

№2

ОНКОУРОЛОГИЯ

(2008)

■ Молекулярно-генетические исследования
при раке почки

■ Факторы прогноза у больных
инвазивным раком мочевого пузыря

■ Костный обмен у больных
раком предстательной железы

III КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ
состоится в Москве в октябре 2008 г.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Атаковать опухоль

Спасти пациента

Нексавар –

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

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

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

www.bayerscheringpharma.ru

Нексавар®
(сорафениб) таблетки
СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Информация о препарате НЕКСАВАР (NEXAVAR)

Регистрационный номер: № ЛСР-000093. Торговое название препарата: Нексавар. Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Состав: 1 таблетка содержит действующее вещество: сорафениб тизилат - 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания) вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалогель, гипромеллоза (5 cP), натрия стеарат, натрия лаурилсульфат, гипромеллоза (15 cP) состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 3350, диоксид титана, оксид железа красный. Описание: Крутые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, с одной стороны таблетки выделен логотип компании, с другой стороны - цифра 200. Фармакологическая группа: противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназы. Код АТХ: L01XE05. Показания: Метастатический почечно-клеточный рак. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом. Способ применения и дозы: Рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей умеренное количество жира. Таблетки запивают стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекар-

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

то - транзиторное повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ); нечасто - дегидратация, гипонатриемия, транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение международного нормализованного отношения (МНО), гипотиреозидизм. Прочие: очень часто - астения, повышенная утомляемость; часто - гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто - присоединение вторичных инфекций. Особые указания: Лечение сорафенибом следует проводить под наблюдением специалиста имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Во время терапии сорафенибом необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты). Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба были кожные реакции в области конечностей (ладонно-подошвенная эритема/дисестезия) и сыпь. В большинстве случаев они были 1 и 2 степени тяжести и проявлялись, главным образом, в течение первых шести недель лечения сорафенибом. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение и/или изменяют дозы сорафениба или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию сорафенибом отменяют. У больных, получавших лечение сорафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения сорафенибом следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при появлении гипертонических кризов, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении

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

Спокойная ночь для активного дня

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

- Инновационная лекарственная форма³
- 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 Яманучи и Фудзисава

**МУЖЧИНЕ – РАДОСТЬ ЖИЗНИ
БОЛЕЗНИ – КОНТРОЛЬ**



Касодекс 150 мг
бикалутамид

150 мг

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

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

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

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

АстраЗенека
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки — в клиническую практику

CAS1067

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

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

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

Каждое
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ
бесценно...

 **ТАКСОТЕР®**
доцетаксел

Время жить

лечение рака простаты




Диферелин®

Новое качество жизни

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ

по применению лекарственного препарата ДИФЕРЕЛИН 3,75 мг

ОПИСАНИЕ

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

СОСТАВ

В каждом флаконе содержится:

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

СОСТАВ РАСТВОРИТЕЛЯ

Маннит	16 мг
Вода для инъекций q.s.	до 2 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

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

вещества с последующим обычным высвобождением ($C_{50} = 0,32 \pm 0,12$ нг/мл), при котором среднее значение высвобождения трипторелина составляет $46,6 \pm 7,1$ мкг/день. Биодоступность препарата составляет около 53% за один месяц.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ И ВВЕДЕНИЮ ПРЕПАРАТА

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

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

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

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

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

СРОК ГОДНОСТИ

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:

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



Новая игла

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

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

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Основан в 2005 г.

ОНКОУРОЛОГИЯ

2 '2008

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф. Б.П. Матвеев

Заместители

главного редактора:

член-корр. РАМН, проф. Ю.Г. Аляев

проф. О.Б. Карякин

член-корр. РАМН, проф. О.Б. Лоран

проф. И.Г. Русаков

Ответственный секретарь

докт. мед. наук Б.Я. Алексеев

Редакторы от стран СНГ:

Д.Т. Гоцадзе (Грузия)

А.С. Переверзев (Украина)

О.Г. Суконко (Беларусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Б.В. Бухаркин (Москва)

Е.И. Велиев (Москва)

А.З. Винаров (Москва)

Р.Х. Галеев (Казань)

С.П. Даренков (Москва)

А.В. Зырянов (Екатеринбург)

В.П. Изгейм (Тюмень)

А.Д. Каприн (Москва)

П.А. Карлов (С.-Петербург)

М.И. Коган (Ростов)

В.О. Магер (Екатеринбург)

В.Б. Матвеев (Москва)

В.М. Моисеенко (С.-Петербург)

С.Б. Петров (С.-Петербург)

А.Н. Понукалин (Саратов)

С.А. Тюляндин (Москва)

К.М. Фигурин (Москва)

Ю.Н. Хризман (Уфа)

Л.В. Шаплыгин (Москва)

Адрес редакции:

125009, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15

НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.

Тел./факс: 8(495) 252-96-19

Статьи направлять по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,

проф. Б.П. Матвееву

e-mail: oncurolog@netoncology.ru

www.netoncology.ru

Зав. редакцией Е.В. Колесникова

Редактор-координатор Б.Ш. Камолов

Редактор Н.В. Черножукова

Корректор Т.А. Афанасьева

Дизайн и верстка А.В. Амастор

Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе по надзору

за соблюдением законодательства в сфере

массовых коммуникаций и охране культурного

наследия 30 декабря 2004 г. ПИ № ФС 77-19283

ISSN 1726-9776. Онкоурология. 2008. №2. 1—80.

© ООО «АБВ-пресс», 2008

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкоурология» обязательна

Подписной индекс

в каталоге «Почта России» — 12312

Отпечатано в типографии ЗАО «Д-графикс»

Тираж 2 000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

Ю.Г. Аляев, З.Г. Григорян, А.А. Левко

Опухоль почки в сочетании с поражением противоположной неонкологическим заболеванием 8

О.Б. Лоран, Г.А. Франк, А.В. Серегин, Л.Э. Завалишина, Ю.Ю. Андреева, А.А. Серегин, Н.А. Шустецкий

Факторы апоптоза и пролиферации при раке почки. 16

С.А. Варламов, В.С. Дорошенко, А.Ф. Лазарев

Ядерный антиген Ki-67 как фактор прогноза при почечно-клеточном раке. 22

А.И. Громов, В.И. Широкопад, В.В. Капустин, В.П. Сергеев

Особенности визуализации атипичных почечных ангиомиолипом при компьютерной томографии и ультразвуковом исследовании 26

Рак мочевого пузыря

В.Ю. Василевич, О.Г. Суконко, Л. В. Мириленко, А.И. Ролевич

Анализ факторов прогноза у больных раком мочевого пузыря II стадии 31

В.Н. Павлов, С.М. Измайлова, А.А. Измайлов, Т.В. Викторова

Роль генетических факторов в формировании злокачественных новообразований мочевого пузыря 35

Рак предстательной железы

Ю.Л. Демидко, Б.Д. Абутаева, А.З. Винаров, Е.А. Безруков

Костный обмен при местно-распространенном и диссеминированном раке предстательной железы. 40

А.И. Неймарк, Т.С. Тарасова, Б.А. Неймарк

Роль микроциркуляции в диагностике рака предстательной железы 45

О.Г. Суконко, А.И. Ролевич, С.Л. Поляков, С.А. Красный, А.В. Полуянчик, Т.И. Набебина

Роль комбинированного использования клинической стадии, уровня ПСА и суммы Глисона в улучшении дооперационной диагностики рака предстательной железы. 48

Б.А. Минько, М.И. Карелин, Е.В. Евтушенко, М.И. Школьник, Д.Г. Прохоров

Местный рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Трансректальная ультразвуковая диагностика 53

А.В. Важеннин, П.А. Карнаух

Определение эффективности лечения рака предстательной железы в ближайшие сроки 57

И.Г. Русаков, Б.В. Бухаркин, А.М. Атаев, Г.В. Верецагин

Таутакс (доцетаксел) в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы. 62

D.G. McLeod, P. Iversen, W.A. See, T. Morris, J. Armstrong, M.P. Wirth

Сравнение бикалутамида 150 мг в сочетании со стандартным лечением и только стандартных методов лечения при раннем раке предстательной железы. 67

Mask Roach III & Alejandra Izaguirre

Ацетат гозерелина в сочетании с ЛТ для лечения РПЖ. 69

ОБЗОРЫ

Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер

Медикаментозная профилактика рака предстательной железы. Исследование PCPT. Анализ отдаленных результатов 73

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

Б.Я. Алексеев

Отчет о 5-й конференции Европейского общества онкоурологов (ESOU). 78

Экспертное заключение ведущих урологов и химиотерапевтов по использованию препарата Сунитиниб при метастатическом почечно-клеточном раке 81

МЕРОПРИЯТИЯ РООУ

ЮБИЛЕЙ

..... 82
..... 84

C O N T E N T S

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY TRACT TUMORS

Renal Cancer

U.G. Alyaev, Z.G. Grigoryan, A.A. Levko

Renal tumor coupled with the opposite kidney affected by non-oncologic disease.	8
---	---

O.B. Loran, G.A. Frank, A.V. Seregin, L.E. Zavalishina,

U.U. Andreeva, A.A. Seregin, N.A. Shustitzkiy

Apoptosis and proliferation factors in renal cancer	16
---	----

S.A. Varlamov, V.S. Doroshenko, A.F. Lazarev

Ki-67 nuclear antigen as a prognostic factor in renal cell carcinoma	22
--	----

A.I. Gromov, V.I. Shirokorad, V.V. Kapustin, V.P. Sergeev

Ultrasound and CT features of atypical renal angiomyolipoma	26
---	----

Bladder Cancer

V.U. Vasilevich, O.G. Sukonko, L.V. Mirilenko, A.I. Rolevich

Prognostic factors analysis in patients with stage II bladder cancer	31
--	----

V.N. Pavlov, S.M. Izmaylova, A.A. Izmaylov, T.V. Viktorova

Role of the genetic factors in the formation of malignant neoplasia of urinary bladder	35
--	----

Prostate Cancer

U.L. Demidko, B.D. Abutaeva, A.Z. Vinarov, E.A. Bezrukov

Bone metabolism in locally advanced and disseminated prostate cancer	40
--	----

A.I. Neymark, T.S. Tarasova, B.A. Neymark

Role of the microcirculation in the prostate cancer diagnosis	45
---	----

O.G. Sukonko, A.I. Rolevich, S.L. Polyakov, S.A. Krasny, A.V. Poluyanchik, T.I. Nabebina

Role of the combined use of clinical stage, serum PSA and Gleason score for the improvement of preoperative staging of prostate cancer	48
---	----

B.A. Minko, M.I. Karelin, E.V. Evtushenko, M.I. Shkolnik, D.G. Prohorov

Local relapse of the prostate cancer following radical prostatectomy. Transrectal ultrasound diagnosis	53
---	----

A.V. Vazhenin, P.A. Karnauh

Definition of the efficacy of prostate cancer treatment within the near terms.	57
--	----

I.G. Rusakov, B.V. Buharkin, A.M. Ataev, G.V. Vereshagin

Docetaxel (Tautax) in the treatment of hormone-refractory prostate cancer	62
---	----

D.G. Mcleod, P. Iversen, W.A. See, T. Morris, J. Armstrong, M.P. Wirth

Comparison of bicalutamide 150 mg coupled with the standard therapy and only standard methods of treatment in early prostate cancer	67
--	----

Mask Roach III & Alejandra Izaguirre

The Use of Goserelin acetate in combination with radiotherapy for prostate cancer.	69
--	----

REVIEWS

D.U. Pushkar, P.I. Rasner

Drug prophylaxis of the prostate cancer. Long term results analysis.	73
--	----

CONGRESSES, CONFERENCES

B.Y. Alekseev

Report on 5-th conference of European Society of Oncological Urology (ESOU).	78
--	----

Expert opinion of the senior urologists and chemotherapists on Sunitinib use in metastatic renal cell carcinoma	81
--	----

MEASURES OF THE RUSSIAN SOCIETY OF ONCOUROLOGISTS	82
---	----

ANNIVERSARY	84
-----------------------	----

Опухоль почки в сочетании с поражением противоположной неонкологическим заболеванием

Ю.Г. Аляев, З.Г. Григорян, А.А. Левко

Урологическая клиника ММА им. И.М. Сеченова

RENAL TUMOR COUPLED WITH THE OPPOSITE KIDNEY AFFECTED BY NON-ONCOLOGIC DISEASE

U.G. Alyaev, Z.G. Grigoryan, A.A. Levko

Urology clinic, Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov

In patients with a renal tumor, the non-oncologic diseases of the contrary organ occur in 17,7% of observations. Among them are: concrements — 5,3%, cysts — in 9,7%, hydronephrosis — in 1,6%, renal artery stenosis — in 1,1% of observations. In patients with a renal tumor and the non-oncologic disease of the contrary counterpart, the one first of all should determine a sequence of the therapeutic actions, whereupon the one should solve a question on the type of surgery on the kidney affected by tumor. In all the cases, the one executes surgery on the neoplasm after ensuring an adequate urine outflow from the contrary side. The indications for the organ-sparing surgery on the tumor are the dynamic state of the contrary kidney and the degree of manifestation of the chronic renal failure: in latent state — relative, in intermittent — absolute. 5-year general survival in patients with renal tumor and non-oncologic disease of the contrary organ amounted 76,3%, corrected — 83,3%.

В настоящее время неуклонно растет заболеваемость опухолью почки, что связано как с улучшением диагностики новообразований данного органа, так и с ростом истинной заболеваемости. В то же время в связи с активным внедрением в клиническую практику новейших методов обследования отмечают значительный рост выявляемости двусторонних поражений почек и прослеживают тенденцию к увеличению числа больных опухолью почки в сочетании с неонкологическими заболеваниями противоположного органа. Ранняя дооперационная диагностика сочетания опухоли одной почки и различных неонкологических поражений противоположной (мочекаменная болезнь — МКБ, кисты, гидронефротическая трансформация, стеноз почечной артерии) имеет большое практическое значение, так как от правильного и своевременного распознавания болезни зависит выбор тактики лечения. В связи с угрозой прогрессирования клинических проявлений сочетанного заболевания чрезвычайно важно определение последовательности и характера лечебных мероприятий, а также целесообразности органосохраняющих операций (ОСО) по поводу опухоли. Улучшение своевременной дооперационной диагностики и определение рациональной лечебной тактики у этих больных окажет существенное влияние на течение послеоперационного периода и позволит предупредить развитие осложнений. Проведенный анализ литературы, а также наши наблюдения свидетельствуют о наличии целого ряда неразрешенных вопросов у больных опухолью почек в сочетании с поражением противоположного органа неонкологическим заболеванием, что продиктовало необходимость тщательного исследования этой проблемы.

В своей работе мы проанализировали данные больных опухолью почки в сочетании с 4 неонколо-

гическими заболеваниями с противоположной стороны: МКБ, кистами, гидронефрозом и стенозом почечной артерии. Среди 1430 больных опухолью почки, находившихся на обследовании и лечении в Урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова с 1973 по 2006 г., перечисленные неонкологические заболевания с противоположной стороны выявлены в 17,7% наблюдений.

Среди 1430 больных опухолью почки МКБ выявлена у 156 (10,9%). Сочетание опухоли одной почки и камней (почки или мочеточника) противоположной отмечено у 63 (4,4%) больных. У 18 из них обнаружен уратный нефролитиаз. Камень почки выявлен у 53, мочеточника — у 10. Среди 45 больных опухолью одной почки и со смешанными камнями почки или мочеточника в противоположной мужчин — 26 (57,8%), женщин — 19 (42,2%). Опухоль локализовалась в правой почке у 21 (46,7%) больного, в левой — у 24 (53,3%). Еще у 8 пациентов наблюдали двустороннюю опухоль. У 35 больных выявлен камень почки, у 10 — мочеточника (среди них у 2 пациентов обнаружено сочетание опухоли с камнями противоположной почки и мочеточника одновременно и у 9 — камни и на стороне опухоли). У больных опухолью почки и наличием конкрементов с противоположной стороны прежде всего необходимо определить последовательность лечебных мероприятий, и основным является вопрос, когда следует проводить удаление камня — до или после оперативного вмешательства по поводу опухоли — и в каком случае можно воздержаться от активных мероприятий в отношении конкрементов и ограничиться динамическим наблюдением. При выраженных клинических проявлениях МКБ удаление камня и восстановление пассажа мочи должно предшествовать оперативному вмешательству в отношении

Последовательность и характер лечебных мероприятий у больных опухолью почки при наличии камней с противоположной стороны (n=44)*

Лечебные мероприятия	Характер и последовательность лечебных мероприятий	Число больных	Всего
Удаление камня почки или мочеточника до оперативного вмешательства по поводу опухоли	ДУВЛ**	8	19
	Перкутанная нефролитотомия	2	
	Пиелолитотомия	3	
	Контактная уретеролитотрипсия	2	
	Уретеролитотомия	2	
	Спазмолитическая терапия	2	
Оперативное вмешательство по поводу опухоли	Первичное удаление опухоли	25	44
	Вторичное удаление опухоли	19	
Удаление камня почки или мочеточника после оперативного вмешательства по поводу опухоли	Плановое	6	9
	Экстренное	2	
	Уретеролитотомия	1	
Динамическое наблюдение	Ультразвуковой мониторинг	16	16

*Один больной опухолью почки и коралловидным камнем с противоположной стороны признан неоперабельным.

** ДУВЛ — дистанционная ударноволновая литотрипсия.

опухоли. Без обеспечения адекватного оттока мочи оперативное пособие в отношении опухоли проводить не рекомендуется [1–4]. Среди больных со смешанными камнями первоначально лечебные мероприятия по поводу конкрементов применены нами в 19 (43,2%) наблюдениях. В связи с отсутствием выраженных проявлений МКБ, сопровождающихся нарушением пассажа мочи, у 25 (56,8%) больных в первую очередь произведены хирургические вмешательства в отношении опухоли, после них в 9 (20,5%) наблюдениях осуществлены различные оперативные пособия по поводу конкрементов почки. При сочетании опухоли и камня чашечки противоположной почки, не вызывающего приступы боли и не нарушающего пассаж мочи, в 16 (36,4%) случаях мы ограничились динамическим наблюдением с периодическим ультразвуковым (УЗ) контролем (см. таблицу).

При выборе метода лечения МКБ до оперативного вмешательства по поводу опухоли нужно помнить, что избавление от камней должно производиться в кратчайшие сроки, так как проведение длительных лечебных мероприятий оттягивает операцию по поводу рака. При сочетании опухоли и камня мочеточника противоположной почки небольшого размера, не вызывающего нарушения пассажа мочи, выраженной дилатации чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и имеющего тенденцию к самостоятельному отхождению, допустимо проведение консервативной терапии, способствующей выведению конкрементов. При задержке сроков отхождения конкремента более 7 дней показаны более активные мероприятия. При выборе метода лечения МКБ у больных опухолью почки следует отдать предпочтение более щадящим методам, в первую очередь ДУВЛ.

Приводим клиническое наблюдение. У больной А., 58 лет, выявлена опухоль левой почки, камень нижней трети правого мочеточника. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ): в среднем сегменте левой почки — опухолевый узел размерами 33x24x24мм с активным накоплением контрастного препарата. В проекции нижней трети правого мочеточника — конкремент размером 8 мм (рис. 1).

Для восстановления оттока мочи из правой почки выполнена ДУВЛ с полной дезинтеграцией конкремента и отхождением фрагментов. Через 2 нед произведена резекция левой почки, парааортальная лимфаденэктомия. В приведенном наблюдении ДУВЛ справа позволила нормализовать пассаж мочи и создать благоприятные условия для ОСО в отношении опухоли левой почки.

При длительно стоящих и крупных конкрементах средней и нижней трети мочеточника и наличии противопоказаний к ДУВЛ или неудачной попытке ее выполнения показана контактная уретеролитотрипсия. При наличии камня мочеточника больших размеров, не позволяющих надеяться на его самостоятельное отхождение, нарушающего пассаж мочи и создающего угрозу возникновения атаки острого пиелонефрита, при невозможности выполнения ДУВЛ и проблематичности контактной литотрипсии показана уретеролитотомия. Вопрос о дренировании почки решают индивидуально. При обсуждении тактики лечения камней мочеточников у больных опухолью противоположной почки несомненно следует ориентироваться на последние «Рекомендации по лечению уролитиаза», рассмотренные Европейским обществом урологов (ЕОУ) в Женеве [5], в которых предложен единый поэтапный подход к лечению камней мочеточников, заключающийся в первичном выполнении ДУВЛ, затем — контактной

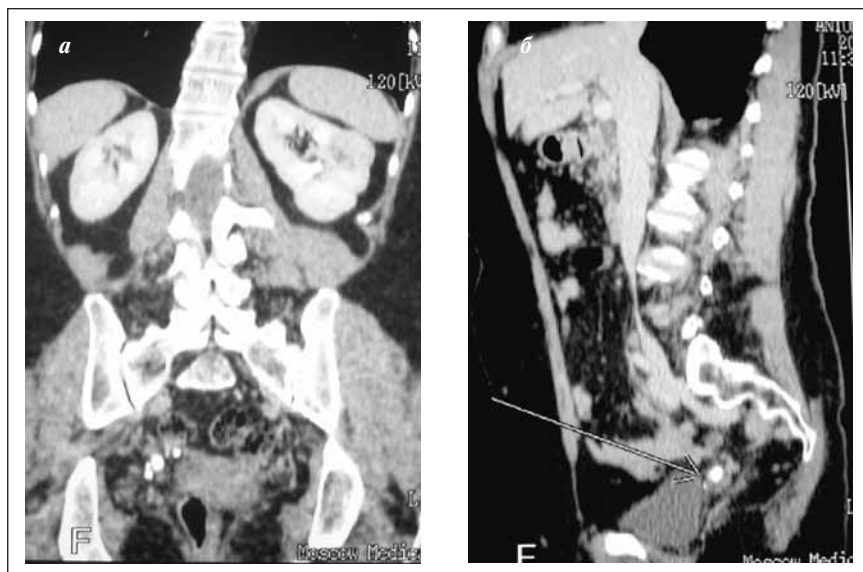


Рис. 1. Больная А. МСКТ. Опухоль левой почки (указана стрелкой), МКБ, камень правой почки, камень нижней трети правого мочеточника (указан стрелкой):
а — мультипланарная реконструкция (МПР), фронтальная проекция;
б — МПР, сагиттальная проекция

уретеролитотрипсии и, наконец, при необходимости (в настоящее время реже) — уретеролитотомии. Однако ведение больных опухолью почки в сочетании с камнем мочеточника с противоположной стороны может иногда и не соответствовать в полной мере общепринятым рекомендациям в связи с необходимостью скорейшего обеспечения пассажа мочи для быстрой подготовки пациента к операции по поводу онкологического заболевания.

У больных опухолью и с камнем противоположной почки больших размеров или множественными камнями наиболее оптимально применение чрескожной пункционной литотрипсии и литоэкстракции, при необходимости дополняемой ДУВЛ резидуальных фрагментов [2, 4, 6–9]. В некоторых (на сегодняшний день редких) случаях показана открытая операция. Приводим 2 наблюдения чрескожной перкутанной нефролитолапаксии, после которой произведена резекция противоположной почки с опухолью (рис. 2, 3).

В данных наблюдениях в первую очередь решено удалить конкремент и обеспечить адекватный пассаж мочи для создания условий выполнения ОСО по поводу новообразования. Учитывая размеры и локализацию камня, первоначально произведена чрескожная перкутанная нефролитолапаксия, которая позволила наименее инвазивно (по сравнению с открытой операцией) и наиболее быстро по времени (по сравнению с ДУВЛ с учетом размеров и плотности камня) избавить больного от камня. Спустя 3 нед после удаления камня произведена резекция противоположной почки с опухолью.

В связи с функциональными нарушениями противоположной почки, опасностью возникновения осложнений МКБ, прогрессированием хронического пиелонефрита и развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) наиболее предпочтительным в этой группе больных является осуществление ОСО по поводу рака. У 45 больных выполнено 16 резекций почки, 3 энуклеорезекции и 25 нефрэктомий. Один больной опухолью и с наличием коралловидного камня с противоположной стороны вследствие невозможности осуществления ОСО по техническим причинам и нефрэктомии в связи с функциональной несостоятельностью противоположной почки признан неоперабельным. В случае невозможности осуществле-

ния ОСО при определении тактики и характера лечебных мероприятий по поводу МКБ к этим пациентам нужно относиться как к больным с единственной почкой. Выжидательная тактика в отношении камней на противоположной стороне ошибочна и чревата угрозой возникновения различных осложнений даже в тех наблюдениях, в которых клинические проявления нефролитиаза до оперативного вмешательства были незначительными или отсутствовали. Так, осложнения МКБ, возникшие в различные сроки после оперативного пособия в отношении опухоли, отмечены нами в 3 наблюдениях: в 2 — анурия, в 1 — острый пиелонефрит — по поводу которых произведены экстренные вмешательства. Первоначальное удаление опухоли допустимо лишь при единичных камнях чашечек без клинических проявлений, однако показания к ним определяют индивидуально. Эти больные в послеоперационном периоде нуждаются в УЗ-мониторинге.

На основании особенностей диагностики и лечения мы выделили больных опухолью почки в сочетании с уратным нефролитиазом в отдельную группу. Среди них гиперурикемия выявлена в 84,1%, гиперурикурия — в 40,9%. Перед оперативным вмешательством по поводу опухоли почки при ее сочетании с уратным нефролитиазом необходима медикаментозная коррекция пуринового обмена для предотвращения возникновения нарушения уродинамики и мочекишечного криза в послеоперационном периоде во время повышенной функциональной нагрузки на оперированную или оставшуюся почку. При выявлении опухоли почки у больных уратным

нефролитиазом откладывать оперативное вмешательство по поводу рака с целью длительного литолиза недопустимо. Если уратный конкремент с противоположной стороны (почка или мочеточник) нарушает пассаж мочи, вызывает выраженную дилатацию ЧЛС, боль и создает угрозу возникновения острого пиелонефрита, то удаление камня должно предшествовать оперативному вмешательству по поводу новообразования. При уратном камне мочеточника небольших размеров, который не вызывает выраженных нарушений пассажа мочи и имеет тенденцию к самостоятельному отхождению, более целесообразно применение спазмолитической терапии, способствующей миграции конкремента. При отсутствии выраженных клинических проявлений МКБ прежде всего следует осуществить вмешательство в отношении опухоли почки на фоне комплексной медикаментозной терапии уратного литиаза и нарушенного пуринового обмена. Начатую терапию уратного литиаза и нарушенного пуринового обмена необходимо продолжить в послеоперационном периоде на фоне УЗ-мониторинга за состоянием ЧЛС для раннего выявления миграции конкрементов и профилактики пуринового криза. При миграции конкремента и дилатации ЧЛС следует провести внутреннее дренирование последней катетером-стендом с целью предотвращения субренальной анурии и атаки острого пиелонефрита. Начатая терапия уратного нефролитиаза должна быть продолжена в послеоперационном периоде на фоне УЗ-мониторинга за состоянием ЧЛС резектированной и/или оставшейся почки. В связи со стойкостью обменных нарушений при уратном нефролитиазе и высокой частотой рецидива камнеобразования терапию нужно продолжить в отдаленном послеоперационном периоде с добавлением литолитических препаратов (уралит, блемарен, магурлит) при наличии конкрементов. Медикаментозная терапия носит лечебный или профилактический характер и осуществляется под УЗ-контролем почек с регулярным определением уровня урикемии и суточной экскреции мочевой кислоты.



Рис. 2. Больной Л. МСКТ, МПР, фронтальная проекция. Опухоль правой почки (указана стрелкой), МКБ, камень левой почки (указан стрелкой)



Рис. 3. Больной Н. МСКТ, МПР, фронтальная проекция. Опухоль левой почки (указана стрелкой), МКБ, камень правой почки (указан стрелкой)

Среди 1430 больных опухолью почки кисты противоположного органа выявлены у 127 (8,9%). У 105 (82,7%) имели место паренхиматозные кисты, у 22 (17,3%) – кисты почечного синуса. При сочетании опухоли и кисты почки сразу после ультразвукового исследования (УЗИ) с эходоплерографией необходимо выполнить МСКТ, позволяющую детализировать все характеристики как плотного, так и жидкостного образований и разработать тактику лечения [2, 8, 10, 11]. При этом необходимо на этапе обследования определить вероятную природу жидкостного образования, так как при наличии сомнений в доброкачественном характере процесса к этим больным следует относиться как к пациентам с двусторонней опухолью. При сомнительных жидкостных образованиях и недостаточной информативности УЗИ и МСКТ показана магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет точно определить характер содержимого кисты, обнаружить дополнительные внутрикистозные структуры и является предпочтительным методом для классификации атипичных кистозных структур почек по М.А. Bosniak [12–19].

В тех случаях, когда при традиционной МРТ не удастся достоверно установить наличие опухоли, рекомендуется применение динамической МРТ, отражающей скорость и интенсивность накопления контраста и особенно полезной при небольших размерах образования. Динамика контрастирования опухоли может быть разнообразной как по скорости, так и по интенсивности накопления. Как правило, кривая накопления контрастного вещества в опухоли характеризуется неравномерностью в отличие от достаточно ровного графика паренхимы [12].

Приблизительно 5–7% новообразований почек не удастся точно диагностировать [20, 21]. К ним относят образования, которые невозможно причислить ни к простым почечным кистам, ни к плотным опухолям. Эти образования неясного генеза могут быть как злокачественной, так и доброкачественной природы. При злокачественной патологии, которая может визуализироваться как жидкостное образование, наиболее часто встречаются кистозная

форма почечно-клеточного рака (ПКР), опухоль с распадом, кистозная дегенерация в опухоли, рак в стенке кисты, а при доброкачественной — геморрагические или нагноившиеся почечные кисты и мультилокулярная киста почки. Частота злокачественной патологии в атипичных кистах почек, по данным литературы, составляет около 40% [22, 23]. По нашим данным, среди 105 больных паренхиматозными кистами почки в сочетании с опухолью противоположной у 8 (7,6%) имели место сомнительные жидкостные образования, 6 из которых отнесены нами ко II типу, 1 — к III и 1 — к IV типу по Bosniak. Среди 117 пациентов с двусторонней опухолью у 8 выявлены 13 атипичных жидкостных образований (у 3 они сочетались с плотной опухолью), из которых 2 отнесены ко II, 8 — к III и 3 — к IV типу по Bosniak. Итак, из 21 сомнительного жидкостного образования 10 (47,6%) оказались злокачественной природы (из них 4 образования IV, 5 — III и 1 — II типа по Bosniak). Таким образом, среди образований IV типа по Bosniak злокачественный процесс выявлен в 100%, III типа — в 55,6% и II типа — в 12,5% наблюдений. Учитывая такую высокую вероятность злокачественного процесса, пациенты с жидкостными образованиями III и тем более IV типов по Bosniak должны подвергаться оперативному вмешательству и уточнению природы заболевания. Тактику в отношении образований II типа определяют индивидуально на основании комплексного критического анализа всех данных обследования. Диагностическая роль дооперационной пункции имеет ограниченное значение в связи с тем, что отрицательный результат не может исключить злокачественную природу образования [18, 24, 25].

В диагностике кист почечного синуса большую роль играет фармакологическое УЗИ (ФУЗИ). В большинстве наблюдений УЗИ и ФУЗИ достаточно для постановки диагноза, однако обязательно применяемая при опухоли МСКТ позволяет практически всегда провести дифференциальную диагностику обструктивных и кистозных образований почек. При сохраняющихся сомнениях в отношении характера заболевания, низкой выделительной функции почек мы рекомендуем магнитно-резонансную (МР) урографию как метод, способствующий получению изолированного изображения мочевых путей. Как мы выяснили, чувствительность МСКТ в дифференциальной диагностике обструктивных заболеваний составляет 95,45%, специфичность — 100%, чувствительность и специфичность МР-урографии — 100% [12, 26, 27].

При выявлении неосложненной кисты почки лечебная тактика зависит от ее размеров, клинических проявлений и внутриорганных гемодинамических нарушений. В подавляющем большинстве на-

блюдений в первую очередь необходимо осуществить оперативное пособие по поводу опухоли, после которого определиться с целесообразностью проведения различных мероприятий в отношении жидкостного образования. Реже активные действия в отношении кисты приходится предпринимать до удаления опухоли. При неосложненных кистах почечной паренхимы и синуса небольших размеров (менее 5 см), не сопровождающихся клинической симптоматикой и гемодинамическими нарушениями, по данным эходоплерографии, мы предпочитаем динамическое наблюдение. При жидкостных образованиях с преимущественно интратенальной локализацией (более 2/3) мы осуществляем наблюдение и при более крупных размерах (при отсутствии выраженных проявлений), так как пункция данных структур оказывает значительно более агрессивное воздействие на почечную паренхиму, чем присутствие самого жидкостного образования. Кроме того, вероятность рецидивирования кист подобной локализации, ввиду наличия ригидных, не имеющих тенденции к спадению стенок, представленных почечной паренхимой, крайне высока. При крупных кистах, вызывающих клиническую симптоматику и нарушения интраорганного кровообращения, показана их пункция с введением 96% этилового спирта. При значительных изменениях почечной гемодинамики пункцию следует осуществить до оперативного вмешательства в отношении опухоли противоположной почки, так как в случае нефрэктомии на единственную почку ляжет вся нагрузка по поддержанию гомеостаза. Из 127 больных с сочетанием опухоли почки и кист противоположной пункции последних выполнены у 18 (14,2%). У 4 больных с паренхиматозными кистами в связи с большими размерами (более 5 см) и выраженными нарушениями гемодинамики почки пункция выполнена до, у остальных 14 — после удаления опухоли. Длительное наблюдение выявило существенный рост кист почечной паренхимы еще у 5 больных (4,8%), которым в дальнейшем была выполнена еще одна пункция. Рецидивирование кисты, требующее повторной пункции, отмечено в 3 (16,7%) случаях. Среди 127 больных выполнены 86 нефрэктомий, 31 резекция почки с опухолью, 7 энуклеорезекций и 3 больных доброкачественной опухолью после пункционной биопсии находились под динамическим наблюдением. В этой группе 5-летняя выживаемость составила 80,3%.

Сочетание опухоли почки и гидронефроза противоположной выявлено у 23 (1,6%) пациентов. Выбор лечебной тактики зависит от распространенности опухолевого процесса и степени нарушения уродинамики с противоположной стороны. При обследовании большое значение имеет ФУЗИ, с помощью

которого выявляют ретенционные изменения в ЧЛС, оценивают резервные возможности почек и определяют последовательность лечебных мероприятий [28]. При этом большое значение имеют не только особенности уродинамики, но и гемодинамики почки, как пораженной опухолью, так и противоположной. Для оценки паренхиматозного кровотока показана фармакодупплерография. Характер ответной реакции почечного кровотока на введение вазопростана свидетельствует о степени обратимости сосудистых изменений, резервных возможностях кровообращения в почках и, в частности, в сегментах, питаемых добавочными сосудами при аберрантном типе кровоснабжения органа. Допплерография наряду с рентгеновскими методами способствует определению аберрантного типа кровоснабжения, вычислению диаметра добавочного сосуда и зоны кровоснабжения. На сегодняшний день наиболее информативным методом диагностики является МСКТ с трехмерной реконструкцией и виртуальной эндоскопией, позволяющая оценить как морфофункциональное состояние почек и верхних мочевых путей в различные фазы циркуляции контрастного вещества, так и характеристики опухолевого процесса. При непереносимости контрастных препаратов показана МР-урография, позволяющая без введения последних получить изображение мочевых путей и выявить причину обструкции. По нашим данным, чувствительность МСКТ при определении причины обструкции при стенозе лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) составила 95%, специфичность — 100% и точность — 92,7%. Чувствительность МР-урографии при определении причины обструкции при стенозе ЛМС составила 92,3%, специфичность — 75% и точность — 80% [12].

Мы считаем, что прежде чем осуществлять операцию на почке, пораженной опухолью, необходимо восстановить адекватный пассаж мочи с противоположной стороны. Если по данным проведенного обследования установлено выраженное нарушение оттока мочи, то первоначально следует осуществить его восстановление. У 9 больных оперативное вмешательство по поводу опухоли произведено на фоне дренирования мочевых путей с противоположной стороны, после чего проведен курс физиотерапии, направленный на восстановление обратимого стеноза ЛМС с эффектом. В настоящее время оптимальным является установка в предоперационном периоде катетера-стента, обеспечивающего «закрытое» дренирование мочевых путей и создающего идеальные условия для осуществления оперативного пособия в отношении опухоли. Оперативная коррекция первичного гидронефроза показана при прогрессировании процесса с ухудшением функции почки. Основная цель оперативных методов лече-

ния гидронефроза заключается в ликвидации сужения ЛМС и создании достаточного по диаметру анастомоза, что позволит восстановить пассаж мочи. При определении показаний к оперативной коррекции гидронефроза следует ориентироваться на стадию заболевания (степень нарушений уродинамики), функциональное состояние паренхимы почки, выраженность клинических проявлений, возраст и соматическое состояние больного. У пациентов же с опухолью противоположной почки наряду с вышеперечисленными факторами большое значение имеют характеристики злокачественного процесса, побуждающие при отсутствии выраженного нарушения пассажа мочи направить все усилия на борьбу со смертельно опасным недугом и уже позже, при благоприятном течении онкологического заболевания, заниматься коррекцией гидронефротической трансформации. Двум больным выполнена пластическая операция на мочевых путях после удаления почки с опухолью. У 12 больных в связи с начальной стадией, отсутствием прогрессирования трансформации и удовлетворительной функцией этой почки проводилось динамическое наблюдение.

При сочетании опухоли почки и гидронефротической трансформации с противоположной стороны наиболее оправданы ОСО по поводу новообразования. Причем при латентной стадии ХПН показания к ОСО расценивают как относительные, а при интермиттирующей — как абсолютные. Из 23 больных ХПН имела место у 15 (65,2%): у 11 — латентная стадия и у 4 — интермиттирующая. Однако техническая возможность осуществления ОСО среди этих 15 больных была у 9: 3 — с интермиттирующей стадией и 6 — с латентной. Всего ОСО выполнены в 11 наблюдениях. 12 пациентам по результатам характеристики опухолевого процесса была произведена нефрэктомия. Среди 23 больных общая 5-летняя выживаемость составила 78,3%, скорректированная — 82,6%.

У 16 (1,1%) больных опухолью почки выявлено сужение противоположной почечной артерии. Среди них были 9 (56,25%) мужчин и 7 (43,75%) женщин. Опухоль располагалась в правой почке у 8 (50,0%) больных, в левой — у 7 (43,75%), у 1 (6,25%) пациента выявлены двусторонняя опухоль и стеноз почечной артерии справа. Средний размер опухолевого узла составил $3,8 \pm 1,4$ см. У 13 больных стеноз был обусловлен атеросклеротическим поражением почечной артерии, причем у 4 из них имел двусторонний характер, у 3 — ее фибромускулярной дисплазией. ХПН выявлена у 12 (75%) пациентов, из них у 8 в латентной стадии, у 4 — в интермиттирующей. Чаше всего о стенозе почечной артерии свидетельствовало наличие артериальной гипертензии, которая наблюдалась у 13 (81,2%) больных. При выявлении опухо-

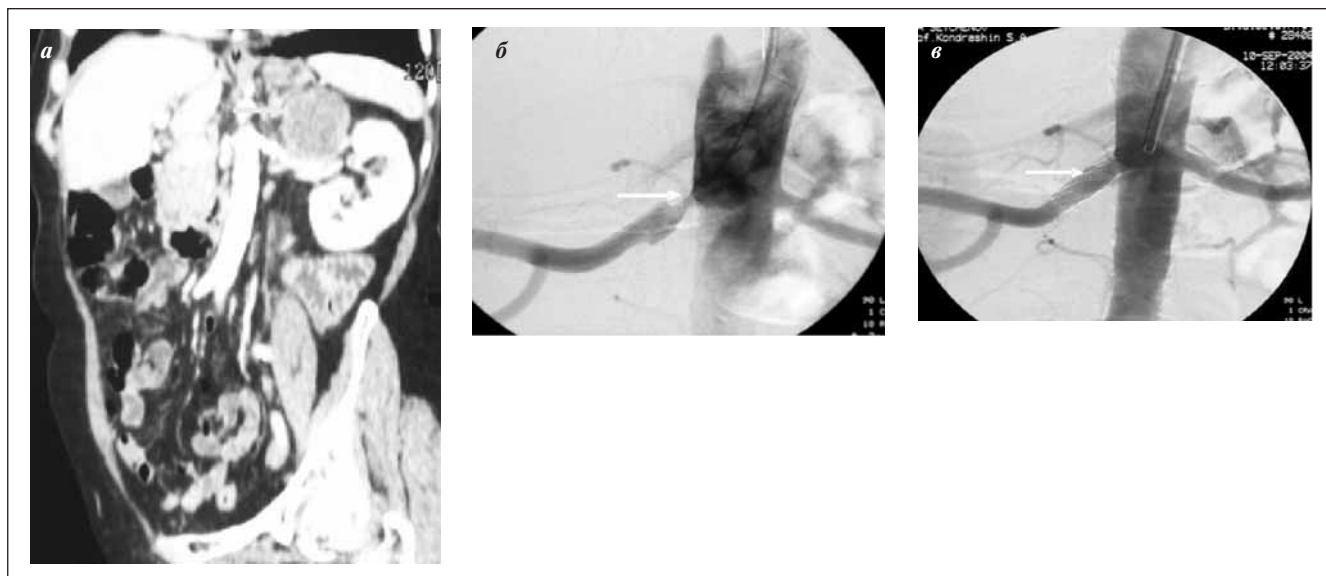


Рис. 4. Больная Б., 75 лет. Опухоль левой почки, стеноз правой почечной артерии: а — МСКТ, МПР; б, в — обзорная аортограмма до и после стентирования

ли почки и стеноза противоположной почечной артерии необходимо на основании всех данных дооперационного обследования, с применением функциональных методов исследования, оценить степень нарушения проходимости сосуда. При выраженном стенозе почечной артерии до оперативного вмешательства по поводу новообразования следует восста-

новить адекватный кровоток путем баллонной дилатации или эндоваскулярного стентирования, что позволит обеспечить поддержание гомеостаза после удаления опухоли. Приводим клинические наблюдения, в которых у больных опухолью почки в сочетании с выраженным стенозом противоположной почечной артерии первоначально произведено стентирование последней, после чего выполнена резекция почки с опухолью (рис. 4, 5).

При незначительном стенозировании почечной артерии, не приводящем к существенному снижению функциональной способности почки, допустимо первоначальное вмешательство по поводу опухоли с последующей корригирующей операцией на сосудах или динамическим наблюдением.

Среди 16 больных опухолью почки и стенозом противоположной почечной артерии до оперативного вмешательства по поводу рака почки в 5 наблюдениях произведена баллонная дилатация, в 7 — эндоваскулярное стентирование суженной противоположной почечной артерии. У 3 пациентов корригирующие операции на почечной артерии выполнены после удаления пораженной раком почки. У 1 больного раком одной почки с наличием ангиолипомы

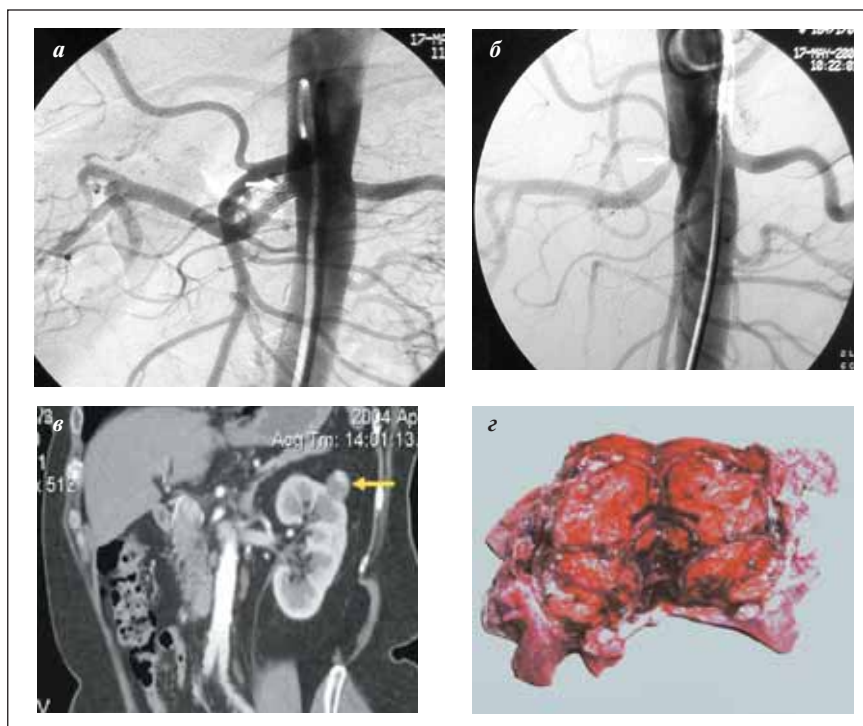


Рис. 5. Больная А., 58 лет. Опухоль левой почки, стеноз устья правой почечной артерии: а, б — обзорная аортограмма до и после стентирования; в — МСКТ, МПР; г — макропрепарат удаленной опухоли левой почки

противоположной в связи со сморщиванием почки, пораженной злокачественной опухолью, вследствие стеноза почечной артерии выполнена нефрэктомия. По поводу опухоли почки 16 пациентам произведены: 7 нефрэктомий, 6 резекций почки, 2 энуклеорезекции и 1 энуклеация опухолевого узла. Из 16 больных опухолью почки и стенозом противоположной почечной артерии 1 погиб от прогрессирования опухолевого процесса через 3 года и 3 — по причине сердечно-сосудистых заболеваний в сроки до 5 лет после удаления опухоли. Остальные 12 пациентов живы в течение 5 лет наблюдения. Общая 5-летняя выживаемость составила 75%, скорректированная — 93,75%.

Таким образом, у больных опухолью почки при выявлении неонкологического заболевания противоположной в первую очередь необходимо определить последовательность лечебных мероприятий,

после чего следует решить вопрос о характере операции на пораженной опухолью почке. Показания к ОСО по поводу опухоли обусловлены функциональным состоянием контралатеральной почки и степенью выраженности ХПН. При латентной стадии почечной недостаточности или ее отсутствии мы оцениваем эти показатели как относительные, при интермиттирующей — абсолютные. Пятилетняя общая выживаемость у больных опухолью почки и неонкологическим заболеванием противоположной составила 76,3%, скорректированная — 83,3%.

В заключение можно отметить, что только комплексное применение новейших методов диагностики позволяет своевременно выявить все особенности сочетанного двустороннего поражения почек, а активная хирургическая тактика способствует улучшению результатов лечения этой сложнейшей категории больных.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Выбор диагностической и лечебной тактики при опухоли почки. М., Тверь, ООО Издательство «Триада»; 2005.
2. Аляев Ю.Г., Григорян З.Г., Крапивин А.А. Опухоль почки в сочетании с мочекаменной болезнью. ФГУИПП «Кострома»; 2005.
3. Григорян З.Г. Опухоль почки в сочетании с нефролитиазом (диагностика и тактика лечения). Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
4. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Уренков С.Б. и др. Тактика лечения больных при сочетании опухоли почки и мочекаменной болезни. Урол и нефрол 1995;(6):18—22.
5. Tiselius H.G., Ackermann D., Alken P. et al. Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology 2006:182—97.
6. Руденко В.И. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения. Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2004.
7. Теодорович О. В., Забродина Н.Б., Борисенко Г.Г. и др. Современный подход к лечению резидуальных камней. Материалы Пленума правления Российского общества урологов. Сочи, 28—30 апреля 2003. М.; 2003. с. 291—2.
8. Мартов А.Г. Рентген-эндоскопические методы диагностики и лечения заболеваний почек и верхних мочевых путей (суправезикальная эндоурология). Дис. ... докт. мед. наук. М.; 1993.
9. Мартов А.Г., Лопаткин Н.А. Эффективность и перспективы современной эндоурологии. Материалы X Российского съезда урологов. (Москва, 1—3 октября 2002). М.; 2002. с. 655—84.
10. Ба У.Р. Современный подход к диагностике и лечению простых кист почек. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1996.
11. Игнашин Н.С., Мартов А.Г. Диапневтика в урологии. М., Полигран; 1993. с. 197.
12. Григорьев Н.А. Диагностика урологических заболеваний с использованием магнитно-резонансной томографии. Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2003.
13. Balci N.C., Semelka R.C., Patt R.H. et al. Complex renal cysts: findings on MR imaging. Am J Rentgenol 1999;172:1495—500.
14. Bosniak M.A. The current radiological approach to renal cysts. Radiology 1986;158:1—10.
15. Bosniak M.A. Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesion of kidney. AJR 1997;169:819—21.
16. Merino C., Rodriguez R.G., Hernandez L.A. Renal hydatid cyst: a nuclear magnetic resonance study. Actas Urol Esp 1990;14:226—9.
17. Smith F.W., Hutchison J.M., Mallard J.R. et al. Renal cyst or tumor? Differentiation by whole-body nuclear magnetic resonance imaging. Diagn Imaging 1981;50:142—7.
18. Wolf J.S. Evaluation and management of solid and cystic renal masses. J Urol 1998;159:1120—33.
19. Yamazaki Y., Toma H., Nakazawa H. et al. Evaluation of complicated renal cyst: a comparison of CT and MR imaging. Hinyokika Kyo 1992;38:635—40.
20. Kramer L.A. Magnetic resonance imaging of renal masses. World J Urol 1998;16(1):22—8.
21. Rankin S.C., Webb J.A.B., Raznek R.H. Spiral CT in the diagnosis of renal masses. BJU Int 2000;26(Suppl 1):48—57.
22. Cloix P., Martin X., Pangaud C. Surgical management of complex renal cysts: a series of 32 cases. J Urol 1996;156:28—30.
23. Pfister C., Haroun M., Brisset J.M. Kystes atypiques renaux. Prog Urol 1993;3.
24. Переверзев А.С., Илюхин Ю.А., Шукин Д.В. и др. Кистозные опухоли почек и осложненные почечные кисты: диагностика и лечение. Онкоурология 2005;(2):15—22.
25. Hayakawa M., Hatano T., Tsuji A. et al. Patients with renal cysts associated with renal cell carcinoma and the clinical implications of cyst puncture: a study of 223 cases. Urology 1996;47(5):643—6.
26. Газимиев М.А. Неинвазивная диагностика обструктивных заболеваний мочевых путей. Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2004.
27. Маркосян Т.Г. Диагностика и лечение жидкостных образований почек. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
28. Амосов А.В. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 1999.

Факторы апоптоза и пролиферации при раке почки

О.Б. Лоран¹, Г.А. Франк², А.В. Серегин¹, Л.Э. Завалишина²,
Ю.Ю. Андреева², А.А. Серегин¹, Н.А. Шуститцкий¹

¹Кафедра урологии и хирургической андрологии ГОУ ДПО РМАПО;

²ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, Москва

APOPTOSIS AND PROLIFERATION FACTORS IN RENAL CANCER

O.B. Loran¹, G.A. Frank², A.V. Seregin¹, L.E. Zavalishina²,
U.U. Andreeva², A.A. Seregin¹, N.A. Shustitzkiy¹

¹Urology and surgical andrology department of russian medical academy of the post-diploma education;

²Moscow research oncology institute named after P.A. Gercen, Moscow

The problem of forecasting of a kidney cancer and a choice of a method of adjuvant treatment the advanced forms of this disease remains actual. In the given research the estimation of prognostic importance of apoptotic and proliferative markers in 66 patients with local advanced and metastatic renal cell carcinoma has been led. Results of the work allow to conclude that the estimation of expression of these markers allows to allocate groups of patients of the high risk requiring careful supervision and treatment.

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет около 3% онкологических заболеваний взрослого населения мира [1, 2]. Единственным эффективным методом лечения рака почки (РП) является хирургический. Но его возможности при диссеминированном РП ограничены — прогноз у таких пациентов весьма неблагоприятен. Медиана выживаемости — 6–12 мес, 2-летняя выживаемость редко превышает 20%, а 5-летняя выживаемость, по данным разных авторов, колеблется от 1 до 10% [3–5].

РП резистентен к гормональной и химиотерапии [6–12]. Лучевая терапия при лечении распространенного РП практически неэффективна. Ее применение оправдано при наличии костных метастазов для снижения болевого синдрома [13, 14].

Широко используемая иммунотерапия, основанная на применении интерферона α и интерлейкина-2, позволяет рассчитывать на положительный результат не более чем в 20% [15]. Обращает на себя внимание отсутствие единой прогностической системы, позволяющей адекватно оценить возможные результаты лечения каждого пациента. Нет и достоверных прогностических факторов, обладающих необходимой чувствительностью и специфичностью, при выборе тактики лечения, что заставляет продолжать исследования в этом направлении. Применение классических прогностических факторов, таких как размер опухоли, стадия заболевания, степень дифференцировки опухолевых клеток, основано на статистических данных и далеко не всегда позволяет прогнозировать течение РП у конкретного пациента.

Исследования последних лет проливают свет на суть такого биологического явления, как апоптоз — запрограммированная клеточная смерть. В регуляции механизма апоптоза принимает участие довольно большая группа молекул, экспрессируемых

соответствующими генами. Имеются сообщения о прогностической значимости определения апоптотической готовности и пролиферативной активности клеток ПКР [16–19], однако результаты проведенных исследований весьма противоречивы.

Цель работы — определить клиническое и прогностическое значения экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации при местно-распространенном и метастатическом РП.

Задачи исследования

1. Оценить экспрессию CD95, p53, Bcl-2, Bcl-X, Вах, Bak, PCNA и Her-2/neu в опухолевых клетках при иммуногистохимическом исследовании ткани удаленной почки по поводу местно-распространенного и метастатического рака.

2. Сопоставить изученные биологические характеристики РП с течением заболевания.

3. Сравнить степень экспрессии факторов апоптоза и пролиферации с результатами проводимой иммунотерапии.

4. Выявить зависимость результатов иммунотерапии от степени экспрессии про- и антиапоптотических факторов и пролиферативной активности опухолевых клеток.

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы положен анализ результатов обследования и лечения больных местно-распространенным и метастатическим РП, находившихся на обследовании и лечении в стационарах клиники урологии РМАПО на базе ГКБ им. С.П. Боткина, Московской городской онкологической больницы №62 и Московского городского онкологического диспансера №1 с 2005 по 2007 г.

В исследование были включены 66 пациентов: 44 (67±5,8%) мужчины и 22 (33±5,8%) женщины, средний возраст — 55,84 года (от 39 лет до 71 года), страдавших местно-распространенным (1-я группа,

Таблица 1. Результаты исследования экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации у больных местно-распространенным и метастатическим РП

Критерий	Группа, №	Нет экспрессии, %	Слабая экспрессия, %	Умеренная экспрессия, %	Выраженная экспрессия, %	Достоверность, <i>p</i>
p53	1	93,75	6,25	0	0	<0,01
	2	52,9	47,1	0	0	
Bcl-2	1	68,75	31,25	0	0	>0,05
	2	58,8	41,2	0	0	
Bcl-X	1	68,75	25	6,25	0	>0,05
	2	82,4	17,6	0	0	
Bak	1	62,5	6,25	25	6,25	>0,05
	2	29,4	41,2	23,5	5,9	
Bax	1	62,5	18,75	18,75	0	>0,05
	2	64,7	29,4	5,9	0	
CD95	1	6,25	37,5	31,25	25	<0,05
	2	35,3	41,2	17,6	5,9	
PCNA	1	0	6,25	62,5	31,25	>0,05
	2	0	23,5	29,4	47,1	
Her-2	1	81,25	12,5	6,25	0	>0,05
	2	88,2	5,9	5,9	0	

Примечание. Здесь и в табл. 2: 1-я группа — местно-распространенный РП; 2-я группа — метастатический РП.

$n=32$) и метастатическим (2-я группа, $n=34$) ПКР. Всем пациентам была выполнена радикальная или циторедуктивная нефрэктомия. В послеоперационном периоде всем больным проводилась иммунотерапия препаратами Роферон или Интрон А по схеме от 1 до 6 млн ЕД п/к ежедневно курсами по 10 инъекций с интервалом 2–3 нед. Терапию проводили до выявления прогрессирования болезни. Все больные проходили комплексное контрольное обследование через 3 и 6 мес после начала проведения иммунотерапии, далее — каждые полгода. Медиана наблюдения составила 9,8 мес (от 2 до 24 мес).

Для определения экспрессии изучаемых факторов мы использовали метод иммуногистохимического исследования с применением моноклональных антител в следующих разведениях: Bax (1:1000), Bak (1:25), Fas (CD95) (1:50), Bcl-2 (1:70), Bcl-X (1:500), p53 (1:50), PCNA (1:300), Her-2/neu (1:300) производства фирмы DAKO (Дания). В качестве детекционной системы была задействована полимерная система EnVision (DAKO).

Результаты

Первым этапом анализа результатов проведенного исследования было сравнение степени экспрессии изучаемых маркеров апоптоза и пролиферации у пациентов в группах местно-распространенного и метастатического РП (табл. 1).

При местно-распространенном РП экспрессия мутантного белка p53, отвечающего за остановку клеточного деления и регулирующего деятельность белков семейства Bcl-2, практически нам не встре-

тилась. Из 32 пациентов этой группы экспрессия мутантного p53 отмечена только у двух, что составило $6,25 \pm 4,3\%$. При метастатическом поражении почти в половине случаев выявлена экспрессия мутантного p53 ($47,1 \pm 8,6\%$, $p < 0,01$). При этом коэффициент корреляции экспрессии p53 со стадией заболевания достиг значимого уровня и составил 0,46. Полученные данные позволяют расценивать наличие экспрессии мутантного p53 как фактор, отрицательно влияющий на прогноз заболевания и коррелирующий с наличием отдаленных метастазов.

При сравнении уровня экспрессии CD95 (FAS/Apo1) в изучаемых группах отмечено, что среди пациентов с более ранней стадией РП, т.е. стадией местного распространения, достоверно чаще встречается активность данного фактора, чем у пациентов с метастатическим поражением. В последнем случае возрастает доля клеток, не имеющих данный рецептор ($6,25 \pm 4,3\%$ в 1-й группе и $35,3 \pm 8,2\%$ — во 2-й). Кроме того, снижается доля клеток с выраженной экспрессией CD95 (FAS/Apo1) — $25 \pm 7,7\%$ в 1-й группе и $5,9 \pm 4,0\%$ — во 2-й ($p < 0,05$). Модуль коэффициента корреляции оказался равным 0,41, что позволило говорить о значимой корреляции. Таким образом, снижение уровня экспрессии CD95 (FAS/Apo1) достоверно коррелирует с повышением стадии заболевания и наличием отдаленных метастатических очагов.

Кроме того, при сравнительном анализе экспрессии Bak в группах местно-распространенного и метастатического РП мы выявили достоверные раз-

Таблица 2. Сравнение экспрессии изучаемых факторов у пациентов обеих групп

Критерий	Группа, №	Нет экспрессии, %	Есть экспрессия, %	Достоверность, <i>p</i>
P53	1	93,75	6,25	<0,01
	2	52,9	47,1	
Bcl-2	1	68,75	31,25	>0,05
	2	58,8	41,2	
Bcl-X	1	68,75	31,25	>0,05
	2	82,4	17,6	
Bak	1	62,5	37,5	<0,01
	2	29,4	70,6	
Bax	1	62,5	37,5	>0,05
	2	64,7	35,3	
CD95	1	6,25	93,75	<0,01
	2	35,3	64,7	
PCNA	1	0	100	>0,05
	2	0	100	
Her-2	1	81,25	18,75	>0,05
	2	88,2	11,8	

Таблица 3. Характеристика пациентов по характеру прогрессии заболевания

Характер прогрессии		Местно-распространенный РП		Метастатический РП	
Прогрессия	локальный рецидив	4 (12,5)		6 (17,6)	
	отдаленные метастазы	10 (31,3)	12 (37,5)	8 (23,5)	24 (70,6)
	умерло	0 (0)		10 (29,4)	
Стабилизация и регресс		20 (62,5)		10 (29,4)	
Всего ...		32 (100)		34 (100)	

Примечание. Здесь и в табл. 4: в скобках — процент больных.

Таблица 4. Сравнение экспрессии p53 у пациентов обеих групп

Показатель	Местно-распространенный РП		Метастатический РП	
	P53+	P53-	P53+	P53-
Подгруппа прогрессии	0 (0)	12 (100)	12 (50)	12 (50)
Подгруппа стабилизации	2 (10)	18 (90)	4 (40)	6 (60)
Достоверность, <i>p</i>	>0,05		>0,05	
Всего ...	32		34	

личия, приняв за дискриминационный уровень наличие его экспрессии в целом. В группе местно-распространенного РП этот фактор отмечался реже (37,5±8,6%), чем в группе метастатического РП (70,6±7,8%, *p*<0,01). Коэффициент корреляции экспрессии Bax со стадией заболевания составил 0,33, что соответствует значимому уровню и позволяет

нам рассматривать факт наличия экспрессии в опухолевой клетке Bax как неблагоприятный фактор прогноза, ассоциирующийся с развитием метастатического поражения (табл. 2).

При анализе экспрессии остальных исследуемых факторов (Bcl-2, Bcl-X, Bax, Her-2/neu, PCNA) нами не было выявлено достоверных различий в группах пациентов со стадиями местного распространения и метастатического поражения. Наши результаты позволили высказать мнение, что для обеих изучаемых стадий РП нехарактерны высокие уровни экспрессии белков семейства Bcl-2 и рецептора эпидермального фактора роста Her-2/neu. При этом необходимо отметить, что экспрессия PCNA в клетках местно-распространенного и метастатического РП была достаточно высокой: в обеих группах преобладали клетки с умеренной и высокой пролиферативной активностью.

Вторым этапом нашего исследования была оценка различия экспрессии изучаемых факторов в подгруппах пациентов по характеру течения заболевания и ответа на иммунотерапию. Результаты динамического наблюдения за пациентами представлены в табл. 3.

При местно-распространенном и метастатическом РП различие экспрессии мутантного p53 в подгруппах не носило достоверного характера (*p*>0,05), а коэффициент корреляции не достигал значимого уровня — 0,2 и 0,09 соответственно (табл. 4). Принимая во внимание полученные данные, мы предполагаем, что, несмотря на достоверные различия

экспрессии этого фактора в клетках при местно-распространенном и метастатическом РП, наличие мутантного p53 не позволяет прогнозировать чувствительность опухолевых клеток к иммунотерапии интерферонами. Имеющиеся различия в степени экспрессии p53 между группами больных местно-распространенным и метастатическим РП, возможно,

свидетельствуют лишь о нарушении функции этого белка на более поздних стадиях развития опухолевого процесса.

При оценке экспрессии семейства Bcl-2 в группе местно-распространенного РП нами не было выявлено достоверных отличий в подгруппах прогрессирования и стабилизации болезни по трем из четырех оцениваемых факторов, а именно: Bcl-X, Bак и Вах (табл. 5). Однако в подгруппе прогрессирования экспрессия

Таблица 5. Результаты исследования белков семейства Bcl-2 у больных местно-распространенным РП

Показатель	Характер течения	Нет экспрессии, %	Есть экспрессия, %	Достоверность, <i>p</i>
Bcl-2	Прогрессия	100	0	<0,05
	Стабилизация	50	50	
Bcl-X	Прогрессия	66,7	33,3	>0,05
	Стабилизация	70	30	
Bак	Прогрессия	66,7	33,3	>0,05
	Стабилизация	60	40	
Вах	Прогрессия	66,7	33,3	>0,05
	Стабилизация	60	40	

Таблица 6. Результаты исследования белков семейства Bcl-2 у больных метастатическим РП

Показатель	Характер течения	Нет экспрессии, %	Слабая экспрессия, %	Умеренная экспрессия, %	Выраженная экспрессия, %	Достоверность, <i>p</i>
Bcl-2	Прогрессия	58,3	41,7	0	0	>0,05
	Эффект	60	40	0	0	
Bcl-X	Прогрессия	75	25	0	0	<0,05
	Эффект	100	0	0	0	
Bак	Прогрессия	33,3	25	33,3	8,4	>0,05
	Эффект	20	80	0	0	
Вах	Прогрессия	58,3	33,3	8,4	0	>0,05
	Эффект	80	20	0	0	

Bcl-2 не определялась в 100% клеток, в то время как в подгруппе эффекта от проводимой терапии количество клеток с наличием и отсутствием экспрессии Bcl-2 было одинаковым — по 50% ($p < 0,05$). Модуль коэффициента корреляции экспрессии Bcl-2 составил 0,52, что позволило говорить о значимой связи между отсутствием в клетке Bcl-2 и прогрессией заболевания.

В случае метастатического РП нами выявлено достоверное различие только в экспрессии Bcl-X между подгруппами пациентов прогрессии РП и эффективной иммунотерапии ($p < 0,05$). Bcl-X в подгруппе прогрессирования заболевания не обнаружен у 18 из 24 ($75 \pm 8,8\%$) человек, был слабо выражен у 6 ($25 \pm 8,8\%$). У всех пациентов подгруппы, ответивших на иммунотерапию, экспрессия Bcl-X не определялась — 10 человек — 100% (табл. 6). Между тем модуль коэффициента корреляции составил лишь 0,2, что не позволило говорить о значимой взаимосвязи между степенью экспрессии Bcl-X и эффектом терапии, хотя была выявлена тенденция влияния отсутствия экспрессии Bcl-X на эффект иммунотерапии при метастатическом РП. При анализе результатов иммуногистохимического исследования и сопоставлении их с эффектом лечения по шкале, основанной на процентном содержании позитивных клеток, нами не было отмечено ни достоверных различий в экспрессии Bcl-2, Bак и Вах, ни значимой корреляции с эффектом терапии.

Таблица 7. Сравнение степени экспрессии Bак у больных метастатическим РП

Степень экспрессии, %	Bак			
	прогрессия отн., %	абс., <i>n</i>	эфф е к т отн., %	абс., <i>n</i>
Менее 20	58,3	14	100	10
Более 20	41,7	10	0	0

ставлении их с эффектом лечения по шкале, основанной на процентном содержании позитивных клеток, нами не было отмечено ни достоверных различий в экспрессии Bcl-2, Bак и Вах, ни значимой корреляции с эффектом терапии.

Тем не менее мы обратили внимание на то, что в группе эффекта от проводимой терапии в 100% клеток уровень экспрессии Bак не превышал 20%, в то время как в группе прогрессирования заболевания только $58,3 \pm 10,1\%$ клеток имели экспрессию Bак в пределах 20% (табл. 7). В связи с этим мы проанализировали влияние минимальной экспрессии Bак на чувствительность пациентов к лечению интерферонами. Достоверность различий в данной категории между исследуемыми подгруппами была значительной ($p < 0,01$), а коэффициент корреляции составил 0,42. Наличие повышения экспрессии Bак более 20% коррелировало с отсут-

Таблица 8. Сравнение экспрессии CD95(FAS/Apo1) у пациентов обеих групп

Степень экспрессии	Местно-распространенный РП прогрессия		стабилизация		Метастатический РП прогрессия		эффект	
	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %
Нет	2	16,65	0	0	41,7	10	20	2
Слабая	4	33,35	8	40	33,3	8	60	6
Умеренная	4	33,35	6	30	16,6	4	20	2
Выраженная	2	16,65	6	30	8,4	2	0	0
Достоверность, p	>0,05				>0,05			

Таблица 9. Сравнение экспрессии PCNA у пациентов обеих групп

Степень пролиферативной активности	Местно-распространенный РП прогрессия		стабилизация		Метастатический РП прогрессия		эффект	
	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %
Низкая	0	0	2	10	6	25	2	20
Умеренная	12	100	8	40	6	25	4	40
Высокая	0	0	10	50	12	50	4	40
Достоверность, p	<0,05				>0,05			

Таблица 10. Сравнение экспрессии Her-2/neu у пациентов обеих групп

Степень экспрессии	Местно-распространенный РП прогрессия		стабилизация		Метастатический РП прогрессия		эффект	
	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %
Нет	10	83,3	16	80	20	83,2	10	100
Слабая	2	16,7	2	10	2	8,4	0	0
Умеренная	0	0	0	0	2	8,4	0	0
Выраженная	0	0	2	10	0	0	0	0
Достоверность, p	>0,05				>0,05			

ствием эффекта иммунотерапии интерферонами. Факт несколько удивительный, поскольку Ваk относится к проапоптотическим факторам и повышение его активности может приводить к усилению апоптотической активности клеток. Однако, вероятно, при поздних стадиях РП происходят необратимые нарушения механизма регуляции клеточного цикла, и повышение уровня Ваk может свидетельствовать об отсутствии какого-либо контроля над клеточной пролиферацией.

При статистическом анализе результатов иммуногистохимического исследования экспрессии CD95(FAS/Apo1) среди пациентов с местно-распространенным и метастатическим РП достоверных различий в оцениваемых подгруппах не получено. Значение коэффициента корреляции составило 0,2,

что свидетельствует об отсутствии значимой корреляции экспрессии этого фактора с течением заболевания при данной стадии РП. Как и в случае с p53, несмотря на достоверные различия экспрессии CD95(FAS/Apo1) в группах местно-распространенного и метастатического РП, нами не было получено убедительных данных о влиянии экспрессии CD95(FAS/Apo1) на эффект терапии. По всей видимости, снижение экспрессии CD95(FAS/Apo1) с ростом стадии заболевания свидетельствует о прогрессирующем повреждении регуляторных механизмов в опухолевой клетке (табл. 8).

При анализе экспрессии PCNA в группе местно-распространенного РП были выявлены достоверные различия в подгруппах прогрессирующего и стабилизировавшегося РП (табл. 9). У пациентов группы прогрессирования заболевания (12 человек) 100% опухолевых клеток имели пролиферативную активность ниже 50% уровня. Из 20 пациентов со стабилизацией процесса на фоне лечения у 10 пролиферативная активность была ниже 50% ($50,0 \pm 11,2\%$), а у второй половины (10 пациентов — $50,0 \pm 11,2\%$) определена высокая экспрессия PCNA. Достоверность различий достигла весьма значительного уровня ($p < 0,01$), а модуль коэф-

фициента корреляции составил 0,52, что свидетельствовало о значимой корреляции высокой пролиферативной активности с положительным эффектом интерферонов при местно-распространенном РП.

При анализе экспрессии PCNA среди пациентов с метастатическим поражением достоверных различий между подгруппами не выявлено ($p > 0,05$). В обеих подгруппах около половины пациентов имели опухоли с высокой пролиферативной активностью клеток. Однако, в отличие от местно-распространенного процесса, этот критерий не внес информации о возможном прогнозе заболевания при наличии отдаленных метастазов. Коэффициент корреляции составил всего лишь 0,02, что не позволило нам причислить этот фактор к значимым при метастатическом РП.

При сравнении экспрессии Her-2/neu в группах пациентов с местным распространением и метастатическим поражением (табл. 10) достоверных различий степени экспрессии в изучаемых подгруппах и значимой корреляции его экспрессии нами не получено ($p > 0,05$). Учитывая эти данные, мы предполагаем, что экспрессия Her-2/neu не является характерным признаком РП при местном распространении и метастатическом поражении, а также степень его экспрессии не коррелирует с течением заболевания и эффективностью иммунотерапии.

Таким образом, в процессе канцерогенеза отмечают прогрессивное нарушение регуляторных механизмов клеточного цикла при РП, что проявляется отсутствием контроля над синтезом про- и антиапоптотических молекул и их взаимодействием. Кроме того, в результате проведенной работы нами получены данные, позволяющие рассматривать факторы апоптоза и пролиферации в качестве прогностических ориентиров при выборе тактики послеоперационного ведения пациентов с местно-распространенным и метастатическим РП.

Выводы

1. Для опухолевых клеток при местно-распространенном и метастатическом РП нехарактерны высокие уровни экспрессии белков семейства Bcl-2

и Her-2/neu, но им свойственна умеренная и высокая степень экспрессии PCNA. Экспрессия мутантного белка p53 и снижение экспрессии CD95(FAS/Apo1) присущи клеткам РП на стадии метастатического поражения.

2. При местно-распространенном РП отсутствие экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2 коррелирует с прогрессией заболевания. Экспрессия мутантного p53 и Bax, а также снижение экспрессии CD95(FAS/Apo1) — прогностически неблагоприятные факторы, коррелирующие с наличием отдаленных метастазов.

3. Наличие экспрессии мутантного p53 и снижение экспрессии CD95(FAS/Apo1) с ростом стадии заболевания свидетельствуют о прогрессирующем повреждении регуляторных механизмов в опухолевой клетке, но не коррелируют с эффектом адъювантной терапии при местно-распространенном и метастатическом РП.

4. При повышении экспрессии Bax более 20% эффективность иммунотерапии интерферонами при метастатическом РП снижается. Высокая пролиферативная активность опухолевых клеток коррелирует с положительным эффектом интерферонов при местно-распространенном РП и не является значимым прогностическим фактором при метастатическом РП.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. М.; 2005.
2. Mathew A., Devesa S.S., Fraumeni J.F. Jr. et al. Global increases in kidney cancer incidence, 1973–92. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:171–8.
3. Flanigan R.C., Campbell S.C., Clark J.I. et al. Metastatic renal cell carcinoma. Current treatment options. *Oncology* 2003;4:385–90.
4. Mickisch G.H. Rational selection of a control arm for randomised trials in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;43:670–9.
5. Linehan S.H., Shipley W.U., Parkinson D.R. Cancer of the kidney and ureter. In: De Vita V.T. Jr., Ed. *Cancer: principles and practice of oncology*, 4th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott; 1993.
6. Гарин А.М., Хлебнов А.В. Справочник практической химиотерапии опухолей. М., Росмэн; 1995.
7. Amato R.J. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000;27:177–86.
8. Fossa S., Droz J.P., Pavone-Macaluso M. et al. Vinblastine in Metastatic Renal Cell Carcinoma: EORTC Phase III Trial 30882. *Eur J Cancer* 1992;28a:878–80.
9. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993. *Semin Oncol* 1995;22:42–60.
10. Pyrhönen S., Salminen E., Ruutu M. et al. Prospective Randomized Trial of Interferon Alfa-2a Plus Vinblastine Versus Vinblastine Alone in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2859–70.
11. Steiner G., Strander H., Carbin B.E. et al. Recombinant interferon alpha-2a and medroxyprogesterone in advanced renal cell carcinoma. A randomised trial. *Acta Oncol* 1990;29:155.
12. Papac R.J., Keohane M.F. Hormonal therapy for metastatic renal cell carcinoma combined androgen and provera followed by high dose tamoxifen. *Eur J Cancer* 1993;29:997–9.
13. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 1999;52:111–21.
14. Huguenin P.U., Kieser S., Glanzmann C. et al. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;41:401–5.
15. Tretter C.P.G., Ernst M.S. Chemotherapy, Hormonal therapy, and Interferons. *Genitourinary Oncology*, 2nd ed. Edited by N.J. Vogelzang, P.T. Scardino, W.U. Shipley, D.S. Coffey. USA, Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 248–59.
16. Kim H.L., Seligson D., Liu X. et al. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;73(5):1496–501.
17. Vasavada S.P., Novick A.C., Williams B.R. P53, Bcl-2, and Bax expression in renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51:1057–61.
18. Uzunlar A.K., Sahin H., Yilmaz F. et al. Expression of p53 oncoprotein and Bcl-2 in renal cell carcinoma. *Saudi Med J* 2005;26:37–41.
19. Cho D.S., Joo H.J., Oh D.K. et al. Cyclooxygenase-2 and p53 expression as prognostic indicators in conventional renal cell carcinoma. *Yonsei Med J* 2005;46(1):133–40.

Ядерный антиген Ki-67 как фактор прогноза при почечно-клеточном раке

С.А. Варламов, В.С. Дорошенко, А.Ф. Лазарев

Алтайский филиал ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул

Ki-67 NUCLEAR ANTIGEN AS A PROGNOSTIC FACTOR IN RENAL CELL CARCINOMA

S.A. Varlamov, V.S. Doroshenko, A.F. Lazarev

Altai branch of Public institution Russian Oncologic Research Center named after N.N. Blohin, Altai regional oncologic clinic, Barnaul

Great attention paid to renal cell carcinoma (RCC) is due to increase in its prevalence. This paper is devoted to comparison of classic clinical and pathological prognostic factors and expression character of proliferation marker Ki-67 in this cancer. Proliferative activity was analyzed in 101 cases of RCC by immunohistochemical assays using antibodies to the Ki-67. High index Ki-67 was diagnosed more often in an aggressive variants RCC and Fuhrman grade 3–4 tumors. Besides, RCC with high proliferative activity had significantly lower time of appearance of distant metastases and poor survival in comparison with RCC with low proliferative activity.

Введение

В течение последних 10–15 лет отмечают постепенный рост выявленных случаев рака почки (РП). Число заболевших в мире ежегодно увеличивается на 2%, и в 2000 г. смертность превысила 100 000 человек. Начиная с 1990 г. заболеваемость РП имеет наибольшую среди всех форм рака тенденцию к росту — 36% у мужчин, 27% у женщин. Это объясняется ростом средней продолжительности жизни, распространенностью курения, наличия таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия [1, 2]. Мужчины болеют в 2–3 раза чаще, чем женщины. В 2005 г. в России общая заболеваемость достигла 10,8 на 100 тыс. населения, в Алтайском крае эти цифры составили 12,4 на 100 тыс. населения, что является одним из наиболее высоких показателей в мире. Для сравнения: в Японии на 100 тыс. населения приходится 1,5 случая РП. Преобладающей формой РП является почечно-клеточный рак (ПКР), который встречается в 90–95% всех случаев опухолей почки у взрослых [1, 3]. ПКР характеризуется весьма вариабельным клиническим течением, что обусловлено генетической гетерогенностью и морфологическим разнообразием данной группы опухолей. Важнейшими среди классических прогностических факторов являются степень ядерной атипии по S.A. Fuhrman и TNM-стадия, менее значимыми считают клеточный вариант и характер роста ПКР [4–6]. Такое положение дел побуждает к продолжению поиска тех критериев, которые позволят с большей точностью определить группы больных с неблагоприятным прогнозом. В последнее время в клинической онкологии широко используют иммуногистохимический (ИГХ) метод. Безусловным преимуществом данного метода оценки индивидуальных биологических характеристик опухоли являются прекрасная воспроизводимость, доступность, возможность исследования антигенов на мес-

те их прижизненной локализации [1]. Ki-67 является общепризнанным и широко используемым маркером пролиферации, напрямую связанным с делением клетки. Он представлен двумя различными формами с молекулярной массой 320 и 359 кДа, кодирующий ген локализуется на 10-й хромосоме и состоит из 15 экзонов. В процессе митоза белок в основном связан с хромосомами, в интерфазе выявляется преимущественно в ядрышках. Максимальный уровень белка Ki-67 в клетке регистрируется в митозе. В G1-фазе клеточного цикла происходит падение его уровня, сменяющееся постепенным возрастанием в ходе фазы S и достижением максимума к следующему митозу [7–9]. Уже доказано его значение для прогнозирования клинического течения при ряде злокачественных опухолей. Имеющиеся в литературе данные о прогностической роли Ki-67 при ПКР недостаточны [8, 10]. Все это делает исследование, посвященное клинической оценке ряда ИГХ-параметров при ПКР, актуальным и своевременным.

Целью данной работы явилось сопоставление экспрессии ядерного антигена Ki-67 с рядом клинико-морфологических параметров при ПКР.

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на ретроспективном анализе данных 122 больных ПКР, получивших лечение в период с 1997 по 2003 г. в урологическом отделении ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер (главный врач — докт. мед. наук проф. А.Ф. Лазарев). Средний возраст пациентов — $56,3 \pm 9,7$ года (от 37 лет до 81 года). В возрасте до 40 лет находились 4 (3,3%) больных, 40–49 лет — 29 (23,8%), 50–59 — 44 (36,1%), 60–69 — 31 (25,4%), 70 лет и старше — 13 (10,6%) больных. Мужчин с ПКР отмечено больше, чем женщин: 75 (61,5%) мужчин и 47 (38,5%) женщин, соотношение мужчин и женщин составило 1,6:1. Более половины больных (74 пациента — 60,6%) бы-

ли трудоспособного возраста: 49 мужчин до 60 лет и 25 женщин до 55 лет. При группировке опухолей по клиническим стадиям (I–IV) выявлено: I стадии (T1N0M0) соответствовали 16 (12,4%) наблюдений, II стадии (T2N0M0) – 18 (14,9%) наблюдений, III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 70 (57,8%) и IV (T4N0M0, T4N1M0, ТлюбаяN2M1, ТлюбаяNлюбаяM1) – 18 (14,9%).

Из 122 опухолей почек, где в гистологическом диагнозе значился ПКР, нам удалось ознакомиться с гистологическими препаратами первичных опухолей в 105 случаях. При этом к светлоклеточному варианту ПКР нами были отнесены 75 (71,4%) наблюдений, хромофильному – 11 (10,4%), кистозному – 8 (7,6%), гранулярноклеточному – 6 (5,7%), веретенноклеточному – 5 (4,8%). В 2 случаях опухоли были расценены как хромофобный вариант ПКР (с положительной окраской по Hale), но из-за малого количества наблюдений данный вариант ПКР не сочли необходимым рассматривать отдельно, эти случаи анализировали в группе светлоклеточного ПКР. В 101 случае проведено ИГХ-исследование ПКР. ИГХ-реакции проводили на серийных парафиновых срезах. Демаскировка антигенов происходила путем инкубации срезов в течение 20 мин в ретривере при температуре 120°C в растворе 0,01 М цитратного буфера (pH=6,0). Эндogenous пероксидазу блокировали при обработке срезов в течение 10 мин в 3% перекиси водорода. Инкубация с первичными антителами к ядерному антигену Ki-67 (клон MIB-1, «Dako») в разведении 1:400 длилась в течение 20 мин при комнатной температуре. Иммуноокрашивание проводили стрептавидин-биотинным пероксидазным методом («Dako», LSAB+ Kit HRP), в качестве хромогена использовали раствор 3,3-диаминобензидина («Dako», Liquid DAB+). Для фонового ядерного окрашивания применяли гематоксилин. Негативный контроль осуществляли без первичных антител. В каждом случае исследовали 1000 опухолевых клеток в 6–15 полях зрения в зависимости от плотности опухоли, при увеличении $\times 400$. Определяли индекс пролиферации (ИП) Ki-67 – число положительно окрашенных ядер клеток от общего количества подсчитанных клеток, в процентах.

Полученные данные в большинстве наблюдений подчинялись нормальному распределению, что позволило использовать для статистического анализа параметрический критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ. Вычисление и

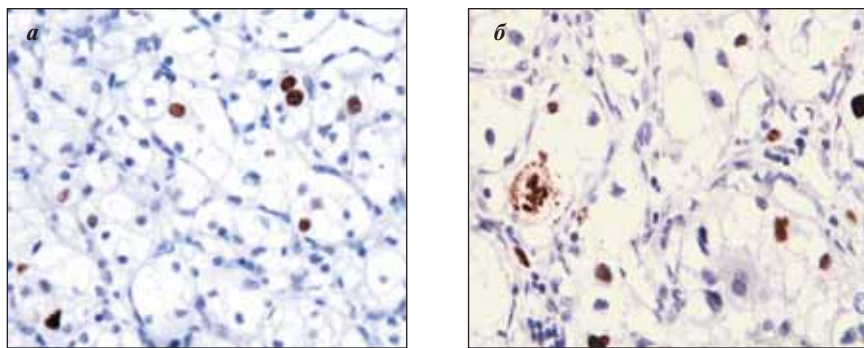


Рис. 1. ПА ПКР по экспрессии Ki-67 (увеличение $\times 400$): а – клетки ПКР разной интенсивности окрашивания; б – патологический митоз клеток ПКР

сравнение достоверности различий средних величин выполняли с использованием пакета программ для компьютерного анализа SAS. Построение гистограмм осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel (2002).

Результаты и обсуждение

Нами были сопоставлены классические клинико-морфологические факторы и ИП Ki-67 в клетках ПКР. Результат ИГХ-выявления антигена Ki-67 представлен в виде очень четко окрашенных в темно-коричневый цвет ядер с более интенсивным окрашиванием ядрышек (рис. 1, а), а также сильно выраженного окрашивания митотических фигур (рис. 1, б). Мы провели исследование пролиферативной активности (ПА) по экспрессии ядерного антигена Ki-67. Среди всех обследованных больных вне зависимости от пола, возраста, варианта ПКР, гистологического строения и т.д. разброс показателей экспрессии антигена Ki-67 был от 1,6 до 13,9 %. Таким образом, ПКР характеризовался низкими значениями ИП Ki-67.

В целом среднее значение индекса пролиферации Ki-67 во всей группе было $5,1 \pm 2,3\%$ (стандартная ошибка среднего – 0,2), медиана – 4,5%. ПА опухоли оценивали как низкую – при ИП Ki-67 менее 5,0%, как высокую – при ИП Ki-67 5,0% и более. В результате установлено, что 62 больных (61,4%) имели опухоли с низкой ПА ПКР по индексу Ki-67, а 39 (38,6%) – с высокой ПА. При высокой ПА средние показатели Ki-67 составили $7,4\% \pm 2,0$ (от 5,1 до 13,9%); медиана – 6,5%. При низкой ПА эти значения были $3,5 \pm 0,9\%$; 3,5 и 1,6–4,9% соответственно.

Сопоставление классических клинико-морфологических факторов прогноза при ПКР и выраженности экспрессии антигена Ki-67 позволило выявить некоторые особенности течения ПКР с высокой и низкой ПА.

В зависимости от пола больных более высокие показатели индекса Ki-67 отмечены у мужчин. Средние значения ИП Ki-67 у мужчин были $5,4 \pm 2,2\%$, у женщин – $4,3 \pm 2,5\%$, при этом медиана

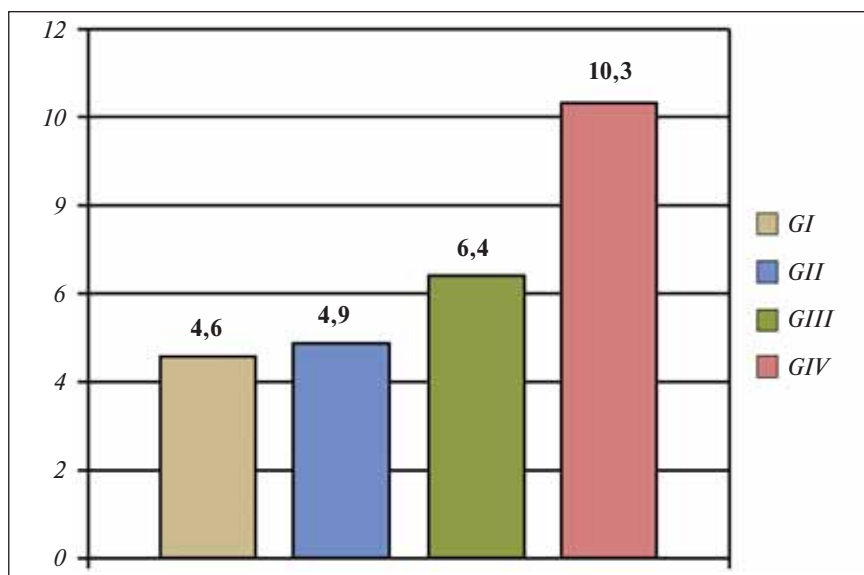


Рис. 2. ПА по индексу Ki-67 в зависимости от степени ядерной атипии ($p < 0,005$) [5]

Таблица 1. ПА по индексу пролиферации Ki-67 в зависимости от дистантного метастазирования

Показатель	ПА по индексу Ki-67				p
	низкая		высокая		
	абс.	%	абс.	%	
Отдаленные метастазы					
нет	44	70,9	21	53,8	>0,05
есть	18	29,1	18	46,2	>0,05
Итого ...	62	100	39	100	—
Срок возникновения, мес	25,8±25,0		7,8±7,8		<0,006

показателя была 4,9 и 3,8% соответственно, различия статистически значимы ($p=0,03$).

Средние показатели и медиана значения индекса пролиферации Ki-67 в возрасте до 40 лет были $3,6 \pm 2,7$ и 2,5%, от 40 до 49 лет — $4,7 \pm 2,2$ и 4,2%, от 50 до 59 лет — $5,3 \pm 2,5$ и 4,6%, 60–69 лет — $4,6 \pm 2,2$ и 4,2%, от 70 до 79 лет — $6,1 \pm 2,3$ и 4,7%. Таким образом, самые низкие показатели индекса пролиферации Ki-67 наблюдали в возрастной группе от 40 до 49 лет, а самые высокие — в старшей возрастной группе от 70 до 79 лет. Полученные различия в средних величинах в разных возрастных группах не были статистически значимы ($p > 0,2$).

По мере увеличения стадии ПКР (за исключением I стадии) отмечен рост средних показателей и медианы значения индекса Ki-67. У 16 (15,8%) пациентов с I клинической стадией процесса средние значения и медиана индекса экспрессии Ki-67 составили $4,4 \pm 2,2$ и 4,2%, у 17 (16,8%) больных со II клинической стадией эти показатели были $4,0 \pm 1,3$ и 4,1%, у 54 (53,5%) пациентов с III стадией процесса — $5,2 \pm 2,6$ и 4,7% и у 14 (13,9%) больных с IV

стадией — $5,9 \pm 2,1$ и 5,9% соответственно. Эти различия не были статистически значимыми ($p=0,087$), что не позволяет расценивать данный антиген как стадиоспецифический. Отсутствие статистически значимых различий объясняется, по-видимому, небольшим числом наблюдений I, II и IV стадий.

Сопоставляя взаимосвязь выраженности ПА и варианта ПКР, получили следующие результаты. Наименьшее среднее значение, медиана и интервал изменения были при кистозном и гранулярноклеточном вариантах ПКР ($3,6 \pm 1,4\%$, 3,8%, 1,9–5,6 и $3,6 \pm 0,7\%$, 3,2%, 3,1–4,7% соответственно). Промежуточное положение по величине этих показателей занимали светлоклеточный ($4,9 \pm 2,1\%$, 4,7 и 1,6–12,8%) и хромофильный ($5,4 \pm 2,3\%$, 4,5 и 1,9–9,3%) варианты ПКР. Наибольшие показатели отмечены при веретенноклеточном варианте ПКР ($7,7 \pm 4,7\%$, 6,2%, интервал изменений — 2,5–13,9%). Следовательно, прогностически неблагоприятные гистологические формы ПКР отличались более высокими значениями ИП Ki-67 ($p=0,032$).

Среди больных, у которых была исследована ПА по ИП Ki-67, были 48 (47,6%) пациентов с ПКР I степени ядерной атипии (GI), 40 (39,6%) — со II степенью (GII), 12 (11,9%) — с III степенью (GIII) и 1 (0,9%) — с IV степенью (GIV). Отмечено повышение средних показателей индекса Ki-67 с увеличением степени ядерной атипии: $4,6 \pm 0,3\%$ при GI, $4,9 \pm 2,2\%$ при GII, $6,4 \pm 2,8\%$ при GIII и единственное наблюдение с GIV со значением индекса пролиферации Ki-67 — 10,3% (рис. 2).

Полученные различия в экспрессии ядерного антигена Ki-67, выявленные исходя из степени ядерной атипии, — статистически значимы ($p=0,008$).

Для того чтобы проанализировать экспрессию ядерного антигена Ki-67 в зависимости от дистантного метастазирования, всех пациентов разделили на 2 группы по величине индекса Ki-67. В первую группу вошли 62 (61,4%) пациента с низкой ПА, у которых значения индекса Ki-67 не превышали 5,0%. Вторую группу составили 39 (38,6%) больных

со значениями индекса Ki-67 5,0% и более. У 18 (29,0%) из 62 больных с низкой ПА по индексу Ki-67 развились отдаленные метастазы (табл. 1). Преобладание больных ПКР с отдаленными метастазами в группе с высокой ПА по индексу Ki-67 не было статистически значимым ($p > 0,05$).

В соответствии со сроками возникновения дистантных метастазов у больных этой группы среднее значение было $25,8 \pm 25,0$ мес, медиана возникновения отдаленных метастазов равнялась 18 мес (интервал изменения — от 0 до 89 мес). В группе больных с высокой ПА по индексу Ki-67 также у 18 (46,2%) пациентов были диагностированы отдаленные метастазы. Сроки возникновения отдаленных метастазов в этой группе больных были значительно меньше и составили: среднее значение — $7,8 \pm 7,8$ мес, медиана — 5,5 мес (интервал изменения — от 0 до 22 мес). Данные различия статистически значимы ($p < 0,05$).

В описанных выше группах пациентов с низкой и высокой ПА проанализировали отдаленные результаты. Полученные данные приведены в табл. 2.

Отмечено значительное уменьшение показателей общей выживаемости, как средних, так и медианы, в зависимости от увеличения величины ПА по индексу Ki-67. При этом средние показатели выживаемости в группе с низкой ПА по индексу Ki-67 были

Таблица 2. Соотношение значения индекса Ki-67 и показателей общей выживаемости

Показатель	ПА по индексу Ki-67		p
	низкая	высокая	
Среднее значение, мес	56,3 $\pm$ 18,6	30,2 $\pm$ 24,7	<0,05
Медиана, мес	60,5	23	—

на 26,1 мес, а медиана — на 37,5 мес больше, чем в группе с высокой ПА. Данные различия — статистически значимы ($p < 0,05$). В соответствии с этими данными изучаемый антиген является специфическим для предсказания выживаемости больных.

Заключение

Для ПКР характерны низкие показатели ПА. Высокие показатели индекса Ki-67 при ПКР (более 5,0%) являются неблагоприятным фактором появления отдаленных метастазов. Значение индекса пролиферации Ki-67 можно рассматривать в качестве прогностического критерия при определении сроков вероятного возникновения отдаленных метастазов. Выявлена взаимосвязь величины индекса Ki-67 и общей выживаемости больных. Высокие значения изучаемого антигена — неблагоприятный фактор для предсказания выживаемости больных. Выявлена статистически достоверная взаимосвязь изучаемого антигена с полом больных, гистологическим вариантом ПКР и степенью ядерной атипии (по S.A. Fuhrman).

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. М., Медицинское информационное агентство; 2004. с. 279.
2. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рак почки. М., Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера»; 2005. с. 255–62.
3. Романенко А.М., Бош-Ломбарт Л. Иммуногистохимическая диагностика опухолей почек. Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. 2-е изд. Казань, «Титул»; 2004. с. 93–100.
4. Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. Semin Diagn Pathol 1998;15:68–76.
5. Fuhrman S.A., Lasky L.S., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;(6):655–63.
6. Usbutum A., Ayhan A., Uygun M.C. et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma. J Exp Clin Cancer Res 1998;17:77–81.
7. Bui M.H., Visapaa H., Seligson D. et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki-67 as predictors of survival for renal cell carcinoma. J Urol 2004;171(6):2461–6.
8. Rioux-Leclercq N., Turlin B., Bansard J. et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. Urology 2000;55:501–5.
9. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol 2000;152(3):311–22.
10. Slaton J.W., Inoue K., Perrotte P. et al. Expression levels of genes that regulate metastasis and angiogenesis correlate with advanced pathological stage of renal cell carcinoma. Am J Pathol 2001;158(2):735–43.

Уважаемые коллеги!

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

Особенности визуализации атипичных почечных ангиомиолипом при компьютерной томографии и ультразвуковом исследовании

А.И. Громов¹, В.И. Широкопад², В.В. Капустин², В.П. Сергеев²

¹ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, Москва; ²Московская городская онкологическая больница № 62

VISUALIZATION FEATURES OF THE ATYPICAL RENAL ANGIOMYOLIPOMATA BY COMPUTED TOMOGRAPHY AND ULTRASONOGRAPHY

A.I. Gromov¹, V.I. Shirokopaд², V.V. Kapustin², V.P. Sergeev²

¹Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandrika, ²Moscow oncologic hospital 62

Research purpose: investigation of the features of the ultrasonography and computed tomography (CT) image of the uncharacteristic renal angiomyolipomata (AML) and the analysis of the diagnostic efficacy of these radiologic means.

Materials and methods: the data of the radiologic checkup of 12 patients with verified AML were investigated. For all the patients, multi-helical computed tomography (МНСТ) and ultrasonography (US) including perioperative in 5 observations were performed. A comparative evaluation of the opportunities of the given radiomethods in diagnosing atypical AML is executed.

Results: when in preoperative observation, CT image of tumor of the all patients was not characteristic of AML. All the tumors were solid, roundish formations, mainly extrarenal, with a density conforming to soft tissues, and in the native phase of the study didn't practically differ from unaffected renal parenchyma. In intravenous contrast enhancement, the uneven accumulation of the contrast medium occurred, at that their heterogeneity became more apparent. Thus, according to CT data all the patients were diagnosed with renal cancer. At that, the US image of the 11 patients was typical of AML. According to histology of the operational material, a change in ratio of the structural components of the AML, favoring significant predominance of the smooth muscle component, was revealed in all the tumors.

Conclusions: If the smooth muscle component predominated in the structure of the renal AML, the atypical CT image may be a cause of diagnostic errors, specifically, renal cancer hyperdiagnostics. In these cases especially when planning organ-sparing surgeries, the one should consider that sonographic signs of the majority of such tumors remain characteristic of AML.

Введение

Ангиомиолипому (АМЛ) относят к органоспецифическим опухолям почки. Эта опухоль представляет большой клинический интерес из-за возможности ее предоперационной диагностики. АМЛ состоит из зрелой жировой ткани, сосудов с утолщенными стенками и разрастаний гладкомышечных волокон, представленных в разном количестве и соотношениях [1–3]. Данные опухоли обнаруживают обычно у взрослых в 50–70 лет, в большинстве случаев они односторонние, одиночные с локализацией узла в одном из полюсов почки. Большую часть больных составляют женщины [1, 4, 5]. Именно преобладание жирового компонента создает типичную для АМЛ картину и делает эту опухоль легко узнаваемой при помощи различных методов лучевой диагностики [1, 4, 6, 7]. Наиболее характерными признаками АМЛ в типичных случаях являются: эхографически однородная гиперэхогенная структура, сравнимая по эхогенности с синусом почки, без дорсальных эффектов; низкая денситометрическая плотность образования или большей его части, соответствующая плотности жировой ткани [3, 4, 6, 7]. Считается, что заметное преобладание жирового компонента более характерно для небольших по размерам АМЛ, обычно протекающих бессимптомно и выявляемых случайно, как правило, при проведении ультразвукового исследова-

ния (УЗИ) [1, 4, 8, 9]. При увеличении размера опухоли происходит изменение соотношения ее элементов, а также присоединение вторичных изменений в виде кровоизлияний и некрозов, что может служить причиной различных осложнений, из которых наиболее частым и серьезным является спонтанный разрыв опухоли с развитием кровотечения [6, 10].

Однако в литературе описаны наблюдения АМЛ, имеющих атипичную УЗ- и компьютерно-томографическую (КТ) структуру [9, 11–15], что ряд авторов связывают с уменьшением содержания жира в опухоли [16–18] или с преобладанием гладкомышечного компонента [19]. Наибольшие трудности для дифференциальной диагностики АМЛ почки, по данным большинства отечественных и зарубежных авторов, возникают при почечно-клеточном раке [12, 20–22]. Отдельного упоминания, по нашему мнению, заслуживает эпителиоидный тип АМЛ, характеризующийся агрессивным течением [22].

Таким образом, надежная диагностика атипичных почечных АМЛ на предоперационном этапе обследования представляет собой сложную диагностическую задачу.

Материалы и методы

Представлены данные КТ-исследований и УЗИ у 12 пациентов без признаков туберозного склероза с нетипичной КТ-картиной АМЛ. Для КТ-исследований в



Рис. 1. Нетипичная почечная АМЛ. КТ-исследование: а — нативное исследование. Образование в основном имеет плотность, сопоставимую с плотностью паренхимы, отмечается наличие только мелкого единичного участка «жировой» плотности; б — нефрографическая фаза. Накопление контрастного препарата в опухоли значительно ниже, чем в неизменной паренхиме; в — продольная реконструкция КТ-изображения

нативном режиме использовали рентгеновские спиральные томографы GE Hi Speed NX/i Pro и Toshiba Xpress/GX. Внутривенное болюсное контрастное усиление ($n=10$) было проведено неионным контрастным препаратом (Омнипак 300, Ультравист 300) с помощью автоматического шприца в дозе 100 мл. Сканирование выполняли в артериальную, нефрографическую и урографическую фазы соответственно на 25-й и 120-й секундах после начала введения контрастного препарата.

УЗИ было проведено на аппаратах GE Logic 9, Toshiba Nemio с применением многочастотных матричных датчиков, режимов нативной гармоники, цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦиЭДК).

Результаты и обсуждение

Нами были проанализированы данные предоперационного обследования 12 пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу опухолей почек, у которых послеоперационное гистологическое исследование выявило наличие АМЛ.

На основании данных КТ всем больным был установлен диагноз рак почки. Опухоли имели вид неоднородных солидных образований, по плотности соответствовали мягким тканям и при нативном исследовании практически не отличались от окружающей почечной паренхимы. Все образования в исследуемой группе имели средние плотности от 17 до 38 ед. Н при средней плотности паренхимы почки 22–39 ед. Н. При внутривенном контрастном усилении (9 наблюдений) отмечалось отчетливое неравномерное накопление контрастного препарата в опухоли с повыше-

нием денситометрических показателей на 56–85 ед. Н в артериальную фазу, а затем их снижение на 24–47 ед. Н. При этом интенсивность его в 9 случаях была заметно меньше, в 3 наблюдениях — сопоставима с уровнем контрастирования почечной паренхимы, а неоднородность опухолевых узлов становилась более заметной. Преобладали опухоли с экстраренальным расположением, что обусловило заметную деформацию наружного контура почки — 10 наблюдений (рис. 1, 2). В 2 случаях опухолевые узлы располагались интраренально, деформируя почечный синус (рис. 3).

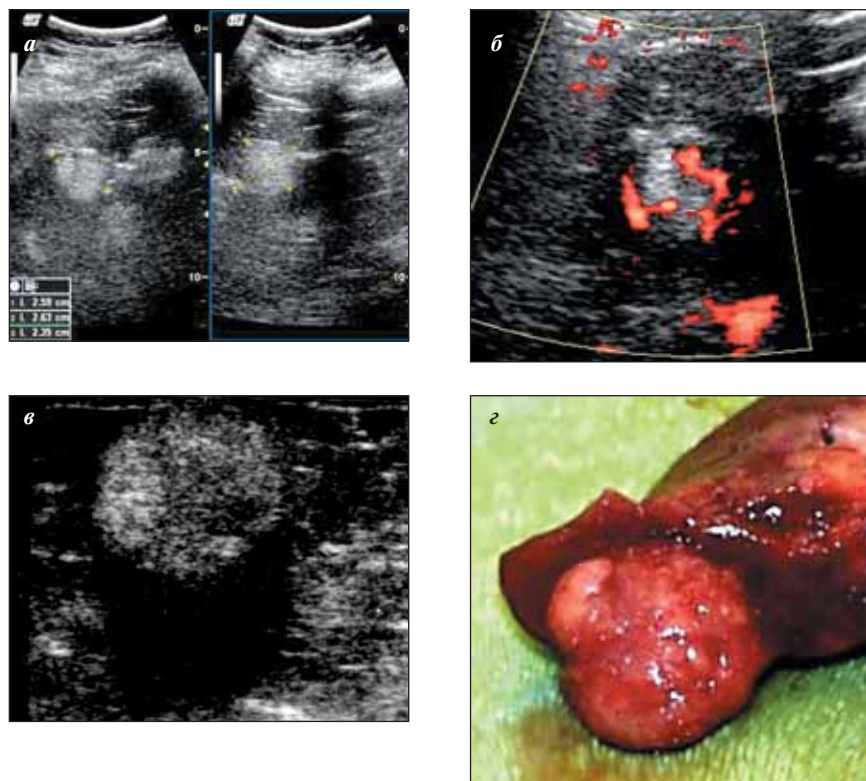


Рис. 2. Ультразвуковая картина почечной АМЛ: а — серошкальное изображение, продольное и поперечное сканирование; б — применение режима ЭДК; в — интраоперационное УЗИ; г — макропрепарат удаленной почки. Опухоль на разрезе отчетливо выступает за контур почки, только часть опухоли (указана стрелкой) по внешнему виду сравнима с жировой тканью

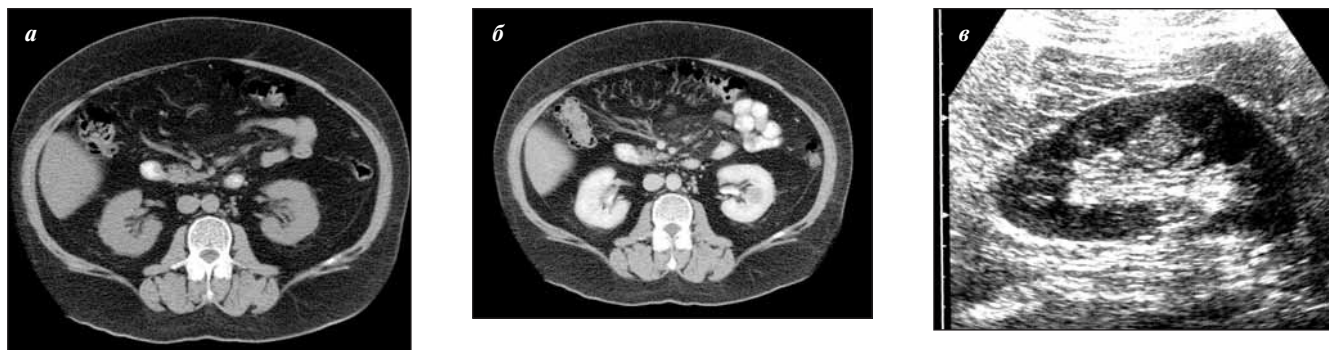


Рис. 3. Почечная АМЛ с преимущественным интратанальным распространением: а — КТ; нативное исследование; образование практически не дифференцируется; б — КТ; нефрографическая фаза. В области ворот почки определяется округлое образование, накапливающее контрастный препарат меньше, чем паренхима, деформирующее почечный синус; в — УЗИ. Продольное сканирование. В средней трети почки на границе с почечным синусом определяется округлое образование умеренно повышенной эхогенности с наличием «сетчатой» внутренней эхоструктуры

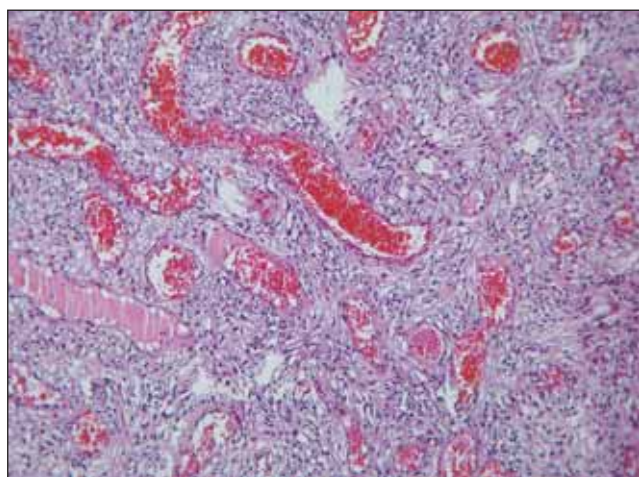


Рис. 4. Патогистологическое исследование. Увеличение $\times 200$. Опухоль представлена гладкомышечной тканью, небольшим количеством долек из липоцитов и хаотично расположенными кровеносными сосудами

Полученные данные свидетельствуют о том, что КТ-признаки изученных опухолей больше соответствовали почечно-клеточному раку, чем типичным АМЛ, которые при КТ имеют практически однородную структуру с отрицательными значениями

плотностей. Однако проведенный в дальнейшем ретроспективный анализ позволил обнаружить в опухолях мелкие (до 0,5 см) или точечные включения низкой (от -10 до -14 ед. Н) плотности у 5 больных.

УЗ-картина опухолевых узлов в 10 наблюдениях была характерна для АМЛ. Опухоли лоцировались в виде округлых образований заметно повышенной эхогенности мелкосетчатой структуры. В 2 наблюдениях образования имели эхогенность, лишь незначительно превышающую таковую паренхимы почки.

Несмотря на данные УЗИ, в 10 наблюдениях решение о тактике ведения больных основывалось на результатах КТ-исследования. Лишь у 2 пациентов после проведения интраоперационного УЗИ было принято решение о выполнении органосохраняющих операций вместо запланированных нефрэктомий. Интраоперационный вид опухолей и данные макроскопического исследования препаратов также не были характерны для АМЛ. Лишь плановое послеоперационное гистологическое исследование позволило выявить особенности строения изучаемых опухолей в виде изменения соотношения их структурных компонентов. Практически во всех наблюдениях отмечали преобладание мышечного компонента, состоящего из гладкомышечных клеток различной степени зрелости, от вер-

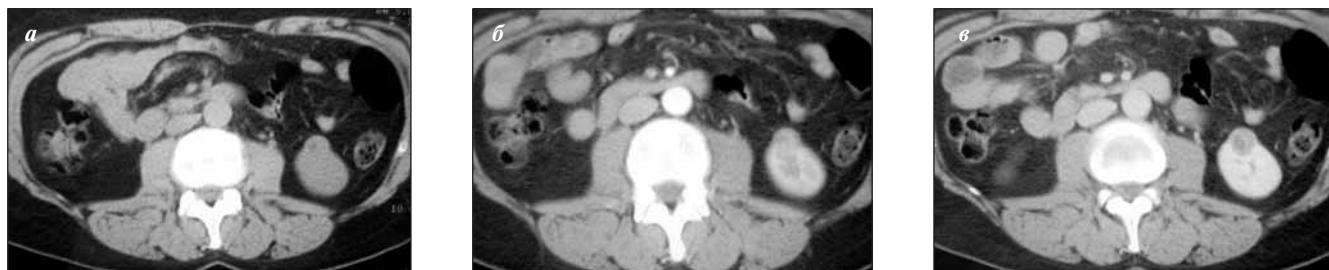


Рис. 5. Нетипичная почечная АМЛ. КТ-исследование: а — нативное исследование; большая часть образования по денситометрическим показателям не отличается от почечной паренхимы; б — в аортальную фазу исследования опухоль неравномерно накапливает контрастный препарат; в — нефрографическая фаза; накопление контрастного препарата в опухоли значительно ниже, чем в неизменной паренхиме

теновидных, формирующих четко очерченные пучки, до более коротких, с нечеткой границей плазмолеммы и умеренно полиморфными продолговатыми ядрами. Между пучками лейомиоцитов были обнаружены сосудистые щели, выстланные эндотелием (рис. 4).

В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Больная С., 48 лет. В начале мая 2006 г. при прохождении профилактического осмотра была выявлена опухоль правой почки. Пациентка направлена на дообследование и лечение в Московскую городскую онкологическую больницу №62 (МГОБ №62). При поступлении жалоб не предъявляла. На компьютерных томограммах, сделанных на догоспитальном этапе обследования, в нижней трети левой почки преимущественно экстраренально обнаружено образование мягкой тканой плотности с неравномерным накоплением контрастного препарата (рис. 5, а, б, в). КТ-картина была расценена как рак почки. По данным предоперационного УЗИ в МГОБ №62 в нижнем полюсе левой почки выявлено солидное образование округлой формы, повышенной эхогенности с преимущественно экстраренальным ростом размерами 23 × 18 мм (рис. 6, а). Данное образование содержит единичные обводящие и внутренние сосудистые сигналы (рис. 6, б). УЗ-картина более соответствует АМЛ почки. Чашечно-лоханочная система и мочеточник не расширены. Печень и забрюшинное пространство — без особенностей. Учитывая данные КТ, принято решение о хирургическом лечении. На операции (05.07.2004) опухоль желтовато-серого цвета, визуально возникает подозрение на рак почки. Данные интраоперационного УЗИ практически совпадают с полученными ранее: опухоль резектабельна, эхографическая картина соответствует АМЛ (рис. 6, в). Учитывая полученные данные, принято решение о выполнении резекции почки. Макроскопическое исследование препарата показало наличие небольшого жирового участка в центре опухолевого узла, а по результатам гистологического иссле-

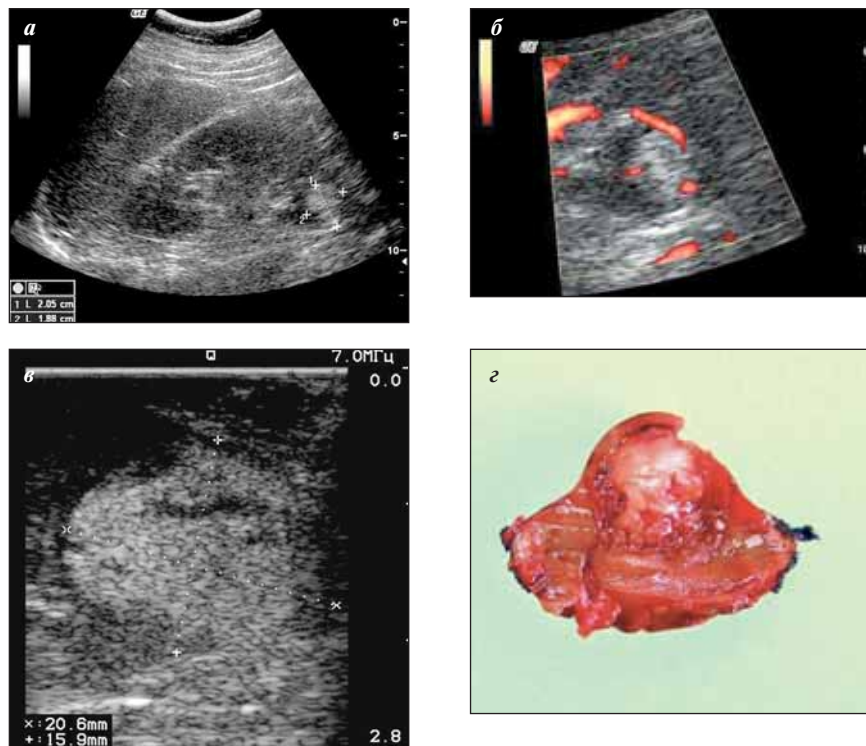


Рис. 6. Ультразвуковая картина почечной АМЛ: а — серошкальное изображение; продольное сканирование; б — применение режима ЭДК; в — интраоперационное УЗИ; г — макропрепарат удаленной почки. Опухоль на разрезе отчетливо выступает за контур почки, значительная часть опухолевого узла (стрелки) по внешнему виду сравнима с почечной паренхимой

дования была верифицирована почечная АМЛ с преобладанием гладкомышечного компонента (рис. 6, г).

Выводы

Преобладание гладкомышечного компонента в структуре почечных АМЛ создает КТ-картину, более характерную для почечно-клеточного рака: неоднородность в нативном режиме, мягкотканые значения плотности, неравномерное накопление контраста. Это в большей степени затрудняет надежное распознавание данных опухолей и может служить причиной гипердиагностики рака почки.

В то же время, несмотря на морфологические особенности АМЛ, УЗ-картина остается типичной для данной патологии. Таким образом, эффективность спиральной КТ в диагностике атипичных АМЛ уступает УЗИ. Для принятия решения о выполнении органосохраняющих операций целесообразно выполнение интраоперационного УЗИ.

Литература

1. Руководство по клинической урологии. Пер. с англ. Под ред. Ф.М. Ханко, С.Б. Манивича, А. Дж. Вейна. 3-е изд. М., ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006. с. 306.
2. Самсонов В.А. Патоморфология опухолей почек и верхних мочевыводящих

- путей. М., Медицина; 1981.
3. Attyaoui F., Binous M.Y., Sallami S. et al. Renal angiomyolipoma. Tunis Med 2003;81(1):1—4.
4. Воронин Д.В. Лучевая диагностика ангиомиолипомы почки: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999. 110 с.

5. Справочник по онкологии. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Трапезникова и проф. И.В. Поддубной. Онкоцентр РАМН. Справочная библиотека врача. Вып. 4. М., КАППА; 1996.
6. Bulto Monteverde J.A., Talens A., Navalón P. et al. Renal angiomyolipoma.

Ultrasonography and computerized tomography findings. Arch Esp Urol 1999;52(10):1043–50.

7. Zebedin D., Kammerhuber F., Uggowitz M.M. et al. Criteria for ultrasound differentiation of small angiomyolipomas (< or = 3 cm) and renal cell carcinomas. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1998;69(6):627–32.
8. Ascenti G., Zimbaro G., Mazziotti S. et al. Usefulness of power Doppler and contrast-enhanced sonography in the differentiation of hyperechoic renal masses. Abdom Imaging. 2001;26(6):654–60.

9. Ikeda A.K., Korobkin M., Platt J.F. et al. Small echogenic renal masses: how often is computed tomography used to confirm the sonographic suspicion of angiomyolipoma? Urology 1995;46(3):311–5.

10. Nakai M., Nakamura N. A case report of spontaneous rupture of renal cell carcinoma difficult to be distinguished from angiomyolipoma. Hinyokika Kiyo 2003;49(2):99–101.

11. Esparza P.P., Sarasua M.A., de Andoin Barandiaran G.N. et al. Renal angiomy-

olipoma: a case with a difficult diagnosis. An Esp Pediatr 2002;57(5):495–7.

12. Matveev V.B., Volkova M.I., Kudashev B.V. et al. Diagnostic difficulties in rare variants of renal angiomyolipoma. Urologia 2000;(4):22–6.

13. Obuz F., Karabay N., Secil M. et al. Various radiological appearances of angiomyolipomas in the same kidney. Eur Radiol 2000;10(6):897–9.

14. Pozzi Mucelli R., Locatelli M. Renal angiomyolipoma: typical and atypical features. Radiol Med 2002;103(5–6):474–87.

15. Pozzi-Mucelli F., Pozzi-Mucelli R.S., Melato M. et al. Renal angiomyolipomas: atypical aspects in ultrasonography and computerized tomography. Radiol Med 1993;86(6):856–64.

16. Bennett W.F., Bova J.G., Vaswani K. Case 2. Angiomyolipoma with minimal fat content. AJR Am J Roentgenol 2000;175(3):881;883–4.

17. Hosokawa Y., Kinouchi T., Sawai Y. et al. Renal angiomyolipoma with minimal fat. Int J Clin Oncol 2002;7(2):120–3.

18. Jinzaki M., Tanimoto A., Narimatsu Y. et al. Angiomyolipoma: imaging findings in lesions with minimal fat. Radiology 1997;205(2):497–502.

19. Ohkawa M., Kadoya M., Nonomura A. Renal angiomyolipoma composed primarily of smooth muscle element: diagnostic considerations. Urol Int 1995;54(4):230–3.
20. Bernardini S., Chabannes E., Algros M.P. et al. Variants of renal angiomyolipoma closely simulating renal cell carcinoma: difficulties in the histological diagnosis. Urol Int 2002;69(1):78–81.

21. Jimenez R.E., Eble J.N., Reuter V.E. et al. Concurrent angiomyolipoma and renal cell neoplasia: a study of 36 cases. Mod Pathol 2001;14(3):157–63.

22. Tsujimura A., Miki T., Gotoh T. et al. Renal cell carcinoma with a fatty component mimicking angiomyolipoma on CT. Br J Radiol 1998;71(849):977–9.

23. Cibas E.S., Goss G.A., Kulke M.H. et al. Malignant epithelioid angiomyolipoma ('sarcoma ex angiomyolipoma') of the kidney: a case report and review of the literature. Am J Surg Pathol 2001;25(1):121–6.

Уважаемые члены Российского общества онкоурологов!

Напоминаем вам, что на основании Устава организации и решения правления от 30 марта 2007 г. необходимо оплатить членские взносы за 2007 и 2008 гг. в размере 400,00 (четыреста) рублей. В случае неуплаты член РООУ может быть исключен из организации по решению правления.

Реквизиты для безналичной оплаты:

Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»:

ИНН 7724295792 КПП 772401001

р/счет № 40702810700002422001

в ООО КБ «Нэклис-Банк»

к/счет № 30101810700000000679

БИК 044583679

Назначение платежа: «Оплата членского взноса за 2007 г. НДС не облагается»

Внимание! При оплате членского взноса по безналичному расчету в назначении платежа обязательно указывайте полное наименование организации: Общероссийская общественная организация "Российское общество онкоурологов", фамилию, имя, отчество плательщика, а также какой именно взнос вы оплачиваете.

Для оплаты наличными:

Оплата производится непосредственно в кассу организации наличными денежными средствами по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, отделение урологии, каб. 1503, Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов».

Если вы не являетесь членом Российского общества онкоурологов, на сайте www.roou.ru вы можете ознакомиться с информацией о вступлении в общество.

По вопросам оплаты членских и вступительных взносов обращайтесь по тел./факсу: +7 (495) 645-21-98/+7 (495) 645-21-99

Лейкина Наталья — заместитель исполнительного директора Российского общества онкоурологов.

Юсакова Ирина — главный бухгалтер Российского общества онкоурологов.

Анализ факторов прогноза у больных раком мочевого пузыря II стадии

В.Ю. Василевич, О.Г. Суконко, Л. В. Мириленко, А.И. Ролевич

ГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

PROGNOSIS FACTORS ANALYSIS IN II STAGE BLADDER CANCER PATIENTS

V.U. Vasilevich, O.G. Sukonko, L.V. Mirilenko, A.I. Rolevich

Center of oncology and medical radiology named after N.N. Aleksandrov, Minsk, Belarus

Purpose. Investigate prognostic solemnity of the clinical and laboratory values of the II stage bladder cancer patients and develop a nomogram allowing to predict a clinical outcome of this patient category.

Materials and methods. Data of 299 BC patients, being treated in oncology center named after N.N. Aleksandrov since 1995 to 2002 were analysed retrospectively. The patients with transitional cell BC T2N0M0 (UICC classification 2002) treated according to a radical program with the use of organ-sparing or organ-removal method were included in the study. The organ-sparing treatment was undergone by approximately 250 patients (83,6%), cystectomy — 49 (16,4%). Observation period median amounted 62 months. Risk ratio (HR) and confidence interval (CI) were calculated. The calculations were performed by program complex STATISTICA 6.0. The obtained values of the risk ratio were used to develop a nomogram.

Results. Main 5-year probability of survival of the II stage bladder cancer patients included in the study mounted $70,9 \pm 2,8\%$. On basis of ratios obtained by multiple classification using multivariate regression model of the proportional risks of Kox, a nomogram of the prediction of the treatment results of the II stage bladder cancer patients was developed. A classification scale in what integer values in scores were awarded to gradations of the prognostic factors, is made. According to the given nomogram, a criterion can possess the value from 0 to 19 scores. The investigated body of 299 patients are distributed to 2 classes with the statistically significant discriminating long-term results of the treatment. 88 (29,4%) patients with the general 5-year probability of survival are attributed to unfavorable class, 211 (70,6%) patients with the probability of survival $82,1 \pm 2,8\%$ — to the favorable counterpart.

В Республике Беларусь ежегодно выявляют более 1000 новых случаев рака мочевого пузыря (РМП). В 2005 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря составила 10,8 на 100 000 жителей. В структуре онкологической заболеваемости РМП составляет 4% и находится на третьем месте среди всех онкоурологических опухолей [1]. Существует два основных подхода к лечению РМП. При РМП без мышечной инвазии используют преимущественно органосохранные методы [2–8]. «Золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивных опухолей мочевого пузыря считают радикальную цистэктомию.

Необходимость применения органосохраняющих методов лечения при выходе опухоли за пределы мочевого пузыря не вызывает сомнений, однако при лечении больных локализованным мышечно-инвазивным РМП может с успехом применяться органосохранное лечение. При использовании данной тактики у тщательно отобранных больных общая 5-летняя выживаемость сопоставима с результатами цистэктомии [9].

Тем не менее выбор оптимального метода лечения у конкретного больного весьма сложен. Существующая проблема определения тактики лечения больных РМП может быть решена благодаря исследованиям, направленным на выявление факторов прогноза исхода лечения РМП. Целью настоящего исследования является изучение прогностической значимости клинических и лабораторных показателей больных РМП II стадии и разработка номограм-

мы, позволяющей прогнозировать исход лечения этой категории больных.

Материалы и методы

Ретроспективно изучена медицинская документация 299 больных РМП, находившихся на лечении в ГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова с 1995 по 2002 г. В исследование были включены больные переходо-клеточным РМП T2N0M0 (классификация UICC 2002 г.), которым проводилось лечение по радикальной программе с использованием органосохранного или органосохраняющего подходов. До лечения все больные проходили стандартное обследование (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, УЗИ, внутривенная урография, изотопная ренография, цистоскопия под наркозом с бимануальным исследованием и трансуретральная резекция). Органосохранное лечение было применено у 250 (83,6%) больных, цистэктомия — у 49 (16,4%).

Для исследования были выбраны следующие факторы: симптомы (дисурия, боли над лоном, макрогематурия), цистоскопическая картина, клинические данные (уретерогидронефроз, нарушение функции почек) и лабораторные показатели (гематологические и биохимические). Характеристика больных по рассмотренным параметрам представлена в табл. 1 и 2. Медиана времени наблюдения составила 62 мес. Прогностическая значимость изучаемых факторов, а также их совместное влияние на отдаленные результаты лечения определялись на основании моно- и многофак-

торного анализ с использованием регрессионной модели Кокса. Вычислялись отношения рисков (HR) и 95% доверительный интервал (95% CI HR). Расчеты проводились с помощью программного комплекса STATISTICA 6.0. Полученные величины отношения рисков использовали при разработке номограммы.

Результаты

Общая 5-летняя выживаемость больных II стадии РМП, включенных в исследование, составила $70,9 \pm 2,8\%$. Проведенный монофакторный анализ показал, что статистически значимое влияние на выживаемость из 38 изученных признаков оказывали 12 (табл. 3).

На основе коэффициентов, полученных при многофакторном анализе с использованием многомерной регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, была разработана номограмма прогнозирования результатов лечения больных II стадии РМП. Построена классификационная шкала, в которой градациям прогностических факторов были присвоены целочисленные значения в баллах (табл. 4). Сумма баллов, полученных по этой шкале, является обобщенным критерием отнесения больного к прогностическим классам. По данной номограмме критерий может принимать значение от 0 до 19 баллов.

Увеличение значения критерия соответствует ухудшению прогноза. Величина, равная 6 баллам, принята в качестве порогового значения. При значении критерия менее 6 баллов больного можно отнести к благоприятному классу, при равном 6 и более — к неблагоприятному.

Исследуемая группа из 299 больных по разработанной номограмме распределяется на 2 класса со статистически значимо различающимися отдаленными результатами лечения. К неблагоприятному классу относят 88 (29,4%) больных с общей 5-летней выживаемостью $43,9 \pm 5,7\%$, к благоприятному — 211 (70,6%) больных с выживаемостью $82,1 \pm 2,8\%$. (см. рисунок).

Обсуждение

Способы лечения местно-распространенного, мышечно-инвазивного РМП в настоящее время являются предметом острых дискуссий. Радикальное хирургическое лечение травматично, сопровождается значительным числом осложнений, риском смерти и снижением качества жизни из-за несовершенства методов отведения мочи [10, 11].

Органосохраняющее лечение является хорошей альтернативой, обеспечивающей улучшение качества жизни. В ряде исследований показано, что при таком подходе можно получить благоприятные онкологические результаты лечения. Однако это требует нахождения критериев дифференцированного отбора больных [12, 13].

Критерии отбора больных должны определяться на основе изучения прогностической значимости

Таблица 1. Качественные показатели больных, включенных в исследование

Характеристика факторов	Число больных абс.	%
Пол		
мужчины	259	86,6
женщины	40	13,4
Дизурия	153	51,2
Гематурия	143	47,8
Боли	23	7,7
Уретерогидронефроз		
односторонний	42	14,0
двусторонний	12	4,0
Нарушение функции почек	86	28,8
Измененная слизистая	102	34,1
Число опухолей		
1	155	51,8
2	34	11,4
3 и более	110	36,8
Площадь поражения		
одна стенка	116	38,8
субтотальное	172	57,5
тотальное	11	3,7
Характер роста опухоли		
экзофитный	52	17,4
смешанный	203	67,9
инфильтративный	43	14,4
Тип опухоли		
ворсинчатая	183	61,2
солидная	52	17,4
инфильтративная	37	12,4
не определялась	27	9,0
Степень дифференцировки		
G1	85	28,4
G2	147	49,2
G3	67	22,4

показателей опухолевого процесса и факторов, характеризующих больного. Общепринято мнение, что независимыми факторами прогноза являются стадия заболевания и степень дифференцировки опухоли. Степень влияния возраста, пола, клинических и лабораторных показателей в различных исследованиях оценивается по-разному [14–17].

Наше исследование подтверждает, что степень дифференцировки опухоли — один из основных факторов прогноза исхода лечения больных II стадией РМП. Так, в исследуемой группе больных 5-летняя выживаемость составила $84,0 \pm 4,1\%$ при высокодифференцированных опухолях, $69,7 \pm 4,1\%$ — при умеренно-дифференцированных и $56,7 \pm 6,2\%$ — при низкодифференцированных ($p < 0,001$).

Таблица 2. Количественные показатели больных, включенных в исследование

Характеристика признака	Медиана	Мин./макс.	25-й – 75-й проценти
Возраст	66	28–87	56–71
Размер опухоли	4,0	0,0–10,0	3,0–5,5
Эритроциты крови	4,6	1,5–6,1	4,1–5,0
Гемоглобин	138	44–180	126–151
Тромбоциты	224	97–825	180–284
Лейкоциты крови	8,0	3,4–22,4	6,5–9,8
Эозинофилы	2	0–10	1–4
Палочкоядерные	3	0–22	1–5
Сегментоядерные	62	22–87	55–69
Лимфоциты	27	7–66	19–32
Моноциты	6	0–23	4–9
СОЭ	12	2–67	6–21
Сахар крови	4,7	2,7–13,0	4,1–5,4
Общий белок	72,0	37,0–90,6	66,6–77,0
Мочевина	6,5	2,7–17,0	5,4–8,0
Удельный вес мочи	1014	1002–1030	1012–1018
Белок в моче	0,190	0,0–5,0	0,060–0,630
Эритроциты в моче	50	0–100	3–100
Лейкоциты в моче	5	0–100	2–22

Состояние верхних мочевых путей также оказывает существенное влияние на отдаленные результаты лечения. По нашим данным, нарушение функции почек и уретерогидронефроз с одной или двух сторон сопровождаются увеличением риска смерти в 2 раза ($HR=1,86$ и $2,01$ соответственно). Ряд авторов объясняют это наличием смешанного и инфильтративного характера роста опухоли [18].

Большое прогностическое значение имеют данные, полученные при цистоскопии: размер и характер роста опухоли, площадь поражения и состояние слизистой мочевого пузыря [19–21].

Как показало наше исследование, наличие изменений слизистой мочевого пузыря приводит к статистически значимому увеличению риска смерти ($95\% \text{ CI } HR = 1,2–2,7, p<0,005$).

Анализ влияния характера роста опухоли выявил следующие особенности: 5-летняя выживаемость больных выше при ворсинчатой опухоли; у больных при наличии солидного образования и инфильтра-

тивного характера роста опухоли величина риска смерти увеличивалась в 1,5 раза ($p=0,012$).

Зафиксировано статистически значимое уменьшение выживаемости при размерах опухоли 5 см и более ($p=0,024$) и у больных с тотальным и субтотальным поражением мочевого пузыря ($p=0,011$). В то же время влияния количества опухолей на результаты лечения больных РМП не обнаружено.

Установлено существенное влияние на прогноз возраста больного, что подтверждает данные других исследователей [14].

При изучении лабораторных показателей (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) отмечена зависимость 5-летней выживаемости больных от степени протеинурии (наличие белка в моче $>0,5$ г/л) и эритроцитурии (эритроцитов >100 в 1-м поле зрения). При исследовании биохимического анализа крови выявлено статистически значимое уменьшение выживаемости у больных с повышенным уровнем мочевины (более $8,2$ ммоль/л). Влияния уровня гемоглобина в крови, количества эритроцитов, лейкоцитов и биохимических показателей на выживаемость больных II стадии РМП выявлено не было.

Также исследовали зависимость выживаемости больных РМП от таких признаков, как пол, длительность существования симптомов болезни до начала лечения, объем мочевого пузыря, температура тела, СОЭ, уровень глюкозы и билирубина в крови, удельный вес мочи и ее реакция. В результате проведенного исследования не было установлено статистически значимого влияния на исход лечения ни одного из этих показателей.

Данные о влиянии отдельных прогностических факторов могут использоваться при выборе тактики лечения и обосновании применения органосохранного либо органорезецирующего методов. Однако целесообразно учитывать комплексное влияние факторов на прогноз исхода заболевания.

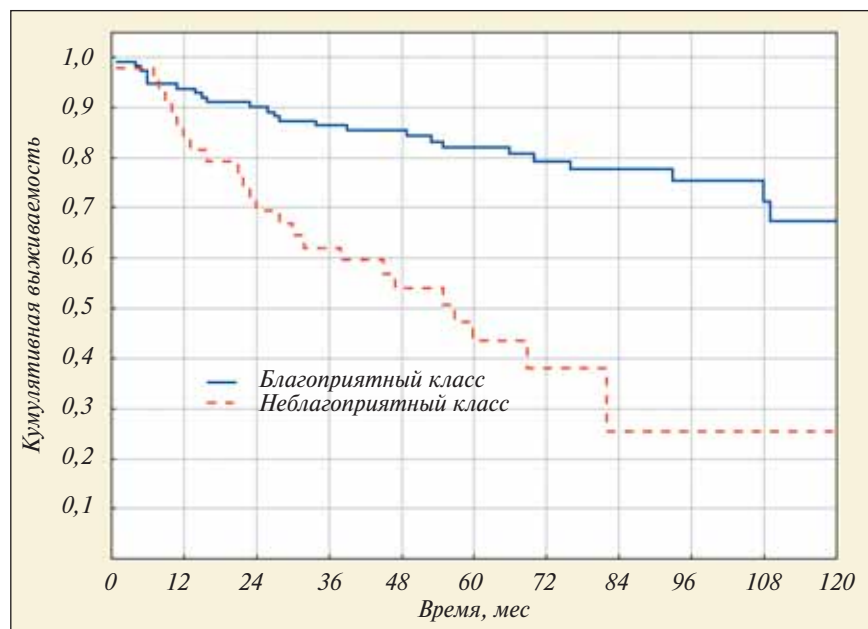
Выводы

В результате данного исследования выявлено статистически значимое влияние отдельных прогно-

Таблица 3. Результаты монофакторного анализа

Параметр	HR	95% CI	p
Степень дифференцировки: G1, G2, G3	1,80	1,35–2,41	0,001
Уретерогидронефроз: нет, есть	2,01	1,28–3,16	0,002
Нарушение функции почек: нет, есть	1,86	1,23–2,82	0,003
Тип опухоли: ворсинчатая, солидная, инфильтративная	1,49	1,15–1,95	0,003
Поражение слизистой: нет, есть	1,79	1,19–2,68	0,005
Мочевина (ммоль/л): <8,3; от 8,3 до 10; >10	1,48	1,10–2,00	0,009
Локализация: одна стенка, субтотальное, тотальное поражение	1,60	1,11–2,31	0,011
Характер роста опухоли: экзофитный, смешанный, инфильтративный	1,57	1,11–2,24	0,012
Возраст: <60 лет, ≥60 лет	1,86	1,13–3,04	0,014
Размер опухоли: <5см, ≥5см	1,64	1,07–2,51	0,024
Белок в моче (г/л): <0,02; от 0,02 до 0,5; ≥0,5	1,38	1,04–1,84	0,026
Эритроциты в моче: <100; ≥100	1,54	1,03–2,31	0,036

Примечание. HR — hazard ratio (относительный риск); CI — confidence interval (доверительный интервал).



Общая выживаемость в прогностических классах

стических факторов на результаты лечения. К этим факторам относятся: размер, площадь поражения, характер роста, степень дифференцировки и тип опухоли.

Таблица 4. Разработанная номограмма

Показатель	Величина балла
Возраст, годы	
до 60	0
60–79	1
80 и более	7
Уретерогидронефроз	
нет	0
односторонний	1
двусторонний	2
Локализация опухоли	
одна стенка	0
субтотальная	1
тотальная	3
Размер опухоли	
до 5 см	0
5 см и более	1
Тип опухоли	
ворсинчатая	0
солидная	2
инфильтративная	2
Степень дифференцировки	
высокая	0
умеренная	1
низкая	4
Сумма	0–19

ли, наличие уретерогидронефроза, возраст, поражение слизистой, уремия, эритроцитурия и протеинурия.

Изучение совместного влияния факторов прогноза на исход заболевания позволило разработать номограмму, с помощью которой больного можно отнести к одному из двух классов с существенно отличающимися показателями общей выживаемости. Распределение по прогностическим классам позволит оптимизировать лечение больных II стадии РМП. В благоприятном классе возможно применение органосохраняющих методов. При неблагоприятном прогнозе показано органосохраняющее лечение. Выяснение роли адъювантной терапии в этой подгруппе больных требует проведения дальнейших исследований.

Литература

1. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси, 1996–2005 гг. Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. Минск, БелЦМТ; 2006.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., Вердана; 2001. с. 2–5.
3. Fujii Y., Kawakami S., Koga F. et al. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003;92:559–62.
4. Zieger K., Wolf H., Olsen P.R., Hojgaard K. Long-term follow-up of non-invasive bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression. *BJU Int* 2000;85:824–8.
5. Borhan A., Reeder J.E., O'Connell M.J. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *J Urol* 2003;169:2106–9.
6. Soloway M., Bruck D.S., Kim S.S. Expectant management of small recurrent, non-invasive papillary bladder tumours. *J Urol* 2003;170:438–41.
7. Sylvester R.J., Oosterlinck W., van der Meijden A.P. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186–90.
8. Sengupta S., Blute M.L. The management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2006;67(3 Suppl1):48–54.
9. Gospodarowicz M. Radiotherapy and Organ Preservation in Bladder Cancer: Are We Ignoring the Evidence? *J Clin Oncol* 2002;14:3048–50.
10. Quek M.L., Stein J.P., Daneshmand S. et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. *J Urol* 2006;175:886–90.
11. Novotny V., Hakenberg O.W., Wiessner D. et al. Perioperative complication of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 2007; 51:397–402.
12. Michaelson M.D., Shipley W.U., Heney N.M. et al. Selective bladder preservation for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 2004; 90:578–81.
13. Rosenberg J.E., Carroll P.R., Small E.J. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005;174:14–20.
14. Weizer A.Z., Joshi D., Daignault S. et al. Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007;177:1287–93.
15. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–77.
16. Palou J. Patient risk profiles: prognostic factors of recurrence and progression. *Eur Urol Suppl* 2006;5:648–53.
17. Wazait H.D., Al-Bhueissi S.Z., Patel H.R. et al. Long-term surveillance of bladder tumours: current practice in the United Kingdom and Ireland. *Eur Urol* 2003;43:485–8.
18. Leibovitch L., Ben-Chaim J., Ramon J. et al. The significance of urethral obstruction in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Surg Oncol* 1993;52:31.
19. Wallace A. Superficial bladder cancer. *Comprehensive Urology*. Ed. by R.M. Weiss, N.J.R. George, P.H. O'Reilly; 2001. p. 363–73.
20. Tinzl M., Marberger M. Urinary Markers for Detecting Bladder Cancer. *EAU Update Series* 2003;1(2):64–70.
21. Satoh E., Miyao N., Tachiki H. Prediction of muscle invasion of bladder cancer by cystoscopy. *J. Urol* 2002;41:178–81.

Роль генетических факторов в формировании злокачественных новообразований мочевого пузыря

В.Н. Павлов¹, С.М. Измайлова¹, А.А. Измайлов¹, Т.В. Викторова^{1,2}

¹ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава;

²Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа

GENETIC FACTORS ROLE IN FORMATION OF MALIGNANT NEOPLASIA OF URINARY BLADDER

V.N. Pavlov¹, S.M. Izmaylova¹, A.A. Izmaylov¹, T.V. Viktorova^{1,2}

¹Public education institution of the higher professional education Bashkir public medical university, Ufa city;

²Genetics and biochemistry institution, Ufa city

Malignant neoplasias are one of the most complicated medical and social problems. According to WHO data, about 3% of the all malignant neoplasias are comprised of bladder cancer (BC). According to numerous epidemiological studies, up to 90% of the all malignant neoplasias arise due to hostilities impacts and accumulation of genotoxic substances as well as carcinogens and mutagens. The main genetic factors are considered and their impact on the bladder malignant neoplasias formation is analysed in the article. The given data testify to the important role of the xenobiotics detoxication enzymes, gene methylation state, cytokines activity in the development of the tumor processes and specifically BC.

Урологические заболевания представляют серьезную социальную, медицинскую и экономическую проблему. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, болезни мочеполовой системы к концу 1990-х годов составили до 7–10% общих показателей заболеваемости населения. Среди болезней мочеполовой системы можно выделить группу заболеваний, наиболее значимых в медико-демографическом, социальном и экономическом отношении. К ним относят и злокачественные новообразования [1].

По данным ВОЗ, около 3% всех злокачественных заболеваний составляет рак мочевого пузыря (РМП).

По темпам прироста среди онкоурологических заболеваний РМП занимает 2-е место после рака предстательной железы. В 2005 г. «грубый» показатель заболеваемости РМП был равен 8,94 на 100 тыс. населения, прирост за последние 10 лет достиг 27% [2].

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям практически все широко распространенные заболевания, включая до 90% всех злокачественных новообразований, в той или иной мере связаны с неблагоприятными факторами внешней среды, накоплением в ней генотоксических соединений, в том числе канцерогенов и мутагенов [3, 4].

Генетический дефект может быть вызван генотоксическими факторами, такими как бензол, мелфалан, азатиоприн, хлорбутил, бензопирен, анилиновые красители, неорганические соединения хрома, никеля, селена, физическими факторами (радиационное, ультрафиолетовое, лазерное облучение) или онкогенными вирусами [4, 5]. Процесс непосредственного действия канцерогена на клетку, приводящий к повреждению ДНК, нарушающий нормальную функцию генов и кодируемых ими белков, называется инициацией опухолевого роста [6]. Многие из генов, вовлеченных в канцерогенез, кодируют белки, необходимые для пролиферации, дифференцировки и апоптоза (запрограммированной клеточной гибели) [7].

В настоящее время известно большое количество генов и генных семейств, контролирующих синтез белков, отвечающих за детоксикацию ксенобиотиков и играющих важную роль в процессах токсичности и канцерогенности [8]. Активность ферментов наследуется по общим законам генетики и варьирует в широких пределах. По своей функциональной активности белковые продукты аллельных вариантов генов детоксикации могут делиться на несколько порядков. Это делает обмен веществ у человека либо сверхактивным, либо, напротив, очень медленным. Естественно, что разница в метаболической активности ферментов будет существенно влиять на чувствительность разных индивидуумов к генотоксическому (канцерогенному, мутагенному) действию химических веществ [3].

Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, подвергаются биотрансформации, т.е. энзиматическому превращению жирорастворимых экзогенных или эндогенных соединений в полярные водорастворимые менее активные и более инертные метаболиты, легко выводимые из организма [4, 7]. Однако нередко промежуточные продукты биотрансформации, особенно на начальных этапах этого процесса, могут быть более токсичными, обладать более выраженной мутагенной, канцерогенной активностью, чем исходные соединения, и вследствие этого являться причиной различных патологических состояний и болезней [4, 7, 9].

Система биотрансформации ксенобиотиков представлена сложным процессом, включающим активацию, детоксикацию и выведение эндогенных и экзогенных токсичных соединений. Фаза активации находится под контролем цитохромов P450, эстераз, амидаз, алкогольдегидрогеназ и т.д. [3, 4, 10, 11].

Главное назначение фазы детоксикации ксенобиотиков — нейтрализация гидрофильных и зачастую токсичных продуктов, накопленных в организме. Ферменты детоксикации ксенобиотиков экс-

прессируются во многих тканях и функционируют при любых путях поступления ксенобиотиков [3, 12]. В этой фазе принимают участие глутатион-, глюкуронил- и ацетилтрансферазы, превращающие токсичные промежуточные продукты метаболизма в полярные, водорастворимые нетоксичные соединения, подлежащие выведению из организма.

Глутатион-S-трансферазы (GST) катализируют реакцию связывания глутамата с различными алифатическими, ароматическими, эпоксидными и гетероциклическими соединениями, широко представленными в атмосфере индустриально загрязненных городов (органофосфаты, пестициды, алкилирующие агенты, эпоксиды, полициклические ароматические гидрокарбоны — бензопирен) [3, 5, 13]. В зависимости от типа субстрата в семействе GST выделяют 4 класса (альфа — α , мю — μ , пи — π и тета — τ). GST класса μ подразделяют на 5 групп: GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM4, GSTM5. Среди них особый интерес представляет GSTM1, экспрессирующийся в печени и клетках крови лимфоидной линии дифференцировки [12]. В результате неравного кроссинговера между высокоидентичными повторами, фланкирующими ген GSTM1, возникает протяженная делеция (около 10 тпн), определяющая GSTM1*0 генотип. В результате делеции гена GSTM1 белковый продукт не синтезируется [8].

К глутатионам класса π относят фермент GSTP1, который экспрессируется в плаценте, селезенке, сердце, мозге, легких и всех гемопоэтических клеточных линиях [12]. Исследования ряда авторов показали, что изоформы GSTP1 имеют различия в термостабильных свойствах, что приводит к модификации функции белка и обуславливает изменения каталитической активности [10].

Представитель глутатионов класса τ — GSTT1 — вовлечен в биотрансформацию низкомолекулярных высокканцерогенных соединений, таких как оксид этилена, моно- и диалометаны [3].

Фермент фазы детоксикации ариламин-N-ацетилтрансфераза-2 (NAT2) участвует в ацетилировании многих ксенобиотиков, в особенности лекарственных препаратов, содержащих ароматические аминные или гидразиновые группы. К субстратам NAT2 относят также токсичные нитрозамины в сигаретном дыме, оксидантах и пестицидах. Активность NAT2 обнаружена в печени, легких, толстом кишечнике, почках и мочевом пузыре. Различают фенотипы быстрых и медленных ацетиляторов по гену NAT2. Медленное ацетилирование неблагоприятно в плане метаболизма различных лекарств, когда инактивация возникающих в фазе детоксикации потенциально токсичных продуктов не происходит или задержана во времени. При этом электрофильные метаболиты, взаимодействуя с макромоле-

кулами клетки, могут индуцировать цитотоксический и мутагенный эффект. Генетически детерминированные различия в ацетилировании ароматических аминов, присутствующих в окружающей среде, таких как красители, никотин, антиоксиданты, пестициды, лекарственные препараты, инактивируются ферментом NAT2. Интересно, что как быстрые, так и медленные ацетиляторы NAT2 имеют предрасположенность к развитию различных новообразований, в том числе РМП [8]. Согласно данным Г.А. Белицкого, у медленных «ацетиляторов» опухоли возникают почти в 10 раз чаще, чем у быстрых [9].

Фазу выведения из организма продуктов детоксикации обеспечивает транспортная АТФ-аза — Р-гликопротеин (белок множественной лекарственной устойчивости — MDR1) [14]. Показано, что ген MDR1 экспрессируется в клетках печени, почек, толстого и тонкого кишечника, мышечной ткани. Белок MDR1 играет существенную роль в выведении экзогенных ксенобиотиков и токсичных субстратов обмена веществ из организма. В гене MDR1 обнаружен ряд полиморфизмов, некоторые из них оказывают влияние на экспрессию. Полиморфизм С3435Т в 26-м экзоне гена MDR1 в гомозиготном состоянии приводит к резкому снижению экспрессии и функциональной активности Р-гликопротеида и, соответственно, к увеличению уровня субстрата (лекарственного вещества) в плазме [13]. В исследованиях Р. Sonneveld показано, что при повышении экспрессии гена MDR1 понижает чувствительность опухолевых клеток к цитостатическим препаратам [14]. Изучение полиморфизмов и мутаций в гене MDR1 и их влияния на экспрессию гена является важной задачей для совершенствования терапии различных заболеваний лекарственными препаратами.

Литературные данные, касающиеся изучения полиморфизма генов детоксикации у больных с онкологической патологией, немногочисленны. Между тем проведенные исследования указывают на информативность указанных генетических систем при анализе их ассоциации со злокачественными новообразованиями. Так, при исследовании полиморфизма гена GSTM1 установлена ассоциация генотипа GSTM1*0 с риском развития различных злокачественных новообразований, включая РМП [14, 15–17]. Ген GSTT1 ассоциирован с риском развития различных злокачественных новообразований. В литературе имеются сведения о полиморфизме гена GSTP1 — замена 1578A-G (Ile105Val), которая определяет низкую функциональную активность белка, ассоциируется с риском развития онкологических заболеваний, в том числе РМП [3, 10, 14, 15–17]. Показана ассоциация полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTP1, GSTT1 с острым лейкозом у де-

тей [18]. Установлена важная роль генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и гена-онкосупрессора p53 в развитии различных гистологических типов рака легкого [19]. Фенотип медленных ацетиляторов NAT2 также рассматривают как фактор риска развития РМП [3, 9].

В основе образования опухоли лежит избыточное размножение определенных клеток. Совершенно естественно поэтому, что нарушения регуляции клеточного цикла — неотъемлемый и основополагающий признак неопластической клетки. Бесконтрольная пролиферация опухолевых клеток при новообразованиях является результатом дисрегуляции 2 основных путей контроля клеточного цикла: p53/p21 и p16/pRb (pRb — белок ретинобластомы) [20–22]. В регуляции пролиферации большое значение имеет p16/pRb-контроль клеточного цикла. Фосфорилирование pRb комплексом циклин–циклинзависимые киназы (ЦЗК) способствует освобождению активатора транскрипции E2F в результате распада неактивного комплекса pRb–E2F, что приводит к вхождению клетки в синтетическую фазу клеточного цикла [20, 21]. Продукты генов-супрессоров опухолевого роста p15^{INK4b} и p16^{INK4a} работают как негативные регуляторы клеточной пролиферации, взаимодействуя с ЦЗК4 и подавляя ее киназную активность. В нормальных клетках эти молекулы действуют скоординированно в ответ на сигналы остановки клеточного цикла, в результате чего возникает задержка клетки в G₀-фазе для репарации повреждений ДНК. В опухолевых клетках гены-супрессоры опухолевого роста часто бывают мутационно повреждены, а циклиновые комплексы — разрушены [21]. Вследствие этого опухолевые клетки проходят стадии клеточного цикла без репарации генетических повреждений.

В последнее время большое внимание уделяют исследованию Arg/Pro-полиморфизма 72-го кодона гена супрессора p53, который принимает участие в регуляции клеточного цикла и защите ДНК от мутаций при воздействии потенциальных канцерогенов [19, 23–25].

В основе инактивации генов-супрессоров опухолей и селективного роста злокачественно измененных клеток лежат генетические и эпигенетические повреждения. Генетические изменения включают точковые мутации, делеции, перестройки, тогда как эпигенетические изменения (метилирование) влияют на временной и пространственный контроль экспрессии гена без изменения в последовательности ДНК. Механизмом эпигенетических изменений служит обратимое присоединение метильной группы к цитозину в СО-динуклеотидах, расположенных в регуляторных участках ге-

нов. Это явление получило название аномального метилирования генов в опухоли.

Считается, что эпигенетические нарушения являются наиболее ранними и могут иметь место задолго до клинической манифестации заболевания [26]. Кроме того, в литературе содержатся данные о том, что метилирование генов p16 и p15 ассоциировано с агрессивной формой опухоли и прогрессией заболевания [18, 21, 27, 28]. Следовательно, определение степени метилирования генов-супрессоров опухолевого роста может служить ранним маркером агрессивности опухолевого процесса. Инактивация генов, регулирующих клеточный цикл посредством аномального метилирования, широко представлена при РМП. Для многих генов-супрессоров показано аномальное метилирование в опухоли мочевого пузыря, но с различной интенсивностью [28]. Интересно, однако, что при РМП достаточно редко происходит аномальное метилирование гена p16, его инактивация в опухоли этого типа — чаще результат потери фрагмента 9p21 [29].

Важную роль в нарушении процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток при неотрансформации играют цитокины [11, 30]. Цитокины — полипептиды, участвующие в формировании и регуляции защитных реакций организма. К ним относят интерфероны, колониестимулирующие факторы, интерлейкины, хемокины, трансформирующие ростовые факторы, группу фактора некроза опухолей и некоторые другие. Условно все цитокины разделяют на про- и противовоспалительные. К первым относят преимущественно факторы некроза опухоли TNF- α (ФНО- α) и лимфотоксин- α (ЛТ- α), интерлейкины 1, 6 и 8 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), а также некоторые хемокины. Противовоспалительными функциями обладают интерлейкины 4, 10 и 13 (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), трансформирующий фактор роста В. Свой биологический эффект цитокины проявляют путем связывания с рецепторами на поверхности клеток. После этого происходит димеризация молекул gp 130 (внутриклеточный домен рецептора), что индуцирует тирозинкиназную активность в цитоплазме и вызывает фосфорилирование факторов транскрипции — переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (STAT). После транслокации в ядро факторы транскрипции связываются с промотором индуцируемого гена и ускоряют его транскрипцию.

Первый ядерный ответ клеток на цитокины заключается в индукции генов раннего ответа (с-fos, с-myc, с-jun), являющихся ключевыми регуляторами клеточной пролиферации и дифференцировки и кодирующих белки, регулирующие репли-

кацию ДНК и усиливающие экспрессию многих протоонкогенов. Стимуляция экспрессии этих генов важна для выхода клеток из стадии G₀, перехода ее в стадию G₁ и дальнейшей прогрессии клеточного цикла.

ФНО- α — мощный паракринный и аутокринный медиатор воспаления и иммунного ответа. Для этого цитокина характерно множественное действие на разные типы клеток благодаря модуляции экспрессии генов ростовых факторов, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов клеточной поверхности и острофазных белков [31]. Для многих типов клеток этот цитокин выступает в качестве регулятора роста и дифференцировки. Однако при избыточной секреции ФНО- α действует как фактор активации макрофагов и нейтрофилов, индуцируя синтез каскада интерлейкинов, в котором наиболее важными являются ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10.

ФНО- α принимает участие в патогенезе различных заболеваний, включающих онкологическую патологию [32, 33]. Так, в работах ряда авторов отмечено повышение концентрации ФНО- α в сыворотке крови больных, страдающих онкологическими заболеваниями [34, 35].

ИЛ-6 — плеiotропный цитокин, участвующий в разнообразных патофизиологических процессах у человека. ИЛ-6 описан как Т-клеточный фактор стимуляции В-клеток, вызывающий терминальную дифференцировку В-лимфоцитов до плазматических клеток. Функции ИЛ-6 многочисленны и разнообразны. ИЛ-6 активирует пролиферацию клеток, сокращая G₀-фазу гемопоэтических клеток-предшественников, играет важную роль в регуляции неспецифических защитных и иммунных реакций организма, так как ускоряет созревание нейтрофилов, макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров и стимулирует их активность. ИЛ-6 индуцирует дифференцировку нормальных В-клеток в антителопродуцирующие, стимулируя секрецию IgG, IgA, IgM.

ИЛ-10 относят к группе противовоспалительных цитокинов. Он ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, а также повышает пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов [11]. Полиморфизмы в промоторной области гена ИЛ-10 приводят к нарушению регуляции транскрипции гена. [36]. J. Grove и соавт. установили, что аллель А полиморфизма С-627А промоторной области гена ИЛ-10 ассоциирует с резким снижением уровня экспрессии гена [37].

В исследовании В. Basturk и соавт. пришли к выводу о том, что полиморфизмы цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 могут быть потенциальными генетическими факторами риска для РМП [38].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о важной роли ферментов детоксикации ксенобиотиков, состояния метилирования генов p15 и p16, активности цитокинов в развитии опухолевых процессов, в том числе РМП. Изучение полиморфных вариантов генов, ответ-

ственных за активность этих факторов, может прояснить некоторые вопросы относительно механизмов канцерогенеза при РМП и выявить молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с повышенным риском развития данного заболевания.

Литература

1. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И. Ведущим останется клиническое мышление врача. Мед газета Башкортостана 2007;(3–4).
2. Русаков И.Г., Быстров А.А. Адьювантная внутривезикулярная химиотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2007;(3):43–5.
3. Баранов В.С., Баранова Е.В., Асеев М.В. и др. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). СПб. «Интермедика»; 2000. с. 272.
4. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков. Сорос образ журн 1999;1:8–12.
5. Геномика — медицине. Научное издание. Под ред. В.И. Иванова и Л.Л. Киселева. М., ИКЦ «Академкнига»; 2005. с. 392.
6. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Генетика в клинической медицине. СПб., ВМедА; 2001. с. 219.
7. Ставровская А.А. Канцерогенез. М., Научный мир; 2000. с. 413.
8. Natagima A. et al. Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility. Cad Saude Publica 2002;18(2):357–77.
9. Белицкий Г.А. Индивидуальная чувствительность к канцерогенам. Вместе против рака 2005;(4):6–9.
10. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций. Новосибирск; 2003. с. 203.
11. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М., Мир; 2000. с. 592.
12. Wang J., Deng Y., Li L. et al. Association of GSTM1, CYP1A1 and CYP2E1 genetic polymorphisms with susceptibility to lung adenocarcinoma a case-control study in Chinese population. Cancer Sci 2003;94:448–52.
13. Калимуллина Д.Х., Бакиров А.Б., Викторова Т.В. Множественная миелома. Уфа, Гилем; 2004. с. 29–32.
14. Sonneveld P. Presented at the international Myeloma Workshope. La Baule. France; 1995.
15. Brockmoller J., Cascorbi I., Kerb R. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N- acetyltransferase 2, glutathione S-transferase M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P 450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. Cancer Res 1996;56:3915–25.
16. Millikan R., Pitman G., Tse C.K. et al. Glutathione S-transferase M1, T3, and P1 Breast cancer. Cancer Epidem Biomark Prev 2000;12:567–73.
17. Miller D.P., Liu G., Lynch T.J. et al. Combinations of the variant genotypes of GSTP1, GSTM1 and p53 are associated with the lung cancer risk. Cancer Res 2002;62:2819–23.
18. Kuznetsova O.A., Yakupova E.V et al. Glutathione S - transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) genes polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia. Med Genetica 2006;1(43):39–41.
19. Ушакова Н.В., Маркова Е.В., Лапешин П.В., Московских М.В. Комбинированные полиморфизмы генов GSTM1, GSTT1 и P53 в ассоциации с риском развития различных гистологических типов рака легкого. Мед генетика 2006;5(47):43–6.
20. Cui L., Shi Y., Qian J. et al. Deregulation of the p16-cyclin D1/cyclin-dependent kinase 4-retinoblastoma pathway involved in the rat bladder carcinogenesis induced by terephthalic acid-calcium. Urol Res 2006;34(5):321–8.
21. Cairns P., Polascik T.J., Eby Y. et al. Frequency of homozygous deletions at p16/CDKN2 in primary human tumors. Nat Genet 1995;11(2):210–2.
22. Raspolini M.R., Nesi G., Baroni G. et al. p16 (INK4a) expression in urinary bladder carcinoma. Urol Androl 2006;78(3):97–100.
23. Borkowska E., Binka-Kowalska A., Constantinou M. et al. P53 mutations in urinary bladder cancer patients from Central Poland. J Appl Genet 2007;48(2):177–83.
24. Liu G., Miller D.P., Zhou W. et al. Differential association of the codon 72 p53 and, GSTM1 polymorphisms on histological subtype of non-small cell lung carcinoma. Cancer Res 2001;61:8718–22.
25. Moonen P.M., van Balken-Ory B., Kiemeny L.A. et al. Prognostic value of p53 for high risk superficial bladder cancer with long-term followup. J Urol 2007;177(1):80–3.
26. Belinsky S.A., Nikula K.J., Palmisano W.A. et al. Aberrant methylation of p16 (INK4a) is an early event in lung cancer and potential biomarker for early diagnosis. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95(20):11891–6.
27. Marsit C.J., Houseman E.A., Christensen B.C. et al. Examination of a CpG island methylator phenotype and implications of methylation profiles in solid tumors. Cancer Res 2006;66(21):10621–9.
28. Pu R.T., Laitala L.E., Clark D.P. Methylation profiling of urothelial carcinoma in bladder biopsy and urine. Acta Cytol 2006;50(5):499–506.
29. Obermann E.C., Meyer S., Hellge D. et al. Fluorescence in situ hybridization detects frequent chromosome 9 deletions and aneuploidy in histologically normal urothelium of bladder cancer patients. Oncol Rep 2004;11(4):745–51.
30. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002;(1).
31. Bazzoni F., Beutler N. The tumor Necrosis Factor Ligand and Receptor Families. N Engl J Med 1996;334:1717–25.
32. Hamann A., Mantzoros C., Vidal-Puig A. et al. Genetic variability in the TNF- α promoter is not associated Type II Diabetes Mellitus (NIDDM). Biochem Biophys Res Comm 1995;211:833–9.
33. Park K.S., Mok J.W., Rho S.A. et al. Analysis of TNFB and TNFA NcoI RFLP in colorectal cancer. Mol Cells 1998;8:246–9.
34. Lee Y.H., Harley J.B., Nath S.K. et al. Meta- analysis of TNF- α promoter -308 A/G polymorphism and SLE susceptibility. Eur J Hum Genet 2006;14:364–71.
35. Partanen R., Koskinen H., Hemminki K. et al. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients who have asbestosis and develop cancer. Occup Environ Med 1995;52:316.
36. Eskdale J., Gallagher G., Verweij C.L. et al. Interleukin 10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes. Proc Nat Acad Sci 1998;95:9465–70.
37. Grove J., Daly A.K., Brown A.S. et al. Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. Gut 2000;46:540–5.
38. Basturk B. et al. Cytokine gene polymorphisms can alter the effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy. Cytokine 2006;35(1-2):1–5.

Костный обмен при местно-распространенном и диссеминированном раке предстательной железы

Ю.Л. Демидко, Б.Д. Абутаева, А.З. Винаров, Е.А. Безруков

Урологическая клиника ММА им. И.М. Сеченова

BONE METABOLISM IN LOCALLY ADVANCED AND DISSEMINATED PROSTATE CANCER

U.L. Demidko, B.D. Abutaeva, A.Z. Vinarov, E.A. Bezrukov

Urology clinic, Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov

To determine features of the bone metabolism, 65 patients with prostate cancer (PC) were examined. Locally advanced process is determined in 41 patients, disseminated counterpart — in 24 patients. To specify the level of bone metabolism, the level of the osteoporosis markers — osteocalcin and β -cross-laps was measured. The markers level determines activity of the bone metabolism: osteocalcin shows the level of synthesis, β -cross-laps — resorption intensity.

In locally advanced PC, a significant positive correlation between resorption marker and the patients age is observed.

An increase in the value of the marker of bone synthesis and time of treatment after surgical castration in patients with locally advanced process is observed.

Thus, increase of the bone metabolism is revealed, reliably associated with the age changes and the treatment features in patients with locally advanced PC. The same changes accompany metastatic cancer progression. Based on these observations, the one can conclude, that the bone metabolism alterations in patients with locally advanced and disseminated PC are pathologic and can be measured fairly.

Bisphosphonates use, especially those of the last generation (zoledronic acid) is not only justified but is indicated in the locally advanced cancer to prevent progression of the pathologic bone metabolism caused by age and intense hormonal therapy. It will reduce a probability of the expansion of the tumor process into the bones and disease progression.

In disseminated PC, decrease in the pathologic bone metabolism will also allow to hamper disease progression and reduce the probability of the pathologic manifestations of the skeleton lesion.

Удельный вес местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы (РПЖ) составляет до 60,8% [1, 2]. Показатель запущенности (IV стадия) равен 22,2%.

Кости являются мишенью для метастазов РПЖ. Частота метастазирования в кости достигает 60% [3]. Патологические процессы в скелете во многом определяют течение, эффективность лечения и исход заболевания. Наряду с этим костная система подвергается возрастным изменениям на протяжении жизни каждого человека. Совокупность физиологических и патологических процессов костной ткани является одной из составляющих клинической картины при РПЖ [4–6].

Таким образом, у больных РПЖ влияние на состояние костей оказывают различные факторы.

Для определения особенностей костного метаболизма были обследованы 65 больных РПЖ. У 41 из них установлен местно-распространенный, а у 24 — диссеминированный процесс. Помимо общепринятых методов обследования для уточнения состояния костного обмена определяли уровень маркеров остеопороза — остеокальцина и β -cross-laps. Уровень маркеров позволяет определить интенсивность костного метаболизма: остеокальцин отражает уровень синтетических процессов, а β -cross-laps — интенсивность резорбции.

Средний возраст в описываемой группе составил $67,5 \pm 7,06$ года. По этому показателю больные с

местно-распространенным процессом ($67,6 \pm 6,7$ года) значимо ($p=0,5$) не отличались от пациентов с диссеминацией РПЖ ($67,2 \pm 7,7$ года).

Уровень маркеров резорбции β -cross-laps в группе больных местно-распространенным РПЖ составил $0,59 \pm 0,3$ нг/мл, а при диссеминированном — $0,86 \pm 0,8$ нг/мл (норма $< 0,3$ нг/мл). Несмотря на различие средних показателей, значимой разницы между группами не выявлено ($p=0,063$).

При сравнении показателя костеобразования — остеокальцина — его уровень при отсутствии метастазов был $24,7 \pm 12,4$ нг/мл, а при их наличии — $34,0 \pm 33$ нг/мл ($p=0,055$; норма $< 26,3$ нг/мл).

С учетом полученных данных следует уточнить факторы, влияющие на костный метаболизм у больных РПЖ.

Снижение минеральной плотности кости начинается в возрасте 45–50 лет, однако риск остеопороза значимо увеличивается с 65 лет. Следовательно, возраст 65 лет и старше учитывается как предиктор переломов костей. Развитие РПЖ происходит у мужчин пожилого и старшего возраста.

Для уточнения влияния возраста мы сравнили уровни маркеров резорбции (рис. 1) и костеобразования (рис. 2) у больных РПЖ с костными метастазами и без них, так как данные маркеры служат индикаторами интенсивности костного обмена.

Как при местно-распространенном, так и при диссеминированном РПЖ отмечен рост показателя с возрастом. В отсутствие доказанного метастатического поражения костей коэффициент корреляции составил ($R=0,63$, $p=0,01$). Следует отметить, что изменения показателя β -cross-laps, которые развиваются с возрастом, были более выражены в группе больных РПЖ без метастатического поражения костной ткани. Столь выраженную корреляцию между маркером резорбции и возрастом у больных местно-распространенным РПЖ можно объяснить процессом развития опухоли и «подготовкой» к распространению в кости. При наличии опухолевого поражения костей корреляция между уровнем резорбции и возрастом также была положительной ($R=0,115$, $p=0,65$), но не значимой. При обнаружении метастазов влияние возраста менее выражено в группе.

Уровень маркера костеобразования у больных РПЖ без метастазов с возрастом повышается — $R=0,28$ ($p=0,014$), при наличии метастазов также отмечено повышение маркера с возрастом — $R=0,276$ ($p=0,26$). При сопоставлении с резким возрастанием уровня резорбции у больных местно-распространенным раком можно говорить о более выраженном процессе остеопороза. У больных с метастатическими изменениями костей, по-видимому, идет процесс реакции костной ткани на ее опухолевое поражение.

Гормональная терапия занимает важное место в лечении больных местно-распространенным РПЖ и является основным методом лечения при обнаружении костных метастазов. Наряду с подавлением продукции андрогенов и блокадой их взаимодействия с предстательной железой достигается торможение опухолевого процесса и регрессия клинической симптоматики.

Побочные эффекты гормональной терапии связаны также с подавлением синтеза андрогенов и предотвращением их взаимодействия с органами-мишенями. Это ослабление либидо и потенции, гинекомастия, приливы. Помимо вышеуказанных признаков обнаружены и другие. Так, по данным метаанализа, выявлено, что агонисты гонадотропного релизинг-гормона (ЛГ-РГ) и другие виды андрогенной блокады способствуют остеопорозу. По аналогии с развитием остеопороза у женщин в климактерии развитие подобных изменений у мужчин, получающих терапию антиандрогенами, весьма вероятно. Через 48 нед гормональной терапии минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника снижается в среднем на 8,5% [4].

На рис. 3 и 4 сопоставлены уровни маркеров резорбции и костеобразования в зависимости от продолжительности гормональной терапии, основой которой была медикаментозная или хирургическая кастрация.

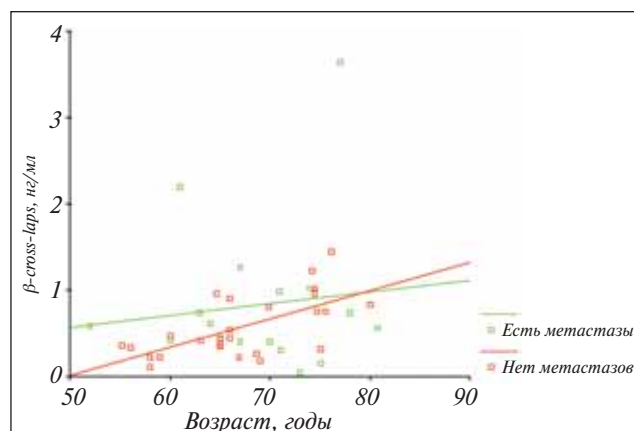


Рис. 1. Уровень β -cross-laps и возраст больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

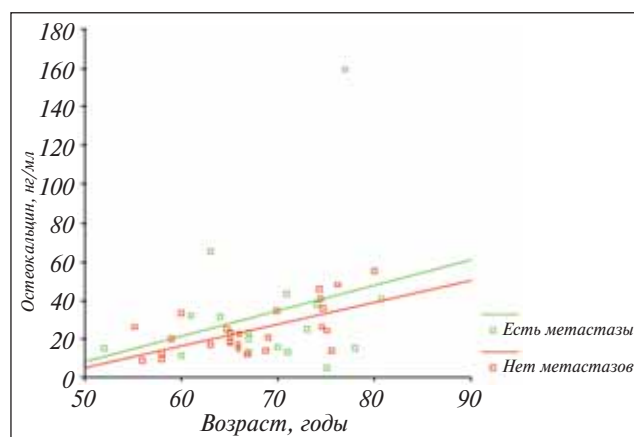


Рис. 2. Уровень остеокальцина и возраст больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

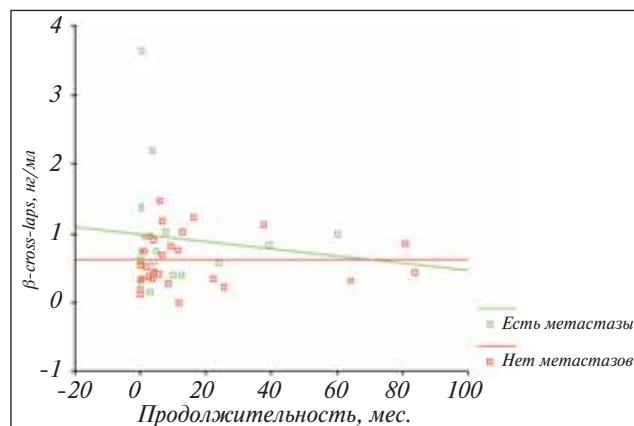


Рис. 3. Уровень β -cross-laps и время лечения больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

В группе больных местно-распространенным РПЖ, которые получали гормональное лечение, связи между уровнем β -cross-laps и продолжительностью лечения установлено не было ($R=0,007$, $p=0,97$). При диссеминированном про-

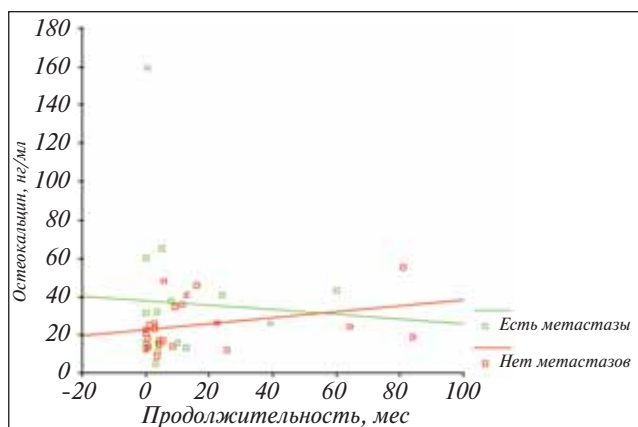


Рис. 4. Уровень остеокальцина и время лечения больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

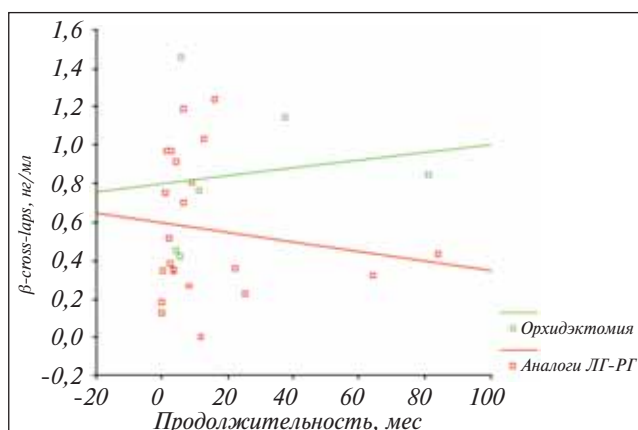


Рис. 5. Уровень β -cross-laps и вид лечения больных местно-распространенным РПЖ

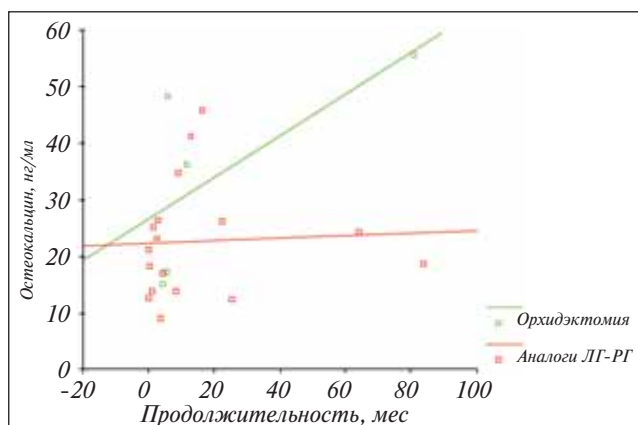


Рис. 6. Уровень остеокальцина и вид лечения больных местно-распространенным РПЖ

пессе получена отрицательная корреляция, также статистически незначимая ($R=-0,101$, $p=0,708$). Длительность лечения не оказывала влияния на уровень костной резорбции в описываемых нами группах больных.

При сопоставлении показателя маркера костеобразования (остеокальцина) и длительности лечения у больных местно-распространенным РПЖ отмечена зависимость возрастания показателя от времени лечения, однако значимости не выявлено ($R=0,309$, $p=0,151$). При анализе у больных диссеминированным РПЖ наблюдалась тенденция к снижению уровня остеокальцина, также незначимая ($R=-0,052$, $p=0,847$).

Для уточнения влияния лечения мы сопоставили вид андрогенной депривации и выраженность показателей костного обмена у больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ (рис. 5–8). Из 41 больного местно-распространенным РПЖ 24 получали аналоги ЛГ-РГ, 9 выполнена орхидэктомия, у 8 применяли другие виды лечения. Из 24 пациентов при диссеминированном РПЖ 14 получали аналоги ЛГ-РГ, 8 выполнена хирургическая кастрация, у 2 применяли другие виды лечения.

При сравнении уровня маркера костной резорбции (β -cross-laps) в группе больных местно-распространенным РПЖ, которым выполнена орхидэктомия и проведено лечение аналогами ЛГ-РГ, установлен рост показателя резорбции со временем после хирургической кастрации ($R=0,153$, $p=0,772$). На фоне применения аналогов ЛГ-РГ отмечено снижение показателя резорбции костной ткани в зависимости от продолжительности лечения ($R=-0,146$, $p=0,516$). Как в первой, так и во второй группах значимости показателей в зависимости от длительности лечения выявлено не было.

Что касается показателя костеобразования (остеокальцин), отмечено его повышение со временем после хирургической кастрации у больных местно-распространенным РПЖ ($R=0,677$, $p=0,209$). Это увеличение приближается к значимому и сигнализирует об интенсивности синтетических процессов в костной ткани. На фоне применения аналогов ЛГ-РГ изменений уровня остеокальцина не зафиксировано ($R=0,051$, $p=0,845$).

Хирургическая кастрация у больных местно-распространенным РПЖ приводит к более выраженному повышению костного обмена с преобладанием уровня остеокальцина. Средний срок наблюдения за этими пациентами составил 48 мес. В процессе применения аналогов ЛГ-РГ в течение 12 мес не получено признаков повышения костного обмена. Большая разница во времени наблюдения не позволяет сравнить клинические проявления разновидностей костного метаболизма, однако различное влияние на скелет хирургической кастрации и применения аналогов ЛГ-РГ у больных местно-распространенным РПЖ можно с уверенностью констатировать.

Использование аналогов ЛГ-РГ у больных диссеминированным РПЖ с течением времени вызыва-

ло незначимое снижение уровня маркера резорбции костной ткани ($R=-0,233$, $p=0,56$). После орхидэктомии отмечено незначимое возрастание β -cross-laps с течением времени ($R=0,499$, $p=0,314$).

Уровень остеокальцина больных диссеминированным РПЖ, получающих аналоги ЛГ-РГ, со временем снижался ($R=-0,220$, $p=0,569$). При орхидэктомии отмечен незначимый рост показателя ($R=0,310$, $p=0,55$). Срок наблюдения за пациентами составил в среднем 9 и 13 мес соответственно.

Еще одним фактором, влияющим на метаболизм кости, может быть течение опухолевого процесса в предстательной железе. К настоящему времени установлено, что злокачественные клетки опухоли предстательной железы способны продуцировать факторы, стимулирующие образование кровеносных сосудов в растущем опухолевом узле.

Это также связано с веществами, которые продуцируют опухолевые клетки солидных опухолей, в частности предстательной железы, например белок, ассоциированный с паратиреоидным гормоном. Это вещество активирует остеокласты и тем самым вызывает резорбцию кости. При этом происходит высвобождение интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста Р и других факторов, которые не только привлекают опухолевые клетки в костную ткань, но и стимулируют их рост и пролиферацию [6].

На сегодняшний день единственным доступным методом контроля эффективности лечения РПЖ является определение уровня простатического специфического антигена (ПСА). На рис. 9 и 10 представлена зависимость этого показателя и маркеров костной резорбции и синтеза.

У больных с местным распространением опухолевого процесса обнаружена отрицательная корреляция между уровнем ПСА и β -cross-laps ($R=-0,86$, $p=0,689$). При наличии опухолевого поражения костей зависимость была положительной и значимой ($R=0,89$, $p=0,001$). Таким образом, при диссеминированном РПЖ прогрессирование опухолевого процесса сопровождается усилением разрушения костной ткани.

Уровень остеокальцина не имел значимой связи с показателем ПСА ($R=-0,234$, $p=0,35$). При этом на фоне метастазов отмечена сильная значимая корреляция ($R=0,919$, $p=0,001$). Таким образом, нами не установлено увеличения интенсивности костного метаболизма при повышении уровня ПСА у больных местно-распространенным РПЖ. При прогрессировании диссеминированного РПЖ можно говорить о выраженном увеличении костного обмена по сравнению как со стабилизацией опухолевого процесса, так и с прогрессированием у больных местно-распространенным РПЖ.

Еще 10 лет назад считалось, что действие лекарств, останавливающих развитие остеопороза, направлено только на замедление резорбции. Испыта-

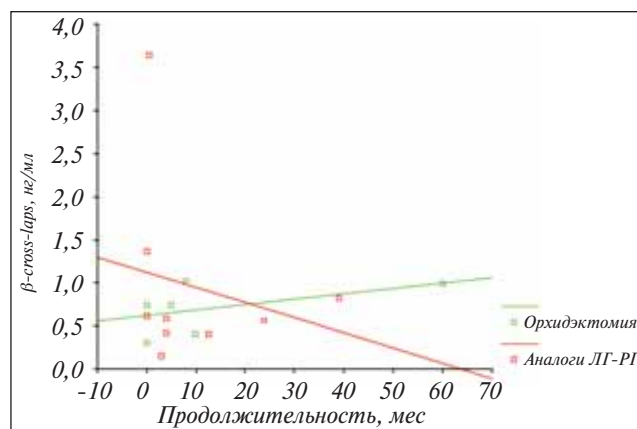


Рис. 7. Уровень β -cross-laps и вид лечения больных диссеминированным РПЖ

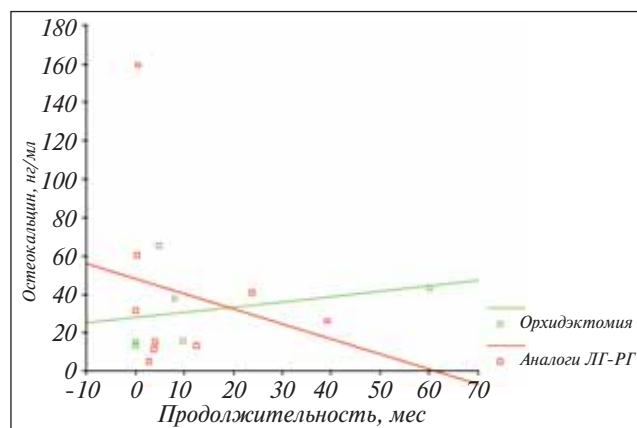


Рис. 8. Уровень остеокальцина и вид лечения больных диссеминированным РПЖ

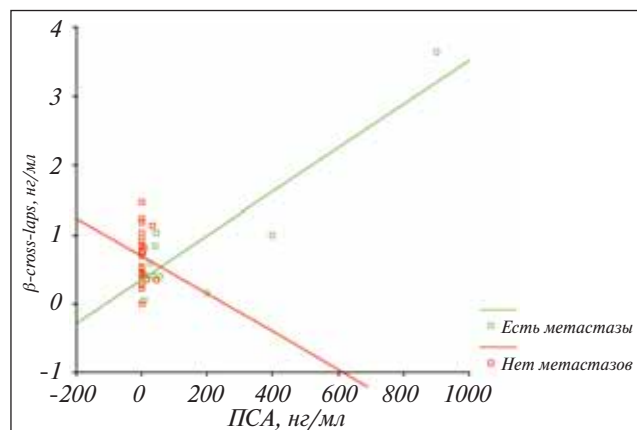


Рис. 9. Уровень ПСА и β -cross-laps у больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

ния одного из подобных препаратов (бисфосфонатов) показали, что он действительно приостанавливает процесс истончения костей. Бисфосфонаты прочно связываются с их минеральными компонентами и препятствуют разрушающему действию остеокла-

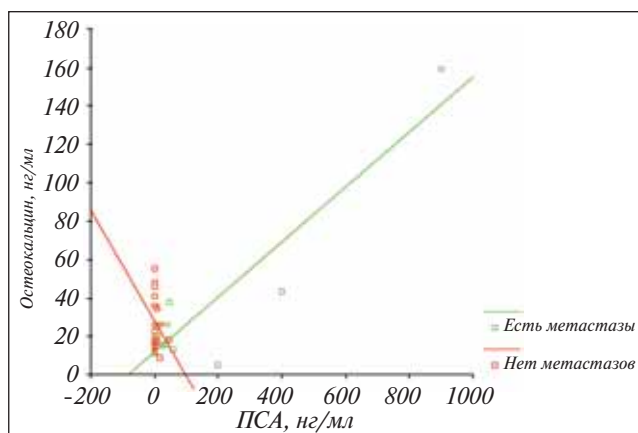


Рис. 10. Уровень ПСА и остеокальцина у больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ

стов. Как только остеокласт прикрепляется к поверхности кости, бисфосфонаты проникают внутрь клетки и запускают процесс ее саморазрушения.

Анализируя изменения костного обмена у больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ и зависимость их от возраста, продолжительности и вида лечения, а также от стабилизации и прогрессирования опухолевого процесса, можно сделать следующие выводы. При местно-распространенном РПЖ наблюдается значимая положительная корреляция между уровнем маркера резорбции и возрастом больных ($R=0,63$, $p=0,01$).

Отмечено повышение уровня остеокальцина и времени лечения после хирургической кастрации у

больных с местно-распространенным опухолевым процессом ($R=0,677$, $p=0,209$).

При прогрессировании метастатического РПЖ зафиксировано значимое повышение маркеров резорбции (β -cross-laps) ($R=0,89$, $p=0,001$) и синтеза (остеокальцина) ($R=0,919$, $p=0,001$).

Таким образом, выявлено увеличение уровня костного обмена, достоверно связанного с возрастными изменениями и особенностями лечения, у больных местно-распространенным РПЖ. Такие же изменения сопровождают прогрессирование метастатического рака. На основании этих наблюдений можно прийти к заключению, что изменения костного метаболизма у больных местно-распространенным и диссеминированным РПЖ являются патологическими и могут быть объективно измерены.

Применение бисфосфонатов, особенно последнего поколения (золедроновой кислоты), не только оправдано, но и показано при местно-распространенном РПЖ с целью предотвращения прогрессирования патологического костного обмена, обусловленного возрастом и усиленного гормональной терапией. Это позволит снизить вероятность распространения опухолевого процесса в кости и прогрессирования болезни.

При диссеминированном РПЖ снижение уровня патологического костного обмена позволит также затормозить прогрессирование заболевания и сократить вероятность патологических проявлений поражения скелета.

Литература

1. Trapeznikov N.N., Aksel E.M. Cancer incidence and mortality in Russia and CIS in 1998. M., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 2000;5:274–83.
2. Black R.J., Bray F., Ferlay J., Parkin D.M. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer 1997;33(7):1075–107.
3. Galasko C.S. Skeletal metastases. Clin Orthop Relat Res 1986;(210):18–30.
4. Sharifi N., Dahut W.L., Steinberg S.M. et al. A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. BJU Int 2005;96(7):985–9.
5. Jackson J.A., Riggs M.W., Spiekerman A.M. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. Am J Med Sci 1992;304(1):4–8.
6. Константинова М.М. Новые поддерживающие средства (противоворотные, бисфосфонаты, колониестимулирующие факторы), применяемые в онкологии. В кн.: Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчеевой, К.П. Хансона. С.-Пб., ООО «Издательство Н-Л»; 2004.

ВНИМАНИЕ!

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В Издательском доме «АБВ-пресс» вышла книга:
«ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ОНКОУРОЛОГИИ»
 под редакцией проф. В.Б. Матвеева и докт. мед. наук Б.Я. Алексеева

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

Книга адресована онкоурологам, урологам, хирургам, анестезиологам, а также студентам медицинских вузов.

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

Книгу можно заказать в Издательском доме «АБВ-пресс»:
 109 443 а/я 35 000 «АБВ-пресс»

Тел.: (495) 252 96 19

E-mail: abv@abvpress.ru

Сайт: www.netoncology.ru



Роль микроциркуляции в диагностике рака предстательной железы

А.И. Неймарк, Т.С. Тарасова, Б.А. Неймарк

Кафедра урологии ГОУ ВПО АГМУ, Барнаул

MICROCIRCULATION ROLE IN THE PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS

A.I. Neymark, T.S. Tarasova, B.A. Neymark

Urology department of public education institution of the higher professional education of the Altai state medical institute, Barnaul

The purpose of our research was to estimate condition of microcirculatory bed of the prostate in its benign and malignant neoplasias via laser doppler flowmetry. Based on the obtained results, decrease in blood circulation and stasis in capillary part of the prostate tissue affected by malignant neoplasm is revealed, in comparison with the tissues of the benign prostate hyperplasia (BPH). By mathematical simulation, a formula allowing to distinguish 2 diseases: BPH and prostate cancer, is deduced. Sensitivity and specificity of the given method amounted 93 and 88%, respectively.

В настоящее время проблема диагностики рака предстательной железы (РПЖ) актуальна в связи с неуклонным ростом заболеваемости и смертности. В структуре онкологической заболеваемости у мужчин РПЖ продолжает занимать 4-е место после рака легкого, желудка и кожи [1, 2]. При первичном обращении метастазы выявляют у 60–80% больных. По этой причине существует настоятельная необходимость в разработке и применении методов, которые могли бы обеспечить раннее выявление заболевания и диагностировать распространенность опухолевого процесса для выбора оптимальной тактики лечения [3].

Известно, что при развитии и росте опухоли изменяется кровоснабжение пораженного участка, происходит активация ангиогенеза — процесса образования новых сосудов. В то же время структура новообразованных сосудов злокачественных опухолей редко приближается к структуре нормальных вен и артерий: чем быстрее растет опухоль, тем более несовершенным становится строение сосудов.

Нарушение кровообращения при РПЖ подтверждается гистологической картиной беспорядочного расположения сосудов, их асимметрией, извитым характером, обрывами с образованием карманов, что приводит к дезорганизации кровотока [4]. Таким образом, для оценки степени нарушений микроциркуляции с целью диагностики РПЖ важна объективная регистрация динамики кровоснабжения.

Материалы и методы

Методика лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) основана на регистрации частотной характеристики лазерного луча, отраженного от компонентов крови, в основном эритроцитов, движущихся в его направлении [5]. Для исследования микроциркуляции предстательной железы нами была выбрана точка ее проекции, находящаяся на одинаковом расстоянии между анальным отверстием и

мошонкой по средней линии (шву промежности). Зонд-датчик во время записи ЛДФ-сигнала устанавливался в точке проекции предстательной железы перпендикулярно коже промежности.

Мы обследовали 31 пациента с патологией предстательной железы, поступивших на стационарное лечение. У 23 пациентов был заподозрен РПЖ на основании одного или нескольких методов исследования: пальцевое ректальное исследование, результаты теста на простатспецифический антиген (ПСА) и/или данные трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы. Всем этим больным была выполнена биопсия предстательной железы под УЗИ-контролем. Остальным 8 пациентам проведено оперативное лечение в объеме трансуретральной резекции аденомы предстательной железы (6) или аденомэктомии (2).

Диагноз был установлен морфологическим путем. У 14 пациентов обнаружен РПЖ: у 13 из них выявлена аденокарцинома, у 1 — переходно-клеточный рак. ДГПЖ диагностирована у 17 больных: аденоматозная гиперплазия выявлена в 8 случаях, железисто-стромальная — в 6, фиброзно-мышечная — в 2, смешанная (аденоматозная + фиброзно-мышечная) — в 1 случае.

Средний возраст больных группы РПЖ составил 74,1, группы ДГПЖ — 67,2 года.

Каждому пациенту перед проведением того или иного оперативного вмешательства провели исследование микроциркуляции в точке проекции предстательной железы методом ЛДФ по описанной ранее методике.

Результаты

После обработки результатов мы получили статистически достоверные различия между показателями микроциркуляции в группах ДГПЖ и РПЖ (рис. 1).

Средний показатель микроциркуляции в группе пациентов с ДГПЖ был равен 4,96 перф. ед., а в группе пациентов с диагнозом РПЖ — 3,33 перф. ед. Таким образом, с достоверностью 95% у пациентов в группе РПЖ выявлено снижение циркулируемой крови в микроциркуляторном русле ткани предстательной железы.

Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению медленных (α , LF) и быстрых (HF) колебаний, а также среднеквадратического отклонения (СКО) (рис. 2).

При этом показатели пульсовых колебаний оставались на одном уровне. Такая картина характерна для стазической формы кривой ЛДФ, при которой происходит снижение скорости эритроцитов только в капиллярном русле, не затрагивая венулы, артериолы, пост- и прекапилляры.

Таким образом, на основании полученных результатов обследования микроциркуляции предстательной железы методом ЛДФ обнаружено снижение кровообращения и стаз в капиллярном звене ее ткани, пораженной злокачественным новообразованием, по сравнению с тканями ДГПЖ.

Эти различия дали основания для возможного использования метода ЛДФ при дифференциальной диагностике ДГПЖ и РПЖ и отборе пациентов на биопсию предстательной железы. Но мы не могли использовать в качестве диагностически значимого лишь один показатель микроциркуляции, так как в этом случае получили бы значимый интервал «серой зоны» — зоны, показатели которой невозможно было бы точно интерпретировать: отнести их к доброкачественной гиперплазии или РПЖ. Тем самым специфичность и чувствительность метода ЛДФ достигала лишь 65 и 71% соответственно.

Для уточнения этих показателей при помощи математического моделирования была получена следующая формула:

$$И = \frac{М}{3\sigma} \left(\frac{A_{\max CF}}{F_{\max CF}} - 13 \frac{A_{\max LF}}{F_{\max LF}} + 1,7 \frac{A_{\max HF}}{F_{\max HF}} \right) - 4,9 \frac{A_{\max CF}}{F_{\max CF}},$$

где И — индекс микроциркуляции, выявляющий связь показателя микроциркуляции с частотно-амплитудным спектром, т. е. его взаимоотношения с основными составляющими колебаний сосудистой стенки;

М — показатель микроциркуляции;

σ — СКО;

$A_{\max}$ — максимальная амплитуда в каждой группе колебаний амплитудно-частотного спектра;

$F_{\max}$ — максимальная частота в каждой группе колебаний.

По рассчитанным показателям четко определяют закономерность распределения индекса микроциркуляции в зависимости от вида патологии пред-

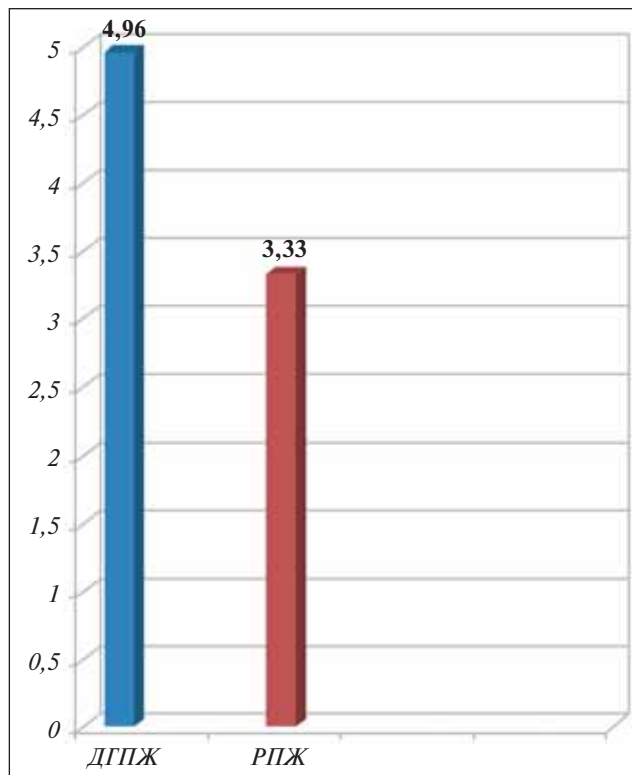


Рис. 1. Средние показатели микроциркуляции при ДГПЖ и РПЖ

стательной железы. Пограничным значением является значение индекса микроциркуляции равное 0,433 ед. Индекс микроциркуляции менее 0,433 ед. сигнализирует о большой вероятности злокачественного новообразования предстательной железы, и наоборот, индекс микроциркуляции более 0,433 ед. свидетельствует в пользу доброкачественной гиперплазии. Из этого правила мы наблюдали всего лишь 3 исключения: 1 ложноотрицательный результат у пациента с уровнем ПСА 28,9 нг/мл и 2 ложноположительных результата у пациентов с уровнем ПСА менее 2,5 нг/мл. Чувствительность и специфичность данной методики, в отличие от уже существующих, составили 93 и 88% соответственно.

Выводы

Результаты, полученные с помощью метода ЛДФ, указывают на снижение микроциркуляции в капиллярном русле, стазе крови в тканях предстательной железы, пораженной злокачественной опухолью. Это отнюдь не противоречит данным по активации ангиогенеза, которая наблюдается при РПЖ, так как показатель микроциркуляции позволяет охарактеризовать поток эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани. При злокачественных новообразованиях нарушается структура, архитектоника неососудов, отмечаются их беспорядочное расположение, извилистый ход, уменьшение диаметра, некоторые сосуды слепо заканчиваются, образуя кар-

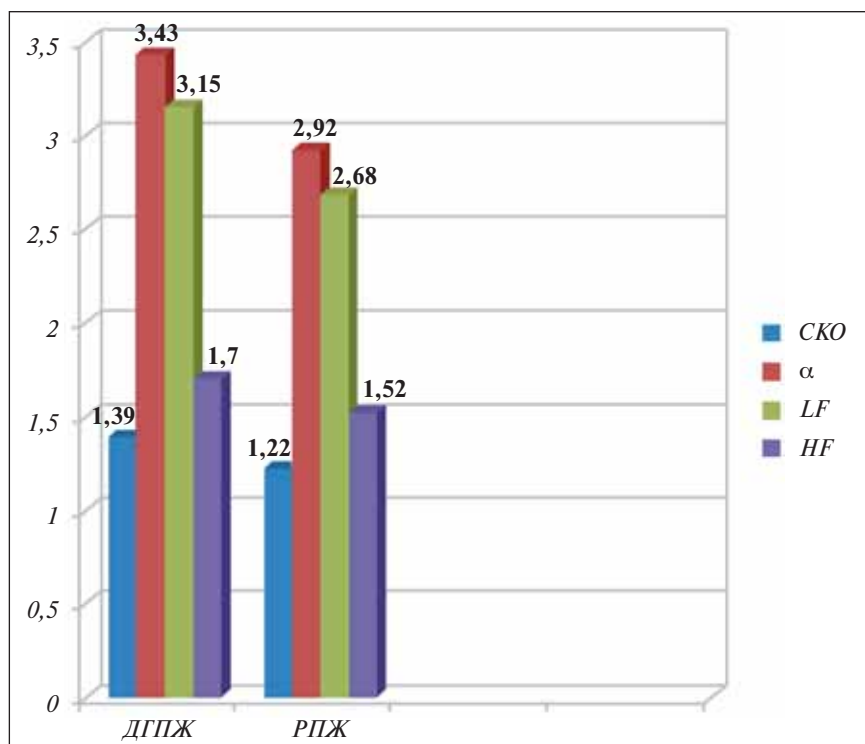


Рис. 2. Средние показатели SKO, медленных и быстрых колебаний при ДГПЖ и РПЖ

маны. Все вышеперечисленное приводит к хаотичному движению эритроцитов, уменьшению скорости в единицу времени через единицу объема, тем самым снижая показатель и индекс микроциркуляции.

Также снижению скорости эритроцитов способствует увеличение вязкости крови [6]. Известно,

что у онкологических больных вязкость крови, зависящая прежде всего от объема и концентрации эритроцитов, их формы, а также от содержания отдельных фракций белков в плазме, резко увеличивается. Повышение вязкости крови, несмотря на возникновение анемии при развитии опухолевого процесса, является следствием нарушений поверхностной архитектоники и формы зрелых циркулирующих эритроцитов. Нарушение формы и снижение деформируемости клеток красной крови возникают в результате гипоксических, иммунных, токсических воздействий на мембрану, имеющих место при развитии опухолевого процесса.

Вышеперечисленные воздействия влияют не только на вязкость крови, снижая тем самым скорость эритроцитов, но, возможно, и на их отражающую способность к лазерному пучку.

Таким образом, рассмотренный в ходе исследования метод ЛДФ является высокоэффективным. Его можно рекомендовать в совокупности со стандартными методиками для программы скрининга РПЖ с целью отбора пациентов на биопсию предстательной железы.

Литература

1. Давыдова М.А., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М., МИА; 2004.
2. Матвеев Б.П. Статистика онкоурологических заболеваний. В сб.: Материалы 5-й Всероссийской конференции «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Обнинск; 2003. с. 98.
3. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш. Опухоли гормонально зависимых и гормонпродуцирующих органов. М., Медпресс; 2004. с. 353–409.
4. Михалева Л., Пушкарь Д., Ткаченко Е., Рудоманова И. Кровоснабжение предстательной железы при ее доброкачественных и злокачественных новообразованиях. Врач 2006;(8):66–7.
5. Сидоров В.В., Сахно Ю.Ф. Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции крови. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2003;(2):122–7.
6. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Эритроциты и злокачественные новообразования. Томск; 2002. с. 9–29, 35–139.

В Н И М А Н И Е !

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ !

В Издательском доме «АБВ-пресс» вышла книга:
«ИНФЕКЦИИ И ВОСПАЛЕНИЕ В УРОЛОГИИ»

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

В книге рассматриваются проблемы инфекций в урологии. Охарактеризованы особенности развития и размножения микрофлоры, в том числе процессы тропизма и адгезии. Обсуждаются антибактериальное и комбинированные виды лечения. Особое внимание уделено высокой вариабельности восприимчивости микроорганизмов к антибиотикам. Пропагандируется новый подход к антибактериальному лечению — от эмпирического выбора к доказательным принципам.

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

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

109 443 а/я 35 000 «АБВ-пресс»

Тел.: (495) 252 96 19

E-mail: abv@abvpress.ru

Сайт: www.netoncology.ru



Роль комбинированного использования клинической стадии, уровня ПСА и суммы Глисона в улучшении дооперационной диагностики рака предстательной железы

О.Г. Суконко, А.И. Ролевич, С.Л. Поляков, С.А. Красный, А.В. Полуянчик, Т.И. Набебина

ГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

THE ROLE OF COMBINED USE OF CLINICAL STAGE, SERUM PSA AND GLEASON SCORE FOR THE PREOPERATIVE STAGING IMPROVEMENT OF THE PROSTATE CANCER

O.G. Sukonko, A.I. Rolevich, S.L. Polyakov, S.A. Krasny, A.V. Poluyanchik, T.I. Nabebina

N.N. Alexandrov Institute of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

Objective. To improve prediction accuracy of non-organ confined prostate cancer before radical prostatectomy.

Material and methods. Diagnostic efficacy of clinical staging, pretreatment PSA, Gleason score in prostate biopsy and combination of aforementioned factors in prediction of capsular penetration or seminal vesicle invasion were assessed in 272 pts. undergone radical prostatectomy in RIOMR between 1996 and 2007. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of these factors were compared. Receiver-Operating-Characteristic (ROC) curves were constructed and areas under curves were calculated.

Results. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy for clinical staging were 39,3%, 88,1% and 68,0%; for Gleason score 7–10 — 41,1%, 80,6%—64,3%; for pretreatment PSA ≥ 20 ng/ml — 45,5%, 80,6%—66,2% accordingly; for only 1 aforementioned factor — 78,6%, 58,1% and 66,5%; for combination of 2 factors — 39,3%, 92,5% and 70,6%; for 3 — 5,4%, 98,2% and 42,7% accordingly. Areas under ROC curves for clinical stage, Gleason score, pretreatment PSA and combination of aforementioned factors were 0,66 (95%CI 0,60 — 0,73); 0,64 (95%CI 0,57 — 0,71); 0,69 (95%CI 0,63 — 0,76) and 0,74 (95%CI 0,68 — 0,80).

Conclusion. Diagnostic accuracy for combination of clinical stage, Gleason score and pretreatment PSA was highest comparing to use of these single variables. Presence of 0 to 1 unfavorable factors may be used as an indication for radical prostatectomy according to our data.

Введение

Точное дооперационное стадирование у больных раком предстательной железы (РПЖ) остается нерешенной проблемой современной онкоурологии. Результаты хирургического лечения напрямую зависят от степени распространенности опухоли: если при локализованном РПЖ наблюдаются высокие показатели безрецидивной выживаемости после операции, то при местно-распространенном раке имеется высокий риск нерадикального удаления опухоли [1].

Один из основных факторов успеха хирургического лечения РПЖ — оптимальный отбор больных для операции. Недостаточная надежность клинического стадирования привела к использованию других клинических факторов и их комбинаций [2, 3]. Основными прогностическими факторами, используемыми в настоящее время в клинической практике, являются клиническая стадия, сумма Глисона и уровень ПСА до начала лечения [2]. Настоящее исследование проведено для оценки точности клинического стадирования РПЖ в нашем учреждении, а также возможности его улучшения при использовании сочетания клинической стадии, суммы Глисона и уровня ПСА. В исследовании проанализирована вероятность выявления неблагоприятных патоморфологических признаков РПЖ (распространение рака за пределы органа и наличие метастазов в лимфоузлах) в зависимости от этих факторов.

Материалы и методы

В онкоурологическом отделении НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова с 1996 г. по апрель 2007 г. выполнено 343 радикальные простатэктомии при первичном РПЖ. До операции у всех больных проводили клиническое определение степени местной распространенности опухоли: пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (ТРУЗИ). Во всех случаях показаниями к операции были отсутствие отдаленных и регионарных метастазов по данным компьютерной томографии (КТ) таза и остеосцинтиграфии. После операции удаленный препарат направлялся в морфологическую лабораторию, где производились его маркировка, фиксация, окраска, приготовление микропрепаратов и изучение, после которого устанавливалась патологическая стадия в соответствии с классификацией TNM (UICC, 2002).

Из 343 больных с выполненной в период с 1996 по 2007 г. радикальной простатэктомией по поводу первичного РПЖ отобрали 272 (79,3%) пациента, у которых была доступна информация о клинической стадии, сумме Глисона и уровне ПСА до начала лечения.

Изучено соотношение клинической и патологической стадий, вычислены показатели чувствительности и специфичности клинического опреде-

ления стадии. Проанализирована частота выявления патологически местно-распространенного РПЖ в зависимости от различных дооперационных неблагоприятных факторов (клиническая стадия > T2, ПСА $\geq$ 20 нг/мл, сумма Глисона 7–10) и их комбинации. Установлены чувствительность и специфичность для различных дооперационных неблагоприятных факторов

Построены кривые Receiver-Operating-Characteristic (ROC), вычислена площадь под кривой (AUC) и их 95% доверительные интервалы (ДИ).

Результаты

Распределение больных в зависимости от клинической (сТ) и патологической (рТ) стадий, уровня ПСА и суммы Глисона представлено в табл. 1. Соотношение клинической и патологической стадий приведено в табл. 2. В целом при начальном диагнозе клинически локализованного РПЖ патологически локализованный рак выявлен у 141 (67,5%) пациента, патологически местно-распространенный — у 68 (32,5%). При клинически местно-распространенном РПЖ патологически локализованный рак выявлен у 19 (30,2%) больных, патологически местно-распространенный — у 44 (69,8%). Чувствительность клинического определения выхода рака за пределы органа составила 39,3%, специфичность — 88,1%, индекс точности (index of validity) — 68,0%. Позитивное предсказательное значение (PPV) клинического выявления инвазии капсулы — 69,8%, негативное предсказательное значение (NPV) — 67,5% (табл. 3).

При низкодифференцированном РПЖ (сумма Глисона 7–10) патологически локализованный рак выявлен у 31 (40,3%) больного, патологически местно-распространенный — у 46 (59,75%), в то время как при сумме Глисона 2–6 патологически локализованный рак обнаружен в 129 (66,2%) случаях, а патологически местно-распространенный — в 66

Таблица 1. Распределение больных по основным прогностическим факторам

Показатель	Число больных абс.	%	Показатель	Число больных абс.	%
Клиническая стадия			Категория рN		
сТ1	20	7,3	N0	224	82,4
сТ2a–b	156	57,4	N1	48	17,6
сТ3a	47	17,3	Уровень ПСА		
сТ3b	13	4,8	< 10 нг/мл	118	43,4
сТ4	3	1,1	10–19,9 нг/мл	72	26,5
Категория рТ			$\geq$ 20 нг/мл	82	30,1
рТ0	1	0,4	Сумма Глисона		
рТ2a–b	89	32,7	2–4	64	23,5
рТ2c	71	26,1	5–6	131	48,2
рТ3a	38	14,0	7–10	77	28,3
рТ3b	57	21,0			
рТ4	16	5,9			

Таблица 2. Соотношение клинической (сТ) и патологической (рТ) стадий местной распространенности

Клиническая стадия	Патологическая стадия, n (%)					Всего, n (%)
	рТ0–2b	рТ2c	рТ3a	рТ3b	рТ4	
сТ1	10 (50,0)	6 (30,0)	1 (5,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	20 (100)
сТ2a–b	57 (36,5)	48 (30,8)	23 (14,7)	24 (15,4)	4 (2,6)	156 (100)
сТ2c	9 (27,3)	12 (36,4)	5 (15,2)	7 (21,2)	0 (0)	33 (100)
сТ3a	13 (27,7)	5 (10,6)	6 (12,8)	15 (31,9)	8 (17,0)	47 (100)
сТ3b	1 (7,7)	0 (0)	3 (23,1)	9 (69,2)	0 (0)	13 (100)
сТ4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3 (100)

Таблица 3. Диагностические характеристики различных клинических показателей

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV, %	Индекс точности, %
Клиническая стадия > T2	39,3	88,1	69,8	67,6	68,0
Сумма Глисона $\geq$ 7	41,1	80,6	59,7	66,2	64,3
ПСА $\geq$ 20 нг/мл	45,5	80,6	62,2	67,9	66,2
Наличие $\geq$ 1 фактора	78,6	58,1	56,8	79,5	66,5
Наличие $\geq$ 2 факторов	39,3	92,5	78,6	68,5	70,6
Наличие $\geq$ 3 факторов	5,4	98,2	81,8	41,0	42,7

(33,9%). Если наличие низкодифференцированного РПЖ принять за признак выхода рака за капсулу, чувствительность этого признака составит 41,1%, специфичность — 80,6%, индекс точности — 64,3%, PPV — 59,7%, NPV — 66,2% (см. табл. 3).

При ПСА $\geq$ 20 нг/мл патологически локализованный рак отмечен у 31 (37,8%) пациента, рТ3 —

Таблица 4. Частота выявления местно-распространенного РПЖ и метастазов в лимфоузлах в зависимости от количества факторов риска

Фактор риска	pT3–4 (%)	pN+ (%)
Нет	25/117 (20,5)	4/117 (3,4)
1	44/99 (44,4)	17/99 (17,2)
2	35/45 (77,8)	20/45 (44,4)
3	9/11 (81,8)	7/11 (63,6)

у 51 (62,2%), при ПСА < 20 нг/мл стадия pT2 диагностирована в 129 (67,9%) случаях, а pT3 – в 61 (32,1%). Если уровень ПСА ≥ 20 нг/мл принять за признак выхода рака за капсулу, чувствительность этого признака составит 45,5%, специфичность – 80,6%, индекс точности – 66,2%, PPV – 62,2%, NPV – 67,9% (см. табл. 3).

Вероятность выявления признаков, связанных с неблагоприятным исходом (pT3, pN+), коррелировала с количеством у больного неблагоприятных факторов, определяемых как клиническая стадия > cT2, или сумма Глисона ≥ 7, или ПСА ≥ 20 (табл. 4). Частота выявления местно-распространенного РПЖ при отсутствии факторов риска (cT1-2, сумма Глисона 2–6, ПСА < 20 нг/мл) составила 20,5%, при наличии только одного фактора (клиническая стадия > cT2 или ПСА ≥ 20 нг/мл или сумма Глисона 7–10) – 44,4%, двух факторов – 77,8%, трех – 81,8%. Частота выявления регионарных метастазов при отсутствии факторов риска составила 3,4%, при наличии одного фактора – 17,2%, двух – 44,4%, трех – 63,6%.

При стратификации подгруппы больных с наличием только одного фактора риска в зависимости от вида данного фактора (клиническая стадия > cT2 или ПСА ≥ 20 нг/мл или сумма Глисона 7–10) отмечены сопоставимые частоты выявления pT3–4 или pN+ (табл. 5).

Если наличие одного фактора и более принять за признак выхода рака за капсулу, чувствительность этого признака составит 78,6%, специфичность – 58,1%, индекс точности – 66,5%. Если за признак выхода рака за капсулу принять наличие двух факторов и более, это приведет к улучшению специфич-

Таблица 5. Частота выявления местно-распространенного РПЖ и метастазов в лимфоузлах при наличии одного фактора риска

Группа больных	pT3–4 (%)	pN+ (%)
cT ≤ 2, сумма Глисона 2–6, ПСА > 20 нг/мл	15/36 (41,7)	5/36 (13,9)
cT ≤ 2, сумма Глисона 7–10, ПСА < 20 нг/мл	17/38 (44,7)	9/38 (23,7)
cT > 2, сумма Глисона 2–6, ПСА < 20 нг/мл	12/25 (48,0)	3/25 (12,0)

ности признака (92,5%) за счет снижения чувствительности (39,3%; см. табл. 3).

Кривая ROC для клинической стадии, суммы Глисона, уровня ПСА и количества неблагоприятных факторов показана на рисунке. Площади под кривой (и их 95% ДИ) для указанных показателей составили соответственно 0,66 (0,60–0,73), 0,64 (0,57–0,71), 0,69 (0,63–0,76), 0,74 (0,68–0,80). Все значения площади под кривой достоверно отличались от базового уровня (0,5).

Обсуждение

Точная оценка распространенности РПЖ крайне важна для определения прогноза у конкретного больного и выработки правильного подхода к лечению, поскольку радикальные формы терапии РПЖ (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия) менее эффективны при лечении местно-распространенных форм рака. У больных впервые выявленным РПЖ самым точным предиктором прогноза является патологическая стадия, определенная морфологом по данным гистологического исследования удаленного препарата [4], поэтому точность дооперационных методов диагностики должна оцениваться совпадением с патоморфологической стадией.

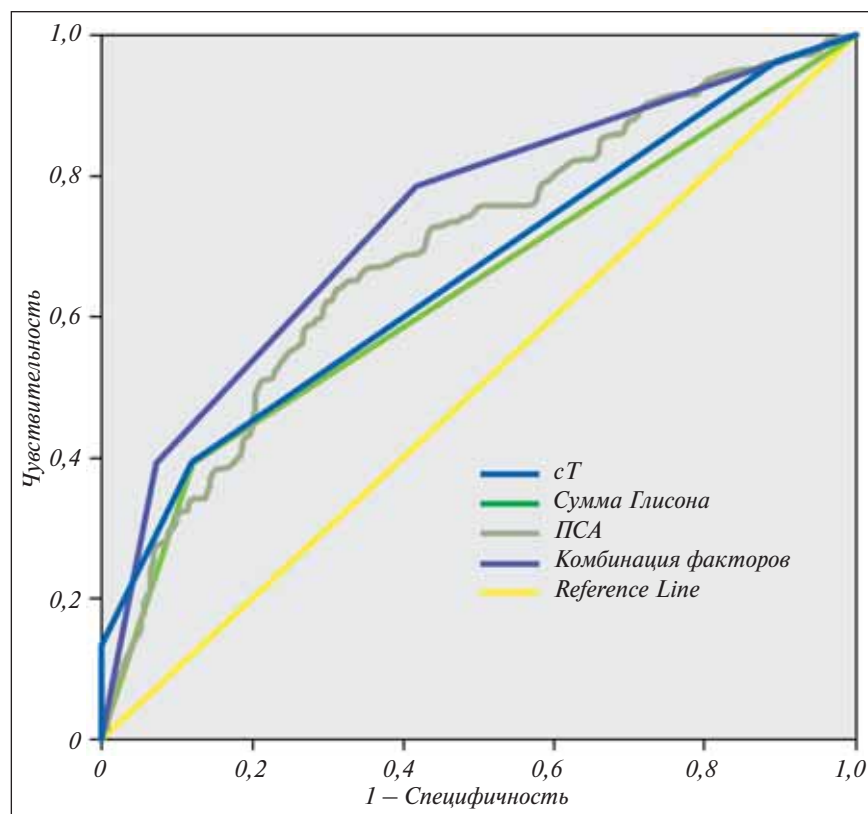
Клиническое определение степени местной распространенности не всегда четко оценивает истинное распространение опухоли. В многочисленных исследованиях, проведенных в США и Западной Европе, было показано, что кроме клинической стадии на выявление местно-распространенного РПЖ (а также отдаленные результаты лечения) влияют уровень ПСА до начала лечения и степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, определенная в биоптате предстательной железы [2, 3].

Исторически первым методом оценки местной распространенности стадии РПЖ является ПРИ, на котором преимущественно базировались прежние системы стадирования. А.В. Partin и соавт. [5] оценили чувствительность и специфичность ПРИ у большой серии пациентов, ПРИ и РП у которых были выполнены только урологом, а патоморфологическое исследование – только морфологом. В этом исследовании из 565 мужчин с клинически локализованным (cT2) РПЖ по данным ПРИ у 52% диагноз был подтвержден после операции (pT2), у 31% выявлена инвазия опухолью капсулы и у остальных 17% – инвазия семенных пузырьков или метастазы в лимфоузлах. Из 36 мужчин с клинически местно-распространенным РПЖ (cT3a) у 19% был патологически локализованный

рак, у 36% — прорастание капсулы и у 45% — вовлечение семенных пузырьков или лимфоузлов. Это обусловило чувствительность ПРИ равную 52% и специфичность — 81% для предсказания локализованного РПЖ. В нашем исследовании чувствительность ПРИ в предикции локализованного РПЖ составила 88,1% и специфичность — 39,3%; эти цифры отражают различия в популяции больных с высокой долей местнораспространенных раков в настоящей серии. Таким образом, основными недостатками ПРИ являются недооценка степени распространенности РПЖ, которая происходит при начальном диагнозе локализованного рака в 30–50% случаев, а также переоценка распространенности в случае клинически местнораспространенного РПЖ, что отмечают в 20–30% случаев. Кроме того, ПРИ субъективно и плохо воспроизводится разными исследователями [6].

Начальный этап использования ТРУЗИ вселил надежды, что это исследование поможет более точно стадировать РПЖ. Однако ряд работ показал, что чувствительность ТРУЗИ в определении инвазии капсулы составляет 50–92%, а специфичность — 58–86%, что ненамного превосходит ПРИ [7, 8]. В крупном многоцентровом исследовании J. Smith и соавт. сравнили диагностические возможности ТРУЗИ и ПРИ и пришли к выводу, что у ТРУЗИ нет преимуществ перед ПРИ [9]. Результаты ТРУЗИ субъективны, в большой степени зависят от врача, выполняющего исследование, метод не способен зафиксировать небольшой выход за пределы предстательной железы, который наблюдается чаще всего.

Уровень ПСА в крови до начала проведения терапии коррелирует с патологической стадией и объемом опухоли, что было показано многими авторами [5, 10–12]. Хотя в начальных работах Т. Stamey и соавт. [10] была отмечена связь уровня ПСА с объемом РПЖ в удаленной предстательной железе, в дальнейшем выявили, что на этот уровень в большей степени влияет объем доброкачественной ткани железы, что подтверждает результат интенсивного скрининга в течение длительного периода [13]. Кроме того, в случае низкой степени дифференцировки опухоли уровень ПСА так-



Кривые ROC для клинической стадии, суммы Глисона, уровня ПСА и количества неблагоприятных факторов. Reference Line — случайный диагноз ($AUC = 0,5$)

же может не отражать объем и распространение РПЖ [12]. Таким образом, одного уровня ПСА также недостаточно для оценки риска местнораспространенного заболевания у конкретного больного. Тем не менее в нашей работе площадь под кривой ROC была наибольшей (0,69; 95% ДИ 0,63–0,76) среди отдельно взятых характеристик опухоли.

Существенными факторами, влияющими на прогноз и конечную стадию процесса, являются характеристики, полученные при морфологическом исследовании биоптата предстательной железы. Степень дифференцировки опухоли, определяемая по шкале Глисона, является самой важной патоморфологической характеристикой, влияющей на прогноз после радикального лечения [4] и коррелирующей с патологической стадией [5, 14].

Комбинация вышеуказанных факторов (клиническая стадия, уровень ПСА, сумма Глисона) существенно улучшает возможность предсказания точной послеоперационной стадии у больных РПЖ, что было показано в работах А.В. Partin и соавт., которые использовали опыт хирургического лечения 4133 больных РПЖ в 3 урологических клиниках США для создания номограммы [15]. Номограмма была валидизирована в клинике Мейо, при этом было отмечено, что площадь под кривой ROC для оп-

ределения локализованного РПЖ составила 0,76 для клиники Мейо и 0,73 — для оригинальной серии A.W. Partin и соавт. [16].

Несмотря на хорошую воспроизводимость номограммы как в США [16], так и Европе [17], к сожалению, таблицы Partin не были валидизированы на больных РПЖ в Беларуси, где характеристики популяции больных могут существенно отличаться от характеристик пациентов, на которых была разработана эта номограмма. Так, в Беларуси доля локализованного рака при первичной диагностике составляет всего 39,7% [18]. Это обусловлено тем, что значительное количество случаев РПЖ выявляют на основании симптомов или по данным ПРИ и диагностируют в более запущенной стадии, чем в большинстве стран Запада. Кроме того, популяционные нормы ПСА в Республике Беларусь не были достаточно изучены, а были взяты из западных работ, также отсутствуют данные по воспроизводимости морфологических параметров. Это послужило поводом к нашему исследованию, в котором мы проанализировали диагностическую ценность комбинации из трех факторов: клинической стадии, уровня ПСА и суммы Глисона. В целом наше исследование подтвердило преимущество использования комбинации из

трех факторов перед определением только клинической стадии: площадь под кривой ROC при использовании комбинации из трех факторов была наибольшей по сравнению с отдельно взятыми факторами и составила 0,74 (95% ДИ 0,68 — 0,80), что сравнимо с аналогичным показателем для таблиц Partin.

Выводы

Анализ соотношения клинической и патологической стадий показал низкую чувствительность клинического определения выхода рака за пределы органа. В целом точность дооперационного местного стадирования РПЖ неудовлетворительна. Комбинация клинической стадии, степени дифференцировки по шкале Глисона и уровня ПСА до лечения дает наилучшую точность предсказания выхода опухоли за пределы предстательной железы.

При РПЖ $cT \leq 2$, сумме Глисона 2—6 и ПСА > 20 нг/мл наблюдается минимальная частота выявления признаков, связанных с неблагоприятным прогнозом. При наличии только одного фактора риска ($cT > 2$, ПСА ≥ 20 нг/мл, сумма Глисона 7—10) отмечена приемлемая частота неблагоприятных патологических находок вне зависимости от вида фактора риска, что можно учитывать при отборе больных для оперативного лечения.

Литература

1. Thompson I., Thrasher J.B., Aus G. and Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. *J Urol* 2007;177:2106—31.
2. Hittelman A.B., Purohia R.S., Kane C.J. Update of staging and risk assessment for prostate cancer patients. *Curr Opin Urol* 2004;14:163—70.
3. Stephenson A.J., Kattan M.W. Nomograms for prostate cancer. *BJU Int* 2006;98:39—46.
4. Epstein J.I., Pizov G., Walsh P.C. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993;71:3582—93.
5. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110—14.
6. Angulo J.C., Montie J.E., Bukowsky T. et al. Interobserver consistency of digital rectal examination in clinical staging of localized prostatic carcinoma. *Urol Oncol* 1995;1:199—205.
7. Santucci R.A., Brawer M.K. Correlation of prostate-specific antigen and ultrasonography in the evaluation of patients with carcinoma of the prostate. *Semin Urol* 1994;12:252—64.
8. Yu K.K., Hricak H. Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2000;38:59—85.
9. Smith J.A. Jr., Scardino P.T., Resnick M.I. et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157:902—6.
10. Stamey T.A., Yang N., Hay A.R. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909—16.
11. Oesterling J.E., Chan D.W., Epstein J.I. et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988;139:766—72.
12. Partin A.W., Carter H.B., Chan D.W. et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer. Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747—52.
13. Stamey T.A., Caldwell M., McNeal J.E. et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004;172:1297—301.
14. Gleason D.F., Mellinger G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58—64.
15. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445—51.
16. Blute M.L., Bergstralh E.J., Partin A.W. et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2000;164:1591—5.
17. Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M. et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843—8.
18. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси, 1996—2005. Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. Минск, БелЦМТ; 2006.

Местный рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Трансректальная ультразвуковая диагностика

Б.А. Минько, М.И. Карелин, Е.В. Евтушенко, М.И. Школьник, Д.Г. Прохоров

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

LOCAL PROSTATE CANCER RECURRENCE FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY. TRANSRECTAL ULTRASONOGRAPHIC DIAGNOSTICS.

B.A. Minko, M.I. Karelin, E.V. Evtushenko, M.I. Shkolnik, D.G. Prohorov

Russian research center of radiology and surgical technologies of the federal agency on high-tech medical aid, Saint-Petersburg

Research purpose. Investigate possibilities of the transrectal ultrasonography (TRUS) in early diagnostics of the local recurrence of the prostate cancer (PC) following radical prostatectomy (RPE).

Materials and methods. 50 PC patients at the age of 52–73 years (mean age – 62,5 years) that have undergone RPE in different clinics were under our observation. Preoperational prostate-specific antigen (PSA) value mounted 1,7–30 ng/ml. The following stages were determined clinically: T1N0M0 – 8 patients, T2N0M0 – 42 patients (T2a – 38, T2b – 2, T2c – 2). Following RPE, a positive surgical edge was revealed in 7 patients, tumor invasion to the seminal vesicles – in 3. After performed RPE, PSA level was determined 1 time per 3 months and TRUS in B-mode using energetic mapping (EM) was performed in all the patients. For this, MEDISON company SonoAce 8800 device with convex intracavitary sensor with a frequency 7,5 MHz was used.

Results. In 1,5 years after RPE, PSA level increase more than 0,2 ng/ml (0,58–28 ng/ml) was observed. Patients have been examined, including: digital rectal investigation (DRI), TRUS of the prostate bed, helical computed tomography (HCT) of the minor pelvis organs, skeleton scintigraphy. DRI revealed a hardening part in 1 patient, bone metastatic lesion in 2 patients. Via HCT of the minor pelvis organs, a pathologic structure in the prostate bed region with invasion of the posterior bladder wall was revealed. By B-mode TRUS using EM, the areas of solid structure in the region of vesico-urethral anastomosis or behind the posterior bladder wall were revealed in 9 patients, including hypoechogenic with deformed coiled vessels – in 6, isoechogenic with solitary signals by EM – in 2, mixed echogenicity with the posterior bladder wall invasion – in 1 patients. By histological examination of the biopsy materials from the doubtful regions, the PC recurrence is diagnosed in 8 patients, in 1 – histologically local PC recurrence has not been confirmed.

Conclusions. TRUS with using EM – is a highly informative, economically and clinically significant method of early diagnostics of the local PC recurrence following RPE.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований [1]. В структуре онкологических заболеваний у мужчин РПЖ занимает 3-е место после рака легких и желудка. В последнее время отмечают быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий в среднем 3% за год [2]. Диагностика РПЖ на ранних стадиях имеет определенные трудности, так как при небольших поражениях предстательной железы (ПЖ), когда объем опухоли не превышает 1 см³ и она не обладает инфильтрирующим ростом, редко наблюдаются выраженные клинические проявления заболевания и отсутствуют симптомы интоксикации. Из-за отсутствия специфичных симптомов злокачественные опухоли ПЖ часто распознают на стадии генерализации процесса, и от 60 до 80% пациентов РПЖ при первичном обращении уже имеют отдаленные метастазы [3]. В то же время, по результатам аутопсий, обнаруживают значительное коли-

чество клинически недиагностированных очагов злокачественного перерождения ПЖ, которые выявляют у 15–30% мужчин старше 50 лет и у 80% мужчин в возрасте старше 80 лет [4]. Сегодня большое внимание уделено изучению роли ангиогенеза в развитии и прогрессировании РПЖ. Как правило, плотность сосудов в пораженной раком ПЖ значительно больше. Адекватное кровоснабжение необходимо для обеспечения растущей опухоли питательными веществами [5].

Благодаря прогрессу в области оперативной урологии и появлению реальных шансов на проведение радикального хирургического лечения диагностика РПЖ в доклинической стадии на современном этапе приобрела особую актуальность. Радикальную простатэктомию (РПЭ) выполняют в тех случаях, когда ожидаемая продолжительность жизни больного составляет не менее 10 лет. Это обусловлено тем, что РПЭ может вызывать достаточно серьезные осложнения как в раннем послеоперационном периоде (большая кровопотеря ввиду высо-

кой травматичности операции), так и в отдаленные сроки (стриктуры везикуло-уретрального анастомоза, нарушение мочеиспускания, импотенция) [6]. В связи с этим РПЭ, как правило, используют только при РПЖ в стадиях T1N0M0, T2N0M0, реже — в стадии T3aN0M0, в возрасте до 70 лет и при уровне простатического специфического антигена (ПСА) менее 20 нг/мл.

Являясь одним из основных радикальных методов лечения, простатэктомия, при адекватном выполнении, обеспечивает наиболее высокую продолжительность жизни: 10-летняя выживаемость составляет от 75 до 94%, 15-летняя — 60–70% [7]. Отдаленные результаты операции зависят от точности дооперационного стадирования. И в то же время актуальной проблемой остается занижение реальной степени распространения опухолевого процесса во время клинического обследования. Например, при резекции по краю опухоли позитивные хирургические края после РПЭ отмечают у 15–40% пациентов с локализованным РПЖ, включая непальпируемые опухоли [8]. Окончательный ответ о степени распространения опухоли дает послеоперационное гистологическое исследование удаленного препарата. По данным разных авторов, ранние рецидивы заболевания после РПЭ возникают крайне редко и могут появляться не ранее чем через 36–39 мес [9]. Однако при сумме Глисона более 8 в случаях прорастания опухоли капсулы ПЖ, наличия положительного хирургического края, при инвазии опухоли в семенные пузырьки или в шейку мочевого пузыря возможно рецидивирование опухоли и в более ранние сроки. Необходимо отметить, что наибольший риск развития рецидива заболевания через 3 года после РПЭ наблюдают у пациентов с высоким отношением числа морфологически позитивных биопсий к общему числу биопсий [10].

Важной проблемой онкоурологии остается выявление ранних рецидивов РПЖ после произведенных операций РПЭ, так как результаты дальнейшего лечения и продолжительность жизни во всех случаях зависят от своевременной диагностики возможного местного рецидива опухоли. В настоящее время диагностику осуществляют главным образом на основе определения уровня ПСА и при помощи пальцевого ректального исследования (ПРИ). Общеизвестным фактом считается диагностическая ценность повышения ПСА после РПЭ как индикатора наличия продолженного роста. Тем не менее при этом не определено, является ли причиной повышения местный продолженный рост или это проявление метастатического поражения. Согласно международным правилам, контрольные исследования ПСА рекомендуется проводить 1 раз в 3 мес в течение первого года после РПЭ и далее —

не реже 1 раза в 6 мес. Поскольку известно, что ПСА все же не относится к специфически опухолевым маркерам, ряд клиницистов предпочитают определение ПСА с трансректальным ультразвуковым исследованием (ТРУЗИ) ложа ПЖ.

Для диагностики РПЖ и ранних рецидивов после РПЭ используют новейшие лучевые технологии, такие как спиральная компьютерная, магнитно-резонансная и позитронная эмиссионная томография (СКТ, МРТ и ПЭТ), обладающие высокой диагностической эффективностью.

Использование ТРУЗИ для диагностики РПЖ и выявления ранних рецидивов после РПЭ обеспечивает приоритет данного метода среди других методов визуализации, что обусловлено невысокой стоимостью и простотой выполнения, возможностью многократного повторения и необременительностью для больного [11].

На современном этапе благодаря внедрению в клиническую практику ультразвуковых аппаратов с компьютерной обработкой томографических срезов открылись принципиально новые возможности диагностики мелких новообразований. Использование внутриволокнистых датчиков, применение новых способов оценки изображения и специальных программ исследования с последующей обработкой результатов сканирования позволяют получать качественные трехмерные виртуальные изображения с высокой тканевой специфичностью. Одновременное сложение различных режимов УЗИ с применением энергетического картирования (ЭК) позволяет достаточно просто и с высокой точностью оценить васкуляризацию ложа ПЖ и зону везикуло-уретрального анастомоза. Режим энергетического доплера с трехмерной реконструкцией изображения способствует визуализации мелких сосудов, ход которых перпендикулярен ультразвуковому лучу.

Опухолевые сосуды отличаются от нормальных патологическим ветвлением, извитым ходом, и такой тип рисунка получил название «дезорганизованного», что хорошо видно при использовании УЗ-методики трехмерной ангиографии [12]. Степень васкуляризации опухоли тесно связана с ее способностью к быстрому росту и метастазированию.

Целью настоящего исследования было определение возможностей ТРУЗИ с использованием ЭК и трехмерной УЗ-ангиографии в диагностике местного рецидива РПЖ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 50 больных РПЖ в возрасте от 52 до 73 лет (средний возраст — 62,5 года), которым в последние 4 года в различных лечебных учреждениях была проведена РПЭ. Предоперационный уровень ПСА составлял от 1,7 до 30 нг/мл (средний уровень — 15,8 нг/мл). В соответствии

с TNM-классификацией были клинически диагностированы следующие стадии: T1N0M0 — у 8 больных, T2N0M0 — у 42 (T2a — 38 человек, T2b — 2, T2c — 2), см. таблицу.

Изначально всем 50 больным были выполнены как стандартное серошкальное ТРУЗИ, так и трехмерная УЗ-ангиография. У всех пациентов до операции наблюдалась асимметрия васкуляризации ПЖ и/или «дезорганизованный» тип сосудистого рисунка, причем у 8 из 50 человек опухоли были изоэхогенными. По результатам РПЭ у 7 из 50 человек на основе гистологического исследования удаленного препарата обнаружен позитивный хирургический край, у 3 пациентов выявлено прорастание опухоли в семенные пузырьки.

После проведенной РПЭ все больные находились под динамическим наблюдением, каждый месяц у них определяли уровень ПСА и каждые 3 мес проводили ТРУЗИ в режиме серой шкалы и с использованием ЭК и трехмерной ангиографии. Дополнительно ряду пациентов при подозрении на прогрессирование заболевания были выполнены СКТ органов малого таза и сцинтиграфия скелета. Было отмечено, что через 3 мес уровень ПСА у всех больных не превышал 0,1–0,2 нг/мл.

ТРУЗИ было проведено на цифровом УЗ-аппарате SonoAce 8800 фирмы MEDISON с использованием конвексного внутримочного датчика с частотой 7,5 МГц. Выполняли ТРУЗИ в режиме серой шкалы с применением ЭК и последующим построением трехмерного изображения, при котором оценивали состояния ложа ПЖ, везико-уретрального анастомоза и окружающих тканей при продольном и поперечном сканировании (рис. 1). В процессе исследования были получены томографические изображения, позволяющие точно оценить анатомические детали. В целях улучшения качества изображения в режиме ЭК использовали различные алгоритмы обработки информации и подбирали соответствующие режимы — прозрачной, поверхностной, световой визуализации или их совмещение. В процессе анализа изображений при обнаружении зоны патологической васкуляризации судили о начальных признаках местного рецидива.

Результаты

За период наблюдения у 14 пациентов отмечено увеличение уровня ПСА более 0,2 нг/мл (0,58–28 нг/мл). На основании клинических признаков и по результатам ПРИ рецидив РПЖ был за-

Диагностика больных РПЖ в соответствии с TNM-классификацией

Категория Т	Клиническая <i>n=50</i>	Патолого-анатомическая	Уровень ПСА до операции
T1	8	8	1,7–2,5
T2a	38	33	1,7–20,0
T2b	2	6	3,2–23,0
T2c	2	1	12,1
T3a	—	—	—
T3b	—	2	16

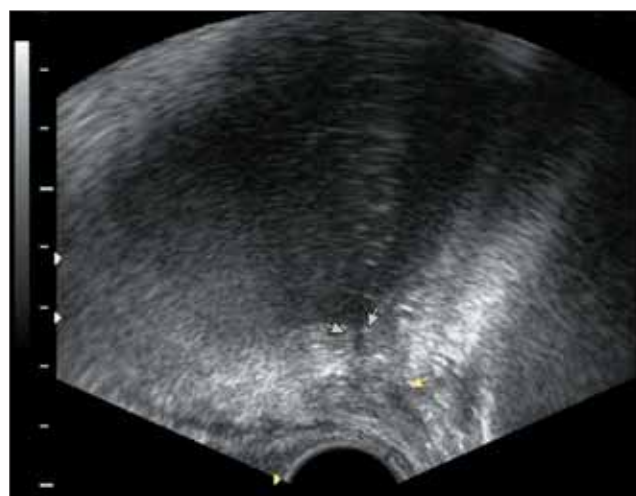


Рис. 1. Везико-уретральный анастомоз, 1 мес после РПЭ, продольный срез

подозрен у 1 больного. В этом случае пальпировался участок уплотнения. При СКТ органов малого таза патологическое образование в области ложа ПЖ с прорастанием задней стенки мочевого пузыря было выявлено у 1 пациента, у 2 пациентов обнаружено метастатическое поражение костей.

При ТРУЗИ в режиме серой шкалы образования солидной структуры в области утолщенного везико-уретрального анастомоза или за задней стенкой мочевого пузыря были определены у 9 пациентов. У 6 пациентов эти образования характеризовались как гипоэхогенные (рис. 2, а, б, в), в 2 других случаях — как изоэхогенные и в 1 визуализировалось образование смешанной эхогенности с инвазией в стенку мочевого пузыря (рис. 3).

При ТРУЗИ с ЭК и последующей трехмерной реконструкцией изображения у 2 пациентов из этой группы на фоне изоэхогенных образований были получены слабые единичные сигналы от мелких сосудов. У 5 пациентов в зоне гипоэхогенных участков выявлена патологическая сосудистая сеть, представленная деформированными и извитыми сосудами

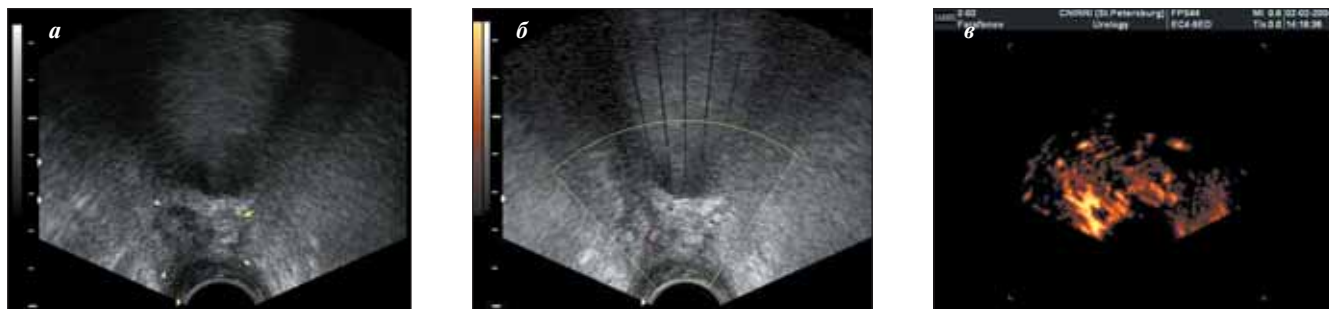


Рис. 2. Местный рецидив РПЖ после РПЭ: а – В-режим; б – ЭК измененного участка; в – трехмерная ангиография – дезорганизованный характер сосудистого рисунка измененного участка

(рис. 2, в). У 1 пациента сеть патологически извитых сосудов была определена в зоне изоэхогенного утолщенного анастомоза. У 8 пациентов по результатам биопсии, выполненной в этих зонах, был установлен рецидив РПЖ, у 1 – гистологически местный рецидив РПЖ не подтвердился, хотя и зафиксированы изменения.

Выводы

Проведенное исследование показало достаточно высокую информативность ТРУЗИ в режиме серой шкалы по сравнению с другими методами визуализации при диагностике местного рецидива РПЖ после РПЭ. Определенные трудности диагностики возникают при несформированной опухоли и небольших ее размерах, когда стандартное ТРУЗИ может давать ложноположительные результаты, так как сходные УЗ-изображения могут отражать воспалительные и рубцово-склеротические изменения области везико-уретрального анастомоза.

Использование режима ЭК при ТРУЗИ с последующей трехмерной ангиографией в значительной степени повышает точность

диагностики и позволяет визуализировать мелкие сосуды новообразования, патологические сосудистые сети и специфичный для злокачественной опухоли «дезорганизованный» характер их строения, что является определяющим для раннего выявления васкуляризации, связанной с местным рецидивом РПЖ.

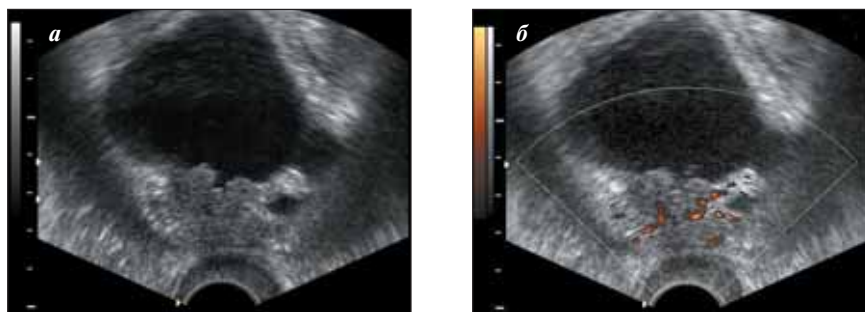


Рис. 3. Рецидив РПЖ после РПЭ с инвазией в заднюю стенку мочевого пузыря: а – В-режим; б – ЭК измененного участка

Факт выявления патологической васкуляризации в области ложа ПЖ или области везико-уретрального анастомоза свидетельствовал о начале развития рецидива РПЖ, хотя выполненное при этом пальцевое исследование, уровень ПСА и ТРУЗИ в режиме серой шкалы давали отрицательные результаты.

Литература

1. Ruijtek E., van De Kaa C., Miller G. et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocrin Rev* 1999;20:22–45.
2. Boyle P., Maisonneuve P., Napalkov P. Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: arguments. *Eur J Urol* 1996;29(Suppl 2):3–9.
3. Матвеев Б.П. Химиотерапия гормонорезистентных форм рака предстательной железы. *Практ онкол* 2001;2(6):42–9.
4. Davies M.A., Koul D., Dhesi H. et al. Regulation of Ant/PKB activity cellular growth and apoptosis in prostate carcinoma cell by MMAC/PTEN. *Cancer Res* 1999;59:2551–6.
5. Brawer M.K. Neovascularity in human prostate carcinoma. *New Perspectives in Prostate Cancer*. Oxford; 2002. p. 71–5.
6. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. СПб., Питер; 2000. с. 278–9.
7. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. М., МЕДпресс-информ; 2002. с. 7–41.
8. Велиев Е.И., Петров С.Б. Хирургическое лечение локализованных форм рака предстательной железы. *Практ онкол* 2001;6(2):38–41.
9. D'Aluco A.V., Whittington R. et al. A prostate gland volume of more than 75cm³ predicts for a favorable outcome after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Urology* 1998.
10. Велиев Е.И. Оптимизация хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.; 2003. с. 15–30.
11. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. М.; 1998. с. 368–522.
12. Зубарев А.В., Гажонова В.Е. Диагностический ультразвук. Уронефрология. М., Стром; 2002. с. 168–90.

Определение эффективности лечения рака предстательной железы в ближайшие сроки

А.В. Важенин, П.А. Карнаух

ГЛПУ Челябинский областной онкологический диспансер;
клиническая база ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росздрава, Москва

DEFINITION OF THE EFFICACY OF PROSTATE CANCER TREATMENT WITHIN THE NEAR TERMS

A.V. Vazhenin, P.A. Karnauh

Chelyabinsk regional oncologic clinic, Russian scientific center of radiology and nuclear medicine, Moscow

In view of necessity to execute the complex estimation of the methods of the prostate cancer (PC) treatment within the near terms, an integral value of the treatment efficacy is suggested — coefficient of the treatment efficacy. To calculate it the one needs to know a value of increase of the prostate specific antigen level, prostate volume, residual urine amount and the value of the scale of estimation of disturbances of urination IPSS for a fixed time. Coefficient of the treatment efficacy is calculated by calculating of the quotient of the product of the values increases by the sum of the valued increases. To standardize estimation of the treatment efficacy, the calculation of scale of the efficacy with evaluating low, medium and high levels of efficacy is performed.

Estimation of the different variants of treatment of PC depending on advance of the pathologic process in 468 patients is executed.

Для оценки прогноза и эффективности лечения рака предстательной железы (РПЖ) широко используют определение уровня простатического специфического антигена (ПСА). Решающим для определения прогноза является определение морфологической структуры опухоли по Глиссону (ПГ), стадии заболевания. По данным С.И. Ткачева [1] и J.M. Michalski [2], основные независимые прогностические факторы у больных локализованным РПЖ — уровень ПСА до начала лечения и ПГ. Для оценки риска метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата на основании уровня ПСА, клинической стадии и ПГ А.W. Partin и соавт. [3, 4] предложили таблицы и номограммы, а М. Roach и соавт. [5] — формулу для определения риска поражения лимфатических узлов:

риск позитивных лимфоузлов =
 $2/3 \text{ ПСА} + [(\text{ПГ} - 6) \cdot 10]$,

где ПСА — максимальный уровень простатического специфического антигена до начала лечения, а ПГ — показатель Глиссона, определенный по результатам биопсии. Риск поражения метастазами лимфатических узлов считается высоким, если рассчитанный показатель больше 15%.

Согласно критериям ВОЗ и RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — критерии оценки ответа опухоли на лечение), предложено изучение непосредственного эффекта лечения по оценке ответа опухоли [6,7]. В соответствии с критериями RECIST выделяют измеряемые и неизменяемые очаги опухолевого поражения. Предстательная железа отнесена к измеряемым очагам. Объективный эффект оценивают путем измерения динамики объема предстательной железы по данным ультразвукового исследования. Для объективизации изменений

клинических проявлений в результате лечения РПЖ Б.П. Матвеевым и соавт. [8] предложено использование международной шкалы оценки расстройств мочеиспускания IPSS.

Однако все вышеуказанные способы оценки эффективности лечения РПЖ не в полной мере характеризуют суть происходящих изменений в результате терапии. Производится оценка биохимических (уровень ПСА) и морфологических показателей (ПГ, размеры первичного очага и метастазов). Эффект лечения со стороны больного (шкала IPSS), так же как и уродинамические расстройства, не оценивают в комплексе с другими показателями.

В связи с этим для получения комплексной оценки эффекта лечения предложен показатель — коэффициент эффективности лечения (КЭЛ), который является интегральной характеристикой изменения уровня общей фракции ПСА, объема предстательной железы, значений по шкале IPSS и количества остаточной мочи в результате лечения. КЭЛ дает возможность оценить результат с учетом морфологических изменений (объем предстательной железы, количество остаточной мочи), функциональных расстройств (количество остаточной мочи, шкала IPSS), биохимических показателей (уровень ПСА), изменения качества жизни (шкала IPSS). Для расчета КЭЛ необходимо знать степень изменения каждого из 4 показателей за определенный промежуток времени.

Для расчета КЭЛ необходимо определить степень изменения каждого из 4 показателей в результате лечения, т. е. до его начала и через определенный равный промежуток времени. Затем производят расчет интегрального показателя — КЭЛ с его оценкой по стандартизованной шкале.

Формула для расчета КЭЛ:

$$\text{КЭЛ} = \frac{\text{произведение прироста величин показателей}}{\text{сумма прироста величин показателей}}$$

$$\text{или КЭЛ} = \frac{\Delta \text{П1} \cdot \Delta \text{П2} \cdot \Delta \text{П3} \cdot \Delta \text{П4}}{\Delta \text{П1} + \Delta \text{П2} + \Delta \text{П3} + \Delta \text{П4}},$$

где $\Delta \text{П1}$ — величина прироста уровня ПСА;
 $\Delta \text{П2}$ — величина прироста объема предстательной железы;
 $\Delta \text{П3}$ — величина прироста количества остаточной мочи;
 $\Delta \text{П4}$ — величина прироста баллов по шкале IPSS.

$$\Delta \text{П} = \frac{\text{П}_\text{н} - \text{П}_\text{т}}{\text{П}_\text{н}},$$

где $\text{П}_\text{н}$ — исходное значение показателя,
 $\text{П}_\text{т}$ — значение показателя через промежуток времени t .

Для стандартизации значений величины КЭЛ рассчитана шкала эффективности лечения. Для этого определены минимальное, промежуточные и максимальные значения коэффициента. Это потребовало расчета соответствующих значений величин прироста каждого из показателей.

Чтобы определить минимальный уровень показателя, исходили из того, что прирост его должен быть минимальным целым числом (т. е. 1). Для расчета промежуточных значений показателя изменяемую его часть разделили на 3 равные доли, определив низкий, средний и высокий уровни.

$\Delta \text{ПСА}$ рассчитана с учетом того, что величина ПСА может изменяться от 0 до максимальной клинически значимой величины 150 нг/мл.

Изменение объема простаты ($V_{\text{прост}}$) рассчитано на основании того, что максимальный ее объем практически не превышает 100 см³, а нормальный объем — порядка 25 см³.

Количество остаточной мочи ($V_{\text{ом}}$) редко, по нашим данным, переходит границы 300 мл. Это значение принято за максимальное. Минимальное значение этого показателя равно 0.

Количество баллов по шкале IPSS варьирует от максимальной ее величины — 35 баллов до минимальной — 0.

Ниже рассчитаны значения для шкалы эффективности лечения.

$$\text{КЭЛ}_{\text{min}} = \frac{\Delta \text{ПСА}_{\text{min}} \cdot \Delta V_{\text{простmin}} \cdot \Delta V_{\text{омmin}} \cdot \Delta \text{IPSS}_{\text{min}}}{\Delta \text{ПСА}_{\text{min}} + \Delta V_{\text{простmin}} + \Delta V_{\text{омmin}} + \Delta \text{IPSS}_{\text{min}}};$$

$$\text{КЭЛ}_{\text{пром1}} = \frac{\Delta \text{ПСА}_{\text{пром1}} \cdot \Delta V_{\text{простпром1}} \cdot \Delta V_{\text{омпром1}} \cdot \Delta \text{IPSS}_{\text{пром1}}}{\Delta \text{ПСА}_{\text{пром1}} + \Delta V_{\text{простпром1}} + \Delta V_{\text{омпром1}} + \Delta \text{IPSS}_{\text{пром1}}};$$

$$\text{КЭЛ}_{\text{max}} = \frac{\Delta \text{ПСА}_{\text{max}} \cdot \Delta V_{\text{простmax}} \cdot \Delta V_{\text{омmax}} \cdot \Delta \text{IPSS}_{\text{min}}}{\Delta \text{ПСА}_{\text{max}} + \Delta V_{\text{простmax}} + \Delta V_{\text{омmax}} + \Delta \text{IPSS}_{\text{max}}}.$$

Таким образом, получен ряд значений шкалы эффективности лечения: 0,0000000572 — 0,00707 — 0,0586696 — 0,2. Увеличение значения шкалы соответствует увеличению величины коэффициента эффективности лечения. В результате значения показателя от 0 до 0,007 можно считать низкими, от 0,008 до 0,06 — средними и выше 0,06 — высокими.

Коэффициент эффективности лечения РПЖ в группах сравнения

Группа больных	Величина КЭЛ по методам лечения				Число больных
	Г	Л	ГЛ	ГЛТ	
1-я (I–II стадия)	0,0084	0,0027	0,0181	0,0540	69
2-я (III стадия)	0,0297	0,0365	0,0486	0,0718	205
3-я (IV стадия, местно-распространенная)	0,0427	0,0226	0,0282	0,0653	102
4-я (IV стадия, диссеминированная)	0,0380	0,0225	0,0456	0,0591	92

Примечание. Г — гормональная терапия; Л — лучевая терапия; ГЛ — гормоно-лучевое лечение; ГЛТ — гормоно-лучевое лечение + терморadioмодификация.

Изучены результаты лечения с использованием предложенного способа у 468 больных РПЖ в зависимости от метода лечения и стадии заболевания. Произведена группировка больных в зависимости от распространенности заболевания: 1-я группа — локализованный РПЖ (I и II стадии), 2-я группа — III стадия, 3-я группа — местно-распространенный РПЖ IV стадии, 4-я группа — генерализованный РПЖ. Выявлена эффективность гормонального, лучевого, гормоно-лучевого лечения с использованием терморadioмодификации и без нее (см. табл.).

Аналогичное исследование по изучению ближайших результатов лечения РПЖ проведено В.В. Метелевым (2005). В качестве критериев оценки эффективности лечения использованы уровень ПСА, объем предстательной железы и размер регионарных лимфатических узлов. Сделан вывод о том, что терморadioмодификация более эффективна, чем лучевое лечение при местно-распространенном процессе, что соответствует данным II и III групп нашего исследования. При локализованных формах эффективность терморadioмодификации не столь заметна, что объясняется более выраженным радиомоди-

фицирующим действием гипертермии при больших объемах опухолевой массы с большей фракцией гипоксических клеток у больных с местно-распространенным опухолевым процессом. Наши исследования подтверждают этот вывод. Действительно, в 1-й группе (локализованный РПЖ) ближайшая эффективность терморадимодификации наименьшая (рис. 1).

Вторым по эффективности методом лечения при оценке ближайших результатов является гормоно-лучевое лечение. Одинаково высокая эффективность данного метода лечения получена у больных при III стадии заболевания и при наличии отдаленных метастазов — 2-я и 4-я группы (рис. 2).

Это подтверждает точку зрения многих авторов о том, что комплексный подход в лечении наиболее эффективен при распространенных формах РПЖ, а для лечения локализованных форм нужно выбирать другие методы лечения [8]. Опросы, проведенные среди урологов и онкологов, показали, что 64–80% урологов предпочитают использовать при локализованном раке хирургическое вмешательство, а 92% радиационных онкологов — лучевую терапию (Ruutu M. и соавт., 1999; Denis L.J., 2000; Hanna C.L. и соавт., 2002).

Нами установлено, что лучевая терапия в монорежиме наиболее эффективна при оценке ближайших результатов при III и IV стадиях РПЖ — 2–4-я группы (рис. 3). Данный метод лечения у пациентов с локализованным РПЖ при оценке в ближайшие сроки неэффективен в связи с тем, что уменьшение показателей оценки эффекта происходит в меньшей степени, чем в других группах больных.

Применение гормонотерапии в монорежиме наиболее эффективно у больных в IV стадии заболе-

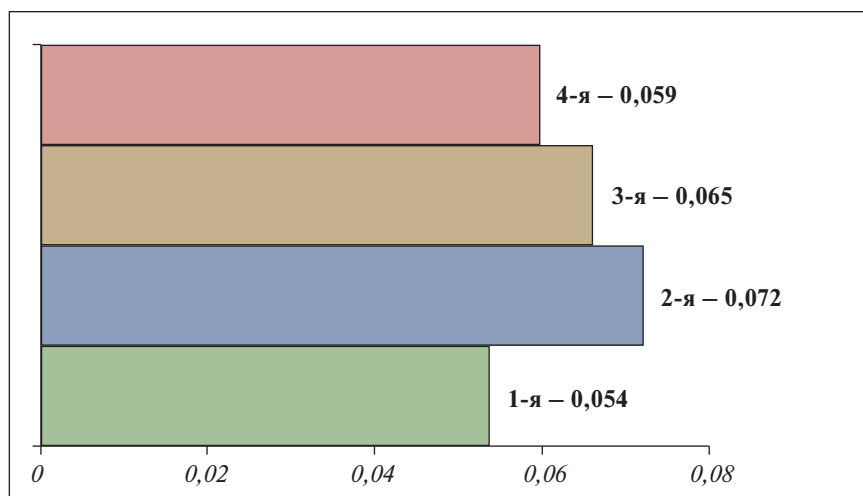


Рис. 1. Эффективность гормоно-термолучевого лечения в группах

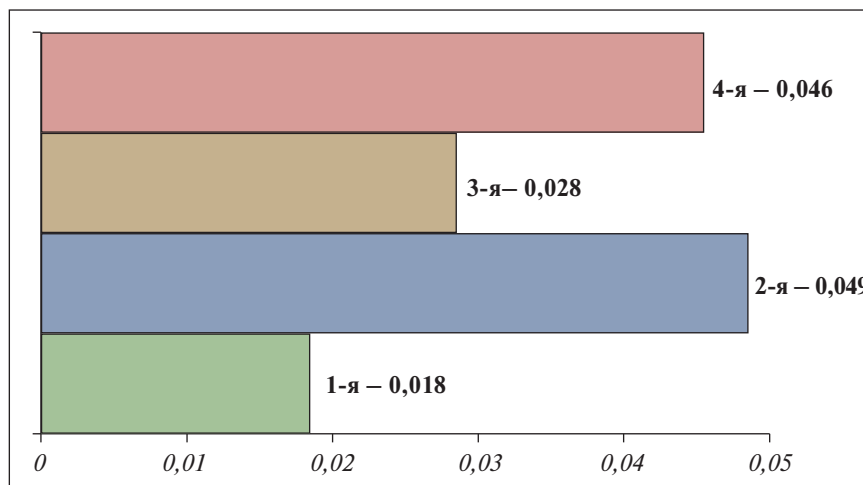


Рис. 2. Эффективность гормоно-лучевого лечения в группах

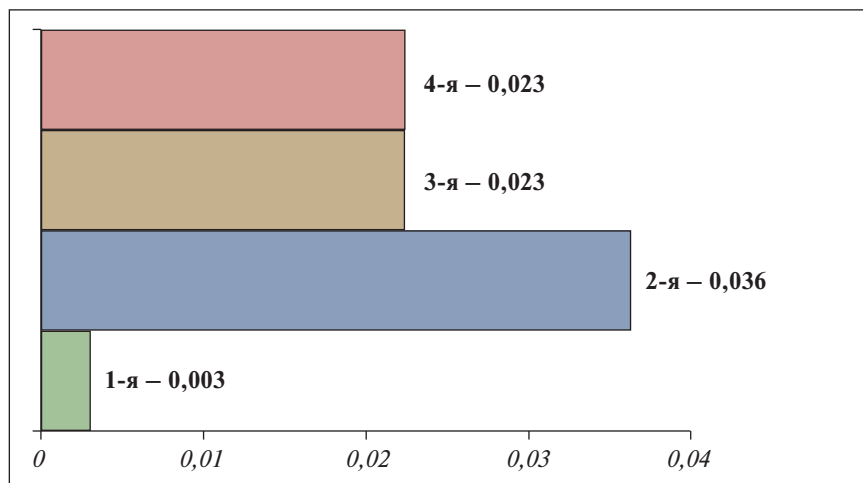


Рис. 3. Эффективность лучевого лечения в группах

вания (рис. 4). Использование гормонотерапии при локализованном РПЖ не оправдывает себя при оценке ближайших результатов.

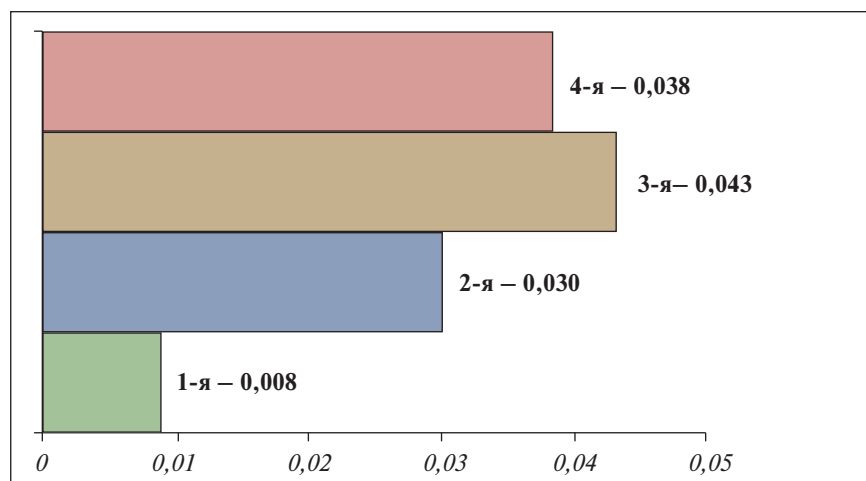


Рис. 4. Эффективность гормонального лечения в группах

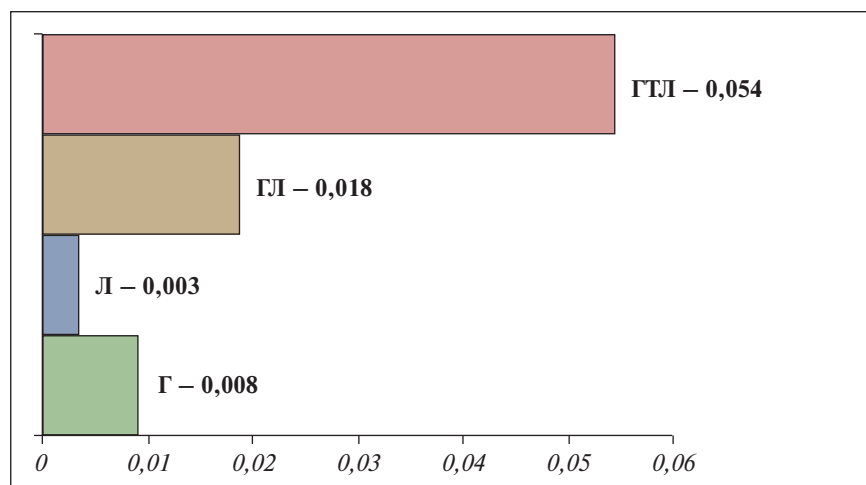


Рис. 5. Интегральный показатель эффективности лечения в ближайшие сроки больных 1-й группы

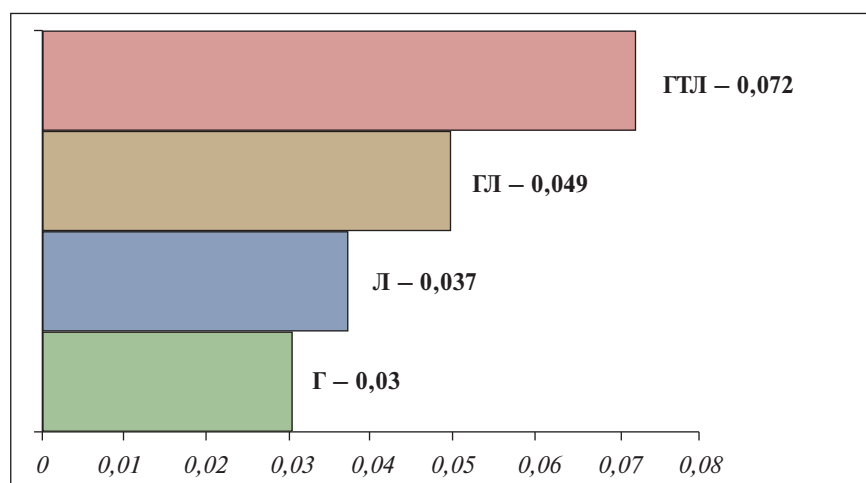


Рис. 6. Интегральный показатель эффективности лечения в ближайшие сроки больных 2-й группы

Рассмотрев возможности каждого из методов лечения, мы определили показания к их применению

нию в зависимости от стадии заболевания. Для этого была рассчитана и изучена величина интегрального коэффициента эффективности лечения для каждого варианта лечения исходя из распространенности патологического процесса.

При локализованном РПЖ (1-я группа) результаты эффективности лечения в ближайшие сроки представлены на рис. 5.

Установлено, что терморадимодификация значительно улучшает результаты лечения локализованного РПЖ в ближайшие сроки (КЭЛ=0,054), опережая гормоно-лучевую (КЭЛ=0,018), гормональную (КЭЛ=0,008) и лучевую (КЭЛ=0,003) терапию. Это не случайно, поскольку термальный компонент кроме радиомодифицирующего эффекта имеет и резко выраженный противовоспалительный. Известно, что гипертермию активно применяют в урологической практике для лечения хронических воспалительных заболеваний в предстательной железе. Об этом имеется множество сообщений в периодической печати (Аполихин О. И., 1997; Ощепков В.Н. и соавт., 1999). Таким образом, кроме необходимого терапевтического радиомодифицирующего эффекта, термальный компонент уменьшает вероятность развития воспалительной постлучевой реакции, что проявляется в уменьшении ирритативной симптоматики и инфравезикальной обструкции. С другой стороны, проводя лучевую терапию в монорежиме при начальных стадиях заболевания, когда объем опухоли небольшой, сложно добиться существенного уменьшения ее размера (Метелев В.В., 2005), в то же время негативный эффект лучевого воздействия присутствует.

При III стадии РПЖ (2-я группа) применение терморадимодификации по-прежнему дает наилуч-

шие ближайшие результаты (КЭЛ=0,072). Вторую позицию занимает гормоно-лучевая терапия (КЭЛ=0,049). Лучевая терапия по эффективности (КЭЛ=0,037) несколько опережает гормональное лечение (КЭЛ=0,030) за счет более выраженного местного эффекта, в то же время для получения эффекта от гормональной терапии необходимо более длительное лечение (рис. 6).

Дальнейший анализ результатов лечения по группам убедил нас в том, что ближайшая эффективность лечения с использованием терморадимодификации не зависит от распространенности процесса (рис. 7, 8). При наличии как местных метастазов, так и отдаленных термальный компонент существенно улучшает результаты лечения в ближайшие сроки (КЭЛ=0,065 в 3-й группе и КЭЛ=0,059 – в 4-й). Это достигается как за счет увеличения радиопоражаемости опухоли, так и посредством нивелирования лучевых реакций в связи с противовоспалительным эффектом нагревания. Лучевая терапия приводит к худшим результатам лечения (КЭЛ=0,023 в 3-й и 4-й группах). Гормональное и гормоно-лучевое лечение занимают промежуточное положение по эффективности (КЭЛ=0,043 – в 3-й, КЭЛ=0,038 – в 4-й группах и КЭЛ=0,028 – в 3-й, КЭЛ=0,046 – в 4-й группах соответственно).

Таким образом, разработанный способ оценки эффективности лечения РПЖ является комплексным объективным показателем, позволяющим оце-

нить качество лечения с учетом морфологических, биохимических, уродинамических характеристик и качества жизни пациента. Простота расчета данного метода позволяет рекомендовать его для широкого практического применения.

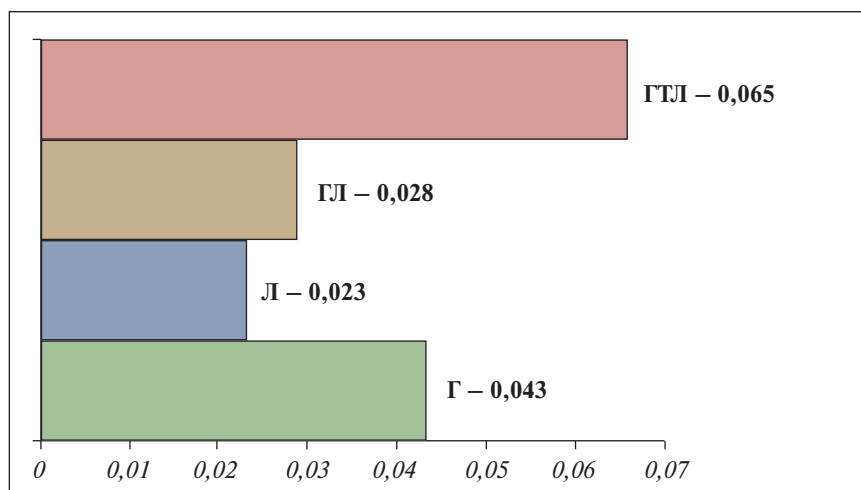


Рис. 7. Интегральный показатель эффективности лечения в ближайшие сроки больных 3-й группы

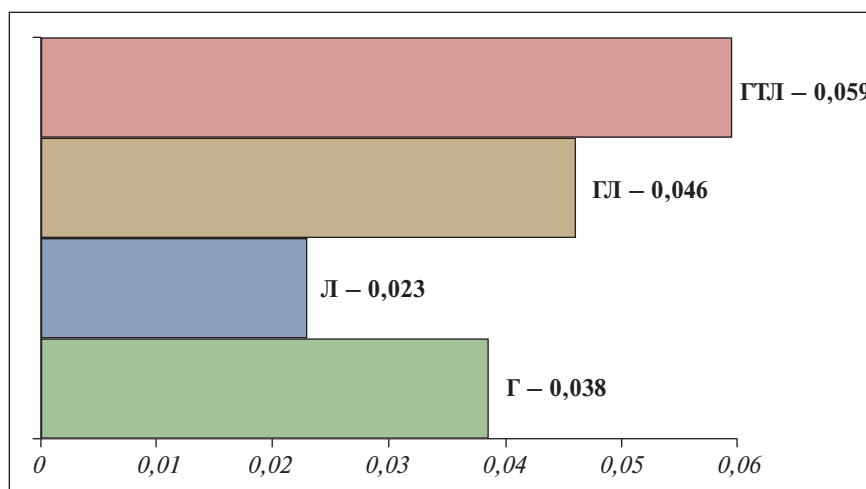


Рис. 8. Интегральный показатель эффективности лечения в ближайшие сроки больных 4-й группы

Литература

1. Ткачев С.И. Лучевая терапия рака предстательной железы. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., Вердана; 2003. с. 525–46.
2. Michalski J.M. External beam radiation therapy. Prostate cancer: Principles and practice. Ed. by P.W. Kantoff, P.R. Carroll, A.V. D'Amico. Philadelphia, Baltimore, LWW; 2002. p. 317–35.
3. Partin A.W., Yoo J., Carter H. et al. The use of prostate specific antigen clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993;150:110–14.
4. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. JAMA 1997;18:1445–51.
5. Roach M., Pickett B., Rosenthal S.A. et al. Defining treatment margins for six field conformal irradiation of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:267–75.
6. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland). World Health Organization Offset Publication _ 48. Geneva; 1979.
7. Therasse P., Arbuuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205–16.
8. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М.; 1999.

Таутакс (доцетаксел) в лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы

И.Г. Русаков¹, Б.В. Бухаркин², А.М. Атаев², Г.В. Верещагин¹

¹МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава; ²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

TAUTAX (DOCETAXEL) IN THE TREATMENT OF HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov¹, B.V. Buharkin², A.M. Ataev², G.V. Vereshagin¹

¹Moscow research oncologic center named after P.A. Gercen, ²Russian oncologic center named after N.N. Blohin, Moscow

Purpose. Evaluate efficacy and portability of the combination of the drugs Tautax (docetaxel) with a dose of 75mg/m² 1 time per 21 days and prednisolone — 10 mg per 24 h in hormone-refractory prostate cancer (HRPC) patients.

Methods. Patients with verified HRPC were included in the study. Patients without being performed orchofuniculectomy were given LHRH analogues during the entire study. The treatment scheme was: tautax 75 mg/m² 1 time per 21 days as 1,5 h infusion + prednisolone — 10 mg per 24 h per os. Dexamethasone 8 mg was introduced intramuscularly as a premedication before tautax infusion prior to 12, 6 and 1 h. Patients with the revealed bone metastases were given zoledronic acid 4 mg 1 time per 28 days. The therapy has been being performed for 6 months or till disease progression revelation. In case of regression or stabilization of the disease, up to 10 chemotherapy courses were performed.

Results. 29 HRPC patients are examined. 178 chemotherapy courses are performed. Partial regression is noted in 8 (28%) patients, stabilization — in 9 (31%), progression — in 8 (28%) patients. PSA level decrease >50% has been observed in 19 (65,5%) patients. Improvement of the life quality was reached in 11 (38%) patients. The decrease in hyperfixation of radiopharmaceutical by osteoscintigraphy occurred in 14 (48%) patients.

Conclusion. Combination of Tautax and prednisolone is an effective treatment regimen of the HRPC patients.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей. По заболеваемости в США и странах Западной Европы РПЖ занимает 1-е место и является второй по частоте причиной онкологической смертности среди мужчин [1]. В России в 2006 г. опухоли предстательной железы заняли 4-е (8,2%) место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения после рака легкого, желудка и новообразований кожи. При этом по темпу прироста заболеваемости РПЖ значительно опережает опухоли других локализаций: за 1996–2006 гг. стандартизованный показатель заболеваемости возрос на 128,26% [2].

Локализованные (33,8%) формы РПЖ хорошо поддаются лечению путем хирургического вмешательства или лучевой терапии, однако при местнораспространенных (38,5%) и метастатических (23,2%) формах опухоли достичь хороших результатов при помощи методов локальной терапии не удается. В этих случаях основную роль играет гормональная терапия. Андроген-депривационное лечение эффективно для большинства больных, однако у всех пациентов рано или поздно развивается нечувствительность к проводимой терапии, у 15–20% больных имеется первичная гормонорезистентность [3].

До сравнительно недавнего времени гормонорезистентный РПЖ (ГРРПЖ) считался практиче-

ски нечувствительным к различным цитотоксическим агентам. Проводили поиск эффективных химиопрепаратов и их комбинации для лечения ГРРПЖ, однако эффективность их была невысока, а частота побочных эффектов не позволяла использовать высокотоксичные схемы лечения у пожилых и ослабленных больных, составляющих основной контингент пациентов с ГРРПЖ (табл. 1, 2) [4,5].

В 2004 г. на конференции ASCO были представлены результаты двух рандомизированных исследований III фазы по сравнению доцетаксела и стандартной химиотерапии. В одно из них (TAX 327) были включены 1006 больных, страдающих ГРРПЖ, которым было проведено следующее лечение: группа А — доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед (10 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно; группа В — доцетаксел в дозе 30 мг/м² еженедельно 5 нед подряд с повтором на 7-й неделе (5 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно; группа С — митоксантрон в дозе 12 мг/м² каждые 3 нед (10 курсов) на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно. Данное исследование показало, что назначение доцетаксела приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни (18,3 мес — в группах А и В и 16,6 мес — в группе С), сопровождается более выраженным анальгезирующим эффектом (35, 31 и 22% соответственно), чаще приводит к снижению уровня простатспецифического антигена (ПСА) >50% (45, 48 и 32% соответствен-

но). Следует отметить, что 3-недельный режим введения доцетаксела оказался более эффективным по сравнению с его еженедельным применением (табл. 3) [6].

В другом исследовании (SWOG 99–16) лечение проводили 770 больным ГРРПЖ по одной из схем: группа А — доцетаксел в дозе 70 мг/м² на 2-й день, эстрамустин — 280 мг перорально 2 раза в день с 1-го по 5-й день каждые 3 нед; группа В — митоксантрон в дозе 14 мг/м² каждые 3 нед на фоне преднизолона — 5 мг 2 раза в сутки длительно. Терапию продолжали до появления признаков прогрессирования или выраженной токсичности. В данном исследовании выявлено достоверное улучшение отдаленных результатов лечения у больных, получавших терапию доцетакселем в комбинации с эстрамустином (продолжительность жизни 18 мес в группе А и 15 мес в группе В; время до прогрессирования 6 и 3 мес соответственно, табл. 4) [7].

Оба вышеприведенных исследования убедительно свидетельствуют о преимуществе комбинаций на основе доцетаксела в качестве химиотерапии 1-й линии у больных ГРРПЖ.

Цели и задачи исследования

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и токсичности комбинации препаратов Таутакс® (доцетаксел — производства ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерней компании ОАО «Верофарм») 75мг/м² 1 раз в 21 день — и преднизолон в дозе 10 мг/сут у больных ГРРПЖ. Также исследовали уменьшение болевого синдрома, изменение уровня ПСА, качества жизни пациентов, частоту ответа у больных с измеряемыми проявлениями заболевания, наличие побочных эффектов при применении препарата.

Критерии включения и исключения

В исследование были включены пациенты с подтвержденным ГРРПЖ. Гормон-нечувствительность рака регистрировали в случае выявления прогрессирования заболевания на фоне адекватно проводимой андроген-депривационной

Таблица 1. Эффективность монокимиотерапии в лечении диссеминированного РПЖ (Н. Rubben, 1997)

Химиопрепарат	Число больных	Общий ответ		Авторы
		абс.	%	
Цисплатин (Cisplatin)	54	24	44	Merrin (1979)
	25	4	16	Yagoda и соавт. (1979)
	21	4	19	Rossof и соавт. (1979)
	17	0	—	Qazi и соавт. (1983)
	29	3	10	Moore и соавт. (1986)
Циклофосфамид (Cyclophosphamid)	57	8	14	Carter и соавт. (1975)
	25	21	84	Torti и соавт. (1983)
Доксорубин (Doxorubin)	51	7	14	Blum (1975)
	39	3	8	Scher и соавт. (1984)
Этопозид (Etoposide)	5	2	40	Nissen и соавт. (1984)
	36	5	14	Walther и соавт. (1986)
	7	1	14	Ansfield и соавт. (1962)
5-Фторурацил (5-Fluorouracil)	4	1	25	Weiss и соавт. (1961)
	6	3	50	Hall et Good (1962)
Ломустин (Lomustine)	19	2	11	Carter и соавт. (1975)
Мелфалан (Melphalan)	15	1	7	Houghton и соавт. (1977)
Митрамицин (Mithramycin)	36	2	6	Carter и соавт. (1975)
	6	2	33	Kofman и соавт. (1963)
Митомицин-С (Mitomycin-C)	4	0	—	Humphrey и соавт. (1961)
	31	9	29	Jones и соавт. (1986)
Митоксантрон (Mitoxantrone)	25	15	60	Otto и соавт. (1996)
Винбластин (Vinblastine)	39	8	21	Dexeus и соавт. (1985)
Винкристин (Vincristine)	22	2	9	Carter и соавт. (1975)
Виндезин (Vindesine)	27	16	59	Jones и соавт. (1983)

терапии кастрационного уровня тестостерона (менее 50 нг/дл).

Критерии включения (при прогрессировании заболевания)

1. Повышение уровня ПСА при 3 последовательных измерениях с интервалом между ними не менее 2 нед суммарно на 25% и более. Если при 3-м измерении уровень ПСА оказывался ниже, чем при 2-м, то для подтверждения прогрессирования должно было наблюдаться повышение уровня ПСА при 4-м измерении.

2. Появление новых метастазов или увеличение имеющегося измеряемого очага поражения на 25% и более по крайней мере по одному диаметру. Имеется в виду поражение лимфоузлов, печени, легочной ткани.

3. Выявление костных метастазов либо новых очагов поражения костной ткани у больных

Таблица 2. Эффективность полихимиотерапии в лечении ГРПЖ (нерандомизированные исследования)

Вид лечения	Число больных	Общий ответ абс.	Общий ответ %	ПР* абс.	ПР* + ЧР** %	Авторы
Циклофосфан + доксорубин	20	8	40	3	15	Izbick и соавт. (1979)
	22	11	50	8	32	Ihde и соавт. (1980)
	19	5	26	0	—	Merrin и соавт. (1976)
	11	2	18	2	18	Lloyd и соавт. (1976)
	21	12	57	0	—	Soloway и соавт. (1979)
	35		46			Fischer и соавт. (1997)
Эстрамустин + 5-фторурацил	25	3	12	0	—	Kennealey и соавт. (1978)
Доксорубин + платидиам	21	10	43	—	—	Citrin и соавт. (1982)
	17	9	53	9	53	Perloff и соавт. (1977)
Циклофосфан + доксорубин + платидиам	17	12	71	7	41	Ihde и соавт. (1981)
Циклофосфан + платидиам + преднизон	22	10	45	0	—	Berry & MacDonald (1982)
	62	3	48	—	—	Logothetis (1983)
Доксорубин + 5-фторурацил + митомицин С	16	7	44	0	—	Kasimis и соавт. (1983)
	14	9	64	1	7	Hsu & Babaian (1983)
5-фторурацил + метотрексат + винкристин + Мефалон + преднизон	84	30	36	3	4	Paulson и соавт. (1979)
5-фторурацил + циклофосфан	50	34	68	14	28	Gratf и соавт. (1990)

*ПР — полная регрессия, **ЧР — частичная регрессия.

с ранее отмечавшимся костным метастазированием.

Больные, получавшие специфическое противоопухолевое лечение, должны были закончить его не менее чем за 4 нед до включения в исследование (гормонотерапия антиандрогенами, пероральной

ной лабораторией;

— АСТ и АЛТ $< 1,5 \times \text{ВГН}$;

— креатинин $< 1,5 \times \text{ВГН}$.

Критерии исключения

1. Предшествующая цитотоксическая химиотерапия (за исключением монотерапии оральной формой эстрамустина — см. критерии включения).

2. Предшествующая системная терапия изотопами (например, стронцием и самарием).

3. Предшествующие злокачественные опухоли, кроме адекватно леченного базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи или любого другого рака, при котором у пациента не менее 5 лет отсутствуют признаки заболевания.

4. Вовлечение в процесс вещества головного мозга и мозговых оболочек.

Таблица 3. Эффективность доцетаксела и митоксантрона у РПЖ (ТАХ 327)

Показатель	А	Г р у п п а		С
		В	А + В	
Число больных	335	334	669	337
Продолжительность жизни, мес	18,9	17,4	18,3	16,6
Уменьшение болевого синдрома, % больных	35	31	33	22
Снижение ПСА $> 50\%$, % больных	45	48	47	32
Нейтропения III–IV степени, % больных	32,0	1,5	—	21,7
Инфекция, % больных	5,7	5,5	—	4,2
Слабость III–IV степени, % больных	4,5	5,5	—	5,1
Диарея III–IV степени, % больных	2,1	4,8	—	1,2



Достоинства ПОЗИЦИИ

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

veropharm 
Таутакс

доцетаксел 20 мг
доцетаксел 80 мг

Таблица 4. Эффективность доцетаксела и митоксантрона у больных РПЖ (SWOG 99–16)

Показатель	Г р у п п а		
	А	В	Р
Число больных	334	332	
Продолжительность жизни, мес	18	15	0,008
Время до прогрессирования, мес	6	3	<0,0001

5. Симптоматическая периферическая нейропатия более II степени в соответствии с Общими критериями токсичности Национального института рака США (NCI).

6. Выраженные изменения в лабораторных анализах на момент включения или за 30 дней до включения в данную программу.

7. Другие тяжелые заболевания или патологические состояния.

7.1. Сердечная недостаточность, в том числе контролируемая, с признаками застоя. Анамнестические указания или выявленные при сборе анамнеза симптомы перенесенного инфаркта миокарда, стенокардии, тромбоза глубоких вен в течение 1 года до включения в исследование, неконтролируемой артериальной гипертензии или неконтролируемой аритмии.

7.2. Активная неконтролируемая инфекция.

7.3. Пептическая язва, некомпенсированный сахарный диабет или другие противопоказания к использованию кортикостероидов.

7.4. Аутоиммунные заболевания (системная волчанка, склеродермия, ревматоидный полиартрит).

8. Одновременное лечение другими экспериментальными препаратами. Участие в других клинических исследованиях каких-либо новых препаратов в течение 30 дней перед началом настоящего исследования.

9. Одновременное лечение другими противоопухолевыми препаратами (кроме агонистов ЛГРГ).

10. Одновременное лечение системными кортикостероидами, назначаемыми по причинам, не предусмотренным протоколом.

Лечение

Лечение проводили по схеме: Таутакс в дозе 75 мг/м² 1 раз в 21 день в виде 1,5-часовой инфузии + преднизолон — 10 мг/сут перорально. В качестве премедикации перед инфузией Таутакса за 12, 6 и 1 ч вводили дексаметазон в дозе 8 мг внутримышечно.

Пациенты с выявленными костными метастазами получали терапию золендроновой кислотой — 4 мг 1 раз в 28 дней.

В случае развития нейтропении III степени токсичности NCI применяли Г-КСФ.

При возникновении токсических реакций больным проводили соответствующую симптоматическую терапию до купирования появившихся признаков и симптомов (антиэметики — при тошноте и рвоте, антидиарейные препараты — при диарее, антибактериальные противовоспалительные и антигистаминные препараты — при лихорадке, обусловленной проводимым лечением).

Продолжительность лечения составляла 6 курсов или более — до выявления прогрессии заболевания. В случае регрессии или стабилизации заболевания проводили до 10 курсов химиотерапии.

Оценка эффективности

Эффективность оценивали по общепринятым критериям: снижение уровня ПСА на 50% и более, уменьшение размеров измеряемых очагов более чем на 25% по критериям RECIST, снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии по M.S. Soloway, увеличение индекса Карновского на 20% и более.

Результаты

За период с апреля 2006 по февраль 2008 г. в отделениях онкоурологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и МНИОИ им. П.А. Герцена были обследованы 29 больных ГРРПЖ. Проведено 178 курсов химиотерапии. Средний возраст больных — 69±8,6 (45–79) года. Всем пациентам в качестве первоначального лечения проводили андрогенную депривацию (хирургическая или медикаментозная в сроки от 12 до 38 мес). Средний уровень ПСА составлял 89,7±45 (12–345) нг/мл. Среднее значение индекса Карновского до лечения — 68,5±12 (55–90)%.

Частичную регрессию наблюдали у 8 (28%) больных, стабилизацию — у 9 (31%). Прогрессирование выявлено у 8 (28%) пациентов. Снижение уровня ПСА >50% отмечено у 19 (65,5%) больных.

Улучшение качества жизни было достигнуто у 11 (38%) пациентов. Снижение гиперфиксации радиофармпрепарата при остеосцинтиграфии происходило у 14 (48%) больных. Нейтропения III степени была выявлена у 8 (27,5%) пациентов. У 2 больных наблюдали местно выраженную аллергическую реакцию в месте введения препарата. У 1 больного отмечено головокружение после первого введения (далее не повторялось). Другие виды токсичности не выявлены.

Выводы

Комбинация препаратов Таутакс® (доцетаксел) — 75 мг/м² 1 раз в 21 день и преднизолон в дозе 10 мг/сут является эффективной схемой лечения больных ГРРПЖ с контролируемой токсичностью и побочными эффектами.

Литература

1. Bamias A. et al. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. Eur Urol 2007;52:331–43.
2. Чиссов В.И. Онкологическая заболеваемость и смертность. М.; 2008.
3. Гарин А.М. 2-я линия эндокринной терапии и химиотерапия генерализованного рака предстательной железы. Материалы Европейской школы онкологов. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. М.; 1997.
4. Eisenberger M.A., Simon R., O'Dwyer P.J. et al. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. J Clin Oncol 1985;3:827–41.
5. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. Cancer 1993;71:1098–109.
6. Tannock I.F., deWit R., Berry W.J. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. et al. N Engl J Med 2004;351:1502–12.
7. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1515–20.

Сравнение бикалутамида 150 мг в сочетании со стандартным лечением и только стандартных методов лечения при раннем раке предстательной железы

D.G. McLeod, P. Iversen, W.A. See, T. Morris, J. Armstrong, M.P. Wirth

Статья впервые опубликована в BJU 2005 — 97, 247–254

Цель: в рамках программы «Ранний рак простаты» (Early Prostate Cancer, EPC) оценить эффективность и переносимость бикалутамида в дозе 150 мг/сут в сочетании со стандартными методами лечения при локализованном и местно-распространенном неметастатическом раке предстательной железы.

Больные и методы: программа EPC состоит из трех рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, дизайн которых разработан с учетом необходимости проведения комбинированного анализа. В исследование включено 8113 мужчин, получавших стандартные виды лечения по поводу локализованного (T1–2N0/Nx) или местно-распространенного (T3–4, любая N или любая T, N+) рака предстательной железы, рандомизированных на терапию бикалутамидом (150 мг/сут, перорально) или плацебо (перорально).

Критериями оценки первостепенной значимости в исследовании являлись выживаемость без признаков прогрессирования и общая выживаемость.

Результаты: большая программа EPC направлена на выявление категории больных, которые имеют преимущества при назначении ранней адъювантной антиандрогенной терапии. Стандартные виды лечения при локализованном и местно-распространенном раке предстательной железы включают лучевую терапию, радикальную простатэктомию или динамическое наблюдение [1].

При медиане наблюдения 7,4 года дополнительное назначение бикалутамида после стандартного лечения не приводило к увеличению выживаемости без признаков прогрессирования при локализованном раке предстательной железы. Отмечена тенденция (относительный риск — ОР — 1,16; 95% ДИ 0,99–1,37; $p=0,07$) к снижению выживаемости у пациентов, находившихся только под динамическим наблюдением.

Однако при местно-распространенном раке простаты бикалутамид достоверно увеличивал выживаемость без признаков прогрессирования, независимо от основного вида стандартного лечения. Бикалутамид достоверно увеличивал общую выживаемость у пациентов, получавших лучевую терапию (ОР 0,65; 95% ДИ 0,44–0,95; $p=0,03$), что было обусловлено более низким риском смерти от рака предстательной железы.

Назначение бикалутамида больным локализованными формами заболевания в качестве альтернативы динамическому наблюдению приводило к появлению тенденции к увеличению общей выживаемости (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66–1,01; $p=0,06$). В подгруппе пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии, различий в выживаемости между когортами не отмечено.

Важным открытием программы EPC является достоверное увеличение общей выживаемости облученных больных местно-распространенным раком предстательной железы, получавших бикалутамид 150 мг за счет снижения риска смерти от прогрессирования опухолевого процесса до 35%. Это первое исследование, позволившее добиться увеличения общей выживаемости за счет некастрационной гормонотерапии при назначении ее в адъювантном режиме при раке предстательной железы.

Увеличение общей выживаемости у больных местно-распространенным раком предстательной

железы, получавших лучевую терапию, за счет назначения адъювантного лечения бикалутамидом (снижение риска смерти до 35%) соответствует результатам, полученным в исследованиях RTOG 85-31, в котором адъювантная терапия гозерелином после облучения снижала риск смерти до 23% (ОР 0,77; $p=0,001$) [2], и EORTC 22863, в котором адъювантная терапия гозерелином увеличивала выживаемость на 2,5 года по сравнению с изолированной лучевой терапией, при этом риск смерти у пациентов, получавших золадекс, был почти на 50% меньше (HR=0,51) [3] (см. таблицу). При этом медианы сро-

Предыдущие рандомизированные исследования адъювантной гормонотерапии (с агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона — ЛГРГ — или нестероидными антиандрогенами) у больных локализованным или местно-распространенным раком предстательной железы

Исследование	Лечебные группы	Число больных и стадия	Медиана наблюдения	Ключевые находки
Лучевая терапия				
RTOG 85-31 [2]	Немедленная или отсроченная терапия гозерелином	977 сT1–2N+ или сT3 любая N	7,6	Общая 10-летняя выживаемость: 49 и 39% ($p=0,002$); 10-летняя выживаемость без клинического рецидива: 37 и 23% ($p<0,001$)
EORTC 22863 [3]	Гозерелин или никакого адъювантного лечения	415 сT1–2, WHO=3, N0–1 или сT3–4, N0–1	5,5	Общая 5-летняя выживаемость 78 и 62% ($p<0,001$); 5-летняя выживаемость без клинического рецидива: 74 и 40% ($p<0,001$)

ка наблюдения в настоящей программе (7,4 года) и исследовании RTOG 85-31 (7,6 года) практически одинаковы, что позволяет сравнивать результаты этих работ [2]. Эти факты подтверждают полученные ранее данные, свидетельствующие о том, что бикалутамид при неметастатическом раке предстательной железы по эффективности сравним с кастрацией [4].

В группе больных местно-распространенным раком простаты, подвергнутых радикальной простатэктомии, адъювантное лечение бикалутамидом приводило к достоверному увеличению выживаемости без объективных признаков прогрессирования.

Заключение

Продолжающаяся программа EPC продемонстрировала, что пероральный прием бикалутамида

в дозе 150 мг/сут не показан больным локализованным раком простаты, но может быть рекомендован пациентам с местно-распространенными формами заболевания. В частности, преимущество выживаемости при назначении адъювантной терапии бикалутамидом после лучевой терапии при местно-распространенном раке предстательной железы аналогично таковому, зарегистрированному у больных, получавших адъювантное лечение гозерелином в предшествующем исследовании. Выбор метода гормонотерапии должен быть индивидуальным и определяться эффективностью (в отношении общей и безрецидивной выживаемости), переносимостью планируемого лечения, а также желанием пациента, информированного о существующих возможностях терапии.

Литература

1. Aus G., Abbou C.C., Bolla M. et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer. http://www.uroweb.nl/files/uploaded_files/2005ProstateCancer.pdf. Accessed November, 2005.
2. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive

- radiotherapy in carcinomas of the prostate - long-term results of Phase III RTOG 85–31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285–90.
3. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Longterm results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer

- (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103–6.
4. Iversen P., Tyrrell C.J., Kaisary A.V. et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579–82.

Уважаемые онкоурологи!

Сайт Российского общества онкоурологов (РООУ) www.roou.ru приглашает вас к активному сотрудничеству.

На сайте вы можете знакомиться с деятельностью и планами РООУ, регистрироваться для участия в мероприятиях организации, читать номера журнала «Онкоурология», следить за новостями из области онкоурологии и информацией о российских клиниках, оказывающих квалифицированную помощь пациентам с онкоурологическими заболеваниями. Если вы хотите, чтобы информация о ваших клинике, отделении, кафедре была опубликована на сайте www.roou.ru, можете прислать ее по e-mail: roou@roou.ru.

В 2008 г. мы планируем публиковать научно-практические материалы российских и зарубежных авторов, рекомендации и стандарты, выработанные зарубежными институтами и организациями. Кроме того, будет открыт форум, где вы сможете общаться, делиться профессиональным опытом, задавать вопросы коллегам.

Ждем ваших пожеланий, замечаний.

До встречи на сайте ROOU.ru!

Применение гозерелина ацетата в сочетании с лучевой терапией при лечении рака предстательной железы

Mask Roach III & Alejandra Izaguirre

*Department of Radiation Oncology, University of California San Francisco, UCSF Comprehensive Cancer Center,
1600 Divisadero Street, Suite H1031, San Francisco, California 94143-1708, USA
Expert Opin Pharmacother 2007;8(2):257–64*

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) характеризуется наиболее высокой заболеваемостью (за исключением рака кожи) и смертностью среди злокачественных опухолей у мужчин. В США число выявленных случаев РПЖ в 2006 г. достигло 234 000, а смертельных исходов – 27 350 [1]. На основании этих показателей каждый третий случай злокачественной опухоли у мужчин представлен РПЖ. С 1994 по 2002 г. наблюдалось снижение смертности от РПЖ на 4%. Число летальных исходов сократилось с 34 902 случаев в 1994 г. до 7552 смертей ежегодно. Чем же объясняется наблюдаемая тенденция изменения частоты летальности от РПЖ? Рутинное использование уровня простат-специфического антигена (ПСА) не было внедрено до начала 90-х гг., и больные с ранними стадиями РПЖ могли прожить длительное время (10–20 лет) даже без лечения. Следовательно, снижение летальности не может быть вызвано применением скрининговых методов диагностики [2, 3] и скорее всего связано с уменьшением смертности среди больных местно-распространенным РПЖ и РПЖ высокого риска. Наиболее вероятная причина снижения летальности от РПЖ – раннее применение препаратов класса лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), в частности гозерелина ацетата (ГА).

Клиническая эффективность:

рандомизированные исследования III фазы по применению максимальной андрогенной блокады и лучевой терапии

В большинстве исследований, выявивших преимущество применения максимальной андрогенной блокады (МAB) у больных местно-распространенным РПЖ, лечение проводили в сочетании с лучевой терапией (ЛТ). В табл. 1 суммированы результаты клинических исследований (включая обновленную информацию об исследованиях,

опубликованных с 1995 по 1999 гг.). В целом, в рамках этих исследований более чем 6000 пациентов было проведено лечение и свыше 90% больных получали ГА в качестве МAB.

Во всех завершенных проспективных рандомизированных исследованиях, в том числе в испытаниях 85–31 и 92–02 RTOG (Онкологическая группа по изучению ЛТ), EORTC (Европейская организация по исследованию и лечению рака) и Шведском исследовании, было продемонстрировано, что длительное применение адъювантной ГТ улучшило выживаемость больных группы высокого риска при сочетании ее с ЛТ [5, 7, 13, 14]. У этих пациентов отмечены местная распространенность процесса (стадии T2c–T3), наличие высоких показателей по шкале Глисона (7–10) и высокий уровень ПСА (> 20 нг/мл), у значительного числа больных также определялись пораженные лимфоузлы. Результаты данных 4 работ согласуются с выводами метааналитического изучения исследований RTOG: выявлено повышение общей выживаемости на 20% при длительном применении адъювантной ГТ в сочетании с ЛТ у больных группы высокого риска [15]. Метаанализ также показал отсутствие преимуществ применения ГТ в группе низкого риска.

У пациентов группы умеренного риска роль ГТ изучается. В каждом из 3 исследований по сравнению ЛТ в монотерапии и сочетания ЛТ с коротким курсом неадъювантной ГТ наблюдали худшие результаты у больных, получивших только ЛТ [9, 12, 16]. Несмотря на разнообразие дизайнов исследований и определений ПСА-рецидивов, существуют доказательства большей эффективности использования неадъювантной ГТ в группе умеренного риска, согласно всем опубликованным рандомизированным исследованиям, в которых применяли общепринятые дозы и методики ЛТ. Нет данных, подтверждающих, что при-

Таблица 1. Использование ГА в сочетании с ЛТ или хирургическим лечением у мужчин с клинически локализованным РПЖ

Автор	Дизайн исследования	Тип МАБ	Комментарии
Pilepich (2001) [4]	456 пациентов с T2–4N0 стадией; ЛТ ± ГТ* (2 мес до + 2 мес в течение ЛТ)	Отсутствие терапии в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ	Преимущество в выживаемости для пациентов с GS** < 7, получавших ГА + ЛТ
Bolla (2002) [5]	415 пациентов с T3–4N0 стадией; ЛТ ± ГТ в течение 3 лет, начиная с первого дня ЛТ	Отсутствие терапии в сравнении с адъювантной ГТ	Преимущество в выживаемости при добавлении длительного курса ГА + ЛТ
Roach (2003) [6]***	1323 пациента с T1–4 стадией; ПСА < 100, ЛТ тазовой области + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (4 мес) или ЛТ предстательной железы + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (4 мес) или ЛТ тазовой области + адъювантная ГТ (4 мес) или ЛТ предстательной железы + адъювантная ГТ (4 мес)	Неoadъювантная и сопутствующая ГТ в сравнении с адъювантной ГТ	Преимущество в выживаемости без прогрессирования при добавлении ЛТ на лимфоузлы тазовой области в комбинации с неoadъювантной и сопутствующей ГТ – ЛГРГ (ГА в 75%)*
Hanks (2003) [7]	1554 пациентов с T2C–4 стадией; ПСА < 150, ЛТ + ГТ (4 мес: 2 мес до + 2 мес в течение ЛТ) ± 2 года адъювантной ГТ	Неoadъювантная и сопутствующая ГТ в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ + адъювантная ГТ	Преимущество в выживаемости, связанной с заболеванием, и общей выживаемости – для пациентов с GS 8–10, получавших длительный курс ГА + ЛТ
Laverdeire (2004) [8]	Исследование 1: 161 пациент с T2–3 стадией; ЛТ или ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (3 мес) или ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (5 мес) + адъювантная ГТ (5 мес) Исследование 2: 296 пациентов с T2–3 стадией; ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (5 мес) или ЛТ неoadъювантная и сопутствующая ГТ (5 мес) + адъювантная ГТ (5 мес)	Отсутствие терапии в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ + адъювантная ГТ Неoadъювантная и сопутствующая ГТ ± адъювантная ГТ	Лучшие показатели ПСА при добавлении ГА по сравнению с ЛТ в монорежиме В другом случае различий нет
D'Amico (2004) [9]	206 пациентов с T1b–2b стадией; ПСА 10–40, GS 7–10 3-мерная конформальная ЛТ или 3-мерная конформальная ЛТ + ГТ (2 мес до, в течение и после ЛТ)	Отсутствие терапии в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ + адъювантная ГТ	Преимущество общей выживаемости при использовании ЛГРГ-препаратов (включая ГА) + ЛТ
Crook (2004) [10]	378 пациентов с T1C–4N0 стадией; ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (8 мес) или ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (3 мес)	Неoadъювантная и сопутствующая ГТ	Нет различий в уровне ПСА при контроле в течение 3 мес по сравнению с 8 мес применения ГА + ЛТ
Pilepich (2005) [11]	977 пациентов с T3 или N1 стадией; ЛТ ± адъювантная ГТ	Адъювантная ГТ	Преимущество общей выживаемости и выживаемости, связанной с заболеванием, при добавлении длительного курса ГА + ЛТ по сравнению с использованием ЛТ в монорежиме
Denham (2005) [12]	818 пациентов с T2–4 стадией; ЛТ или ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (3 мес) или ЛТ + неoadъювантная и сопутствующая ГТ (6 мес)	Отсутствие терапии в сравнении с неoadъювантной и сопутствующей ГТ	Использование курса ГА (6 мес) ассоциировано с улучшением выживаемости, связанной с заболеванием, по сравнению с использованием ЛТ в монорежиме

*ГТ – гормональная терапия. **GS – шкала Глисона. ***Были использованы ГА и лепролида ацетат.

менение неoadъювантной ГТ эффективно у больных группы умеренного риска при использовании эскалации дозы ЛТ и направляющих технологий, таких как трехмерная конформационная ЛТ или ЛТ с модуляцией интенсивности.

Безопасность и переносимость

В клинических исследованиях отмечена относительно удовлетворительная переносимость ГА. Побочные эффекты редко достигали высокой степени выраженности, обуславливающей прекращение лечения.

Побочные эффекты, наблюдаемые у больных, участвовавших в контролируемых клинических исследованиях по сравнению эффективности применения ГА и орхиэктомии, описаны в табл. 2 [17].

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (более 5%) приведены в табл. 3.

Выводы

В литературе опубликовано много данных, свидетельствующих о достоверном улучшении безрецидивной и общей выживаемости при использовании ГА в сочетании с дистанционной ЛТ у больных РПЖ группы высокого риска.

Уменьшение смертности от РПЖ на 4% вероятнее всего объясняется ранним началом применения МАБ. Значение ПСА-скрининга в этом отношении сомнительно. Из 11 рандомизированных исследований III фазы, продемонстрировавших эффективность использования МАБ при лечении больных РПЖ с клинически локализованным процессом, в 10 был назначен ГА.

Таблица 2. Побочные эффекты при применении ГА и орхиэктомии для лечения больных РПЖ

Побочный эффект	ГА (n=242)	Орхиэктомия (n=254)
Горячие приливы	62	53
Сексуальная дисфункция	21	15
Снижение эрекции	18	16
Симптомы блокады мочевого тракта	13	8
Летаргия	8	4
Боли	8	3
Отек	7	8
Инфекция верхних дыхательных путей	7	2
Сыпь	6	1
Потоотделение	6	4
Анорексия	5	2
Хронические обструктивные заболевания легких	5	3
Сердечные нарушения	5	1
Головокружение	5	4
Бессонница	5	1
Тошнота	5	2
Осложнения хирургического лечения	0	18

Примечание. Здесь и в табл. 3 представлен процент больных.

Таблица 3. Острые и поздние лучевые реакции

Показатель	Флутамид + ГА + ЛТ (n=231)	ЛТ в монорежиме (n=235)
Острые лучевые реакции		
Прямая кишка/толстая кишка	80	76
Мочевой пузырь	58	60
Кожа	37	37
Поздние лучевые реакции		
Диарея	36	40
Цистит	16	16
Ректальные кровотечения	14	20
Проктит	8	8
Гематурия	7	12

Литература

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30.
2. Albertsen P.C., Hanley J.A., Gleason D.F., Barry M.J. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975–80.
3. Johansson J.E., Andren O., Andersson S.O. et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713–9.
4. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243–52.
5. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a Phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103–6.
6. Roach M. III, Desilvio M., Lawton C. et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *Clin Oncol* 2003;21:1904–11.
7. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *Clin Oncol* 2003;21:3972–8.
8. 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.
9. D'Amico A.V., Manola J., Loffredo M. et al. 6-Month androgen suppression plus radiation therapy versus radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:821–7.
10. Crook J., Ludgate C., Malone S. et al. Report of a multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 months versus 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:15–23.
11. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of Phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285–90.
12. Denham J.W., Steigler A., Lamb D.S. et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:841–50.
13. Pilepich M.V., Caplan R., Byhardt R.W. et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *Clin Oncol* 1997;15:1013–21.
14. Granfors T., Modig H., Damber J.E., Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *Urology* 1998;159:2030–4.
15. Roach M., Lu J., Pilepich M.V. et al. Predicting long term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:617–27.
16. Laverdiere J., Nabid A., De Bedoya L.D. et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *Urology* 2004;171:1137–40.
17. Physicians' Desk Reference, 60th edn. Thomson P.D.R., Montvale N.J.; 2006:709–14.

Медикаментозная профилактика рака предстательной железы. Исследование PCPT. Анализ отдаленных результатов

Д.Ю. Пушкарь, П.И. Раснер

Кафедра урологии МГМСУ

Проблема профилактики рака предстательной железы (РПЖ) активно обсуждается уже многие годы. Для этой цели использовались самые разные препараты: антиоксиданты, средства с антипролиферативной и противовоспалительной активностью, активаторы апоптоза и, конечно, ингибиторы 5- α -редуктазы [1]. Не секрет, что рост и развитие предстательной железы непосредственно зависят от уровня в ткани предстательной железы половых гормонов. Так, при исследовании больных псевдогермафродитизмом с врожденным недостатком 5- α -редуктазы и, как следствие, снижением количества дигидротестостерона (ДГТ) в клетках простаты было отмечено выраженное недоразвитие предстательной железы [2]. Впервые о гормональной регуляции роста предстательной железы заговорили в конце XIX в., когда метод хирургической кастрации был впервые использован для лечения аденомы предстательной железы [3]. Успешные попытки лечения метастатического РПЖ путем билатеральной орхиэктомии были предприняты в 40-х годах XX в. С. Huggins [4]. Благодаря успехам современной фармакологии снижения уровня ДГТ — активной гормональной формы тестостерона — удается добиться без операции путем назначения финастеридом. Последний относится к 4-азастероидам и представляет собой мощный конкурентный ингибитор 5- α -редуктазы преимущественно 2-го типа. Среди достоинств финастеридом — отсутствие связывания его с андрогеновыми рецепторами и, как следствие, отсутствие характерных для гормональных препаратов осложнений.

Эффективность **финастеридом** (Проскар «Мерк энд Ко., Инк.») у больных аденомой предстательной железы убедительно доказана в ходе многочисленных широкомасштабных исследований, в которых получены новые данные о механизмах действия препарата, его влиянии на ткань предстательной железы, клинической эффективности, безопасности и перспективах использования [5]. В начале 90-х годов прошлого века в различных публикациях стала обсуждаться возможность профилактического назначения финастеридом с целью предотвращения развития РПЖ [6].

Изучению эффективности длительной терапии финастеридом для профилактики развития РПЖ было посвящено исследование PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial), проходившее под эгидой Американского национального института рака [7]. В него были включены 18 882 мужчины старше 50 лет с отсутствием

изменений предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании, уровнем ПСА < 3 нг/мл и показателем IPSS < 20 баллов. Всем пациентам на начальном этапе исследования была выполнена биопсия предстательной железы, по результатам которой исключили РПЖ и дисплазию высокой степени (простатическая интраэпителиальная неоплазия). В течение 3 мес все участники исследования получали плацебо, после чего были рандомизированы на 2 примерно равные группы, одна из которых ($n=9423$) получала финастерид 5 мг/сут, а другая ($n=9459$) — плацебо. Контрольные биопсии выполняли в ходе программы «по показаниям» (при повышении ПСА > 4 нг/мл) и всем пациентам после ее завершения. Исследование началось в 1993 г., продолжалось 7 лет и к февралю 2003 г. 81% больных завершили участие в проекте.

Первые результаты, полученные в ходе PCPT, были опубликованы в New England Journal of Medicine в июле 2003 г. [7]. Анализу подверглись данные о лечении 9060 пациентов, 4368 из которых в течение 7 лет получали терапию финастеридом, а 4692 — плацебо. РПЖ был диагностирован у 18,4% (803) пациентов, принимавших финастерид, и у 24,4% (1147) — плацебо (рис. 1), т. е. относительный риск развития заболевания снизился на 24,8% ($p<0,001$). Распределение частоты выявления РПЖ по годам приведено в табл. 1 [7].

В большинстве случаев рак оказался клинически локализованным: 97,7% в группе применения финастеридом и 98,4% в группе плацебо. Все случаи были классифицированы как T1 и T2. Этот факт еще раз доказывает, что вероятность ранней диагностики РПЖ значительно возрастает при включении больного в программу скринингового обследования.

Лечение финастеридом хорошо переносилось больными на протяжении всего исследования. В группе активной терапии наблюдалось незначительное количество нежелательных явлений со стороны половой и эндокринной систем, однако при этом отмечалась более низкая частота серьезных нежелательных явлений со стороны мочеполовой системы (табл. 2) [7].

Существенные положительные изменения отмечены при анализе объема предстательной железы. Так, относительная разница этого показателя в группе терапии финастеридом и в группе плацебо составила 24% (средний объем предстательной железы в группах к окончанию исследования составил 25,5 и 33,6 см³ соответственно) [7].

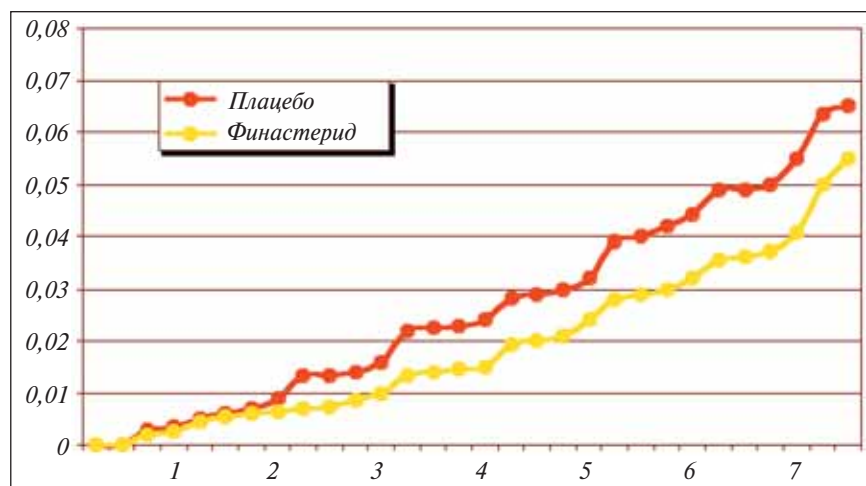


Рис. 1. Заболеваемость РПЖ в исследовании PCPT в группах терапии финастеридом и плацебо [7]

Таблица 1. Кумулятивная частота РПЖ в ходе исследования PCPT [7]

Группа	Показатель	Г о д ы н а б л ю д е н и я						
		1	2	3	4	5	6	7
Плацебо	Количество биопсий, %	3,0	2,8	2,2	2,9	2,8	2,6	7,1
	Диагноз «рак»:							
	всего	48	71	60	80	92	96	124
Финастерид	Количество биопсий, %	3,3	2,0	2,1	2,5	2,1	2,2	7,0
	Диагноз «рак»:							
	всего	42	45	39	68	78	51	122
	рак — 7–10 G	5	6	15	35	24	24	38
	рак — 7–10 G	11	11	17	31	28	26	64

Таблица 2. Частота побочных эффектов в исследовании PCPT

Показатель	Финастерид (n=9423)	Плацебо (n=9457)
Влияние на половую или эндокринную систему		
снижение объема эякулята	5690 (60,4)	4473 (47,3)
эректильная дисфункция	6349 (67,4)	5816 (61,5)
потеря либидо	6163 (65,4)	5635 (59,6)
гинекомастия	426 (4,5)	261 (2,8)
рак молочной железы	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Влияние на мочеполовую систему		
ДГПЖ	488 (5,2)	823 (8,7)
дизурия	1214 (12,9)	1474 (15,6)
недержание мочи	183 (1,9)	208 (2,2)
задержка мочи	398 (4,2)	597 (6,3)
ТУР предстательной железы	96 (1,0)	180 (1,9)
простатит	418 (4,4)	576 (6,1)
инфекция мочевых путей	90 (1,0)	126 (1,3)

Примечание. ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы.
В скобках — процент больных.

В исследовании PCPT была подтверждена впервые постулированная в 1992 г. G.J. Gormley и соавт. точка зрения, согласно которой после года непрерывной терапии финастеридом уровень ПСА уменьшается на 50% [8]. В

соответствии с этой точкой зрения для обеспечения адекватного уровня диагностики РПЖ у данной категории больных при анализе ПСА необходимо использовать повышающий коэффициент. Благодаря тому, что сегодня PCPT является наиболее длительным исследованием применения финастерида, были получены уникальные данные о необходимости постепенного увеличения повышающего коэффициента в зависимости от продолжительности лечения. В 2005 г., анализируя результаты PCPT, R.D. Etzioni пришел к выводу, что с 4-го года применения финастерида привычный коэффициент «х2» должен быть увеличен до х2,3, а с 7-го года — до х2,5! Эти данные позволяют внести коррективы в интерпретацию показателя ПСА у больных, длительно получающих терапию финастеридом [9]. Интересно, что темп прироста ПСА остается стабильным и не зависит от сопутствующей медикаментозной терапии [9].

В ходе обработки результатов PCPT были получены интересные данные о высокой ценности эректильной дисфункции для прогноза течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих терапию финастеридом. Прогностическая значимость этого критерия оказалась не меньшей, чем традиционно используемых критериев (неблагоприятный семейный анамнез, курение, гиперлипидемия и т.д.) [10].

Любопытные данные о риске развития РПЖ и его связи с уровнем ПСА были получены в группе больных, получавших плацебо. В общей сложности в конце исследования биопсия выполнена 2950 пациентам этой группы, у которых за время наблюдения не отмечено повышения ПСА > 4 нг/мл и отсутствовали изменения при пальцевом ректальном исследовании. В зависимости от уровня ПСА (от 0 до 4 нг/мл) выявляемость РПЖ колебалась в пределах 6,6–26,9%. При этом низкодифференцированный рак имелся в 14,9% случаев (25% случаев рака в группе с ПСА 3,1–4,0 нг/мл). Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что значение ПСА,

которое абсолютно гарантировало бы своего обладателя от РПЖ, попросту не существует. **Извечный вопрос о предельно допустимой границе ПСА, возможно, стоит перефразировать: сколько больных РПЖ я готов «упустить», определяя ту или иную условную границу нормы ПСА? [11].**

Результаты исследования РСРТ позволили сделать следующие выводы (2003) [7]:

— финастерид предотвращает или замедляет развитие РПЖ за счет уменьшения уровня ДГТ в ткани предстательной железы;

— зарегистрировано достоверное уменьшение (примерно на 25%) частоты возникновения РПЖ в группе лечения финастеридом по сравнению с группой плацебо;

— снижение риска развития РПЖ продемонстрировано:

- результатами биопсии в конце исследования;
- результатами биопсии «по показаниям»;
- во всех группах пациентов независимо от возраста, расы, уровня ПСА, семейного анамнеза РПЖ;

— финастерид снижает выраженность симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и частоту осложнений аденомы предстательной железы, в первую очередь ОЗМ;

— объем предстательной железы в группе пациентов, получавших финастерид, через 7 лет терапии оказался на 24% меньше такового в группе плацебо;

— через год терапии финастеридом уровень ПСА снижается на 50%;

— лечение может сопровождаться эпизодами сексуальной дисфункции;

— в группе терапии финастеридом по сравнению с группой плацебо достоверно чаще обнаруживались опухоли высокой степени злокачественности (по шкале Глисона 7–10 баллов).

Несмотря на снижение риска РПЖ в целом, в группе лечения финастеридом неожиданно была обнаружена более высокая частота развития РПЖ (6,4% [280/4368] по сравнению с группой плацебо (5,1% [237/4692], $p < 0,005$; рис. 2) с высокими (7–10 баллов) показателями по шкале Глисона [7].

Выявление большого числа опухолей с высокими показателями злокачественности вызвало оживленную дискуссию о перспективах использования ингибиторов 5- α -редуктазы для химиопрофилактики РПЖ. Природа увеличения частоты опухолей с высокими показателями по шкале Глисона в группе лечения финастеридом до сих пор неясна. Что это — следствие терапии или артефакт условий исследования? Однозначного ответа на этот вопрос пока нет.

В 2005 г. B.S. Carver опубликовал данные исследования, в котором проанализировал прогноз 5-летней выживаемости больных после радикальной простатэктомии в зависимости от приема финастерида. Анализ носил ретроспективный характер и включал пациентов, у которых терапия финастеридом проводилась в течение 10–30 мес до установления диагноза РПЖ. Сделано заключение, что гистологические изменения ткани предстательной железы на фоне терапии финастеридом не влияют на прогноз заболевания (т. е. не являются проявлением большей или меньшей злокачественности опухолевого процесса?) [12]. F. Civantos и соавт. [13] и D.G. Bostwick [14] пошли еще дальше и утверждают, что шкала Глисона не должна использоваться для оценки степени дифференцировки опухоли у больных, получавших терапию препаратами с антиандрогенным эффектом, к которым может быть причислен и финастерид. По их мнению, для оценки злокачественности РПЖ у этих больных нужно использовать молекулярные маркеры.

В противовес приведенному выше мнению, X.J. Yang и соавт. не обнаружили изменений в гистологическом строении опухолей предстательной железы на фоне терапии финастеридом [15]. С ними полностью согласны M.A. Rubin и соавт. [16] и B.S. Carver и соавт. [12].

Вопрос влияния терапии финастеридом на гистологическую картину РПЖ и ткань предстательной железы вообще, кроме РСРТ, изучался еще в 3 исследованиях — PLESS [15], о котором упоминалось выше, MTOPS [17] и исследовании IIIa фазы дутастерида [18]. В исследовании PLESS общее число случаев РПЖ в группе терапии финастеридом и плацебо оказалось равным [15]. Не обнаружено отличий и в степени злокачественности выявленных опухолей по шкале Глисона. При анализе результатов биопсий предстательной железы у пациентов с изначально высоким уровнем ПСА (> 4 нг/мл) выявлено преобладание опухолей с высокой степенью зло-

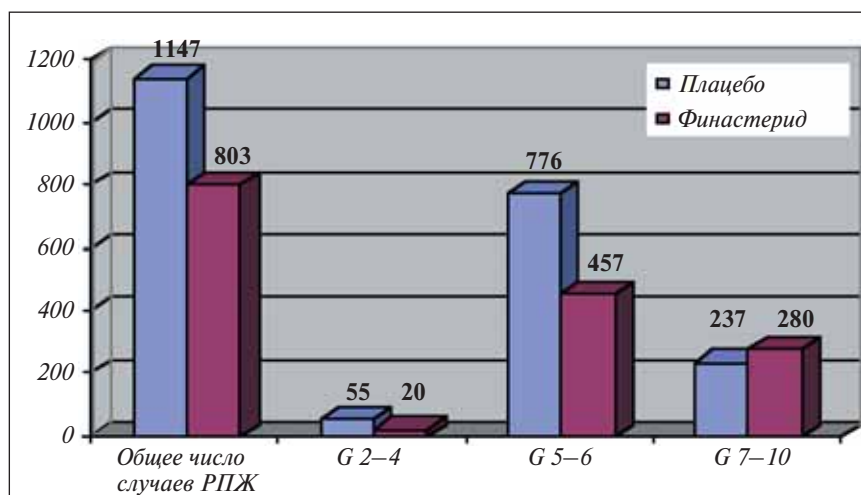


Рис. 2. Общее число случаев РПЖ в исследовании РСРТ и распределение РПЖ в зависимости от балла по шкале Глисона (G) в группах терапии финастеридом и плацебо [7]

качественности (G 7–10) в группе терапии финастеридом (44%) против 31% в группе плацебо [15]. Вместе с тем процент пациентов с объемом опухоли > 10% предстательной железы также был выше в группе плацебо (83%), чем в группе терапии финастеридом (69%) [15].

В исследовании MTOPS количество случаев РПЖ в группах терапии α -адреноблокаторами и комбинированной терапии оказалось равным, но было в 0,63 раза меньшим в группе терапии финастеридом. Показатель Глисона 7–10 баллов зарегистрирован у 26,5; 23,6 и 12,5% пациентов в группах терапии финастеридом, комбинированной терапии и плацебо соответственно [17]. Таким образом, результаты MTOPS в основном согласуются с полученными в ходе РСРТ данными о способности финастерида предотвращать развитие РПЖ и повышать вероятность обнаружения опухолей с высокими показателями злокачественности. В III фазе исследования эффективности и безопасности дутастерида подобной закономерности по шкале Глисона не обнаружено [18].

Список публикаций, подтверждающих и опровергающих полученные в исследовании РСРТ данные, можно было бы продолжить, но, на наш взгляд, гораздо более интересен анализ столь неоднозначных результа-

тов. Все объяснения причин увеличения числа случаев низкодифференцированного рака сводятся к двум гипотезам. Согласно первой, ингибиторы 5- α -редуктазы вызывают снижение внутриклеточного уровня ДГТ в ткани предстательной железы и «селекцию» низкодифференцированных новообразований за счет подавления более дифференцированных. Активными сторонниками этой теории являются S. Ishikawa и G. Schatzl [19, 20]. Если рассматривать с их позиций, то РПЖ высоких степеней по Глисону более резистентен к андрогенной блокаде и потому не подвержен действию финастерида.

В то же время сторонники применения финастерида считают, что при оценке результатов исследования РСРТ допущены методологические неточности. Их аргументы сводятся к следующему. Во-первых, в «небольшой» железе, уменьшившейся на фоне применения финастерида, при мультифокальной биопсии опухоль выявить легче. Уменьшение размера означает, что биопсии подвергается относительно большая часть предстательной железы и, следовательно, в группе лечения финастеридом вероятность обнаружения опухолей, соответствующих 7–10 баллам по шкале Глисона, увеличивается [15, 21, 27]. Во-вторых, изменения в клетках предстательной железы, вызванные финастеридом, при гистологическом исследовании могут лишь «напоминать» низкодифференцированный рак, таковыми по сути не являясь, т. е. гистологическая картина и градация G, наблюдаемые после применения гормонально-активных препаратов типа финастерида, не отражают истинной агрессивности опухоли, о чем пойдет речь ниже [14]. Возможность артефакта в интерпретации РСРТ также нельзя полностью исключить. В пользу этого свидетельствует отсутствие нарастания числа злокачественных опухолей в группе лечения финастеридом при длительном наблюдении. Об этом пишут M. Marberger и соавт. [22]. В 2003 г. C.G. Roehrborn провел собственный анализ результатов РСРТ. В качестве иллюстрации он приводит 2 графика (рис. 3), которые демонстрируют соотношение числа случаев высоко- и низкодифференцированного РПЖ в 2 группах. Гипотетический график строился на основании предположения о способности финастерида потенцировать рост опухоли с баллом Глисона 7–10 (или угнетать опухоли с баллом 4–6?), а второй график – фактическое положение вещей [23]. Понятно, что гипотеза о способности финастерида вызывать рост низкодифференцированных опухолей в предстательной железе не выдерживает критики.

Очевидно, увеличение количества опухолей с высокими показателями злокачественности – единственное слабое положение РСРТ, и отношение к трактовке этого феномена является основанием для формулировки двух полярно противоположных оценок результатов исследования. Проблема интерпретации морфологических результатов при исследовании ткани предстательной железы после андрогендепривационной терапии не нова. После проведения целенаправленных иссле-

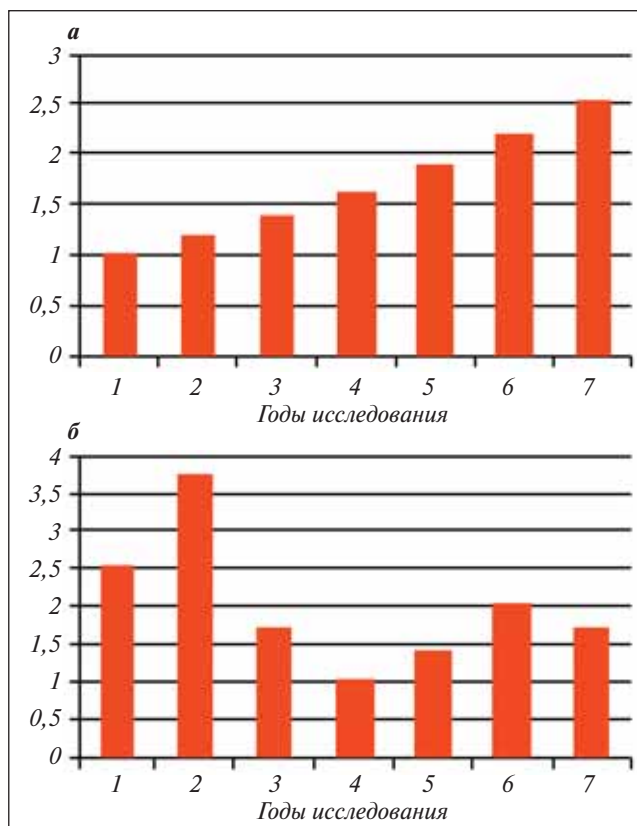


Рис. 3. Ожидаемое (а) и фактическое (б) соотношение числа случаев низкодифференцированного РПЖ (балл Глисона 7–10) в группах лечения финастеридом и плацебо в исследовании РСРТ, рассчитанное на основании гипотезы о способности финастерида потенцировать рост опухолей с высоким уровнем злокачественности [23]

дований в этом направлении экспертами ВОЗ было предложено отказаться от использования стандартной шкалы Глисона для оценки степени злокачественности опухолевого процесса у этой категории больных [24, 25, 27]. К аналогичным выводам пришли в одной из крупнейших морфологических лабораторий США, возглавляемой D.G. Bostwick [14, 26].

Несмотря на множество теорий, посвященных трактовке результатов PCPT, однозначных ответов на все вопросы по-прежнему нет. Определенно можно сказать лишь, что при длительном постоянном приеме финастерид уменьшает объем предстательной железы, существенно снижаются выраженность СНМП и риск развития осложнений аденомы предстательной железы. При этом вопрос об оптимальной продолжительности лечения финастеридом остается открытым. Значительно сложнее обстоит дело с интерпретацией результатов медикаментозной профилактики РПЖ. В большинстве случаев анализ данных носит сравнительный характер и

мало интересен для практического применения. Если рассматривать полученные результаты в абсолютных цифрах, то 7-летний прием финастерид снизил риск заболевания РПЖ на 6% и увеличил вероятность выявления низкодифференцированного рака на 1,3%. Статистическая значимость этих изменений доказана.

После завершения исследования PCPT прошло уже 4 года, но интерес к проблеме медикаментозной профилактики РПЖ не ослабевает. В 2013 г. предполагается окончание исследования SELECT (The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) [28], а целесообразность использования с этой целью нового ингибитора 5- α -редуктазы дутастерида будет оценена в исследовании REDUCE (The Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) уже через 4 года [29].

Любая медикаментозная терапия является разумным балансом между пользой и риском, и оценить это соотношение можно только через призму приоритетов пациента, нуждающегося в этом лечении.

Литература

- Klein E.A., Thompson I.M., Klein E.A. et al. Update on chemoprevention of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2004;14:143–9.
- Isaacs J.T. Control of cell proliferation and cell death in the normal and neoplastic prostate: a stem cell model. In: C.H. Rodgers, D.S. Coffy, G.R. Cunha et al. (eds) *Benign prostatic hyperplasia II*. NIH Publ. No 87–2881, US dept. Health, Human Serv. Bethesda: NIH; 1987. p. 85–94.
- Cabot A. The question of castration for enlarged prostate. *Ann Surg* 1896;24:256.
- Huggins C., Hodges C.V. Studies of prostate cancer: I. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209.
- Сивков А.В., Ощепков В.Н. Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. Финастерид: 20 лет клинической практики лечения больных аденомой предстательной железы. *Consilium Medicum* 2006;08(4):36–9.
- Gormley G.J., Brawley O., Thompson I. The potential application of finasteride for chemoprevention of prostate cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1995;768:163.
- Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215–24.
- Gormley G.J., Stoner E., Bruskewitz R.C. et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992;327(17):1185–91.
- Etzioni R.D., Howlader N., Shaw P.A. et al. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol* 2005;174(3):877–81.
- Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman P.J. et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294:2996–3002.
- Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239–46.
- Carver B.S., Kattan M.W., Scardino P.T. et al. Gleason grade remains an important prognostic predictor in men diagnosed with prostate cancer while on finasteride therapy. *BJU Int* 2005;95:509–12.
- Civantos F. et al. Finasteride effect on prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol Pathol* 1997;6:1–13.
- Bostwick D.G. et al. Treatment changes in prostatic hyperplasia and cancer, including androgen deprivation therapy and radiotherapy. *Urol Clin North Am* 1999;26:465–79.
- Yang X.J. et al. Does long-term finasteride therapy affect the histologic features of benign prostate tissue and prostate cancer on needle biopsy? PLESS Study Group. Proscar long-term efficacy and safety study. *Urology* 1998;53:696–700.
- Rubin M.A., Allory Y., Molin V. et al. Effects of long-term finasteride treatment on prostate cancer morphology and clinical outcome. *Urology* 2005;66:930–4.
- Bautista O.M. et al. Study design of the medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. *Control Clin Trials* 2003;24:224.
- Andriole G.L., Roehrborn C., Schulman C. et al. Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64:537.
- Ishikawa S., Soloway M.S., van der Zwaag R. et al. Prognostic factors in survival free of progression after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer. *J Urol* 1989;141(5):1139–42.
- Raivio T., Santti H., Schatzl G. et al. Reduced circulating androgen bioactivity in patients with prostate cancer. *Prostate* 2003;55(3):194–8.
- Thompson I.M., Klein E.A., Lippman S.M. et al. Prevention of prostate cancer with finasteride: US/European perspective. *Eur Urol* 2003;44(6):650–5.
- Marberger M., Adolphson J., Borkowski A. et al. The clinical implications of the prostate cancer prevention trial. *BJU Int* 2003;92(7):667–71.
- Roehrborn C.G. Prevention of prostate cancer with finasteride. *N Engl J Med* 2003;349:1569–72.
- Djavan B., Zlotta A., Schulman C. et al. Chemotherapeutic prevention studies of prostate cancer. *J Urol* 2004;171(2 Pt 2):S10–3.
- Algaba F., Epstein J.I., Aldape H.C. et al. Workgroup 5: Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy — definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer* 1996;78: 376–81.
- Bostwick D.G., Qian J., Civantos F. et al. Does finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading? *Clin Prostate Cancer* 2004;2:228–35.
- Canby-Hagino A.E., Hernandez B.J., Branda T.C., Thompson I. Looking back at PCPT: looking forward to new paradigms in prostate cancer screening and prevention. *Eur Urol* 2007;51(1):27–33.
- Klein E.A., Thompson I.M., Klein E.A., Thompson I.M. Update on chemoprevention of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2004;14:143–9.
- Gomella L.G. Chemoprevention using dutasteride: the REDUCE trial. *Curr Opin Urol* 2005;15:29–32.

Отчет о 5-й конференции Европейского общества онкоурологов (ESOU)

18–20 января 2008 г. в Берлине состоялась очередная ежегодная конференция Европейского общества онкоурологов. В рамках конференции прошло обсуждение вопросов диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ), мочевого пузыря (РМП) и почки (РП). Сообщения, сделанные на заседаниях конгресса, можно подразделить на 3 типа: обзорные и проблемные доклады по актуальным вопросам онкоурологии, дискуссии «за и против» по различным диагностическим и лечебным подходам и представление собственного опыта выполнения оперативных вмешательств и диагностических исследований. Следует отметить, что с каждым годом конгресс ESOU приобретает все более выраженную практическую направленность, приносящую несомненную пользу участникам и в особенности начинающим и молодым онкоурологам.

Доклады, посвященные РПЖ, охватывали проблемы ранней диагностики, в том числе молекулярной и лучевой, особенности выполнения биопсии, возможности адекватного отбора больных с клинически незначимыми опухолями, различные хирургические доступы при выполнении радикальной простатэктомии (РПЭ), методику конформной лучевой терапии, проблемы лечения местнораспространенного РПЖ и рецидивов после местного лечения. В докладе Р.А. Abrahamsson (Мальмё, Швеция) рассматривались вопросы скрининга РПЖ на основании определения уровня простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови. Автор привел данные различных исследований по проведению скрининговых программ, направленных на выявление РПЖ, а также рака шейки матки, молочной железы и колоректального рака. Хотя данные проспективных рандомизированных исследований, проводимых в США (PLCO) и Европе (ERSPC), в настоящее время еще отсутствуют, снижение смертности и увеличение выживаемости больных РПЖ, показанные в нерандомизированных программах, свидетельствуют в пользу проведения скрининговых протоколов. Несмотря на неидеальную чувствительность ПСА-диагностики, можно сделать вывод о достаточно высокой надежности данного маркера для его широкого использования в целях ранней диагностики РПЖ. Существующий уровень специфичности ПСА позволяет избегать выполнения ненужных биопсий предстательной железы. Использование новых маркеров, таких как PCA-3, является многообещающим направлением, позволяющим повысить специфичность диагностики.

Доклады В. Djavan (Вена, Австрия) и Т. Prayer-Galetti (Падуа, Италия) были посвящены проблеме выполнения биопсии предстательной железы. В. Djavan в своем сообщении рассматривал показания к выполнению трансректальной мультифокальной биопсии, диагностические возможности исследования при взятии образцов ткани из различного количества точек и из разных отделов предстательной железы, значение выявления простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) тяжелой степени, осложнения биопсии и их профилактику. Автор проанализировал варианты техники и схемы выполнения биопсии и акцентировал внимание на том, что традиционная 6-точечная биопсия в настоящее время не может быть призна-

на адекватной, так как при этом у мужчин с большим объемом железы существенно снижается вероятность выявления РПЖ. Кроме того, забор материала при биопсии следует проводить из более латеральных участков. Для того чтобы повысить диагностическую эффективность биопсии без неоправданного увеличения травматичности процедуры, разработаны номограммы (Vienna-Nomogram), которые позволяют определить число точек для забора материала на основании объема простаты и возраста пациента. Большое внимание В. Djavan уделил вопросу о необходимости широкого применения повторных биопсий после первичного исследования, при котором не было выявлено РПЖ, и показал, что опухоли, выявляемые при повторной биопсии, по своим характеристикам (стадия и степень дифференцировки) не отличаются от РПЖ, диагностированного при первичном исследовании. В то же время анализ локализации опухолевых очагов, пропущенных при первом исследовании и выявленных при вторичной биопсии, показал, что они в основном расположены в области верхушки и задних (прилежающих к прямой кишке) отделах простаты, в связи с чем при выполнении повторных биопсий вколы должны быть направлены в большей степени в апиально-дорсальные зоны. При выявлении ПИН тяжелой степени показано проведение повторной биопсии, так как вероятность выявления РПЖ велика и при повышенных значениях уровня ПСА может достигать 62%. Выполнение повторной биопсии через 6 нед после первичного исследования не приводит к увеличению числа осложнений и обычно хорошо переносится больными. В. Djavan рекомендует назначать больным, которым выполняется биопсия, антибиотики в течение не менее 4 дней. Т. Prayer-Galetti в своем выступлении представил технику трансперинеальной биопсии предстательной железы, которая применяется в его клинике. Биопсии (как первичные, так и повторные, в том числе сатурационные) выполняют в амбулаторных условиях, под местной анестезией (10 мл 10% раствора лидокаина). После расширенной биопсии больного наблюдают в клинике в течение 2 ч, после чего выписывают. Преимуществом промежуточной биопсии, по мнению Т. Prayer-Galetti, является то, что вкол биопсийной иглы осуществляется параллельно основной оси предстательной железы.

В докладе F. Cornud (Париж, Франция) были рассмотрены возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике и оценке распространенности РПЖ. Особенно следует отметить метод МРТ с микроконтрастами железа, который позволяет значительно повысить точность диагностики состояния тазовых лимфатических узлов. В докладе Т. Wiegel (Ульм, Германия) были освещены методические аспекты проведения 3D-конформной лучевой терапии и лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка. Интересная дискуссия была проведена по вопросу о выборе метода выполнения РПЭ. М. Gong (Кливленд, США) сделал доклад о роботассистированной операции, В. Djavan выступил в пользу открытой позадилоной простатэктомии, а J. Rassweiler (Хейльбронн, Германия) отстаивал преимущества лапароскопического доступа. Превосходство роботизированной простатэктомии

(малая травматичность, хорошие функциональные и онкологические результаты, более короткий курс обучения хирурга, чем при освоении традиционной лапароскопической техники) признано всеми выступавшими, однако отмечена высокая стоимость оборудования и расходных материалов, применяемых для выполнения данного вмешательства. При сравнении открытой и лапароскопической простатэктомии докладчики ссылались на исследование, проведенное в Memorial Sloan Kettering Cancer Centre, в котором проводили сравнение 2 вариантов доступа по различным параметрам. При лапароскопической операции отмечено уменьшение степени интраоперационной кровопотери, в то же время восстановление мочеиспускания и эректильной функции после операции наблюдалось в более ранние сроки после позадилоной радикальной простатэктомии.

Доклад М. Soulie (Тулуза, Франция) был посвящен хирургическому лечению больных местно-распространенным РПЖ. Автор отметил, что в настоящее время наиболее распространенным методом лечения больных с опухолями Т3 является комбинация лучевой и гормональной терапии, но РПЭ также может успешно применяться у больных на стадии Т3а. В клиниках, обладающих большим опытом хирургического лечения РПЖ, 10-летняя безрецидивная выживаемость больных с опухолями Т3а после радикальной простатэктомии достигает 85%. Но для достижения столь впечатляющих результатов, по мнению докладчика, необходим тщательный отбор пациентов. При высоком риске лимфогенного метастазирования, а также невозможности удалить опухоль радикально выполнение оперативного вмешательства неоправданно. В сообщении Н. van Roppel (Лювен, Бельгия) рассматривались проблемы, которые могут возникать при выполнении РПЭ, а также в послеоперационном периоде. Докладчик детально проанализировал различные интра- и послеоперационные осложнения и предложил меры по их профилактике и лечению. А. Heidenreich (Кёльн, Германия) посвятил свой доклад лечению осложнений, возникающих после лучевой терапии РПЖ, таких как ректоуретральные и ректovesикальные свищи, язвы прямой кишки, геморрагический цистит, геморрагический ректит, стриктуры уретры, недержание мочи, эректильная дисфункция. В докладе N. Motet (Сэнт-Этьен, Франция) уделено внимание вопросам лечения гормонрефрактерного РПЖ. Отмечено, что химиотерапия доцетакселом является в настоящее время наиболее эффективным методом лечения больных с развившейся резистентностью к антиандрогенной терапии. Решение о немедленном или отсроченном проведении химиотерапии должно быть основано на оценке факторов риска (метастазы в печени, множественное метастатическое поражение, высокий уровень ПСА, короткий период удвоения ПСА) и общего состояния пациента. У больных группы высокого риска и более молодого возраста показано как можно более раннее начало химиотерапии, в то время как у больных с отсутствием выраженной симптоматики РПЖ и наличием серьезной сопутствующей патологии возможно проведение наблюдения и назначения лечения при прогрессировании. Лечение больных гормонрефрактерным РПЖ должно включать помимо химиотерапии комплекс лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни больных: дистанционное облучение метастатических очагов в костях, радионуклидная терапия, бисфосфонаты, анальгетики, нейрохи-

рургические и ортопедические оперативные вмешательства. В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности при гормонрезистентном РПЖ новых препаратов: атразентана (ингибитор рецепторов эндотелина), таргетных препаратов (бевацизумаба, гефитиниба и др.), вакцин (G-VAX).

Две интересные дискуссии были посвящены проблемам лечения РМП. J. Witjes (Найджмеген, Нидерланды) сделал сообщение в поддержку методики флуоресцентной диагностики у больных неинвазивным РМП. Преимуществами флуоресцентной (фотодинамической) диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты в качестве фотосенсибилизатора являются более высокая частота, чем при цистоскопии в белом свете, выявления очагов рака *in situ* и мелких папиллярных опухолей, а также повышение радикализма трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. За счет улучшения диагностики и оперативного вмешательства флуоресценция, по мнению J. Witjes, приводит к уменьшению частоты развития рецидивов РМП. Несмотря на некоторое повышение стоимости цистоскопии при использовании флуоресцентной диагностики, улучшение отдаленных результатов лечения способствует общему снижению затрат на терапию. Оппонентом J. Witjes был М. Brausi (Модена, Италия), который в своем докладе изложил критический подход к фотодинамической диагностике. М. Brausi считает, что уменьшить частоту остаточных опухолей и невыявленных очагов *carcinoma in situ* можно за счет совершенствования техники стандартной ТУР мочевого пузыря в белом свете. Использование диаграмм мочевого пузыря, цитологического исследования мочи через 3 нед после операции, выполненной опытным урологом, позволяет достоверно сократить число рецидивов РМП в течение 3 мес после ТУР. Кроме того, наличие остаточных маленьких папиллярных опухолей после ТУР существенно не влияет на прогноз заболелания, так как они не обладают потенциалом к прогрессированию. Еще одним фактором, позволяющим в определенной мере нивелировать негативные последствия нерадикального выполнения ТУР, является проведение адьювантной внутрипузырной химио- или иммунотерапии. Профессор М. Brausi заключил свой доклад констатацией того, что на сегодняшний момент отсутствуют исследования, посвященные сравнению флуоресцентной и стандартной цистоскопии в отношении снижения риска прогрессии и улучшения выживаемости. При интерактивном голосовании, последовавшем после окончания дискуссии, подавляющая часть аудитории высказалась в пользу проведения фотодинамической диагностики у больных неинвазивным РМП.

Другая полемика возникла по поводу возможности проведения органосохраняющего лечения инвазивного РМП. Доклад о возможности проведения органосберегающих методов лечения и показаниях к ним был сделан профессором В.Б. Матвеевым (Москва). В сообщении отмечено, что оптимальным кандидатом для органосохраняющего лечения является больной с единичной, относительно небольшой (<5 см), высоко- или умеренно-дифференцированной опухолью, которая может быть полностью удалена, отсутствием гидронефроза и пальпируемого образования. ТУР мочевого пузыря, которая при инвазивных опухолях используется в основном в качестве стадирующей операции, как было показано в некоторых исследованиях, позволяет добиться 5-летней опухо-

левоспецифичной выживаемости у 57–93% пациентов и сохранить мочевой пузырь у 57–82% больных. Лучевую терапию обычно применяют у больных РМП, которым цистэктомия не показана по соматическому статусу или в связи с распространенностью процесса. Интересно, что при сравнении немедленной цистэктомии и спасительной цистэктомии после предшествующего облучения не получено достоверных различий в частоте отдаленных метастазов в обеих группах. Некоторые исследования, проведенные в последние годы, также показали, что отсроченная цистэктомия не приводит к ухудшению выживаемости по сравнению с немедленной, что также является аргументом в пользу возможности проведения консервативного лечения. В последнее десятилетие исследуют комбинированное органосохраняющее лечение, называемое трехмодальной терапией, которое включает ТУР мочевого пузыря, лучевую терапию и химиотерапию. В недавних исследованиях показано, что данный вариант терапии позволяет добиваться 50–70% 5-летней выживаемости с сохранением функции мочевого пузыря у 3/4 больных. Будущие исследования по органосохраняющему лечению инвазивного РМП, по мнению В.Б. Матвеева, должны быть сосредоточены на совершенствовании методики лучевой терапии (увеличение дозы на опухоль и уменьшение дозы на критические мишени), внедрении более эффективных схем системной химиотерапии и более тщательном отборе больных, основанном на молекулярных маркерах. Аргументы против проведения органосохраняющего лечения инвазивного РМП изложил в своем докладе G. Thalmann (Берн, Швейцария). Докладчик подчеркнул, что радикальная цистэктомия позволяет добиваться хороших онкологических и функциональных результатов: 5-летняя выживаемость в больших сериях наблюдений составляет 59–68% (для всех стадий), летальность не превышает 1–2%, нервосберегающая техника и ортотопическая пластика позволяют сохранять пациентам потенцию и мочеиспускание. В то же время после органосохраняющего лечения цистэктомия требуется в 34–68% случаев. Кроме того, G. Thalmann отметил, что у 25–30% больных с негативными регионарными лимфатическими узлами по данным компьютерной томографии (КТ) при выполнении радикальной цистэктомии выявляют лимфогенные метастазы, которые были бы пропущены и не удалены при консервативном подходе.

Несколько сообщений касались практических вопросов лечения больных РМП. Так, в докладах A. Villers (Лилль, Франция) и T. Prayer-Galetti (Падуа, Италия) были рассмотрены технические аспекты выполнения ТУР мочевого пузыря, а в докладах M. Brausi (Модена, Италия) и A. Stenzl (Тюбинген, Германия) – радикальной цистэктомии и пластики мочевого пузыря. В докладе А. Говорова (Москва) проанализированы проблемы лечения онкоурологических больных пожилого и старческого возраста. А. Heidenreich (Кёльн, Германия) остановился на лечении ранних и поздних осложнений радикальной цистэктомии и кишечной пластики мочевого пузыря.

В сессии, посвященной РП, были сделаны сообщения по поводу технических аспектов открытых и лапароскопических оперативных вмешательств, анализа факторов прогноза, влияющих на выживаемость больных и эффективность различных вариантов лечения, а также доклады по проблемам лечения метастатического почечно-

клеточного рака. В сообщении M. Ruutu (Хельсинки, Финляндия) детально рассмотрен вопрос хирургического лечения метастазов РП различных локализаций (лимфатические узлы, легкие, кости, головной мозг). Отмечено, что агрессивная хирургическая тактика по отношению к метастатическим очагам должна применяться в тех случаях, когда она выполнима (единичные и солитарные метастазы, удовлетворительный статус пациента), так как резекция метастазов приводит к увеличению выживаемости больных. В докладе D. Rohde (Дармштадт, Германия) проведен анализ роли цитокиновых препаратов (интерферон α – ИФН- α , интерлейкин-2) в лечении распространенного РП в «эпоху» таргетной терапии. По мнению докладчика наблюдается тенденция к возвращению ИФН- α в схемы лечения больных метастатическим РП. Так, при исследовании комбинации ИФН- α с ингибитором ангиогенеза бевацизумабом выявлены высокая противоопухолевая эффективность (объективный ответ на лечение – 30,6%) и безрецидивная выживаемость (10,2 мес) при относительно невысокой токсичности лечения. J. Patard (Реймс, Франция) в своем сообщении рассмотрел и проанализировал новые подходы к лечению больных распространенным РП, основанные на применении таргетных препаратов. Препарат сорафениб (Нексавар) – пероральный ингибитор тирозинкиназ, который также является антагонистом рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF-R), тромбоцитарному фактору роста (PDGF-R) и фактора роста стволовых клеток (с-KIT). В большом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы (TARGET) было показано, что у больных РП, прогрессирующим после терапии 1-й линии (цитокины), сорафениб в дозе 800 мг (400 мг x 2 раза в сутки) вдвое увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с плацебо (24 и 12 нед соответственно). При этом средняя общая выживаемость составила в группе лечения сорафенибом 19,3 мес, а в группе плацебо (без учета больных, которые переходили в группу лечения сорафенибом) – 14,3 мес (отношение рисков – 0,74, 95% ДИ 0,58–0,93, $p=0,01$). Лечение сорафенибом в целом хорошо переносилось больными, частота отмены препарата вследствие развития побочных эффектов составила 10% и практически не отличалась от частоты отмены плацебо (8%). Протокол TARGET является единственным рандомизированным исследованием, продемонстрировавшим увеличение безрецидивной выживаемости больных при применении ингибиторов тирозинкиназ в качестве терапии 2-й линии. Препарат сунитиниб (мультикиназный ингибитор) при применении в качестве терапии 1-й линии в рандомизированном исследовании показал существенное преимущество перед ИФН- α как по уровню объективного ответа на лечение, так и по безрецидивной выживаемости. Применение такого препарата, как темсиролиму (ингибитор m-TOR), продемонстрировал в рандомизированном исследовании достоверное превосходство над ИФН- α в отношении общей выживаемости больных метастатическим РП с плохим прогнозом. При назначении таргетной терапии у больных распространенным РП следует учитывать как клинические (уровень гемоглобина, кальция, статус по шкале ECOG, время от диагностики заболевания до начала лечения), так и молекулярно-биологические (уровень VEGF и VEGF-R, мутации VHL) факторы прогноза.

Б.Я. Алексеев

Экспертное заключение ведущих урологов и химиотерапевтов по использованию препарата Сунитиниб при метастатическом почечно-клеточном раке

Совет экспертов по теме

«Сунитиниб — новый мультитаргетный препарат в онкологии»

30 октября 2007 г.

Экспертный совет:

В.И. Борисов, М.Р. Личиницер, Б.П. Матвеев,
О.Б. Карякин, Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев, О.Б. Лоран,
А.Д. Каприн.

Рак почки (РП) является одним из наиболее тяжелых онкоурологических заболеваний. В 2005 г. в РФ зарегистрировано 15 733 новых случая этой патологии. Развитие и течение заболевания таково, что 25–30% пациентов обращаются за медицинской помощью по поводу симптомов метастатической болезни. Среди больных, которым выполнено оперативное вмешательство в отношении локализованной опухоли, при последующем наблюдении метастазы появляются у 40–50%. Общая продолжительность жизни пациентов с распространенной формой опухоли — около 12 мес. Следовательно, проблема лечения больных диссеминированным почечно-клеточным раком (ПКР) чрезвычайно актуальна.

Опухоли почки резистентны к традиционной химиотерапии, также неэффективно и использование гормональных препаратов. В течение нескольких десятилетий в нашей стране и за рубежом стандартом в лечении метастатического ПКР остается неспецифическая иммунотерапия. В большинстве случаев применяют интерферон α (ИФН- α), реже — интерлейкин (ИЛ). Частота объективных ответов при их использовании в монотерапии или комбинации не превышает 10–20%. Продолжительность ремиссии — в среднем 5–6 мес (редко — больше). На основании проводимых исследований R.J. Motzer и соавт. разработали прогностические критерии для больных диссеминированным РП. Согласно предложенной классификации пациентов разделяют на 3 группы: с хорошим, промежуточным и неблагоприятным прогнозом. В соответствии с прогнозом выбирают вид лечения и определяют предполагаемую продолжительность жизни больного.

Принципиально новый подход к лечению онкологических больных — терапия мишеней («таргетная» терапия). Для больных диссеминированным РП разработан целый ряд таргетных препаратов: Авастин, Сутент, Нексавар, Темзиролиму и др.

В 2007 г. в РФ для лечения больных ПКР зарегистрирован Сутент. Препарат является мощным ингибитором тирозинкиназ — белков, с помощью которых происходит передача сигналов внутри клетки. В США Сутент одобрен FDA в январе 2006 г. для лечения больных метастатическим РП. Проведенные исследования выявили эффективность препарата по сравнению с цитокинами. Было показано, что при

использовании Сунитиниба и ИФН- α полная и частичная регрессия составила соответственно 44 и 11% ($p < 0,00001$), а сравнительная безрецидивная выживаемость — 11 и 4 мес соответственно в пользу Сунитиниба ($p < 0,00001$).

В РФ сегодня отсутствуют четкие рекомендации (стандарты) по лечению диссеминированного РП. Существует ряд руководств, одобренных Министерством здравоохранения РФ в качестве рекомендаций по лечению онкологических больных. Так, одно из последних — Методические указания «Алгоритмы объектов диагностики и лечения злокачественных новообразований», изданные Министерством здравоохранения РФ (Москва, 2002). В разделе по лечению злокачественных новообразований почки они содержат следующую информацию.

IV стадия (с. 837):

С.64.04.2.2.3 — лекарственный компонент

— рекомендована комбинация винбластина и ломустина.

С.64.04.2.2.3.2 — лечение интерфероном

— ИФН- α 5 млн ЕД в/м 2 раза в неделю до прогрессирования.

С.64.04.2.2.3.2 — лечение тамоксифеном

— тамоксифен по 80 мг в сутки внутрь ежедневно, постоянно до прогрессирования.

В настоящее время указанную химиотерапию не используют ввиду ее неэффективности. Дозы ИФН в монотерапии не оказывают терапевтического эффекта.

Европейская ассоциация урологов (ЕАУ) в 2007 г. разработала следующие рекомендации по системной терапии больных РП.

— Ингибиторы тирозинкиназы должны использоваться как 1-я или 2-я линии терапии метастатического РП.

— Сутиниб рекомендуют в качестве 1-й линии у пациентов с хорошим и промежуточным прогнозом.

— Сорафениб применяют как 2-ю линию лечения диссеминированного РП.

— Темзиролиму назначают в качестве 1-й линии у больных с плохим прогнозом распространенного РП.

В международных многоцентровых исследованиях принимали участие ведущие исследовательские центры РФ. Данные, представленные МРНЦ РАМН (проф. О.Б. Карякин), МНИОИ им. П.А. Герцена (проф. Б.Я. Алексеев), подтвердили клиническую эффективность Сунитиниба у больных распространенным РП на примере собственных исследований.

Учитывая международный опыт по выявлению эффективности этого препарата, рекомендации ЕАУ, данные российских урологов и химиотерапевтов, Совет экспертов рекомендует включить Сунитиниб в список жизненно важных лекарственных средств и рассматривать его как препарат выбора в терапии диссеминированного РП.



Уважаемые читатели!

Приглашаем вас принять участие

в мероприятиях

Российского общества онкоурологов в 2008 году.

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

В анкете необходимо отметить, на какие мероприятия вы регистрируетесь.

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

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

29–30 мая 2008 г.

**Школа Российского общества онкоурологов
в Северо-Западном федеральном округе
«Современные аспекты лечения рака почки»**

Место проведения: г. Санкт-Петербург, пр. Загородный, 47, кафедра урологии Военно-медицинской академии

Организаторы: Российское общество онкоурологов, Кафедра урологии Военно-медицинской академии

Технический организатор: «АБВ-экспо»

Основные научно-практические проблемы конференции:

1. Хирургические методы лечения рака почки (открытые и лапароскопические операции при раке почки с трансляцией в конференц-зал).
2. Научно-теоретические аспекты лечения рака почки:
 - хирургическое лечение локализованного рака почки. Органосохраняющие методики, результаты;
 - оперативное лечение местно-распространенного рака почки;
 - современное медикаментозное лечение распространенного рака почки и его рецидива после хирургического лечения.

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 29 апреля 2008 г. После 29 апреля 2008 г. регистрационный взнос — 1000 руб.

Научные мероприятия школы:

29 мая 09:00 — 16:00

30 мая 09:30 — 14:40

Регистрация участников на мероприятия:

29 мая 08:00 — 14:00

30 мая 09:00 — 12:00

5–6 июня 2008 г.

**Конференция Российского общества онкоурологов,
Российской ассоциации терапевтических радиационных
онкологов и Ассоциации лучевых диагностов
«Диагностическая и терапевтическая радиология
в онкоурологии»**

Место проведения: г. Обнинск, ул. Королева, д. 4, Медицинский радиологический научный центр РАМН

Организаторы: Российское общество онкоурологов, Медицинский радиологический научный центр РАМН
Технический организатор: «АБВ-экспо»

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 5 мая 2008 г. После 5 мая 2008 г. регистрационный взнос — 1500 руб.

Внимание! Количество участников будет ограничено до 400 человек. Убедительная просьба своевременно зарегистрироваться для участия в конференции.

Прием тезисов по e-mail: tezis@roou.ru до 15 апреля 2008 г.

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

Тезисы будут опубликованы в приложении к 3-му выпуску журнала «Онкоурология» в 2008 г.

Научные мероприятия конференции:

5 июня 09:00 — 18:30

6 июня 08:30 — 15:00

Регистрация участников на мероприятия:

5 июня 08:00 — 14:00

6 июня 08:00 — 12:00

Предварительная программа конференции

I. Лучевая диагностика

1. Лучевая диагностика распространенности опухолей почек. Виды изображения, алгоритм их использования. Нанотехнологии. Дифференциальная диагностика опухолевых образований почек. Значение пункции под контролем УЗИ, КТ, МРТ в диагностике и мониторинге онкоурологических заболеваний.

2. Клиническая и лучевая оценка определения местного и метастатического распространения рака мочевого пузыря. Диагностическая ценность УЗИ, СКТ, МРТ, ПЭТ при различной глубине инвазии. Фотодинамическая диагностика.

3. Лучевая диагностика в определении стадии и планировании лечения рака предстательной железы. Роль методов лучевой диагностики и ядерной медицины в дифференциальной диагностике и оценке местного и системного лечения.

4. Радионуклидная диагностика в онкоурологии.

II. Лучевая терапия. Комбинированное лечение опухолей мочевого пузыря. Лучевые повреждения - консервативное и оперативное лечение

1. Пред-, интра- и послеоперационная лучевая терапия в комбинированном лечении опухолей почек: показания, клинические результаты.

2. Консервативное лечение костных метастазов онкоурологических заболеваний: лучевая терапия, бисфосфонаты, химиогормонотерапия.

3. Роль лучевой терапии в самостоятельном и паллиативном лечении рака мочевого пузыря. Органосохранное лечение рака мочевого пузыря в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Адьювантная лучевая (химиолучевая) терапия после цистэктомии.

4. Различные виды лучевой терапии локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. Брахитерапия. Сочетанное лучевое лечение больных раком предстательной железы. Гормонотерапия местно-распространенного и распространенного рака. Адьювантная лучевая терапия после простатэктомии: показания, дозы, режимы.

5. Радиочастотная абляция. HiFu в онкоурологии.

6. Системная радионуклидная терапия. Сочетание с другими видами противоопухолевой терапии.

7. Лучевые повреждения органов мочевого пузыря. Консервативное и хирургическое лечение.

11 июня 2008 г.

IV Заседание Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов

Тема заседания: «Лечение рака предстательной железы»

Место проведения: г. Москва, ул. Профсоюзная, 86,
Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ и СР РФ
Начало заседания — 17:00

Вход свободный

19 сентября 2008 г.

Конференция Российского общества онкоурологов в Южном федеральном округе

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

Организатор: Российское общество онкоурологов

Технический организатор: «АБВ-экспо»

При участии Ростовского государственного медицинского университета, Министерства здравоохранения Ростовской области, Ассоциации урологов Дона, Российской школы урологии

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

Основные научно-практические проблемы конференции:

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

2–3 октября 2008 г.

III Конгресс Российского общества онкоурологов

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

Организатор: Российское общество онкоурологов

Технический организатор: «АБВ-экспо»

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

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

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

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

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

Тезисы для публикации принимаются по всем онкоурологическим нозологиям.

Авторы лучших тезисов будут награждены.

Если вам необходимо забронировать номер в гостиницах туристско-гостиничного комплекса «Измайлово», обращайтесь по телефонам: 8(495) 737-79-27,
8(495) 956-06-73.

При бронировании сообщайте об участии в III Конгрессе РООУ.

Основная тематика конгресса будет посвящена следующим вопросам:

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

50 лет Андрею Владимировичу ВАЖЕНИНУ



Андрей Владимирович Важенин родился в Челябинске 18 марта 1958 года в семье врачей. В 1975 г. поступил на лечебный факультет Челябинского государственного медицинского института и после его окончания в 1981 г. был оставлен в клинической ординатуре на кафедре онкологии. С 1983 г. стал работать в Челябинском областном онкологическом диспансере.

А.В. Важенин за годы работы стал высококвалифицированным специалистом, пройдя все ступени профессионального роста врача: клинический ординатор, врач-радиолог, зав. радиологическим отделением (с 1992 г.), зам. главного врача онкологического диспансера (1996), зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Челябинской государственной медицинской академии (1996), зав. кафедрой онкологии и радиологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (2000), главный радиолог (1992), главный онколог области (2000), главный врач Челябинского областного онкологического центра (1998).

В 1986 г. А.В. Важенин в Сибирском филиале ОНЦ РАМН (г. Томск) защитил кандидатскую диссертацию.

В 1997 г. А.В. Важенину присвоено ученое звание профессора.

В 2000 г. им создана крупнейшая в Южно-Уральском научном центре РАМН Проблемная лаборатория «Радиационная онкология», открыта кафедра онкологии и радиологии в Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования.

В 2000 г. Андрей Владимирович получил второе высшее образование, закончив Академию народного хозяйства при Правительстве РФ.

В 2002 г. по инициативе профессора А.В. Важенина создана Ассоциация онкологов Уральского федерального округа (УрФО). Членами правления Ассоциации и главными онкологами субъектов УрФО он избран председателем Ассоциации.

А.В. Важенин — инициатор, автор, разработчик и участник целого ряда масштабных и уникальных научно-практических конверсионных работ, проводимых Челябинским областным онкологическим центром и его кафедрами совместно с Федеральным ядерным центром — ВНИИТФ РосАтома и Правительством Челябинской области.

Основные научные интересы В.А. Важенина лежат в области разработки схем комбинированного, органосохранного лечения злокачественных новообразований и радиационной онкологии, а именно: применения плутонизирующих излучений, радиохимики, радиомодификации, исследования первичной множественности злокачественных опухолей.

А.В. Важенин уделяет большое внимание научно-практической работе и подготовке специалистов. Он автор многих научных работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати, в том числе монографий, получивших широкую известность.

А.В. Важениным создана оригинальная научная онкорadiологическая школа на Урале. Под его руководством защищены 82 диссертации, в том числе 71 кандидатская и 11 докторских.

А.В. Важенин является председателем областных ассоциаций радиологов и онкологов, председателем Ассоциации онкологов УрФО, членом правления всероссийских ассоциаций онкологов и радиологов, вице-президентом Российской ассоциации рентгенорадиологов. С 1999 г. он член Европейской ассоциации радиологов и онкологов.

О высоком авторитете центров, кафедр и диспансера, возглавляемых А.В. Важениным, свидетельствует факт проведения на этих базах целого ряда всероссийских и региональных конференций, симпозиумов, съездов.

Закономерным результатом работы А.В. Важенина является его избрание в феврале 2004 г. членом-корреспондентом РАМН по отделению клинической медицины.

Член-корреспондент РАМН А.В. Важенин входит в состав редакционных коллегий многих журналов.

Указом Президента РФ № 895 от 10 августа 2006 г. А.В. Важенин награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Редакция журнала «Онкоурология» присоединяется к поздравлениям.

Ассоциация онкологов УрФО

Южно-Уральский центр РАМН

*Челябинский областной онкологический диспансер —
Уральская клиническая база Российского
научного центра рентгенорадиологии*

Золадекс®

гозерелин

СИСТЕМА
БЕЗОПАСНОГО ВВЕДЕНИЯ



ЖИЗНЬ БЕЗ хирургической кастрации

ZOL1067

Donnelly RJ, Milsted RAV. Zoladex studies in prostatic and breast cancer. In: Vickery BH, Nestor JJ, eds. LHRH and its analogues: contraception and therapeutic applications, Part 2. Lancaster: MTP Press, 1987; 397-407
Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomised trial. Urology 1995; 46: 220-226.

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

АстраЗенека
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки - в клиническую практику

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

СУТЕНТ® - ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ



СУТЕНТ® – единственный ингибитор тирозинкиназы, доказавший свое превосходство над цитокинами в терапии местнораспространенного и метастатического рака почки

- > Сутент® по сравнению с интерфероном-α более чем в два раза увеличивает выживаемость до прогрессии (11 месяцев vs 5 месяцев, $p < 0,000001$)
- > Частота ответа опухоли на Сутент® в 5 раз превышает ответ на интерферон-α в первой линии терапии мПКР (31% vs 6%)
- > Сутент® – удобный пероральный прием один раз в день и более высокое качество жизни по сравнению с терапией интерфероном-α



Motzer R et al. N Engl J Med. 2007; 356: 115-124

НОВЫЙ **СУТЕНТ®** капсулы
СУНИТИНИБ



SUT-08-01

Представительство компании
Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи
Россия, 109147, Москва, ул Таганская, 21
Тел: (495) 258-55-35. Факс: (495) 258-55-38

ОТКРЫВАЯ ВОЗМОЖНОСТИ