внутривенно капельно (34 больным — однократно, 14 — дважды, 5 — трижды). Использованы активности в диапазоне от 1,0 до 1,5 мКи на 1 кг массы тела. Характеристика группы пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. *Распределение больных РПЖ (n = 53), получивших радионуклидную терапию самарием — оксабифором, ^{153}Sm по стадиям TNM*

Стадия TNM	Число больных	
	абс.	%
Первичный опухолевый очаг	12	22,6
T2	30	56,6
T3	4	7,5
Tx	7	13,2
Регионарные метастазы		
N0	17	32,0
N1	8	15,0
N2	1	2
Nx	27	50,1
Метастазы в кости		
M0	15	28,3
M1	35	66,0
Mx	3	5,7

Была изучена динамика накопления и выведения радиофармпрепарата. Для оценки накопления в костных очагах проводили сцинтиграфию всего тела на гамма-камерах «Apex-SP6» (Elscint, Израиль) и «Sophy-camera DSX» (Sopha Medical Vision, Франция).

Экскреция препарата была оценена путем радиометрии мочи пациентов в различные сроки после введения ^{153}Sm-оксабифора. Эффективность лечения оценивали по динамике болевого синдрома в течение 3 мес после инъекции препарата. Для оценки интенсивности боли была использована шкала, применявшаяся ранее в исследованиях эффективности ^{153}Sm ЭДТМФ в паллиативной терапии больных с костными метастазами (компания «Лакомед» 2002) [19].

0 — нет болей;

1 — слабые боли, возникающие иногда (эпизодически);

2 — слабые боли, отмечающиеся непостоянно (не всегда);

3 — слабые боли, постоянные (непрерывные);

4 — неинтенсивные (умеренные) боли, возникающие иногда;

5 — неинтенсивные (умеренные) боли, отмечающиеся непостоянно;

6 — неинтенсивные (умеренные) боли, постоянные (непрерывные);

7 — интенсивные (сильные) боли, возникающие иногда;

8 — интенсивные (сильные) боли, отмечающиеся непостоянно (не всегда);

9 — интенсивные (сильные) боли, продолжающиеся постоянно (непрерывно).

В процессе наблюдения за пациентами нами были использованы различные методы оценки интенсивности болевого синдрома. В данной публикации приводятся данные только по шкале «Лакомед».

Эффект оценивали сами пациенты через 1, 2 и 3 мес после инъекции. В случае усиления болей было констатировано прогрессирование, при уменьшении болей до 20% — слабоположительный эффект, до 50% — эффект средней степени, более чем 50% — выраженный эффект. При отсутствии

прогрессирования костных болей пациентам в течение 3 мес после инъекции ^{153}Sm-оксабифора было рекомендовано не использовать бисфосфонаты и дистанционную лучевую терапию, чтобы это не искажало результаты исследования. Если пациент вынужден был прибегнуть к этим видам терапии из-за обострения болей, то эффект радионуклидной терапии с этого момента рассматривался как отсутствующий. Также проводился учет принимаемых анальгетических препаратов. Динамику «качества жизни» оценивали по индексу Карновского [19].

Гематологические изменения контролировали в течение 2 мес, оценивая уровень лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина в периферической крови. Анализы пациенты выполняли по месту жительства еженедельно и сообщали в клинику МРНЦ.

Показания и противопоказания к лечению самарием — оксабифором, ^{153}Sm были взяты из общих рекомендаций по радионуклидной терапии при костных метастазах [6].

Показания:

— множественные метастазы в кости;

— болевой синдром;

— прогрессирование костных метастазов на фоне лечения;

— положительные результаты остеосцинтиграфии (активное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов с ^{99m}Tc).

Противопоказания:

— снижение показателей крови (тромбоцитов ниже 100 × 10^9/л, лейкоцитов ниже 2,5 × 10^9/л);

— тяжелое общее состояние, статус активности по Карновскому ниже 60, прогноз выживания менее 2 мес;

— тяжелая коагулопатия;

— угроза патологического перелома и компрессии спинного мозга;

— быстрое развитие внекостных метастазов (например, метастазов в печень, легкие, головной мозг и т.п.);

— планируемая миелосупрессивная терапия.

Значения допустимых показателей различаются в разных протоколах, для тромбоцитов от 60 (!) до 150 х 10^9/л, для лейкоцитов от 1,5 (!) до 3,5 х 10^9/л. Нами были выбраны средние значения.

Результаты

Было установлено, что после внутривенного введения препарат избирательно накапливается в костной системе, преимущественно в очагах с усиленным минеральным метаболизмом (метастазы). В течение первых 6—8 ч нефиксированная в костях часть (около 40%) выделяется через почки. Результаты радиометрии мочи показали, что после этого срока (более чем через 8 ч после инъекции) удельная радиоактивность мочи падает более чем в 20 раз и может не учитываться как значимый фактор радиоактивного загрязнения окружающей среды. Динамика выведения ^{153}Sm-оксабифора после однократной внутривенной инъекции представлена на рис. 1.

Превышение фиксации в метастатических очагах по сравнению со здоровой костной тканью (КДН — коэффициент дифференциального накопления) зависит от выраженности остеобластических процессов в костной ткани. Эта величина весьма вариабельна не только для разных пациентов, но и для разных очагов одного больного. Максимальная величина КДН, которая встречалась в исследуемой группе, — 2240% (т.е. в патологическом очаге препарат фиксировался в 22,4 раза интенсивнее, чем в симметричном здоровом участке кости). Наиболее часто встречались очаги с КДН в диапазоне от 300 до 350%. Благодаря наличию в спектре излучения изотопа ^{153}Sm гамма-компонента удается получить качественное сцинтиграфическое изображение на гамма-камере. Сцинтиграммы больных РПЖ с различными вариантами накопления ^{153}Sm-оксабифора представлены на рис. 2.

У 30 (57%) из 53 пациентов было отмечено кратковременное усиление болей в костях в течение нескольких дней после введения препарата (обычно в течение первой недели после иньекции), но лишь у 9 (17%) потребовалось в течение этих дней увеличить дозу анальгетиков. У 5 (9%) пациентов было отмечено более длительное (более 2 нед) обострение болей. Это явление («синдром вспышки») описано при использовании и других радиофармпрепаратов [1, 6, 10, 20].

Снижение интенсивности болей начинало проявляться в большинстве случаев (у 25 из 40 больных — 62,5%) в интервале от 1 до 2 нед после инъекции. У 8 (20%) пациентов боли начали уменьшаться

Рис. 1. *Динамика выведения ^{153}Sm-оксабифора после однократной внутривенной инъекции. График показывает, что выведение препарата практически прекращается через 8 ч после внутривенной инъекции*

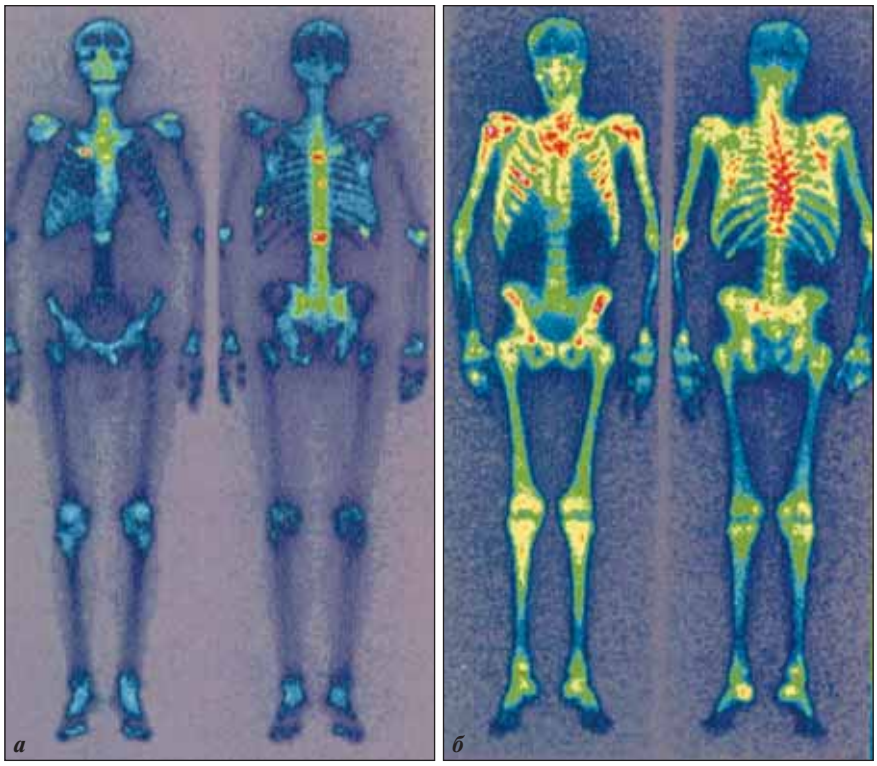


Рис. 2. *Сцинтиграммы больных РПЖ с метастазами в кости после введения ^{153}Sm-оксабифора с различными вариантами накопления препарата: а — локализованное накопление ^{153}Sm-оксабифора в метастазах при очаговом поражении (вид спереди и вид сзади); б — диффузное накопление («super scan») при различном поражении костей (вид спереди и вид сзади)*

раньше этого срока, а у 7 (17,5%) — позже. Точно установить день наступления обезболивания оказалось затруднительным из-за постепенности проявления клинического эффекта. Динамика болевого синдрома выглядела следующим образом. На момент начала терапии средние цифры интенсивности костных болей составили 5,75 балла, через 1 мес — 3,54, через 2 мес — 3,75, через 3 мес — 4,08 балла (рис. 3).

Обезболивающий эффект в различной степени был отмечен через 1 мес у 45 (84,9%) из 53 пациентов, через 2 мес — у 42 (79,2%), через 3 мес — у 40 (75,4%). Более подробные данные по эффективности радионуклидной терапии приведены в табл. 2.

Была проведена оценка «качества жизни» по шкале Карновского [19]. До начала терапии ^{153}Sm-оксабифором средние значения индекса Карновского составили 64,1%, через 1 мес — 71,5%, через 3 мес — 68,1% (рис. 4).

Непосредственная переносимость процедуры у всех больных была хорошей. Среди побочных действий следует отметить умеренную миелотоксичность, которая обычно начинала проявляться через 1 нед после инъекции и выражалась главным образом в уменьшении количества лейкоцитов и тромбоцитов. Минимальные значения этих показателей регистрировались у большинства пациентов через 2—3 нед, восстановление до исходного уровня происходило в течение 6—8 нед. При этом степень выраженности угнетения кроветворения ни в одном из случаев не представляла угрозы здоровью пациентов. По критериям гематологической токсичности (CNC - NCIC) [21] минимальный уровень лейкоцитов у 14 (26,4%) больных вообще не выходил за пределы нормы, у 27 (50,1%) он соответствовал I степени, у 10 (18,8%) — II степени и лишь у 2 (3,8%) пациентов — кратковременно (в течение 1 нед) соответствовал III степени. Еще менее опасным выглядело снижение уровня тромбоцитов. По критериям CNC - NCIC [21], их минимальный уровень у 19 (35,8%) больных не опускался ниже нормы, у 30 (56,6%) он соответствовал I степени и лишь у 4 (7,5%) достиг II степени.

Таблица 2. *Эффективность радионуклидной терапии ^{153}Sm-оксабифором*

Эффективность	1 мес		2 мес		3 мес	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет эффекта	8	15,0	11	20,7	13	24,5
Слабый эффект (<20%)	11	20,7	13	24,5	14	26,4
Эффект средней степени (20—50%)	18	33,9	15	28,3	16	30,2
Выраженный эффект (>50%)	16	30,2	14	26,4	10	18,8

Обсуждение

По своей химической природе ^{153}Sm-оксабифор, как и ^{153}Sm-EDTMP или ^{153}Sm-ЭДТМФ, является фосфонатным соединением, которое транспортирует радионуклид ^{153}Sm в очаги с потребностью в усиленной минерализации (метастазы). Наиболее высокая концентрация препарата обнаруживается в пограничных зонах между костью и метастазами и в периферических участках костных метастазов [6, 10, 13, 22]. В этих зонах локально создаются высокие дозы β-излучения, воздействующие на опухолевую ткань, участки перифокальной инфильтрации и воспаления, а также на остеокласты, разрушающие костную ткань. Все эти механизмы обеспечивают торможение опухо-

левой прогрессии и уменьшают интенсивность болевого синдрома [1, 2, 4, 6, 10, 13, 20, 23]. При остеластическом типе метастазов накопление препарата значительно выше, чем при остеолитическом. Соответственно и эффект терапии максимален в случаях, когда бластический компонент наиболее выражен. Препараты на основе ^{153}Sm широко применяются в клинической практике во всем мире. Они производятся различными компаниями в разных странах — CIS Bio Inernational (Франция), Lacomed (Чехия), НИФХИ им. Карпова (Россия) и др. Безусловно, положительным свойством препаратов на основе ^{153}Sm является наличие в их спектре γ-излучения, что дает возможность получить качественное сцинтиграфическое отображение на гамма-камере, позволяющее точно отследить накопление препарата в очагах поражения после введения препарата больному. При повторных введениях по данным сцинтиграфии с ^{153}Sm можно судить о динамике процесса и успешности лечения. Но это же свойство имеет и негативную сторону, так как наличие γ-излучения требует по российским законам госпитализации больных с введенным ^{153}Sm-оксабифором. Такое правило введено только в России. Во всем мире больные лечатся препаратами ^{153}Sm (и всеми другими радионуклидами тоже) в амбулаторном режиме. Короткий период полураспада (менее 2 сут) позволяет использовать более высокие дозировки, что обеспечивает более раннее наступление клинического эффекта и меньшую миелотоксичность [6]. Однако по этой же причине препарат нельзя длительно хранить и неудобно далеко перевозить. Все препараты на основе ^{153}Sm внутривенно вводят капельно, но дозировки применяют различные (0,5—1,5 мКи/кг, наиболее часто — 1,0 мКи/кг). Наши наблюдения подтвердили мнение об отсутствии необходимости в использовании доз выше 1,0 мКи/кг, так как это не увеличивает обезболивание, но повышает миелотоксичность. Иногда используют еще более низкие разовые дозы. Например, согласно «Венскому протоколу лечения больных раком простаты с костными метастазами» ^{153}Sm-EDTMP вводят по 30 мКи 5 раз за 3 мес, что позволяет достичить меньшей гематологической токсичности, чем при стандартном способе [24]. Обычно обезболивающее действие начинает проявляться через несколько дней (5—10), но возможно и более отсроченное наступление клинического эффекта [2, 10, 16]. Продолжительность подавления болей (впрочем, как и у других препаратов для радионуклидной терапии) вариабельна, но обычно указывают на 3—6 мес, иногда и более [1, 4, 6, 20]. Эффективность препаратов на основе ^{153}Sm в паллиативном лечении больных РПЖ, по данным разных авторов, колеблется в среднем от 70 до 80 % [6, 20, 25—27]. Терапия ^{153}Sm-оксабифором в МРНЦ РАМН дала подобные же результаты [10]. Здесь следует отметить, что эффективность радионуклидной терапии зависит от того, на каком этапе пациент начал ее получать. На далеко зашедших стадиях генерализации опухолевого процесса несколько видоизменяется структурный механизм формирования болевого синдрома. Резко увеличивается вклад «биохимического» компонента (раздражения нервных окончаний медиаторами боли) над механическим (периостального напряжения, компрессии нервных стволов и локальной опухолевой инвазии), что снижает возможности радионуклидной терапии [1, 3, 4, 9]. Имеются работы, показывающие целесообразность более раннего начала радионуклидной терапии [1, 28]. В случаях очень массивных поражений костей, когда исчерпаны все возможности гормонотерапии, химиотерапии, после многократных курсов дистанционной лучевой терапии кроветворная функция костного мозга бывает серьезно нарушена. Это повышает риск осложнений радионуклидной терапии. У ^{153}Sm-оксабифора, как и у других препаратов, миелосупрессия является практически единственным, но требующим внимания побочным действием. Вопрос стоимости лечения тоже заслуживает рассмотрения. В сравнении со ^{89}Sr-хлоридом препараты на основе ^{153}Sm стоят дешевле [29]. А если сравнивать ежемесячные введения зометы с однократным в течение полугода введением ^{153}Sm-оксабифора, то радионуклид-

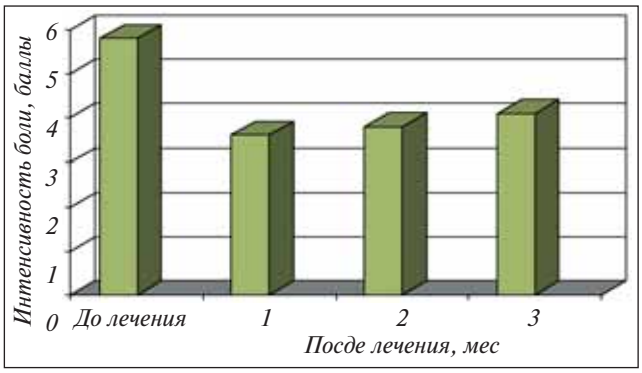


Рис. 3. *Динамика болевого синдрома у больных РПЖ с метастазами в кости на фоне терапии ^{153}Sm-оксабифором*

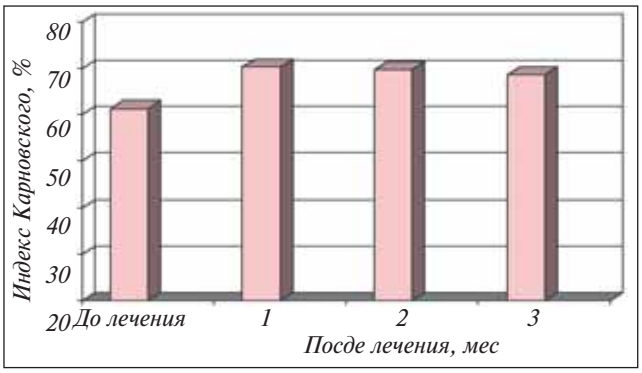


Рис. 4. *Динамика «качества жизни» по шкале Карновского у больных РПЖ (n=53)с метастазами в кости на фоне терапии ^{153}Sm-оксабифором*

ная терапия окажется относительно более дешевой. Но в России радиофармацевтический рынок недостаточно насыщен, что приводит к неоправданному завышению цен на радионуклидную продукцию. Если ориентироваться не на стоимость лечения, а на клиническую эффективность, то наибольшую эффективность в терапии больных РПЖ с метастазами в кости следует ожидать от комбинации нескольких методов: гормонотерапии (при гормоночувствительности), химиотерапии (при гормонорезистентности), радионуклидной терапии, терапии бисфосфонатами и локального облучения отдельных очагов, которые оказались резистентными к системной терапии. При этом следует учитывать, что химиотерапия может быть радиосенсибилизатором и ее целесообразно применять до введения радионуклидов, а бисфосфонаты не нужно использовать за 2 нед и менее до введения радионуклидов, так как это уменьшит захват и фиксацию последних в костных метастазах [24]. Бисфосфонаты лучше применить после радионуклидной терапии [24, 30].

Выводы

1. Терапия ^{153}Sm-оксабифором является эффективным средством снижения интенсивности боли у больных РПЖ с метастазами в кости.
2. Терапия ^{153}Sm-оксабифором позволяет улучшить качество жизни больных РПЖ.
3. Сцинтиграфия, проводимая после введения препарата, позволяет следить за динамикой состояния костной системы.
4. Препарат обладает умеренной миелотоксичностью, не требующей в большинстве случаев специального лечения.

Литература

1. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей. В кн.: Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. Под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чиссова, О.П. Модникова. М., 2004;1, с 493—541.
2. Johnson D.E., Haynie T.P. Phosphorus-32 for untreatable pain in carcinoma of prostate. Analysis and androgen primary, parathormone, rebound and combination therapy. J Urol 1977;9:137—9.
3. Исакова М.Е. Проблема боли в онкологии. Русск мед журн 2000; 8(17).
4. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости. (Пособие для врачей). СПб, 1996.
5. Нестеренко В.М., Новиков Г.А., Борисов В.И. Причины развития, типы и клинические проявления костных метастазов. Паллиативная медицина и реабилитация 1998; (6):38—41.
6. Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases. Alasbimn Journal, Special Issue: 8-th World Congress of Nuclear Medicine, n17, sept. 2002.
7. Гориловский Л.М. Заболевания предстательной железы в пожилом возрасте. М.,Медпрактика; 1999.
8. Корытова Л.И., Сухов В.Ю., Шутко А.Н. и др. Применение «Метастрона» в лечении больных с костными метастазами. (Пособие для врачей). СПб, 1997.
9. Кондратьева А.П. Новое в лечении костных метастазов. Русск мед журн 1999; 7(10).
10. Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я., Крылов В.В., Кодина Г.Е. Паллиативная терапия самарием-оксабифором, 153Sm при метастатических поражениях костей. Мед радиол и радиационная безопасность 2002;48(4).
11. Coleman R.E., Purohit O.P. Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases. Cancer Treat Rev 1993;19:79—103.
12. Cleeland Ch.S., Conin R., Hotfield H.K. et al. Pain and its treatment in outpatrents with metastatic cancer. N Eng J Med 1994;330,592—6.
13. Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. Curr Probl Cancer 1997;21 (3): 129—83.
14. Tordiglione M., Luradhi R., Antognoni P. Role of palliative and symptomatic radiotherapy in bone metastasis. Radiol Med (Torino) 1999; 97 (5): 332—7.
15. Dafermou A., Colamussi P., Giganti M. et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. Eur J Nucl Med 2001;28:788—98.
16. Han S. H., de Klerk J.M.N., Tan.S. et al. The Placorhen Stady: a double-blind, placebo controlled, randomized radionuklide study with Re-186-Etidronate in hormono-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. J Nucl Med 2002; 43(9): 1150—6.
17. Limouris G., Shukia S., Manetou A. et al. Rhenium-186-HEDP-palliative treatment in disseminated bone metastases due to prostate cancer. Anticancer Res 1997:17:1699—704.
18. Schmeler H., Bastin K. Strontium-89 for symptomatic metastatic prostate cancer in bone: Recommendations for hospice patients. Hospice J 1996;11:2—10.
19. Nestaval A., Chodacki A., Rosendorf V. Atlas of Samarium Therapy. First edition. Praha, 2002.
20. Silberstein E.B., Buscombe J.R., Mc. Ewans A. et al. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases. Society of nuclear medicine procedure guidelines manual. 2003, p. 145—53.
21. Шкала токсичности противоопухолевой терапии критерии CTC — NCIC. Видаль Специалист. Справочник серии «Онкология» М., АстраФармСервис; 2003, с. 455.
22. Chakraborty S., Das T., Unni P.R. et al. 177Lu labelled polyaminopshonates as potential agents for bone pain palliation. Nuc Med Communications 2002;23: 67—74.
23. Krishnamurthy G.T., Krishnamurthy S. Radionuclides for metastatic bone pain palliation: a need for rational re-evaluation in the new millennium. J Nucl Med 2000;4:688—91.
24. Sinzinger H., Weiss K., Granegger S. et al. Repeated low-dose vs. single higt-dose 153 EDTMP treatment. Advantages and disadvantages. World J Nucl Med 2002; 1(Suppl 2): 69.
25. Collins C., Eary J.F., Donaldson G. et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. J Nucl Med 1993;34; 1839—44.
26. Enrique O., Zhongyun P., Parma E.P. et al. Efficacy and toxicity of Sm-153- EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. World J Nucl Med 2002;1(1):21—7.
27. Turner J.H., Martindale A.A., Sorby P. et al. Samaruim-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis. Eur J Nucl Med 1999;15:784—95.
28. Sevilla A., Salgado L., Fonseca A.T. et al. Is early Sr-89-Therapy useful in prostate cancer patient with bone metastasis? World J Nucl Med 2002; 1 (Suppl 2): 276.
29. Nair N. Relative efficacy of 32P and 89Sr in palliation in skeletal metastases. J Nucl Med 1999;40:256—61.
30. Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O. et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. Cancer Res 2000;60:2949—54.

Адъювантная андрогенная блокада после дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы — отдаленные результаты III фазы исследования RTOG 85-31*

Miljenko V. Pilepich, M.D.,[1] Kathryn Winter, M.S.,[2] Colleen A. Lawton, M.D.,[3] Robert E. Krisch, M.D.,[4] Harvey B. Wolkov, M.D.,[5] Benjamin Movsas, M.D.,[6] Eugen B. Hug, M.D.,[7] Sucha O. Asbell, M.D.,[8] David Grignon, M.D.[9]

[1] Калифорнийский университет, Лос-Анджелес, Школа медицины, Лос-Анджелес, CA; [2] Группа радиационной терапии в онкологии, Филадельфия, PA; [3] Висконсинский медицинский колледж, Миллуоки, WI; [4] Университет штата Пенсильвания, Филадельфия, PA; [5] Ассоциация радиологии Сакраменто, Сакраменто, CA; [6] Центр рака Фокс Чейс, Филадельфия, PA; [7] Дартмутский медицинский центр Хитчкока, Ливан, NH; [8] Медицинский центр Альберта Эйнштейна, Филадельфия, PA; [9] Государственный университет Уэйн, Детройт, MI

ADJUVANT ANDROGENIC BLOCKADE AFTER TELERADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER: LONG-TERM RESULTS OF PHASE III RTOG 85-31 STUDY

Miljenko V. Pilepich, M.D.,[1] Kathryn Winter, M.S.,[2] Colleen A. Lawton, M.D.,[3] Robert E. Krisch, M.D.,[4] Harvey B. Wolkov, M.D.,[5] Benjamin Movsas, M.D.,[6] Eugen B. Hug, M.D.,[7] Sucha O. Asbell, M.D.,[8] David Grignon, M.D.[9]

[1]California University, Los Angeles, School of Medicine, Los Angeles, CA; [2]Group of Radiation Therapy in Oncology, Philadelphia, PA; [3]Wisconsin Medical College, Milluoki, WI; [4]University of Pennsylvania State, Philadelphia, PA; [5]Association of Radiology of Sacramento, Sacramento, CA; [6]Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA; [7]Hitchcock Dartmouth Medical Center, Lebanon, NH; [8]Albert Einstein Medical Center, Philadelphia, PA; [9]Whane State University, Detroit, MI

The RTOG 85-31 study has indicated that adjuvant hormonotherapy is particularly effective in prostate cancer (PC) patients with a high Glisson score. Long-term adjuvant hormonotherapy is not warranted in patients with a total Glisson score of 2-6. Exception is patients with disseminated locally advanced tumors, in whom neoadjuvant androgenic suppression (RTOG 86-10 protocol) considerably improves the results of treatment. Long-term adjuvant hormonotherapy may be the method of choice in treating PC patients with a poor prognosis.

В начале 80-х годов Группа лучевой терапии в онкологии (RTOG) начала изучение потенциальной пользы гормональной терапии в сочетании с дистанционной лучевой терапией (ЛТ) в лечении рака предстательной железы (РПЖ). После завершения нескольких исследований II фазы в середине 80-х годов RTOG приступила к двум исследованиям III фазы. Эти исследования завершены. Настоящее сообщение посвящено оценке отдаленных результатов исследования III фазы — комбинации андрогенной супрессии с дистанционной ЛТ.

Материал и методы

Протокол RTOG 85-31 представлял собой исследование III фазы и разработан для оценки эффективности адъювантной супрессии андрогенов с использованием ацетата гозерелина (**ЗОЛАДЕКС**, **zeneca**) в предотвращении прогрессирования заболевания и улучшения выживаемости больных РПЖ с высоким риском рецидива и смерти.

Критерии включения. В исследование включали пациентов с гистологически подтвержденной аденокарциномой предстательной железы, у которых определялась пальпируемая опухоль с признаками выхода за пределы капсулы или с метастатически измененными регионарными лимфатическими узлами. Пациентов с первичной интракапсулярной опухолью (клинические стадии T_1 и T_2) включали в исследование, если имелось радиологическое или гистологическое подтверждение поражения регионарных лимфатических узлов (наружных, внутренних и общих подвздошных и/или парааортальных).

Пациентов с обширными первичными опухолями, сумма размеров которых при пальпации была ⩾25 см, не включали в исследование, но они участвовали в параллельном исследовании (RTOG 86-10). Исключали больных с доказанным поражением лимфатических узлов вне области таза (общие под-

*Перепечатка с разрешения: Miljenko V. Pilepich, M.D., Department of Radiation Oncology, University of California, Los Angeles, School of Medicine, P.O. Box 2515, Los Angeles, CA 90265. Tel: (310) 597-5147; Fax: (310) 457-3451; E-mail: mpilepich®mednet.ucla.edu (Миленко В. Пилепич, д.м.н., Отделение радиационной онкологии, Калифорнийский университет, Лос-Анджелес, Школа медицины) при поддержке Общественного фонда грантов в области здравоохранения (Public Health Services Grants) CA-21661 и CA-32115 Национального института рака (National Cancer Institute), Национального института здоровья (National Institutes of Health), Bethesda, MD.

Int. J. Radiation Oncology. Biol. Phys. — 2005. — Vol. 61, №5, P. 1285—1290.

вздошные и/или парааортальные лимфатические узлы), которые подходили по критериям характеристики первичной опухоли. Пациенты, подвергавшиеся простатэктомии, считались подходящими для участия в исследовании, если гистологически подтверждалось наличие экстракапсулярной инвазии опухоли с «положительным» хирургическим краем или врастанием в семенные пузырьки. Статус по шкале Карновского должен был быть > 60 %. Все правила, установленные в учреждении, штате и государстве, должны были соблюдаться. Все пациенты дали письменное информированное согласие перед включением в исследование.

Обследование перед началом лечения включало в себя сбор анамнеза, медицинский осмотр и оценку общего статуса пациента по шкале Карновского. Лабораторные исследования: определение кислой фосфатазы сыворотки крови, анализ формулы крови, определение содержания тестостерона в сыворотке крови и (после июля 1990 г.) измерение уровня простатспецифического антигена (ПСА). Определение ПСА не было обязательным в начале исследования, потому что не было широко доступно. Радиологическое исследование включило рентгенографию органов грудной клетки и сканирование костей. Оценка состояния лимфатических узлов была обязательной и выполнялась методами лимфангиографии, компьютерной томографии (КТ) или лимфаденэктомии.

Дизайн исследования. Пациентов вводили в исследование после телефонного звонка в центральный штаб RTOG во время 1-й недели проведения лучевой терапии (ЛТ). После подтверждения критериев включения больных стратифицировали в зависимости от гистологической дифференцировки опухоли, определенной в исследовательских центрах (высокодифференцированная, или 2—5 баллов по шкале Глисона, умереннодифференцированная, или 6—7 баллов по шкале Глисона и низкодифференцированная, или 8—10 баллов по шкале Глисона), состояния лимфатических узлов и уровня их поражения (нет метастазов, поражение ниже уровня общих подвздошных лимфатических узлов, поражение общих подвздошных лимфатических узлов, поражение парааортальных лимфатических узлов), уровня кислой фосфатазы (неповышенный, повышенный) и наличия предшествующей радикальной простатэктомии (не было, была). Использовалась схема рандомизации, описанная М. Зелен [1], чтобы достичь баланса между учреждениями в назначении лечения с применением стратификации по четырем переменным. Пациенты были рандомизированы на две группы: ЛТ в сочетании с гозерелином (группа I) и только ЛТ с последующим наблюдением и назначением гозерелина при развитии рецидива (группа II). У пациентов в группе I, получающих гозерелин в качестве вспомогательной терапии, инъекции гозерелина начинали в течение последней недели курса ЛТ и продолжали неограниченно долго или до появления признаков прогрессирования.

ЛТ. У пациентов с доказанным метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов (обтураторных, наружных и внутренних подвздошных) первичный объем облучаемых тканей включал тазовые узлы до уровня L_V—S_I. Нижняя граница области облучения планировалась на 5—6 см ниже верхней границы лобкового симфиза. Боковые границы располагались на 2 см латеральнее края таза. У пациентов с поражением общих подвздошных лимфатических узлов первичный объем облучаемых тканей включал не только тазовые, но и парааортальные лимфатические узлы до уровня L_{II}—L_{III}. У пациентов с доказанным поражением лимфатических узлов парааортальной области верхнюю границу первичного объема облучаемых тканей расширяли до T_{XI}. Пациентам, подвергавшимся ранее радикальной простатэктомии, ЛТ на область регионарных (тазовых) лимфатических узлов не проводили, если не было обнаружено гистологических признаков метастатического поражения лимфатических узлов. Расширенный объем облучаемых тканей включал предстательную железу с окружающими тканями в границах, достаточных для того, чтобы перекрыть область возможного распространения опухоли. Чтобы ограничить лучевую нагрузку на окружающие ткани, использовали метод множественных полей облучения. К первичному объему облучаемых тканей подводили общую дозу 44—46 Гр. Приемлемой считалась доза облучения до 50 Гр. На предстательную железу дополнительно подводили 20—25 Гр, общая доза облучения первичного очага — 65—70 Гр. У пациентов, получавших курс ЛТ после операции, объем облучаемых тканей простаты (ложе простаты) должен был составить 60—65 Гр. Минимальная планируемая доза облучения для больных с интактной предстательной железой — 65 и 60 Гр после радикальной простатэктомии. Суточная доза составляла 1,8—2,0 Гр и подводилась 4—5 раз в неделю.

Лекарственная терапия. Введение гозерелина (золадекс) начинали в течение последней недели ЛТ в группе I и при развитии рецидива заболевания в группе II. Инъекции препарата должны были продолжаться неограниченно долго или до появления признаков прогрессирования болезни. Дозу 3,6 мг вводили подкожно в переднюю брюшную стенку.

Сбор и анализ данных. Калибровка всех устройств, используемых для лечения пациентов, про-

изводилась в Центре радиологической физики Онкологического центра Андерсона Университета штата Техас. Команда, проводящая исследования, выпускала центральный обзор ЛТ для каждого случая. Индивидуальные параметры облучения (фракционирование дозы, общая доза, границы области облучения) и перерыв во время лечения соответствовали протоколу. Соответствие назначения лекарственного средства рассматривалось персоналом центрального штаба и команды, проводящей исследования. Централизованное исследование патологического материала проводил один патоморфолог. Если данные централизованного обзора не были доступны для определенного случая, его исключали из последующего анализа по шкале Глисона. Установленная программа проверки отчетности, подведомственная Национальному институту рака, проводилась в течение всего периода изучения. Каждое учреждение RTOG посещалось по крайней мере раз в 3 года. Представленные отчеты по случайно выбранным пациентам сравнивались с оригинальными историями болезни клиники.

Официальная комиссия, контролирующая полученные данные, находилась в месте проведения исследований, чтобы наблюдать за ходом выполнения протокола. Национальный институт здоровья и экспертные советы RTOG и/или участвующих учреждений санкционировали исследование.

Местный рецидив определяли как появление новой пальпируемой опухоли после ее первичной регрессии, прогрессирование пальпируемой опухоли в любое время, стабилизацию пальпируемой опухоли по прошествии 24 мес после включения больного в исследование и подтвержденное биопсией наличие аденокарциномы предстательной железы в течение ⩾ 2 лет после включения в протокол. Регионарный рецидив определяли как клиническое или радиографическое подтверждение наличия опухолевого роста в области таза при наличии или отсутствии пальпируемой опухоли в предстательной железе. Отдаленные метастазы определяли как клиническое или рентгенографическое подтверждение наличия опухолевого роста вне области таза. Безрецидивную выживаемость, или выживаемость без признаков заболевания, определяли как выживаемость без признаков локорегионарных рецидивов или отдаленных метастазов. Безрецидивную выживаемость также определяли с использованием ПСА как конечной точки (1,5 или 4 нг/мл в качестве порогового значения). При этом в анализ были включены только те пациенты, у которых определялся уровень ПСА в течение 1 прошедшего года. Специфическая смертность была определена как смерть от рака простаты или осложнений лечения по протоколу. Пациенты, которые умерли при наличии болезни и для которых причина смерти была неизвестна, также рассматривались, как имеющие рецидив. Общую выживаемость определяли как смерть от любой причины. Общую выживаемость и опухолево-специфическую смертность вычисляли от даты рандомизации до даты смерти или до последнего контрольного обследования.

Таблица **1**. *Характеристика больных до начала лечения*

Показатель	Адъювантная терапия золадексом (n = 477)		Золадекс при рецидиве (n = 468)	
	n	%	*n*	%
Дифференцировка:				
высокая	130	27	125	47
средняя	234	49	228	49
низкая	113	24	115	24
Централизовано оцененная сумма баллов по шкале Глисона:				
2—6	125	29	129	30
7	172	39	160	38
8—10	139	32	137	32
Лимфатические узлы:				
позитивные	337	71	345	74
негативные	140	29	123	26
Уровень кислой фосфатазы:				
не повышен	308	65	309	66
повышен	169	35	159	4
Простатэктомия:				
нет	406	85	400	86
да	71	15	68	14

Стабилизацию пальпируемой опухоли предстательной железы после 2 лет от начала лечения регистрировали как местный рецидив, начиная с 1-го дня исследования. Время до появления отдаленных метастазов или местного рецидива измеряли от даты рандомизации до обнаружения любого из этих событий. Анализ кумулятивных рисков [2] использовали для оценки времени появления местного рецидива, времени появления отдаленных метастазов и времени до опухолево-специфической смертности, потому что он наиболее применим к другим конкурирующим рискам рецидива. Для сравнения кумулятивных рисков использовали тестовую статистику, разработанную Греем [3]. Безрецидивную и общую выживаемость оценивали по методу Каплана — Майера (Kaplan — Meier) [4]. Сравнения групп по выживаемости проводили с применением лог-рангового теста [5]. Все статистические сравнения сделаны с использованием двустороннего теста. Мультивариантный анализ для оценки влияния на эффект лечения различных прогностических факторов выполняли с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (Cox) [6].

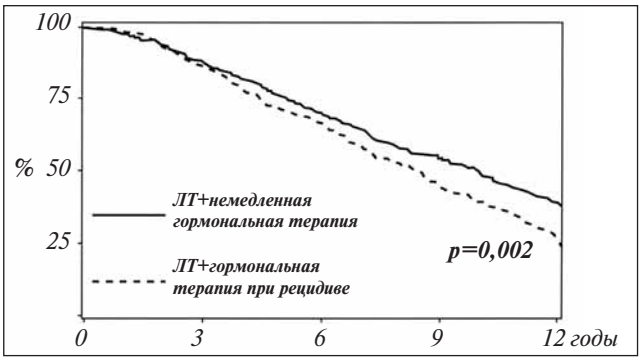


Рис. 1. *Показатели общей выживаемости*

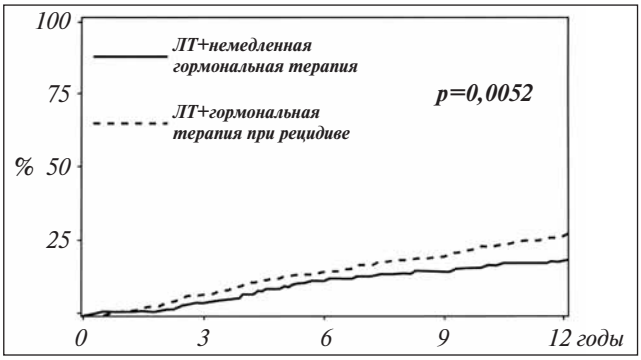


Рис. 2. *Смертность от РПЖ*

Результаты

С февраля 1987 г. до апреля 1992 г., когда исследование было закрыто, в него включено 977 пациентов. Из них 488 составили группу адъювантной гормонотерапии (группа I) и 489 — группу наблюдения (группа II); 32 пациента были ретроспективно классифицированы как неподходящие по критериям включения и исключены из последующего анализа. Таким образом, анализировали результаты лечения 477 больных в группе I и 468 больных в группе II. Характеристика больных перед началом лечения представлена в табл. 1. На рис. 1 продемонстрирована общая выживаемость для всей выборки пациентов. Через 10 лет 49% больных в группе I были живы по сравнению с 39 % в группе II ($p = 0,002$). Показатели опухолево-специфической смертности представлены на рис. 2, они составили 16 и 22 % для групп адъювантной гормонотерапии и контроля соответственно. Табл. 2 суммирует конечные результаты исследования для всей выборки больных, а также общую и опухолево-специфическую выживаемость пациентов в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона, оцениваемой централизованно: 2—6, 7 и 8—10 баллов. Дополнительный эффект адъювантной гормонотерапии отмечен у пациентов с более высокой суммой баллов по шкале Глисона. Через 10 лет наблюдения местный рецидив опухоли развился у 23 % больных в группе адъювантной гормонотерапии и у 38 % в контрольной группе ($p < 0,0001$). Частота случаев отдаленного метастазирования на протяжении 10 лет составила 24 % в группе адъювантной гормонотерапии и 39 % в контроле ($p < 0,0001$). Безрецидивная выживаемость была 37 и 23 % в группе адъювантной гормонотерапии и в контроле соответственно ($p < 0,0001$). Если рассматривать в качестве критерия отсутствия рецидива уровень ПСА < 1,5 нг/мл, то 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 31 % в группе адъювантного лечения и 9 % в контроле ($p < 0,0001$). В анализ включали только тех пациентов, у которых определяли значение ПСА в течение последнего года (438 пациентов в группе вспомогательной терапии и 429 пациентов в контроле). Средняя продолжительность периода наблюдения составила 7,6 года для всех пациентов и 11,0 лет для выживших пациентов. Средняя продолжительность периода наблюдения в зависимости от степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона (централизованная оценка) для всех больных и выживших пациентов составила соответственно 9,6 и 12,0 лет для больных с опухолями 2—6 баллов по Глисону; 7,9 и 11,0 лет для пациентов с опухолями 7 баллов и 6,0 и 11,0 лет для пациентов с опухолями 8—10 баллов по Глисону.

Результаты мультивариантного анализа представлены в табл. 3.

Метод лечения показал статистически значимое преимущество в пользу группы адъювантной терапии по результатам мультивариантного анализа по всем показателям оценки конечного результата. Кроме типа лечения, следующие параметры были связаны со статистически значимым снижением риска определенных конечных результатов: для общей смертности такими факторами оказались использование простатэктомии, отсутствие поражения лимфатических узлов, сумма баллов по шкале Глисона 2—6, возраст < 70 лет и клиническая стадия A—B; для опухолево-специфической смертности — простатэктомия, отсутствие поражения лимфатических узлов и сумма по Глисону 2—6; для местного рецидива — отсутствие поражения лимфатических узлов и сумма по Глисону 2—6; для отдаленного метастазирования — простатэктомия, отсутствие поражения лимфатических узлов и сумма по Глисону 2—6.

Обсуждение результатов

Гормональная терапия (андрогенная супрессия) — хорошо известная методика лечения РПЖ. Хотя традиционно гормонотерапию применяли, прежде всего, для паллиативного лечения больных с распространенными опухолями, андрогенную депривацию стали все чаще использовать в комбинации с хирургическим лечением и ЛТ [7—14].

Таблица **2**. *Результаты одновариантного анализа*

Конечный параметр	*n*	Группа больных	Общее число больных	Число больных с рецидивами	Расчетная 5-летняя выживаемость, %	Расчетная 10-летняя выживаемость, %	*p*
Местные рецидивы	945	I	477	118	15	23	<0,0001
		II	468	178	30	38	
Отдаленные метастазы	945	I	477	128	15	24	<0,0001
		II	468	183	29	39	
Безрецидивная выживаемость	945	I	477	322	62	37	<0,0001
		II	468	360	44	23	
Безрецидивная выживаемость с ПСА <1,5 нг/мл	871	I	440	314	55	31	<0,0001
		II	431	385	21	9	
Общая выживаемость	945	I	477	269	76	49	0,002
		II	468	306	71	39	
Сумма баллов по шкале Глисона (централизованная оценка):							
2—6	254	I	125	64	80	57	0,24
		II	129	77	87	51	
7	332	I	172	91	80	52	0,026
		II	160	104	73	42	
8—10	276	I	139	94	67	39	0,0046
		II	137	107	53	25	
Опухолево-специфическая смертность	945	I	477	82	9	16	0,0052
		II	468	113	13	22	
Сумма баллов по шкале Глисона (централизованная оценка):							
2—6	254	I	125	10	5	7	0,14
		II	129	18	2	12	
7	32	I	172	24	5	12	0,12
		II	160	32	9	18	
8—10	276	I	139	40	17	27	0,0039
		II	137	60	30	40	

При анализе комбинации гормонотерапии и дистанционной ЛТ важно различать несколько потенциальных способов взаимодействия между этими двумя методиками. При применении супрессии андрогена перед курсом ЛТ может ожидаться индукция циторедуктивного эффекта. Итоговое уменьшение массы опухоли, вероятно, приводит к увеличению вероятности реализации противоопухолевого эффекта ЛТ.

При назначении гормональной терапии одновременно с облучением андрогенная супрессия оказывает потенцирующий эффект, очевидно, через индукцию апоптоза.

После курса ЛТ гормонотерапия является только адъювантным лечением.

RTOG изучала эти способы комбинации в двух параллельных исследованиях. Исследование RTOG 86-10 [8, 12] было предпринято для оценки циторедуктивного и потенцирующего эффекта супрессии андрогена. В этом исследовании гозерелин и антиандроген флутамид назначались в течение 2 мес перед ЛТ и в течение курса ЛТ. Включенные в это исследование пациенты имели распространенные первичные опухоли, которые демонстрировали высокую частоту развития локорегионарных рецидивов при самостоятельной ЛТ. Применение гормональной терапии в неоадъювантном режиме в исследовании RTOG 86-10 привело к улучшению по всем конечным результатам, включая общую выживаемость, но только у больных с опухолями, дифференцировка которых по шкале Глисона составляла 2—6 баллов. У пациентов с более высокими показателями по Глисону не отмечено эффекта в отношении местных рецидивов или выживаемости.

В исследовании RTOG 85-31 оценивался эффект адъювантной гормональной терапии. Чтобы разделить потенцирующий и адъювантный эффекты андрогенной супрессии, гормонотерапию в группе комбинированного лечения начинали после завершения курса ЛТ.

Первичный анализ, опубликованный в 1997 г., показал статистически значимое улучшение общей выживаемости в подгруппе пациентов с низкодифференцированными опухолями (8—10 баллов по шкале

Таблица **3**. *Результаты мультивариантного анализа*

Показатель	Общая выживаемость		Местные рецидивы		Отдаленные метастазы		Безрецидивная выживаемость (ПСА <1,5 нг/мл)		Опухолево-специфическая смертность	
	ОР	*p*	ОР	*p*	ОР	*p*	ОР	*p*	ОР	*p*
Тип лечения (группа I — группа II)	1,3	0,001	1,9	<0,0001	1,9	<0,0001	2,2	<0,0001	1,7	0,0003
Простатэктомия (да — нет)	1,8	0,0004	3,4	НД	2,2	<0,0001	2,1	<0,0001	2,3	0,0005
Поражение лимфатических узлов (нет — да)	1,6	<0,0001	НД	<0,0001	1,8	<0,0001	1,7	<0,0001	2,1	<0,0001
Сумма баллов по шкале Глисона (2—6 в сравнении с 7—10)	1,7	<0,0001	1,5	0,0015	2,2	<0,0001	1,6	<0,0001	3,2	<0,0001
Возраст (<70 лет по сравнению с ⩾70 лет)	<0,0001	НД	НД	НД	НД	1,3	0,0039	НД	НД	
Клиническая стадия (A—B по сравнению с C)	1,4	0,027	НД	НД	НД	НД	1,3	0,038	НД	НД

Примечание. ОР — отношение рисков (данные анализировались так, что ОР>1 показывало повышение риска развития конечного результата для второй позиции переменной); НД — статистически недостоверно при уровне достоверности 0,05

Глисона) [7]. Настоящий анализ выявил статистически значимое улучшение выживаемости в группе адъювантной гормонотерапии для всей выборки больных, включенных в исследование. Анализ в подгруппах также показал статистически значимое улучшение выживаемости не только у пациентов с дифференцировкой опухоли 8—10 баллов по Глисону, но и у пациентов с опухолями 7 баллов по шкале Глисона. Влияние на выживаемость отсутствовало у пациентов с опухолями, дифференцировка которых составляла 2—6 баллов по Глисону. Сходные различия во влиянии на выживаемость в зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона получены в более позднем исследовании RTOG 92-02 [14].

Это исследование III фазы, разработанное для сравнения короткого и длительного курса гормональной терапии в сочетании с ЛТ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в группе I больные получали гозерелин и флутамид в течение 2 мес до и 2 мес во время проведения курса ЛТ с последующим наблюдением; в группе II больные получали аналогичную терапию, а также гозерелин в течение 24 мес после ЛТ. Долговременное применение адъювантной гормонотерапии привело к улучшению выживаемости больных с дифференцировкой опухоли 8—10 баллов по шкале Глисона.

В исследовании Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC), проведенном М. Болла и соавт., различий в эффективности лечения в зависимости от суммы по Глисону не наблюдалось [9, 10]. Однако между исследованиями RTOG и исследованием EORTC существуют значительные различия в дизайне, что делает затруднительным прямое сравнение. В исследовании RTOG 85-31 гормональную терапию назначали в конце курса ЛТ. В исследовании EORTC андрогенная супрессия включала не только гозерелин, но и ципротерона ацетат. Прием гозерелина начинали в первый день ЛТ и продолжали в течение 3 лет; ципротерон назначали в течение 1 мес, начиная с 1-й недели до первой инъекции гозерелина. В исследовании EORTC гормональное лечение использовалось не только в качестве адъювантной терапии, но и как циторедуктивное (потенцирующее) лечение.

Выводы

Результаты исследования RTOG 85-31 подтверждают выраженный положительный эффект адъювантной гормональной терапии. Хотя в исследовании достигнуто улучшение конечных результатов для всей популяции больных, включенных в протокол, эффективность адъювантной гормонотерапии оказалась наиболее выражена у пациентов с высоким показателем по Глисону. Эти наблюдения вызывают закономерный вопрос о тактике лечения больных с суммой баллов по Глисону 2—6. Длительная адъювантная гормонотерапия, учитывая ее стоимость и связанные с ней побочные эффекты [12—17], может быть неоправданным методом лечения для данной категории пациентов. Однако у больных с обширными местно-распространенными опухолями с дифференцировкой 2—6 баллов по шкале Глисона было показано значительное улучшение результатов при использовании андрогенной супрессии в неоадъювантном режиме (протокол RTOG 86-10). У больных РПЖ с неблагоприятным прогнозом (клиническая стадия T3 или наличие метастатического поражения лимфатических узлов), а также с опухолями с высоким значением по Глисону длительное применение адъювантной гормонотерапии может быть стандартным вариантом лечения.

Литература

1. Zelen M. The randomization and stratification of patients to clinical trials. J Chron Dis — 1974;27:365—75.
2. Kalbfleisch J.D., Prentice R.L. The statistical analysis of failure time data. New York: John Wiley & Sons, 1980.
3. Gray R.J. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. Ann Stat — 1988; 16:1141—54.
4. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incom-plete observations. J Stat Assoc — 1958;53:457—81.
5. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chem Rep — 1966; 50:163—70.
6. Cox D.R. Regression models and life tables. J R Stat Soc Series B — 1972;34:187—229.
7. Pilepich M.V., Caplan R., Byhardt R.W. et al. Phase in trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 85—31. J Clin Oncol — 1997;15:1013—21.
8. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase in RTOG trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys — 2001;50:1243—52.
9. Bolla M., Gonzalez D., Warde P. et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med — 1997;337:295—300.
10. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in pa-tients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase IE randomized trial. Lancet — 2002; 360:103—8.
11. Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated results of the phase in RTOG trial 85-31: Evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys — 2001;49:937—46.
12. Pilepich M.F., Krall J.M., Sarraf M. et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized com-parative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. Urology — 1995;45:616—23.
13. Laverdiere J., Gomez J.L., Cusan L. et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer . Int J Radiat Oncol Biol Phys — 1997;37:247—52.
14. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase in trial of longterm adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group protocol 92-02. J Clin Oncol — 2003;21: 3972—8.
15. Stege R. Potential side-effects of endocrine treatment of long duration in prostate cancer. Prostate Suppl — 2000;10:38—42.
16. Berruti A., Dogliotti L., Terrone C. et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. J Urol — 2002; 167:2361—67.
17. Ross R.W., Small E.J. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol — 2002;167:1952—56.

Экспрессия интерлейкина-6 человека и его вирусного гомолога в ткани рака предстательной железы

Е.И. Велиев[1], А.В. Рыбальченко[1], Д.А. Широков[2], Н.Н. Тупицын[2]

[1]Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО;
[2]Лаборатория иммунологии гемопоэза ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

EXPRESSION OF HUMAN INTERLEUKIN-6 AND ITS VIRAL HOMOLOGUE IN PROSTATE CANCER TISSUE

Ye.I. Veliyev[1], A.V. Rybalchenko[1], D.A. Shirokov[2], N.N. Tupitsyn[2]

[1]Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education;
[2]Laboratory of Immunology of Hemopoiesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Human interleukin-6 (IL-6) is of considerable importance in the pathogenesis of prostate cancer (PC). Prostatic cells are also known to be a reservoir for human herpesvirus 8 type (HHV-8). Due to the findings that HHV-8 had a homologue of human IL-6, viral IL-6, it seemed interesting to study the expression of these two cytokines in the tumor tissue of patients with PC. The expression of IL-6 mRNA was found in 70% of the patients. That of viral IL-6 was not detected in this disease. Nevertheless, a genetic HHV-8 material was ascertained in the tumor tissue of 2 patients with PC.

Патогенетическая роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) при раке предстательной железы (РПЖ) широко обсуждается в литературе. Первоначально экспрессия ИЛ-6 и рецептора для данного цитокина была установлена на модели клеточных линий РПЖ [1]. Впоследствии доказано, что рецептор ИЛ-6 представлен в 78% случаев доброкачественной гиперплазии предстательной железы и в 100% случаев РПЖ [2]. В линии клеток, происходящей из нормального эпителия предстательной железы (PZ-HPV-7), цитокины семейства ИЛ-6 (ИЛ-6, лейкозингибирующий фактор, онкостатин М) не экспрессированы. ИЛ-6 способен индуцировать нейроэндокринную дифференцировку [3]. Доказано, что по мере прогрессии данной опухоли появляется экспрессия рецептора ИЛ-6 (gp80), и опухолевые клетки приобретают способность секретировать данный цитокин, что является одним из механизмов аутокринной регуляции роста аденокарциномы. Важная патогенетическая роль ИЛ-6 при РПЖ состоит в том, что он вызывает независимую от лигандов активацию рецептора андрогенов на опухолевых клетках [4]. Повышенные уровни сывороточного ИЛ-6 коррелируют с прогрессией андрогеннезависимого РПЖ [5].

В последние годы открыт новый цитокин семейства ИЛ-6 — вирусный ИЛ-6, который закодирован в геноме вируса герпеса 8 типа человека (HHV-8). Интересно отметить, что одним из резервуаров HHV-8 в организме человека является предстательная железа. Выполненные с помощью гибридизации *in situ* исследования показали, что в железистом эпителии простаты лиц из эндемичных по HHV-8 регионов могут быть экспрессированы некоторые гены латентной инфекции HHV-8 [6]. Маркеры HHV-8 — вирусспецифические антитела и/или нуклеотидные последовательности вируса — были обнаружены в сыворотке крови и эякулятах значительного числа пациентов с различной патологией простаты [7]. О возможной роли HHV-8 в патогенезе РПЖ свидетельствует тот факт, что уровни антител к HHV-8 у больных РПЖ достоверно выше, чем у здоровых [8].

В работе представлены результаты исследования экспрессии человеческого и вирусного ИЛ-6 в ткани РПЖ. Особое внимание уделено генетическому подтверждению наличия последовательностей HHV-8 в образцах удаленных опухолей.

Материалы и методы

Исследование проведено у 17 больных РПЖ в возрасте 54—71 года. Во всех случаях диагноз аденокарциномы предстательной железы был верифицирован гистологически на основании исследования биопсийного материала.

Таблица **1**. *Результаты ОТ-ПЦР с РНК, выделенной из образцов РПЖ*

Пациент	Экспрессия мРНК		
	hIL-6	vIL-6	β-globin
ВИ	—	—	+
ТБ	+	—	+
МИ	+	—	+
ТК	—	—	+
КО	+	—	+
АМ	+	—	+
МА	—	—	+
ЭЛ	+	—	+
БО	+	—	+
АТ	+	—	+

Выделение ДНК. К клеточной суспензии добавляли 0,1 % SDS по объему и разрушали мембраны клеток троекратным замораживанием/ размораживанием. После этого добавляли равный объем фенола, встряхивали содержимое пробирки на вортексе и откручивали при 13400 об/мин на центрифуге в течение 10 мин. Далее отбирали из пробирки верхнюю фазу и переносили ее в пробирку с равным объемом смеси фенол/хлороформ/изоамиловый спирт (25:24:1), интенсивно встряхивали и центрифугировали при 13400 об/мин в течение 10 мин. Отбирали верхнюю фазу, добавляли к ней равный объем хлороформа и снова центрифугировали при 13400 об/мин 10 мин. Снова отбирали верхнюю фазу, переносили ее в новую пробирку и добавляли 3М ацетат натрия pH 5,0 (10% по объему) и равный объем изопропилового

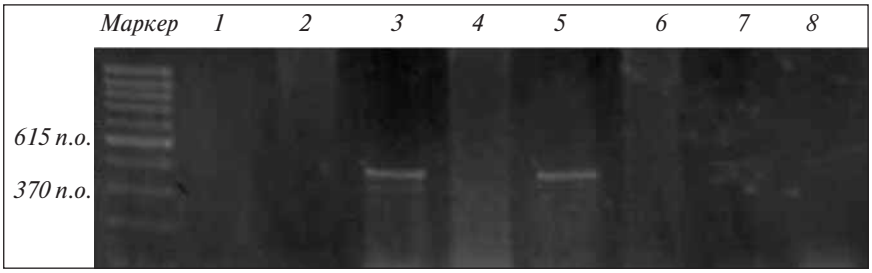


Рис. 1. *Результаты ОТ-ПЦР*
1—2 — кДНК больного ВИ; 3—4 — кДНК больного ТБ; 5—6 — кДНК больного МИ; 7—8 — кДНК больного ТК. Положительный сигнал на мРНК hIL-6 наблюдается у пациентов ТБ (3), МИ (5). Здесь и на рис. 2: 1, 3, 5, 7 — использовались праймеры к кДНК hIL-6; 2, 4, 6, 8 — использовались праймеры к кДНК vIL-6

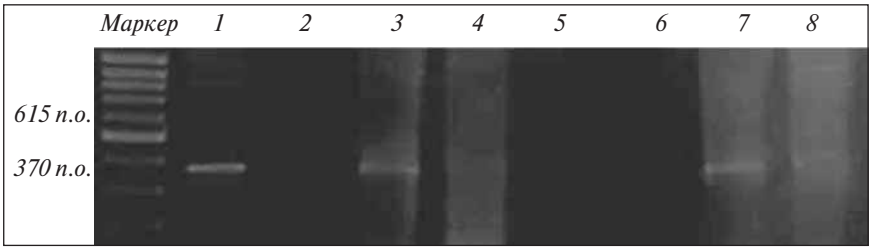


Рис. 2. *Результаты ОТ-ПЦР*
1—2 — кДНК больного КО; 3—4 — кДНК больного АМ; 5—6 — кДНК больного МА; 7—8 — кДНК больного ЭЛ. Положительный сигнал на мРНК hIL-6 наблюдается у пациентов КО (1), АМ (3), ЭЛ (7)

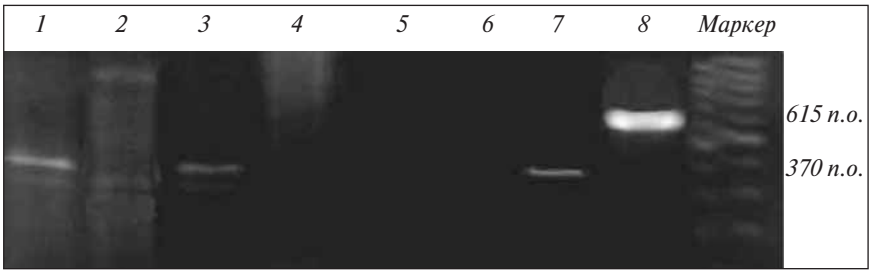


Рис. 3. *Результаты ОТ-ПЦР*
1—2 — кДНК больного БО; 3—4 — кДНК больного АТ; 5—6 — негативный контроль (ddH20 вместо кДНК); 7—8 — положительный контроль на мРНК hIL-6 и vIL-6 (7 — кДНК клеточной линии к562, 8 — кДНК клеточной линии ВС3). Положительный сигнал на мРНК hIL-6 наблюдается у пациентов БО (1), АТ (3)

спирта. Пробирку ставили на ночь в морозильную камеру (-20°С), после этого откручивали на центрифуге при 13400 об/мин 10 мин. Осадок высушивали, а после ресуспендировали деионизованной водой.

Выделение РНК. К клеточной суспензии добавляли гуанидин-тиоционатный буфер (4М гуанидин тиоцианат, 25 мМ натрия цитрат pH 7,0, 0,5% натрия N-лауроилсаркозилат, 0,1% β-меркаптоэтанол), держали 10 мин при комнатной температуре, далее добавляли 3М ацетат натрия pH 5,0 (10% по объему), интенсивно перемешивали содержимое пробирки, добавляли равный объем фенола, 5 мин держали при комнатной температуре, далее добавляли смесь хлороформа с изоамиловым спиртом (24:1), интенсивно перемешивали и центрифугировали при 13400 об/мин в течение 10 мин, после чего отбирали верхнюю фазу, переносили ее в новую пробирку и повторяли экстракцию с фенолом и хлороформом. Отбирали водную фазу, добавляли 2,5 объема этилового спирта и ставили на ночь в морозильную камеру (-20°С), затем откручивали от спирта на центрифуге при 13400 об/мин в течение 10 мин, осадок высушивали и ресуспендировали деионизованной водой.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) проводилась на амплификаторе «Терцик» (Россия). Для каждой пары праймеров использовалась индивидуальная программа. Для амплификации использовали следующие пары праймеров:

vIL-6 forward: 5'-CAGCCATATGATGTGCTGGTTCAAGTTGTG-3', vIL-6 reverse: 5'-AGCACTCGAGTTACTTATCGTGGACGTCAG-3'; условия амплификации: денатурация 94°С 30 с, отжиг праймеров 58°С 45 с, элонгация 72°С 45 с. Цикл повторялся 35 раз. Продукт амплификации равнялся 615 п.о.;

ORF26 forward: 5'—AGCCGAAAGGATTCCACCAT—3', ORF26 reverse: 5'—CTGGACGTAGACAACACGGA—3'; условия амплификации: денатурация 94°С 30 с, отжиг праймеров 55°С 30 с, элонгация 72°С 30 с. Цикл повторялся 35 раз. Продукт амплификации равнялся 233 п.о.;

K1 forward: 5'-GACCTTGTTGGACATCCCGTACAATC-3', K1 reverse: 5'-AGGCCATGCTGTAAGTAGCACGGTT-3', условия амплификации: денатурация 94°С 1 мин, отжиг праймеров 55°С 1 мин, элонгация 72°С 2 мин. Цикл повторялся 35 раз. Продукт амплификации равнялся 1073 п.о.;

GAPDH forward 5'-AGTCCAGTGAGCTTCCCGTTCAGC-3', GAPDH reverse 5'-TGGTATCGTGGAAGGACTCATGAC-3'; условия амплификации: денатурация 94°С 1 мин, отжиг праймеров 60°С 1 мин, элонгация 72°С 1 мин. Цикл повторяли 40 раз. Продукт амплификации равнялся 190 п.о.;

hIL-6 forward: 5'-CCTGAACCTTCCAAAGATGG-3', hIL-6 reverse: 5'-CATTTGCCGAAGAGCCCTCA-3' (продукт амплификации равнялся 370 п.о.); условия амплификации: денатурация 94°С 45 с, отжиг праймеров 60°С, элонгация 72°С 30 с. Цикл повторяли 30 раз;

β-globin forward: 5'-CTGGGCAGGCTGCTGGTG-3', β-globin reverse: 5'-GCTTGTCACAGTGCAGCTC-3' (продукт амплификации равнялся 210 п.о.); условия амплификации: денатурация 94°С 45 с, отжиг праймеров 60°С, элонгация 72°С 30 с. Цикл повторяли 30 раз. Для разделения ПЦР-амплифицированных фрагментов использовали 1,7% легкоплавкую агарозу на 1х ТВЕ-буфере, содержащую бромистый этидий.

Обратная транскрипция (ОТ). Реакцию проводили стандартно в объеме 40 мкл. К 20 мкл РНК добавляли 2 мкл политимидинового олигонуклеотида (18 звеньев). После этого ставили пробирку в термостат (+70°С) на 5 мин. Далее добавляли 8 мкл 5х буфера для ОТ, 4 мкл смеси дезоксирибонуклеотидов, 4 мкл ингибитора рибонуклеазы и ставили пробирку в термостат (+37°С) на 5 мин. После добавляли 2 мкл фермента MMulV обратной транскриптазы и ставили пробирку в термостат (42°С) на 1 ч. Фермент инактивировали 10 мин при 70°С.

Результаты и обсуждение

Результаты одновременного изучения экспрессии человеческого и вирусного ИЛ-6 тканью РПЖ

Таблица **2**. *Результаты ПЦР с ДНК, выделенной из образцов РПЖ*

Пациент	vIL-6	Гены HHV-8 ORF26	K1	Контроль GAPDH
КВ	—	—	—	+
КС	—	—	—	+
МК	+	+	—	+
ВИ	—	—	—	+
ТБ	—	—	—	+
ВФ	—	—	—	+
МИ	—	—	—	+
ТК	—	—	—	+
ФЯ	—	—	—	+
ЧН	+	—	—	+
БК	—	—	—	+
КО	—	—	—	+
АМ	—	—	—	+
МА	—	—	—	+
ЭЛ	—	—	—	+
БО	—	—	—	+
АТ	—	—	—	+

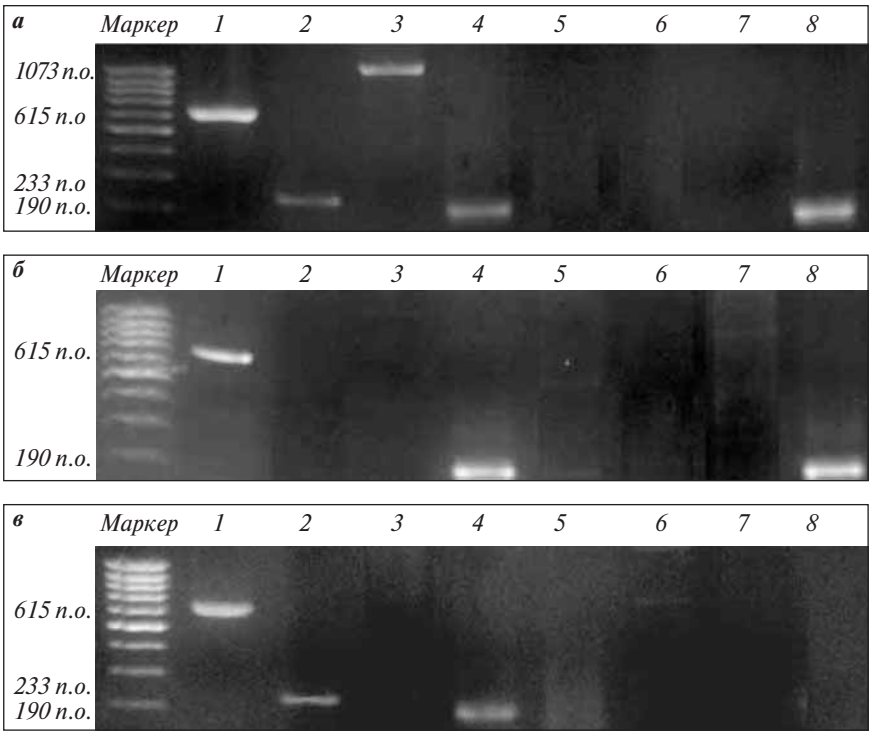


Рис. 4. *Результаты ПЦР образцов РПЖ, полученных у больных КВ (а), ЧН и БК (б) и МК (в) 1, 5 — использовались праймеры к гену vIL-6, 2, 6 — праймеры к гену ORF26, 3, 7 — к гену K1, 4, 8 — к гену GAPDH. а: 1—4 — позитивный контроль (ДНК клеточной линии BC3), 5—8 — ДНК больного КВ; б: 1—4 — ДНК больного ИН, 5—8 — ДНК больного БК; в: 1—4 — ДНК больного МК, 5—8 — негативный контроль (ddH20 вместо ДНК)*

представлены в табл. 1. В качестве положительного контроля изучалась мРНК -глобина (100% положительный результат).

Экспрессии вирусного ИЛ-6 не наблюдалось ни в одном из исследованных случаев. Экспрессия ИЛ-6 человека была обнаружена в 7 (70%) случаях из 10.

На рис. 1—3 представлены результаты ОТ-ПЦР, свидетельствующие о том, что даже в hIL-6-позитивных случаях не наблюдается следовых уровней экспрессии vIL-6.

Анализ на наличие последовательностей HHV-8 дал положительный результат у 2 пациентов. У пациента МК были обнаружены ген vIL-6 и ген ORF26, а у пациента ЧН — только ген vIL-6 (рис. 4, табл. 2).

Обсуждение

Полученные данные позволили ответить на 3 важных вопроса. Во-первых, подтверждена экспрессия ИЛ-6 опухолевой тканью РПЖ в 70% случаев. Это находится в полном соответствии с данными литературы, и именно в этих случаях можно предполагать аутокринную или паракринную регуляцию опухолевого роста данным цитокином. Таким образом, с учетом роли ИЛ-6 в индукции нейроэндокринной дифференцировки РПЖ и активации рецепторов для андрогенов становится возможной более точная идентификация данной группы пациентов для разработки соответствующих лечебных мероприятий.

Во-вторых, нами практически исключена какая бы то ни было патогенетическая роль вирусного гомолога ИЛ-6, закодированного в геноме HHV-8. Ни в одном из 10 изученных случаев РПЖ экспрессии данного цитокина не отмечено.

И, наконец, возможная патогенетическая или этиологическая роль HHV-8 в части случаев РПЖ не исключается на основании полученных нами данных. У 2 (12%) из 17 пациентов в ткани опухоли были обнаружены нуклеотидные последовательности генома HHV-8. Интересно отметить, что в обоих случаях (пациенты МК и ЧН) нельзя исключить интеграцию части генома HHV-8, так как последовательности K1 отсутствовали. У одного из пациентов в опухолевой ткани выявлен только ген вирусного ИЛ-6, а у второго — ген вирусного ИЛ-6 в сочетании с ORF-26. Обращает на себя внимание, что ген вирусного ИЛ-6 присутствовал у обоих больных, что теоретически не исключает возможности индукции экспрессии цитокина в опухолевых клетках.

Литература

1. Siegall C.B., Schwab G., Nordan R.P. et al. Expression of the interleukin 6 receptor and interleukin 6 in prostate carcinoma cells. Cancer Res 1990;50(24):7786—8.
2. Siegsmund M.J., Yamazaki H., Pastan I. Inreleukin 6 receptor mRNA in prostate carcinomas and benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;151(5):1396—9.
3. Palmer J., Hertzog P.J., Hammacher A. Differential expression and effects of gp130 cytokines and receptors in prostate cancer cells. Int J Biochem 2004;36(11):2258—69.
4. Kim O., Jiang T., Xie Y. et al. Synergism of cytoplasmic kinases in IL6-induced ligand-independent activation of androgen receptor in prostate cancer cells. Oncogene 2004;23(10):1838—44.
5. Hammacher A., Thompson E.W., Williams E.D. Interleukin-6 is a potent inducer of S100P, which is upregulated in andoreg-refactory and metastatic prostate cancer. Int J Biochem 2005;37(2):442—50.
6. Гурцевич В.Э. Вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8). В кн.: Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М., Медицина; 2004. с.314—25.
7. Гурцевич В.Э., Кадырова Е.Л., Чернова В.А. и др. Поиск резервуара для HHV-8-ассоциированных болезней и путей распространения HHV-8 в России. Вопр вирусол 2004;49(6):20—4.
8. Hoffman L.J., Bunker C.H., Pellett P.E. et al. Elevated seroprevalence of human herpesvirus 8 among men with prostate cancer. J Infect Dis 2004;189(1):15—20.

Радикальное хирургическое лечение инвазивного рака мочевого пузыря

С.А. Красный

ГУ НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск

Рак мочевого пузыря (РМП) является второй по частоте опухолью в онкоурологической практике. На его долю приходится 5—8% всех злокачественных опухолей. В странах Европейского Союза заболеваемость РМП в 2003 г. составила 23 случая на 100 тыс. населения, а смертность — 10 случаев. 70% больных РМП — люди старше 65 лет [1]. В 2000 г. в Европейском Союзе выявлена 101 000 новых случаев, а умерли от РМП 37 000 больных [2].

В США, где за год выявляется 57 000—60 000 новых случаев РМП и ежегодно умирают 12 500 больных, эта патология занимает 5-е место среди всех злокачественных новообразований [3].

По данным Белорусского канцеррегистра, заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря в Республике Беларусь составила 8,2 на 100 000 жителей в 1993 г. и 11,4 в 2004 г. В структуре онкологической заболеваемости населения в 2004 г. РМП составил 3% [4].

У 25—30% больных РМП при первичном обращении выявляются мышечно-инвазивные опухоли [5]. У 15—20% больных поверхностным РМП в последующем развивается инвазивная опухоль несмотря на проводимое лечение [6]. По мнению ряда авторов, из-за погрешностей диагностики и стадирования частота инвазивного РМП значительно занижается. На самом деле при первичном обращении примерно у 60% больных РМП уже имеется мышечная инвазия [7].

В данном обзоре проанализированы результаты и обобщены основные тенденции хирургического лечения инвазивного РМП.

Если при поверхностных опухолях мочевого пузыря преобладает органосохраняющий подход (и только при низкой степени дифференцировки опухоли производится цистэктомия), то в отношении инвазивного рака применяется более агрессивная хирургическая тактика [6, 8]. Такой подход связан с поражением мышечного слоя стенки мочевого пузыря, с невозможностью выполнения трансуретральной резекции (ТУР) из-за большого объема опухолевой массы и высокой вероятностью регионарного метастазирования.

Радикальная цистэктомия

Оптимальной операцией при инвазивном РМП является радикальная цистэктомия [9—12]. Данная операция включает в себя удаление единым блоком вместе с мочевым пузырем и перивезикальной клетчаткой предстательной железы и семенных пузырьков с прилегающей брюшиной, проксимальных частей семявыносящих протоков и 1—2 см проксимальной уретры у мужчин и матки с придатками и уретры с передней стенкой влагалища у женщин в сочетании с тазовой лимфодиссекцией [6, 9, 11, 13, 14]. Если планируется ортотопическое отведение мочи, то мочеиспускательный канал сохраняют [14]. Операция чаще выполняется лапаротомным доступом, некоторые авторы рекомендуют цистэктомию и лимфодиссекцию выполнять забрюшинно, а брюшную полость вскрывать только для кишечного этапа операции, что позволяет уменьшить частоту механической и паралитической кишечной непроходимости [15]. Описаны лапароскопические методики операции [15—18].

Лапароскопическая цистэктомия. Сообщение о первой лапароскопической цистэктомии по поводу пиоцистиса относится к 1992 г. [19]. В 1995 г. была описана первая лапароскопически ассистированная радикальная цистэктомия по поводу инвазивного РМП [20]. A. Denewer и соавт. [21] в 1999 г. опубликовали результаты 10 лапароскопических цистэктомий, модифицированный уретеросигмоанастомоз выполнялся через мини-лапаротомию. Тактика лапароскопической цистэктомии с использованием различных методов отведения мочи через мини-лапаротомию использовалась до 2000 г., когда I. Gill и соавт. [16] опубликовали результаты полностью интракорпоральной лапароскопической цистэктомии с илеальным кондуитом, с успехом выполненной двум пациентам. С этого момента стали выполняться полностью интракорпоральные лапароскопические операции с использованием различных методов отведения мочи (илеальный кондуит, операция Майнц пауч-II, ортотопическое отведение мочи) [17].

На современном этапе нельзя оценить онкологические результаты лапароскопических операций, поскольку количество прооперированных пациентов недостаточно, а сроки наблюдения за ними слишком малы [15, 17]. Окончательное заключение можно будет сделать после проведения больших исследований по изучению лапароскопических и открытых операций с сопоставлением непосредственных (частота осложнений, радикальность операции, количество удаленных лимфатических узлов — ЛУ, положительные края отсечения) и отдаленных результатов (выживаемость, частота рецидивов). В настоящее время рекомендуется выполнять лапароскопическую цистэктомию только в крупных экспертных центрах, за-

нимающихся проблемой лапароскопической хирургии [15, 17]. Что касается лапароскопической тазовой лимфаденэктомии, то она не уступает по эффективности открытой операции [22].

Тазовая лимфодиссекция. Стандартная тазовая лимфодиссекция включает удаление лимфатических тканей вокруг наружных и внутренних подвздошных сосудов и вокруг запирательного нерва с обеих сторон [14, 23]. Однако некоторые авторы рекомендуют расширить объем лимфаденэктомии, включая дистальную часть общей подвздошной артерии [2], всю общую подвздошную артерию [25] и даже бифуркацию аорты и пресакральные лимфоузлы [2, 27]. Продолжительность расширенной лимфодиссекции увеличивается на 1 ч по сравнению со стандартной, при этом количество осложнений не меняется [28], однако общего мнения в отношении объема лимфодиссекции сегодня нет, и в подавляющем большинстве случаев производится стандартная лимфодиссекция.

Для того чтобы выявить 60% пораженных ЛУ, необходимо удалить 15 ЛУ и более, а при удалении 20—23 ЛУ и более выявляется 80% метастазов [29]. При этом стандартная лимфодиссекция позволяет удалить 5—30 ЛУ, а расширенная — от 9 до 67 [27]. Влияние объема лимфодиссекции влияет на выживаемость больных инвазивным РМП до конца не выяснено, так как не было проведено рандомизированных исследований и, вероятно, они не могут быть проведены вообще. Однако в ряде исследований было показано, что увеличения выживаемости можно добиться при удалении 14 ЛУ и более [30—32]. J. Leissner и соавт. [33] показали, что выживаемость больных, которым удалили 16 ЛУ и более, была выше выживаемости пациентов, которым удалили 15 ЛУ и менее. Подобные результаты были получены и в других исследованиях [34].

В 2004 г. H.W. Herr и соавт. [8] проанализировали результаты цистэктомий, выполненных 106 хирургами в 109 различных центрах США. Было выявлено, что 5-летняя выживаемость больных инвазивным РМП после цистэктомии без лимфодиссекции, с ограниченной лимфаденэктомией и со стандартной тазовой лимфодиссекцией составляет 33, 46 и 60% соответственно. Удаление 10 и более регионарных ЛУ позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость с 44 до 61% и снизить частоту местных рецидивов с 25 до 6%. При этом 62% общих урологов по сравнению с 23% онкоурологов в ходе цистэктомии выполняют ограниченную лимфаденэктомию либо не выполняют ее вообще ($p<0,001$). Авторы делают вывод, что хирургические факторы влияют на выживаемость больных после цистэктомии не меньше, чем распространенность процесса и дополнительное лечение.

Частота поражения регионарных ЛУ составляет 14—38% [11, 27, 35]. По данным литературы, общая 5-летняя выживаемость этих больных составляет около 25% [35, 36]. В стадии N2—3 выживаемость больных крайне низкая, и сегодня вопрос о выполнении цистэктомии при такой распространенности процесса решает сам хирург [36].

В качестве метода отведения мочи у больных с регионарными метастазами в основном используется операция Бриккера. Однако сегодня некоторые авторы считают, что наличие метастазов в регионарных ЛУ не является противопоказанием к ортотопическому отведению мочи в случае радикальности операции [27, 37].

Методы отведения мочи. Отведение мочи — наиболее сложная проблема после цистэктомии, которая является калечащей операцией. После операций уретерокутанеостомии и уретеросигмоанастомоза 50—70% больных умирают от пиелонефрита, кроме того, эти операции не соответствуют современным требованиям качества жизни, приводя к инвалидизации больных [38, 39]. Несколько меньшее количество поздних осложнений отмечается при выполнении модифицированного уретеросигмоанастомоза — ректосигмопластики Майнц-2, однако данная операция характеризуется высоким уровнем ацидоза и пиелонефрита у прооперированных больных, что требует периодической коррекции [40].

Несколько изменить ситуацию могли бы операции по созданию искусственного мочевого пузыря из кишечника. Однако количество серьезных осложнений после этих операций, по данным разных авторов, довольно велико. Переход к современным методам отведения мочи был постепенным [41]. С момента опубликования J. Simon в 1852 г. методики уретеросигмоанастомоза эта операция была основной при выборе метода отведения мочи до 1950 г., когда E.M. Bricker описал методику илеокондуита. Хотя резервуар из подвздошной кишки был описан еще в 1951 г., клиническое внедрение этой операции началось в середине 1980-х годов [41].

С накоплением опыта выполнения операций подобного типа отмечается тенденция к снижению удельного веса накожного инконтинентного отведения мочи (операция Бриккера) и увеличению количества операций по формированию искусственного мочевого пузыря с восстановлением естественного акта мочеиспускания [35, 41—43], тем более что нет существенной разницы в отдаленных онкологических результатах этих операций [41].

Радикальная цистэктомия является травматичным оперативным вмешательством. Периоперационная смертность составляет 2,0—26,9% [6, 44, 45]. При этом в клиниках, где выполняется более 15 цистэктомий в год, летальность значительно ниже, чем в тех, где выполняется менее 14 операций [46, 47].

У значительной части больных наблюдаются послеоперационные осложнения. Ранние послеоперационные осложнения в большей степени обусловлены травматичностью оперативного вмешательства, а поздние — методом отведения мочи.

Осложнения раннего послеоперационного периода имеют место у 11—70% больных [6, 44, 48]. Среди них длительный парез кишечника отмечается в 5,6—70% наблюдений, недостаточность уретрорезервуарного анастомоза — в 19%, недостаточность межкишечного анастомоза — в 4—11,7%, раневая инфекция — в 11%, сепсис — в 1,7—3%. У 1—9,1% больных развивается нарушение мозгового кровообращения. Кроме того, послеоперационный период у 1—3% пациентов осложняется развитием тромбоэмболии ветвей легочной артерии, инфарктом миокарда [6, 49]. Среди осложнений наблюдаются механическая кишечная непроходимость (7—25%) и некроз резервуара [44, 50]. При этом раннее удаление назогастрального зонда не увеличивает частоту кишечной непроходимости [49, 50]. Повторные операции приходится выполнять в 8,7—30% случаев [44, 48].

Поздние осложнения наблюдаются у 12—23,4% больных, перенесших цистэктомию [6]. Среди них обструкция мочеточнико-кишечного соустья имеет место у 2,4—20,4% пациентов, некроз и рубцевание дистального отдела мочеточника — у 2%, рефлюкс мочи в верхние мочевые пути — у 2—10,2%, стриктура уретры — у 2% больных [6, 44, 51].

Избыточная продукция слизи в кишечном резервуаре способствует колонизации микроорганизмов, образованию конкрементов и может приводить к развитию острой задержки мочи и даже разрыву резервуара [44, 52]. У 6—27,3% больных, перенесших цистэктомию с формированием ортотопического мочевого пузыря, имеет место гиперхлоремический ацидоз, требующий срочной коррекции [53]. Метаболический ацидоз развивается у 15% больных с илеокондуитом, 50% больных с кишечным резервуаром из подвздошной кишки и 80—100% — из толстой кишки [53]. Нарушения обмена витамина D, фосфатов и кальция, а также ацидоз могут приводить к выраженному остеопорозу [54].

Хроническая диарея развивается у 11% пациентов после формирования резервуара из сегмента подвздошной кишки и у 23% при использовании илеоцекального угла кишечника [6, 53, 55]. Недержание мочи отмечается у 10—35% больных [44, 56]. В более отдаленные сроки после операции возможно развитие злокачественных новообразований в кишечных резервуарах [57].

При длительном наблюдении за больными после операции Бриккера различные проблемы (грыжи, мацерация кожи, стеноз кондуита или мочеточникового анастомоза и др.) возникают у 30—50% больных [48].

При гетеротопическом континентном отведении мочи стеноз инвагинационного клапана развивается в 2—4,3% наблюдений, разрыв резервуара — в 1,5%, недостаточность «сухой» стомы отмечают до 3,5% больных [52, 53]. Образование камней в ортотопическом резервуаре наблюдается у 4—15% больных, а после гетеротопической реконструкции мочекаменная болезнь развивается у 40—50% пациентов [48, 52]. Кроме того, выполнить подобную операцию можно лишь ограниченному числу больных, способных к довольно сложному уходу за резервуаром.

У пожилых пациентов частота осложнений и послеоперационная летальность еще выше [58]. Поэтому пожилым пациентам рекомендуется уменьшать объем операции, используя накожное инконтинентное отведение мочи [59, 60]. В других исследованиях показана идентичная послеоперационная летальность у пожилых и более молодых пациентов при правильном выборе объема операции и метода отведения мочи [61]. По данным Национального института рака США, общая выживаемость больных РМП в возрасте 80 лет и старше была выше при проведении им более агрессивного хирургического вмешательства, чем при наблюдении или проведении лучевой терапии [62].

Современные методы отведения мочи обеспечивают удовлетворительное качество жизни пациентов, несмотря на то что существует определенная разница в количестве осложнений и качестве жизни между различными операциями [39, 48, 63, 64]. Не обнаружено существенной разницы в качестве жизни пациентов после ортотопической реконструкции из позвздошной и толстой кишки [51]. Прямое сравнение методик илеоцистопластики Hautmann и Studer не выявило существенной разницы, кроме несколько более хорошего ночного удержания мочи при использовании методики Hautmann [65]. Был сделан вывод о том, что обе операции могут с успехом применяться как у мужчин, так и у женщин.

Практически у всех пациентов после стандартной операции развивается эректильная дисфункция [44, 66]. Совершенствование хирургической техники и внедрение в практику нервосберегающей цистпростатэктомии с последующей илеоцистопластикой [8, 14], а также операции с сохранением части простаты и семенных пузырьков [66, 67] существенно усилили позиции сторонников цистэктомии. Разработаны подобные операции и у женщин [68, 69]. Однако выполнение таких операций с целью сохранения сексуальной функции возможно лишь ограниченному количеству молодых пациентов с поверхностными опухолями или начальной мышечной инвазией [66], а частота рецидивов после этих операций значительно выше [13], поэтому в настоящее время растет число сторонников органосохраняющего подхода в лечении инвазивного РМП с использованием химио- и лучевой терапии [70—72].

Органосохраняющая стратегия с использованием комплексной терапии становится серьезной альтернативой цистэктомии. Данная тактика позволяет сохранить мочевой пузырь у 10—20% больных со стадией T3b и у 50—80% со стадией T2. При этом функция сохраненного мочевого пузыря остается вполне удовлетворительной [71], однако у 40—60% пациентов отмечаются рецидивы [73].

В последние годы ведутся жаркие споры о том, какое же лечение наиболее оптимально при мышечно-инвазивном РМП — первичная цистэктомия или органосохраняющая тактика с использованием различных неоадьювантных воздействий [74, 75]. С этой точки зрения сегодня является весьма актуальным определение групп больных, которым необходимо выполнить первичную цистэктомию или предпочесть органосохраняющее лечение [36]. Ответ на этот вопрос могло бы дать рандомизированное исследование по прямому сравнению радикальной цистэктомии и органосохраняющей тактики, однако такое исследование сегодня провести крайне сложно или почти невозможно, так как для каждого из этих методов лечения существуют свои показания и противопоказания [35].

В большом количестве центров придерживаются консервативной тактики при начальных стадиях мышечной инвазии, в других предлагают раннюю цистэктомию уже при стадии T1G3 и раке *in situ* [2, 29, 35], так как на самом деле у 25—50% этих пациентов уже имеется мышечная инвазия либо разовьется в последующем [76, 77]. J. Freeman и соавт. [78] сообщают о серии из 182 больных, которым была выполнена цистэктомия по поводу клинически поверхностного рака мочевого пузыря (стадии Ta, T1, Tis). У 34% из них при патологоанатомическом исследовании удаленного препарата выявлена мышечная инвазия.

Решение о выполнении цистэктомии или проведении консервативной терапии зависит от клинического стадирования, а ошибки при дооперационной диагностике очень велики [79]. Использование современных методов диагностики при стадировании РМП на дооперационном этапе дает неудовлетворительные результаты. Чаще всего стадия недооценивается (от 44 до 70% случаев). Так, F. Pagano и соавт. [79] сообщают, что при стадии pT2 в 55% случаев устанавливалась клиническая стадия T1. С помощью всех современных методов исследования практически невозможно отличить начальную инвазию мышечной стенки от поверхностного РМП [80]. При этом использование самых современных методик магнитно-резонансной томографии позволяет отличить поверхностный РМП от инвазивного в 60—86% случаев [81].

Еще более неудовлетворительной является диагностика метастазов в регионарных ЛУ [82]. Компьютерная томография позволяет выявить только 35—40% метастатически пораженных ЛУ, а тонкоигольная аспирационная биопсия лишь незначительно улучшает диагностику, так как ее чувствительность не превышает 60%, а выполняется эта процедура лишь при увеличенных ЛУ [82]. При поражении регионарных лимфоузлов pN1 результаты дооперационной диагностики еще более удручающие. Все это делает обязательным выполнение в ходе цистэктомии регионарной лимфодиссекции, являющейся одновременно диагностической и лечебной операцией. В исследовании S. Madersbacher и соавт. [35], включившем 507 больных инвазивным РМП без регионарных метастазов, по данным дооперационного обследования, тазовая лимфодиссекция выявила регионарные метастазы у 24% пациентов.

Отдаленные результаты

Общая 5-летняя выживаемость больных инвазивным РМП после цистэктомии составляет 20—60% [6, 11, 23, 35] и зависит от глубины инвазии опухоли и состояния регионарных ЛУ. При мышечной инвазии 5-летняя выживаемость после цистэктомии составляет примерно 50—60%, а при прорастании опухоли в жировую клетчатку или поражении регионарных ЛУ снижается до 25—35% и менее [11, 83]. Важным прогностическим фактором является обструкция верхних мочевых путей, так как развитие уретерогидронефрозов, олигурия и анурия говорят о значительном местном распространении опухоли [84]. Выживаемость таких пациентов ниже, чем больных с нормальной функцией почек.

Несмотря на значительный объем оперативного вмешательства, в течение 2 лет после радикальной цистэктомии по поводу инвазивного РМП у 50% больных появляются отдаленные метастазы, а у 5—25% — местные рецидивы опухоли в полости малого таза [85, 86]. У больных с опухолью pT3—T4 или при поражении регионарных лимфоузлов частота рецидивов в полости таза возрастает до 30% [83, 87].

Местные рецидивы опухоли. Местный рецидив в полости таза является огромной проблемой и для пациента и для врача, так как существенно влияет на продолжительность и качество жизни больного, а эффективных методов лечения на сегодняшний день нет. В последние годы удалось добиться снижения количества рецидивов в полости малого таза почти на 10% за счет улучшения хирургической техники, более тщательного подбора больных и более раннего оперативного вмешательства [35]. Некоторого снижения частоты местных рецидивов можно добиться с помощью расширения границ операции [88, 89]. Прогноз при местном рецидиве пессимистический, так как продолжительность жизни больного с момента развития рецидива не превышает одного года независимо от проводимого лечения [90].

Частота рецидивов в уретре составляет 4—14% [91] и может достигать 18% [92]. С целью раннего выявления таких рецидивов было предложено проводить цитологическое исследование смывов уретры, так как данное исследование характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью [93]. Однако в дальнейшем было показано, что такое раннее выявление рецидива не влияет на выживаемость больных, так как крайне агрессивная биологическая природа инвазивного рака мочевого пузыря влияет на выживаемость значительно больше, чем рецидивы в уретре. Поэтому исследование смывов уретры сегодня не выполняется рутинно [94]. В исследовании S. Yamashita [95] выживаемость больных с рецидивом в уретре оказалась даже выше, чем выживаемость больных без рецидива. После ортотопической реконструкции мочевого пузыря частота рецидивов в уретре составляет 2—6% [41, 90], что значительно ниже, чем после отведения мочи на кожу [96]. По мнению ряда авторов, связано это с тем, что поток мочи обладает потенциальной способностью снижать вероятность появления рецидива в мочеиспускательном канале [5]. Наиболее важным прогностическим фактором развития рецидива в уретре является диффузная карцинома *in situ* мочевого пузыря с вовлечением простатической уретры [97], поэтому больным с наличием этого прогностического фактора рекомендуется в обязательном порядке выполнять уретрэктомию, и ортотопическое отведение мочи таким больным противопоказано [98]. Для женщин уретрэктомия в ходе радикальной цистэктомии является стандартной процедурой, при этом вовлечение мочеиспускательного канала выявляется в 2—6% случаев, причем у всех этих пациенток были низкодифференцированные опухоли с вовлечением шейки мочевого пузыря [99]. Так как рецидивы в мочеиспускательном канале у женщин встречаются редко, то при планировании ортотопического отведения мочи им рекомендуется выполнять биопсию уретры при ТУР или срочное гистологическое исследование дистальной уретры в ходе цистэктомии. При таком подходе после формирования искусственного мочевого пузыря рецидивы в уретре у женщин практически не встречаются [100]. В настоящее время срочное гистологическое исследование мембранозной уретры в ходе цистэктомии рекомендуется выполнять и мужчинам при планировании ортотопического отведения мочи [101].

Метастазы в регионарных ЛУ. Поражение регионарных ЛУ при инвазивном РМП является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. В различных исследованиях 5-летняя выживаемость этих пациентов составляет 7—30%, а при использовании дополнительных методов лечения удается повысить 10-летнюю выживаемость до 31—34% [35, 54, 83]. В ряде исследований было показано, что выживаемость больных напрямую зависит от количества пораженных ЛУ [12, 83], поэтому была разработана концепция удельного веса метастатически пораженных ЛУ среди общего числа удаленных, согласно которой пациенты с процентом метастатически пораженных лимфоузлов 20% и более имеют значительно более неблагоприятный прогноз, чем больные, у которых поражено менее 20% удаленных ЛУ [27, 29]. Прорастание опухоли за пределы капсулы ЛУ еще более ухудшает прогноз заболевания [102].

Радикальная цистэктомия показана больным с клинической стадией T2-4N0M0. Если клинически выявляются метастазы в ЛУ или отдаленные метастазы, хирургическое лечение не увеличивает выживаемость, поэтому таким больным операция показана для улучшения качества жизни при выраженной макрогематурии, дизурии и боли, а также в случае задержки мочи [32]. Существенного увеличения выживаемости можно добиться только при проведении таким пациентам комплексного лечения [103].

Заключение

Таким образом, при инвазивном РМП оптимальной операцией является радикальная цистэктомия. Трансуретральная и классическая резекция мочевого пузыря могут выполняться отобранным больным при строгом соблюдении соответствующих показаний.

В ходе операции должна быть выполнена стандартная тазовая лимфодиссекция. При поражении тазовых ЛУ объем лимфодиссекции необходимо расширить до бифуркации аорты. Пациенты с метастазами в регионарных ЛУ должны рассматриваться как кандидаты для проведения адъювантной терапии.

В качестве метода отведения мочи предпочтение отдается ортотопической реконструкции мочевого пузыря. У больных пожилого и старческого возраста с наличием тяжелой сопутствующей патологии следует использовать более простые методики операции.

В связи с тем что хирургические факторы оказывают значительное влияние на непосредственные и отдаленные результаты радикальной цистэктомии, а также в связи со значительным количеством осложнений данная операция должна производиться в крупных медицинских центрах, выполняющих не менее 14 операций в год и владеющих достаточным арсеналом в выборе методов отведения мочи.

Общая 5-летняя выживаемость больных инвазивным РМП после цистэктомии составляет 20—60%. Основными факторами, влияющими на отдаленные результаты лечения, являются глубина инвазии и степень дифференцировки опухоли, а также состояние регионарных ЛУ.

Весьма актуальным является проведение научных исследований с целью определения групп больных, которым необходимо выполнить первичную цистэктомию или предпочесть органосохраняющее лечение.

Литература

1. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of invasive bladder cancer. Ann Oncol 2003;14:1008—9.
2. Catto J.W.F., Rosario D.J. The road to cystectomy: who,when and why? EAU Update Series 2005;3:118—28.
3. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer Statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8—29.
4. Злокачественные новообразования в Беларуси 1995—2004. Под редакцией А.А.Граковича и И.В.Залуцкого. Минск, БелЦМТ; 2005.
5. Tsukamoto T., Kitamura H., Takahashi A., Masumori N. Treatment of invasive bladder cancer: lessons from the past and perspective for the future. Jpn J Clin Oncol 2004;34(6):295—306.
6. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. Москва, Вердана; 2001.
7. Vaidya A., Soloway M.S., Hawke C. et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? J Urol 2001;165:47—50.
8. Herr H.W., Faulkner J.R., Grossman H.B. et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol 2004;22:2781—5.
9. Campbell's Urology, 8th ed. Eds. P.C. Walsh et al. Vol/ 3 Philadelphia, W.B. Saunders Co.; 2002.
10. Solsona E., Iborra I., Dumont R. et al. Risk groups in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: statistical and clinical model improving homogeneity. J Urol 2005;174:1226—30.
11. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001;19:666—75.
12. Stein J.P., Skinner D.G. The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. Urol Clin North Am 2005;32:187—97.
13. Hautmann R.E., Stein J.P. Neobladder with Prostatic Capsule and Seminal-sparing Cystectomy for Bladder Cancer: A Step in the Wrong Direction. Urol Clin North Am 2005;32(2):177—85.
14. Stenzl A., Nagele U., Kuczyk M. et al. Cystectomy — technical considerations in male and female patients. EAU Update Series 2005;3:138—46.
15. Gaston R., Heidenreich A. Open versus laparoscopic radical cystectomy. Eur Urol Suppl 2006;5:385—94.
16. Gill I.S., Fergany A., Klein E.A. et al. Laparoscopic radical cystoprostatectomy with ileal conduit performed completely intracorporeally: the initial 2 cases. Urology 2000;56:26—30.
17. Hrouda D., Adeyeoju A.A.B., Gill I.S. Laparoscopic radical cystectomy and urinary diversion: fad or future? BJU Int 2004;94:501—5.
18. Sorcini A., Tuerk I. Laparoscopic radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion. Urol Oncol Semin Orig Investig 2004;22:149—52.
19. Parra R.O., Andrus C.H., Jones J.P., Boullier J.A. Laparoscopic cystectomy. Initial report on a new treatment for the retained bladder. J Urol 1992;148:1140—4.
20. De Badajoz S.E., Peralles G.J.L., Rosado A.R. et al. Laparoscopic cystectomy and ileal conduit: case report. J Endourol 1995;9:59—62.
21. Denewer A., Kotb S., Hussein O., El-Maadawy M. Laparoscopic assisted cystectomy and lymphadenectomy for bladder cancer: initial experience. World J Surg 1999;23:608—11.
22. Finelli A., Gill I.S., Desai M.M. et al. Laparoscopic extended pelvic lymphadenectomy for bladder cancer: technique and initial outcomes. J Urol 2004;172:1809—12.
23. Ghoneim M.A., Abol-Enein H. Lymphadenectomy with cystectomy: is it necessary and what is its extent? Eur Urol 2004;46(4):457—61.
24. Bochner B.H., Herr H.W., Reuter V.E. Impact of separate versus en block pelvic lymph node dissection on the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens. J Urol 2001;169:2295—6.
25. Bochner B.H., Cho D., Herr H.W. et al. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping. J Urol 2004;172:1286—90.
26. Ather M.H., Fatima S., Sinanoglu O. Extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer. World J Surg Oncol 2005;43(3):1—5.
27. Stein J.P., Quek M.L., Skinner D.G. Lymphadenectomy for invasive bladder cancer: II. technical aspects and prognostic factors. BJU Int 2006;97:227—31.
28. Brössner C., Pycha A., Toth A. et al. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? BJU Int 2004;93:64—6.
29. Herr H.W. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. J Urol 2003;169:943—5.
30. Konety B.R., Joslyn S.A. Factors influencing aggressive therapy for bladder cancer: an analysis of data from the SEER program. J Urol 2003;170:1765—71.
31. Liedberg F., Mansson W. Lymph node metastasis in bladder cancer. Eur Urol 2006;49:13—21.
32. Sanderson K.M., Stein J.P., Skinner D.G. The evolving role of pelvic lymphadenectomy in the treatment of bladder cancer. Urol Oncol 2004;22(13):205—13.
33. Leissner J., Hohenfellner R., Thuroff J.W., Wolf H.K. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. BJU Int 2000;85:817—23.
34. Herr H.W. Surgical factors in bladder cancer: more (nodes) + more (pathology) = less (mortality). BJU Int 2003;92:187—8.
35. Madersbacher S., Hochreiter W., Burkhard F. et al. Radical cystectomy for bladder cancer today — a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol 2003;21:690—6.
36. Gschwend J.E., Fair W.R., Vieweg J. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: Contemporary results and remaining controversies. Eur Urol 2000;38(2):121—30.
37. Gschwend J.E. Bladder substitution. Curr Opin Urol 2003;13:477—82.
38. Мавричев А.С., Красный С.А., Поляков С.Л. и др. Онкоурология. Минск, БелЦНМИ, 2001.
39. Yossepowitch O., Baniel J. Ureterosigmoidostomy and obstructive uropathy. Nature Clin Pract Urol 2005;2(10):511—5.
40. Nitkunan T., Leaver R., Patel H.R.H., Woodhouse C.R.J. Modified ureterosigmoidostomy (Mainz II): a long-term follow-up. BJU Int 2004;93:1043—7.
41. Hautmann R.E. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. J Urol 2003;169:834—8.
42. Lusuardi L., Lodde M., Pycha A. Surgical Atlas: Cutaneous ureterostomy. BJU Int 2005;96:1149—59.
43. Meyer J.-P., Fawcett D., Gillatt D., Persad R. Orthotopic neobladder reconstruction — what are the options? BJU Int 2005;96:493—7.
44. Hautmann R.E., De Petriconi Ft., Gottfried H.W. et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J Urol 1999;161(2):422—8.
45. Konety B.R., Dhawan V., Allareddy V., Joslyn S.A. Impact of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality from radical cystectomy: data from the health care utilization project. J Urol 2005;173:1695—700.
46. Hollenbeck B.K., Miller D.C., Taub D. et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy. J Urol 2005;174:1231—7.
47. McCabe J.E., Jibawi A., Javle P. Defining the minimum hospital case-load to achieve optimum outcomes in radical cystectomy. BJU Int 2005;96:806—10.
48. Gerharz E.W., Roosen A., Mansson W. Complications and Quality of Life Following Urinary Diversion After Cystectomy. EAU Update Series 2005;3:156—68.
49. Inman B.A., Harel F., Tiguert R. et al. Routine nasogastric tubes are not required following cystectomy with urinary diversion: a comparative analysis of 430 patients. J Urol 2003;170:1888—91.
50. Park H.K., Kwak C., Byun S. et al. Early removal of nasogastric tube after cystectomy with urinary diversion: does postoperative ileus risk increase? Urology 2005;65:905—8.
51. Carrion R., Arap S., Corcione G. et al. A multiinstitutional study of orthotopic neobladders: functional results in men and women. BJU Int 2004;93:803—6.
52. Woodhouse C.R.J., Robertson W.G. Urolithiasis in enterocystoplasties. World J Urol 2004;22:215—21.
53. Gerharz E.W., McDougal W.S. Metabolic and functional consequences of urinary diversion through intestinal segments. World J Urol 2004;22:155—6.

54. Roosen A., Gerharz E.W., Roth St., Woodhouse C.R.J. Bladder, bowel and bones — skeletal changes after intestinal urinary diversion. World J Urol 2004;22:200—9.
55. Riddick A.C., Turner W.H., Mills R.D. Bowel function in urinary diversion. World J Urol 2004;22:210—4.
56. Meyer J.-P., Drake B., Boorer J. et al. A three-centre experience of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: initial results. BJU Int 2004;94:1317—21.
57. Pickard R. Tumour formation within intestinal segments transposed to the urinary tract. World J Urol 2004;22:227—34.
58. Zebic N., Weinknecht S., Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged ⩾75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. BJU Int 2005;95:1211—4.
59. Deliveliotis C., Papatsoris A., Chrisofos M. et al. Urinary diversion in hidh-risk elderly patients: Modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? Urology 2005;66:299—304.
60. Lodde M., Pycha A., Palermo S. et al. Uretero-ureterocutaneostomy (wrapped by omentum). BJU Int 2005;95:371—3.
61. Clark P.E., Stein J.P., Groshen S.G. et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of survival between younger and older patients. Cancer 2005;103:546—52.
62. Hollenbeck B.K., Miller D.C., Taub D. et al. Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. Urology 2004;64:292—7.
63. Mansson A., Henningsohn L., Steineck G., Mansson W. Neutral third party versus treating institution for evaluating quality of life after radical cystectomy. Eur Urol 2004;46:195—9.
64. Öhrström M., Davidsson Th., Mansson W. et al. Working capacity and well-being after radical cystectomy with continent cutaneous diversion. Eur Urol 2006;49:691—7.
65. Lee K.S., Montie J.E., Dunn R.L., Lee C.T. Hautmann and Studer orthotopic neobladders: a contemporary experience. J Urol 2003;169:2188—91.
66. Colombo R., Bertini R., Salonia A. et al. Overall clinical outcomes after nerve and seminal sparing radical cystectomy for the treatment of organ confined bladder cancer. J Urol 2004;171:1819—22.
67. Martis G., D'Elia G., Diana M. et al. Prostatic capsule- and nerve-sparing cystectomy in organ-confined bladder cancer: preliminary results. World J Surg 2005;29:1277—81.
68. Nandipati K.C., Bhat A., Zippe C.D. Neurovascular preservation in female orhtotopic radical cystectomy significantly improves sexual function. Urology 2006;67:185—6.
69. Zippe C.D., Nandipati K.C., Agarwal A. et al. Female sexual dysfunction after pelvic surgery: impact of surgical modifications. BJU Int 2005;96:959—63.
70. Kent E., Sandler H., Montie J. et al. Combined-modality therapy with gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy: results of a phase I trial. J Clin Oncol 2004;22:2540—5.
71. 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.
72. Sternberg C.N., Parmar M.K. Neo-adjuvant chemotherapy is not (yet) standard treatment for muscle invasive bladder cancer. J Clin Oncol 2001;19(Suppl 1):21S—26S.
73. Montie J.E. Against bladder sparing surgery. J Urol 1999;162:452—7.
74. Natale R.B., Grossman H.B., Blumenstein B. et al. SWOG 8710 (INT-0800). Randomized phase III trial of neoadjuvant MVAC+cystectomy versus cystectomy alone in patients with locally advanced bladder cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:3—7.
75. Sternberg C.N., Pansadoro V. Muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: Strategies for bladder preservation. Curr Opin Urol 1998;(8):431—5.
76. Bianco Jr.F.J., Justa D., Grignon D.J. et al. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. Urol Oncol 2004;22:290—4.
77. Hassan J.M., Cookson M.S., Smith Jr.J.A. et al. Outcomes in patients with pathological carcinoma in situ only disease at radical cystectomy. J Urol 2004;172:882—4.
78. Freeman J.A., Esrig D., Stein J.P. et al. Radical cystectomy for high-risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. Cancer 1995;76:833—9.
79. Pagano F., Bassi P., Galetti T.P. et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: A clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol 1991;145:45—50.
80. Jichlinski P. New diagnostic strategies in the detection and staging of bladder cancer. Curr Opin Urol 2003;13:351—5.
81. Tekes A., Kamel I., Imam K. et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. AJR Am J Roentgenol 2005;184:121—7.
82. Hoshi S., Orikasa S., Suzuki K. et al. Diagnosis and treatment of pelvic lymph node metastasis in bladder cancer. Int J Urol 1999;6:400—7.
83. Frank I., Cheville J.C., Blute M.L. et al. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated by cystectomy: clinicopathologic features associated with outcome. Cancer 2003;97:2425—30.
84. El-Tabey N.A., Osman Y., Mosbah A. et al. Bladder cancer with obstructive uremia: oncologic outcome after definitive surgical management. Urology 2005;66:531—5.
85. Bochner B.H., Montie J.E., Lee C.T. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer: invasive bladder cancer. Urol Clin North Am 2003;30(4):777—89.
86. Kuczyk M., Turkeri L., Hammerer P., Ravery V. Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer? Eur Urol 2003;44:57—64.
87. Solsona E., Iborra I., Rubio J. et al. Late oncological occurrences following radical cystectomy in patients with bladder cancer. Eur Urol 2003;43:489—94.
88. Herr H.W., Bochner B.H., Dalbagni G. et al. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2002;167:1295—8.
89. Thalmann G.N., Fleishman A., Mills R.D. et al. Lymphadenectomy in bladder cancer. EAU Update Series 2003;(1):100—7.
90. Westney O.L., Pister L.L., Pettaway C.A. et al. Presentation, methods of diagnosis and therapy for pelvic recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1998;159:792—5.
91. Kakizoe T., Tobisu K. Transitional cell carcinoma of the urethra in men and women associated with bladder cancer. Jpn J Clin Oncol 1998;28:357—9.
92. Freeman J.A., Esrig D., Stein J.P., Skinner D.G. Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. Urol Clin North Am 1994;21(4):645—51.
93. Hickey D.P., Soloway M.S., Murphy W.M. Selective urethrectomy following cystoprostatectomy for bladder cancer. J Urol 1986;136:828—30.
94. Lin D.W., Herr H.W., Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. J Urol 2003;169:961—3.
95. Yamashita S., Hoshi S., Ohyama C. et al. Urethral recurrence following neobladder in bladder cancer patients. Tohoku J Exp Med 2003;199:197—203.
96. Freeman J., Tarter T.A., Esrig D. et al. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. J Urol 1996;156:1615—9.
97. Tobisu K., Kanai Y., Sakamoto M. et al. Involvement of the anterior urethra in male patients with transitional cell carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy with simultaneous urethrectomy. Jpn J Clin Oncol 1997;27:406—9.
98. Elmajian D.A. Indications for urethrectomy. Semin Urol Oncol 2001;19:37—44.
99. Stenzl A., Draxl H., Posch B. et al. The risk of urethral tumors in female bladder cancer: Can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? J Urol 1995;153:950—5.
100. Stein J.P., Ginsberg D.A., Skinner D.G. Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. Urol Clin North Am 2002;29:725—34.
101. Van Poppel H., Sorgeloose T. Radical cystectomy with or without urethrectomy? Crit Rev Oncol Hematol 2003;47(2):141—5.
102. Fleischmann A., Thalmann G.N., Markwalder R., Studer U.E. Prognostic implications of extracapsular extension of pelvic lymph node metastases in urothelial carcinoma of the bladder. Am J Surg Pathol 2005;29:89—95.
103. Nishiyama N., Masumori N., Satoh E. et al. Role of cystectomy for patients with invasive bladder cancer having metastasis. Hinyoki Geka 2003;16:1195—9.

I Конгресс Российского общества онкоурологов 3—4 октября 2006 года

С 3 по 4 октября 2006 г. в Москве прошел I Конгресс Российского общества онкоурологов, на котором обсуждались актуальные вопросы эпидемиологии, скрининга, диагностики и лечения таких заболеваний, как рак почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Доклады, представленные на конгрессе, отражали мнение ведущих клиник России, стран СНГ, а также США, Италии и Германии. В работе конгресса приняли участие более 1000 урологов и онкологов.

Проф. Б.П. Матвеев в своем докладе охарактеризовал эпидемиологическую обстановку относительно онкоурологических заболеваний в России, отметив, что рак предстательной железы (РПЖ) вышел на 1-е место по величине прироста, по-прежнему занимая 4-е ранговое место по уровню заболеваемости. Прирост заболеваемости раком почки за последние 5 лет составил 5,3%; данное новообразование находится на 3-м месте по величине прироста и на 9-м по уровню заболеваемости. Заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) существенно возросла среди женского населения (прирост за 5 лет составил 12,5%) и умеренно — среди мужского (5,3%). В структуре онкологической заболеваемости мужчин опухоль указанной локализации занимает 8-е место, женщин — 18-е. Следует подчеркнуть, что постепенно увеличивается доля локализованных форм онкоурологических заболеваний, выявляемых при первичном обращении.

В последние годы претерпели существенные изменения взгляды на место хирургии в лечении рака почки. С одной стороны, резко возросла хирургическая активность в отношении местно-распространенных и даже диссеминированных форм заболевания, с другой, отмечается постепенное расширение показаний к использованию органосохраняющих операций при опухолях почечной паренхимы. В программном докладе президента РАМН, директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова были указаны основные факторы, препятствующие радикальному хирургическому лечению рака почки, к которым относятся местная распространенность опухоли (регионарные метастазы, врастание новообразования в соседние органы и магистральные сосуды), диссеминация опухолевого процесса и наличие местных рецидивов после неадекватного удаления первичной опухоли. Докладчик подчеркнул, что агрессивный подход к оперативному лечению данных категорий больных приводит к достоверному улучшению отдаленных результатов, и его следует широко внедрять в практику специализированных клиник. Местно-распространенный рак почки должен быть показанием к выполнению расширенных и комбинированных операций, включающих расширенную лимфодиссекцию у пациентов с категорией N+, резекцию нижней полой вены с тромбэктомией, а по показаниям — сегментарную кавэктомию с протезированием или без в случаях опухолевого венозного тромбоза (при фиксированных в полости правого предсердия тромбах больших размеров — в условиях остановки кровообращения) и резекцию смежных органов при прорастании последних опухолью. В серии наблюдений автора (n=337), 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость радикально оперированных больных местно-распространенным раком почки составила 56,5 и 29,9%, соответственно. В связи с низкой эффективностью существующих режимов системного лечения диссеминированного рака почки, достигающей 10—15% в лучших сериях наблюдений, а также возможностью быстрого достижения хорошего паллиативного эффекта хирургическим методом, особенно при метастазах почечно-клеточного рака (ПКР), локализующихся в костях и головном мозге, М.И. Давыдов рекомендовал пересмотреть существующие взгляды на тактику лечения больных с метастатическим процессом. Докладчик привел данные, согласно которым 5- и 10-летняя специфическая выживаемость оперированных больных раком почки с солитарными и единичными метастазами различных локализаций составляет 25—74 и 10—46% соответственно.

В докладе проф. В.Б. Матвеева было отмечено, что за период с 1981 по 2005 г. частота выполнения резекции почки в ГУ РОНЦ РАМН увеличилась в 10 раз. Органосохраняющее лечение является методом выбора у больных с опухолью почки до 5 см в наибольшем измерении и нормальной контралатеральной почкой. Преимуществами данного вмешательства являются сохранение функционирующей паренхимы, что в 2 раза снижает риск развития хронической почечной недостаточности в течение 10 лет, сохранение почки у пациентов с доброкачественными новообразованиями, составляющими 30% всех опухолей менее 3 см в диаметре, а также снижение риска ренопривного состояния у 1—2% больных с метахронным двусторонним раком почек. К отрицательным сторонам резекции почки относятся вероятность мультифокального поражения при почечно-клеточном раке (6—20%) и риск местных рецидивов после резекции почки (4—6%). Однако следует учитывать, что мультицентрический рост у больных с малыми опухолями данной локализации встречается казуистически редко, а в клинически значимые формы заболевания переходят отнюдь не все микрофокусы рака. Согласно предварительным результатам протокола EORTC 30904, сравнивавшего результаты резекции почки и нефрэктомии у больных с опухолями менее 4 см в диаметре и нормальной контралатеральной почкой, достоверных различий выживаемости между группами не выявлено. Аналогичные данные получены докладчиком в собственной серии наблюдений. Спорным вопросом остается максимальный размер опухоли почки, при котором допустимо проведение органосохраняющего лечения. В исследовании K. Hafez (1999) было выявлено достоверное увеличение частоты местных рецидивов и снижение 5-летней выживаемости у пациентов с новообразованиями от 4 до 7 см в диаметре по сравнению с опухолями менее 4 см. Однако это не нашло подтверждения в работах других авторов, в том числе в серии наблюдений В.Б. Матвеева. В связи с этим докладчик полагает возможным выполнение резекции почки по элективным показаниям при опухолях до 7 см в наибольшем измерении.

По данным автора, лапароскопическая резекция почки обеспечивает отдаленные результаты, сравнимые с таковыми открытой операции у больных с солитарной опухолью T1, однако ассоциирована с большей частотой осложнений и должна выполняться в специализированных центрах. В.Б. Матвеев привел удовлетворительные собственные результаты экстракорпоральной резекции почки, показанием к которой можно считать необходимость органосохраняющего лечения при высоком риске ренопривного состояния (единственная почка, двусторонние поражения) у больных с большой вероятностью нерадикального выполнения резекции почки *in situ* (большие размеры, неудобная локализация, множественные опухолевые узлы).

В связи с широким внедрением в клиническую практику современных методов диагностики отмечается резкое увеличение частоты случайного выявления малых опухолей почки (до 3 см в наибольшем измерении). В связи с этим все более активно обсуждается проблема оптимальной тактики ведения подобных пациентов. В докладе R.E. Greenberg (США) были рассмотрены вопросы биологии малых опухолей почки. Автор отметил, что 92% подобных новообразований представлены ПКР. Малые опухоли почки, независимо от гистологического строения, способны к росту, скорость которого составляет около 0,28 см в год. Риск метастазирования новообразований малого диаметра достигает 1%. Учитывая приведенные факты, докладчик считает, что стандартом лечения всех опухолей почки, включая малые, должен являться хирургический метод. Динамическое наблюдение показано хорошо информированным пациентам с высокой степенью операционно-анестезиологического риска.

В докладе G.H. Mickisch (Германия) были отражены современные представления о системной терапии метастатического ПКР. Стандартным методом лечения данной категории больных в настоящее время является паллиативная нефрэктомия с последующей иммунотерапией интерфероном-α. В рандомизированном исследовании EORTC 30947 было продемонстрировано достоверное преимущество комбинированного лечения перед только иммунотерапией в отношении времени до прогрессирования и выживаемости. Однако стандартная иммунотерапия интерфероном-α ассоциирована с низкой частотой объективных ответов, что послужило толчком к активному изучению возможностей таргетных препаратов, наиболее перспективными из которых представляются сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб, темсиролимус и др. В исследовании III фазы сорафениб в качестве 2-й линии терапии продемонстрировал увеличение выживаемости без признаков прогрессирования с 12 до 24 нед по сравнению с плацебо (отношение рисков — ОР — 0,72, p=0,018). Применение сунитиниба при ПКР, резистентном к 1-й линии иммунотерапии, позволило добиться объективного ответа у 39—40% пациентов при медиане выживаемости без признаков прогрессирования 10—12 мес. При сравнении сунитиниба с существующим стандартом (иммунотерапией интерфероном-α) отмечено достоверное увеличение частоты объективных ответов с 6 до 31% и выживаемости без признаков прогрессирования с 5 до 11 мес в пользу таргетного препарата. Темсиролимус в исследовании 3-й фазы также продемонстрировал преимущество перед иммунотерапией интерфероном-α в качестве 1-й линии терапии в отношении выживаемости без признаков прогрессирования (3,7 и 1,9 мес соответственно; p=0,001).

Скрининг РПЖ, основанный на определении уровня простатического специфического антигена (ПСА), критиковался в докладе М.Э. Григорьева. Скрининговые программы, использующие ПСА, ассоциированы с высокой частотой гипердиагностики, достигающей 29—44%, а также увеличением риска лечения клинически незначимых (показатель Глисона ⩽5, объем опухоли <0,5 см^3) форм РПЖ до 20—30%. В настоящее время не существует порогового значения ПСА, позволяющего достоверно дифференцировать аденокарциному простаты от других заболеваний данной локализации. По мнению автора, использование фракций и молекулярных форм, а также кинетики ПСА может способствовать повышению специфичности скрининга, а также увеличению частоты выявления клинически значимых форм рака простаты.

Показаниями к повторной биопсии простаты являются такие клинические факторы, как высокий уровень ПСА, соотношение свободного и общего ПСА < 10%, увеличение скорости роста ПСА, изменения простаты, определяемые ректально. Кроме того, следует принимать во внимание, что наличие низкодифференцированной простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) по данным первой биопсии ассоциировано с высокой (43,6%) частотой выявления РПЖ, выявляемой при повторной. Факторами риска наличия аденокарциномы также являются число столбиков и доля ткани с низкодифференцированной ПИН в препаратах. Частота выявления аденокарциномы при повторной биопсии простаты у больных с атипичной мелкоацинарной пролиферацией (ASAP) в первичных препаратах колеблется от 17 до 70%. В докладе проф. Д.Ю. Пушкаря было подчеркнуто, что в настоящее время не существует схемы первичной биопсии предстательной железы, при которой можно избежать повторной биопсии у пациентов с перечисленными факторами риска. Повторный забор ткани простаты должен осуществляться как минимум из 10 точек. При этом вероятность выявления аденокарциномы составляет 22—28% при первичной биопсии из 10 и более участков железы и достигает 36—51% при предшествующей секстантной биопсии. Наиболее часто рак выявляется в области верхушки и в периферической зоне основания простаты, однако выполнение повторной биопсии требует также забора материала из переходной зоны.

Согласно мнению С.Б. Петрова, несмотря на наличие общепринятых показаний к радикальной простатэктомии, существует масса неразрешенных вопросов, касающихся данной проблемы. Только у 2% пациентов с категорией T1a в течение 4 лет наблюдения появляются метастазы, однако при опухолях G3 риск прогрессирования в течение 13—15 лет достигает 50%. Поэтому радикальная простатэктомия при стадии T1a может быть рекомендована больным с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 15 лет, имеющим показатель Глисона более 7. Вероятность прогрессирования аденокарциномы простаты T1b-c при сумме Глисона менее 7 низка, а 16—24% опухолей представляют собой клинически незначимый рак. Однако в 20% случаев при гистологическом исследовании препаратов при категории cT1 выявляется стадия pT3. Кроме того, риск появления метастазов при клинически незначимых опухолях, по данным H. Augustin, достигает 5%. Следовательно, больные

данной группы также должны рассматриваться как кандидаты для хирургического лечения при высокой (более 10 лет) ожидаемой продолжительности жизни. Категория cT2 является общепризнанным показанием к радикальной простатэктомии, при этом следует учитывать, что в 30% наблюдений при опухолях cT2 выявляется стадия pT3. Несмотря на высокий риск позитивного хирургического края, связанный с экстракапсулярной инвазией, и повышенной вероятностью наличия микрометастазов в тазовых лимфоузлах, возможность оперативного пособия также должна приниматься во внимание при категории cT3. Это обусловлено рядом факторов: во-первых, у 17—30% пациентов с клинически местно-распространенным РПЖ после операции диагностируется стадия pT2, во-вторых, радикальная простатэктомия позволяет добиться хороших результатов даже у этой категории больных (отдаленная специфическая выживаемость — 70—100%). Таким образом, при оценке показаний к хирургическому лечению РПЖ следует принимать во внимание категорию T, степень анаплазии G, уровень ПСА и ожидаемую продолжительность жизни пациента.

Радикальное облучение применяется при локализованном и местно-распространенном РПЖ. Согласно данным, приведенным в докладе А.Д. Каприна, при проведении дистанционной гамма-терапии 10-летняя общая выживаемость при стадии T1 достигает 52—76%, T2 — 43—70%, T3 — 32—42%. Перспективной представляется методика протонной терапии РПЖ, позволяющая добиться 85% 5-летней безрецидивной выживаемости у больных с благоприятными прогностическими признаками при минимальном уровне токсичности.

Брахитерапия показана больным локализованным РПЖ при объеме железы 50 $см^3$ и менее с ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет. В группе хорошего прогноза (ПСА <10 нг/мл, показатель Глисона <7, T1c,T2a) 10-летняя выживаемость без признаков биохимического прогрессирования после проведения брахитерапии достигает 85—98%. В группе плохого прогноза (ПСА >20 нг/мл, показатель Глисона >7, T3) 5-летняя выживаемость без признаков биохимического прогрессирования составляет 79—85%. Согласно данным, приведенным в докладе П.В. Свиридова, коррекция лечебной тактики в соответствии с факторами прогноза позволяет улучшить результаты брахитерапии. Так, в группе хорошего прогноза проведение дополнительного лечения не требуется, тогда как умеренный и плохой прогноз являются показанием к проведению адъювантной гормонотерапии, при этом у пациентов с плохим прогнозом длительность эндокринного лечения должна быть не менее 24 мес.

С целью улучшения результатов радикальных методов лечения РПЖ предлагалось использование нео- и адъювантной гормонотерапии. Обзор современного состояния этой проблемы представил проф. Б.Ф. Алексеев. В нескольких рандомизированных исследованиях проведение эндокринного лечения до радикальной простатэктомии не приводило к увеличению безрецидивной выживаемости и времени до прогрессирования. Напротив, адъювантная гормонотерапия улучшает общую и специфическую выживаемость у больных с метастазами в лимфатических узлах, а также увеличивает безрецидивную выживаемость при местно-распространенных опухолях. Согласно результатам протокола RTOG 8610, неоадъювантная гормонотерапия у пациентов, которым планируется проведение лучевой терапии, увеличивает время до биохимического прогрессирования и достоверно улучшает показатели общей и специфической выживаемости у больных с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями. Адъювантное гормональное лечение после облучения, по данным протоколов EORTC 22863 и RTOG 8531, достоверно улучшает безрецидивную выживаемость у всех больных РПЖ и улучшает общую выживаемость у пациентов группы плохого прогноза (категории T3—4, показатель Глисона >6).

По данным проф. И.Г. Русакова, биохимический рецидив РПЖ развивается приблизительно у 30% пациентов, подвергнутых радикальным видам лечения. Сохраняющийся определяемый уровень ПСА после операции может свидетельствовать о наличии метастазов на момент радикальной простатэктомии, а также быть признаком остаточной опухоли. Рост уровня ПСА после периода его нормализации является признаком местного рецидива или прогрессирования микрометастазов. Предложено несколько значений ПСА, которые рекомендуются как пограничные после хирургического лечения: >0,1 нг/мл, ⩾ 0,4 нг/мл, ⩾ 0,2 нг/мл в двух последовательных измерениях или ПСА ⩾ 0,5 нг/мл, а также ПСА ⩾ 0,4 нг/мл, определяемый 2 раза. Наиболее распространенным определением ПСА-рецидива после облучения является следующее (ASTRO, 1996): 3 последовательных повышения уровня ПСА после его минимального значения при определении ПСА каждые 3—4 мес в течение первых 2 лет и каждые 6 мес после 2 лет. Наибольшую диагностическую точность в диагностике рецидивных опухолевых очагов продемонстрировали магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия и ПростаСцинт (^{111}In capromab pendetide) — до 80, 84 и 81% соответственно. При невозможности топической диагностики рецидива при выборе тактики лечения целесообразно опираться на скорость прироста ПСА, которая не превышает 0,75 нг/мл в год у 94% больных с местным рецидивом и у 46% пациентов с генерализацией процесса. У 8,8% больных с биохимическим рецидивом не отмечено клинического прогрессирования РПЖ в течение 10,3 года. Среди пациентов с прогрессированием заболевания средний актуариальный период до развития метастазов составляет 8 лет, от развития метастазов до смерти — 5 лет. Немедленное назначение специфического лечения при выявлении биохимического рецидива в большинстве серий приводило к улучшению выживаемости. Показания к радикальному лечению местных рецидивов РПЖ достаточно ограничены. Лучевую терапию при биохимическом рецидиве после радикальной простатэктомии следует проводить при уровне ПСА ⩽ 1,5 нг/мл и подводить дозу от 64 Гр. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных, получавших спасительное облучение при местном рецидиве после радикальной простатэктомии, составляет 16%. Спасительная радикальная простатэктомия может быть рекомендована при локализованной опухоли пациентам с ПСА < 10 нг/мл. 5-летняя специфическая выживаемость оперированных пациентов составляет 54%. Частота осложнений подобных операций высока и достигает 19%, недержания мочи — 25%. Пациентам с диссеминацией опухолевого процесса после

радикальных видов лечения показана гормонотерапия. Немедленное начало системного паллиативного лечения, по данным протокола ECOG, приводит к увеличению 10-летней специфической выживаемости с 56,9 до 87,2%.

Стандартом лечения поверхностного РМП является трансуретральная резекция (ТУР) с адъювантной внутрипузырной терапией. Согласно данным, приведенным проф. М.И. Коган, при быстро рецидивирующих новообразованиях стадии T1G3 и карциноме in situ (CIS), резистентной к БЦЖ-терапии, методом выбора является радикальная цистэктомия, что связано с крайне агрессивным клиническим течением данных опухолей. Прогрессия переходно-клеточного рака T1G3 в инвазивный рак отмечается в 40% случаев. При этом стадия T1G3 в 53,5% наблюдений сочетается с CIS, уменьшающей 5-летнюю выживаемость с 83 до 30%. Следует учитывать, что стадия T1G3 не подтверждается при морфологическом исследовании в 44% случаев (риск консервативного лечения стадии pT2). В ряде исследований продемонстрировано, что отсроченное выполнение радикальной цистэктомии при РМП стадии T1G3 достоверно повышает риск смерти от прогрессирования опухолевого процесса. Ранняя цистэктомия при поверхностных опухолях позволяет добиться прекрасных онкологических (отдаленная специфическая выживаемость — 96%) и функциональных (возможность использования органосохраняющей методики, ортотопический резервуар) результатов.

Несмотря на то что стандартным подходом при инвазивном РМП является радикальная цистэктомия, в рамках клинических исследований данной категории больных возможно проведение органосохраняющего лечения, включающего резекцию мочевого пузыря, химиотерапию, облучение или сочетание этих методов. В своем докладе проф. К.М. Фигурин подчеркнул, что на результаты консервативной тактики наибольшее влияние оказывают стадии T и N, степень анаплазии G, наличие лимфоваскулярной инвазии, экспрессия p53, размер опухоли, гидронефроз, соматический статус и возраст больного. Тщательная селекция кандидатов для органосохраняющего лечения позволяет добиться отдаленных результатов, сравнимых с таковыми цистэктомии. Отдаленная общая выживаемость больных инвазивным РМП с сохраненным мочевым пузырем составляет 30—96% при категории T2, 6—62% — при T3 и 0—20% — при T4.

Б.К. Комяков отметил, что основными недостатками радикальной цистэктомии у мужчин являются дневное (88—98%) и ночное недержание мочи (25—85%), а также импотенция. По мнению автора, простатосберегающая цистэктомия позволяет вернуть к привычной половой жизни 88,6% больных, однако 67,7% из них из-за ретроградной эякуляции становятся нефертильными. Сохранение предстательной железы не влияет на показатели дневной и ночной континенции мочи. В серии наблюдений докладчика, включившей 72 мужчин, страдающих РМП T1—4N0—2M0, 3-летняя специфическая и общая выживаемость пациентов после простатосберегающей цистэктомии достоверно не отличались от таковых в группе больных, подвергнутых стандартной операции.

В течение длительного времени золотым стандартом лечения инвазивного РМП у женщин являлись передняя экзентерация таза, уретрэктомия, операция Бриккера. Низкая частота поражения уретры (0—7%) послужила предпосылкой для сохранения уретры у пациенток группы низкого риска вовлечения мочеиспускательного канала в опухолевый процесс (стадия <T3a, отсутствие опухоли в шейке мочевого пузыря, отсутствие CIS) и использования ортотопического замещения мочевого пузыря у женщин с сохранной функцией уретры (отсутствие стрессового недержания мочи). Предшествующая лучевая терапия является противопоказанием к ортотопическому замещению мочевого пузыря у женщин, так как снижает вероятность удержания мочи до 25%. По мнению M. Brausi, залогом удовлетворительных функциональных результатов являются сохранение боковых стенок влагалища и тщательная диссекция шейки мочевого пузыря с целью сохранения нервных волокон, идущих к мочеиспускательному каналу. По данным ряда авторов, вовлечение внутренних женских половых органов в опухолевый процесс при РМП встречается редко (2,6%). В связи с этим у молодых женщин, желающих сохранить фертильность и гормональный статус, возможно сохранение внутренних женских половых органов во время цистэктомии при отсутствии поражения задней стенки мочевого пузыря опухолью. По предварительным данным M. Brausi, при медиане срока наблюдения 18,2 мес онкологические результаты подобных операций соответствуют таковым при использовании стандартной методики.

М.И. Волкова

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ ПОДДЕРЖИВАЕТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Молодые ученые, авторы лучших работ, присланных на I Конгресс Российского общества онкоурологов (РООУ), поедут на 22-й Конгресс Европейского общества урологов, который состоится 21 – 24 марта 2007 г. в Берлине. Эту возможность предоставило им РООУ.

ЛУЧШИМИ ПРИЗНАНЫ:

Новиков Андрей Иванович – *канд. мед. наук, врач-уролог, городская многопрофильная больница №2, С.-Петербург.*
«Использование сегментов желудочно-кишечного тракта для отведения мочи после радикальной цистэктомии».
Соавторы: Б.К. Комяков, А.И. Горелов, А.В. Сергеев.

Варламов Сергей Александрович – *канд. мед. наук, заведующий отделением урологии, Алтайский краевой онкодиспансер, Барнаул.*
«Совершенствование комплексного метода лечения местно-распространенного рака почки».
Соавторы: А.Ф. Лазарев, Н.М. Пустошилова, В.С. Дорошенко.

Ракул Сергей Анатольевич – *канд. мед. наук, врач-уролог, Военно-медицинская академия, С.-Петербург.*
«Результаты пятилетней выживаемости пациентов после радикальной простатэктомии по поводу клинически локализованного рака предстательной железы».
Соавтор: С.Б. Петров.

Все победители – члены РООУ.
Поздравляем победителей и призываем всех наших читателей активно участвовать в работе следующего, II Конгресса РООУ (4 – 5 октября 2007 г., Москва).

Прогноз распространения опухоли за пределы мочевого пузыря при помощи сывороточных маркеров при инвазивном раке мочевого пузыря без клинических признаков метастазов

Статья опубликована на сайте UroWeb.ru 03.06.2006
Margel D., Tal R., Neuman A., Konichezky M., Sella A., Baniel J.
Institute of Urology, Rabin Medical Center — Beilinson Campus, Petach Tikva, Israel. sdmargel@bezeqint.net
J Urol 2006;175(4):1253—7; discussion 1257.
PMID: 16515972 [PubMed — indexed for MEDLINE]

Оценивали значимость предоперационного уровня CEA, CA-125 и CA 19-9 при раке мочевого пузыря (РМП) без клинических признаков метастазов для прогноза метастазов в другие органы и/или лимфатические узлы (ЛУ).

Обследовали больных, которым была произведена цистэктомия по поводу РМП без признаков метастазирования с сентября 1999 г. по май 2004 г. У всех больных проспективно определяли уровень CEA, CA-125 и CA 19-9. Оценивали различия в экспрессии биомаркеров между группами больных без метастазов по данным гистологического исследования (не более pT2, pN0) и с распространением опухоли за пределы мочевого пузыря (более pT2 или более pN1), а также между группами без метастазов в ЛУ (любой pT, pN0) и с метастазами в ЛУ (любой pT, pN1 или более).

В выборке из 91 больного у 46 (51%) при гистологическом исследовании обнаружены опухоли без метастазов, у 45 (49%) опухоль распространялась за пределы мочевого пузыря и у 17 (19%) были метастазы в ЛУ. Предоперационный уровень всех маркеров был значимо выше при распространении опухоли за пределы мочевого пузыря. При многофакторном анализе отношение шансов для CEA составило 8,6 (95% доверительный интервал 1,51—48,6), а для CA-125 — 29,5 (3,6—242,6). Эти данные подтверждают, что исследуемые маркеры играют роль независимых факторов в прогнозе распространения опухоли. Уровень CA-125 и CA 19-9 при метастазах в ЛУ был значительно выше, чем при отсутствии метастазов. При многофакторном анализе отношение шансов для CA-125 составило 22,2 (3,8—129), а для CA 19-9 — 5,2 (1,09—24,76). Эти данные подтверждают, что исследуемые маркеры играют роль независимых факторов в предсказании метастазирования в ЛУ.

Повышенный предоперационный уровень сывороточных опухолевых маркеров при РМП с инвазией в мышечный слой без признаков метастазирования свидетельствует о высоком риске метастазов за пределы органа или в ЛУ.

Применение ультразвукового мониторинга в реальном времени при лапароскопической радикальной простатэктомии: влияние на частоту положительного хирургического края

Статья опубликована на сайте UroWeb.ru 02.06.2006
Ukimura O., Magi-Galluzzi C., Gill I.S.
Section of Laparoscopic and Robotic Surgery, Glickman Urological Institute, Cleveland, Ohio, USA.
J Urol 2006;175(4):1304—10.
PMID: 16515987 [PubMed - indexed for MEDLINE]

В настоящем исследовании оценивали, влияет ли применение интраоперационного трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) в реальном времени при лапароскопической простатэктомии на частоту положительного хирургического края.

В исследовании приняли участие 294 больных, перенесших лапароскопическую радикальную простатэктомию по поводу клинически диагностированного рака предстательной железы с марта 2001 г. Больные были ретроспективно разделены на 2 группы: 1-я — 217 больных, прооперированных без применения ТРУЗИ с марта 2001 г. по февраль 2003 г.; 2-я — 77 больных, прооперированных позднее марта 2003 г. с применением ТРУЗИ. Группы были сравнимы по исходным параметрам. До марта 2001 г. оперирующий хирург имел опыт уже более 50 лапароскопических простатэктомий и в достаточной степени владел техникой операции. Использовали черно-белое ультразвуковое изображение (7,5 МГц) и доплеровское сканирование. ТРУЗИ-мониторинг в реальном времени выполняли перед операцией, во время и сразу после нее. Особенно тщательно визуализировали сосудисто-нервные пучки, прослеживали контуры верхушки простаты и оценивали расположение и размеры гипоэхогенных раковых узлов.

Во 2-й группе частота положительного хирургического края при стадии pT3 была значительно ниже, чем в 1-й (57 и 18%, p=0,002). Общая частота положительного хирургического края также была ниже во 2-й группе (29 и 9%, p=0,0002). При помощи интраоперационного ТРУЗИ были определены стадии pT2 и pT3 у 85 и 86% больных соответственно. В 54 случаях при ТРУЗИ визуализировались гипоэхогенные очаги в области, где при биопсии был обнаружен рак. Выход опухоли за пределы капсулы был заподозрен в 31 случае, в результате чего в указанных местах расширяли область резекции, чтобы избежать положительного хирургического края. Интраоперационное ТРУЗИ позволило облегчить некоторые технические задачи лапароскопической резекции простаты: обнаружение гипоэхогенных опухолевых узлов; точное пересечение латеральной ножки и выделение сосудисто-нервного пучка; надежную расширенную диссекцию в области, где возможен выход раковой опухоли за пределы капсулы, чтобы избежать положительного хирургического края; диссекцию в нужном объеме, с учетом индивидуальных особенностей строения верхушки простаты; трудное для неопытных хирургов отделение шейки мочевого пузыря. Во время операции была возможность следить за положением лапароскопических ножниц (гиперэхогенное пятно), чтобы обеспечить безопасность диссекции. До операции, во время и после нее определяли кровоток в сосудисто-нервном пучке.

Интраоперационный мониторинг при помощи ТРУЗИ при лапароскопической радикальной простатэктомии позволяет производить индивидуальную точную диссекцию, ориентируясь на анатомию контуров простаты, таким образом компенсируя слабую тактильную информацию при лапароскопии. Авторы исследования делают вывод о том, что ТРУЗИ в реальном времени значительно снижает частоту обнаружения положительного хирургического края. В перспективе применение трансректального контроля в реальном времени позволит усовершенствовать технику радикальной простатэктомии.

IPSEN
Innovation for patient care

Диферелин® 3,75

трипторелин

Новое качество жизни

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

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: Генитально-уретральная 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 (Cm=0,32+0,12 нг/мл), при котором среднее значение высвобождения трипторелина составляет 46,6±7,1 мкг/день. Биодоступность препарата составляет около 53% за один месяц.

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

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

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
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°C.
Срок годности: 2 года.
Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

Бофур Ипсен Интернасьональ
Россия - 109147 Москва - ул. Таганская, 19
Тел.: (495) 258 54 00 - Факс: (495) 258 54 01

Спокойная ночь для активного дня

Новый Омник® Окас уменьшает частоту мочеиспусканий в ночное время и способствует восстановлению сил, необходимых пациенту в течение дня.[1,2]

- Инновационная лекарственная форма[3]
- Снижает ноктурию на 57%[1]

Передовые технологии в лечении СНМП/ДГПЖ

Омник® Окас

тамсулозин

Побеждает ноктурию. Повышает качество жизни.

Омник® Окас. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

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

astellas
Свет, ведущий к жизни
Создана слиянием компаний Ямануči и Фуджисава