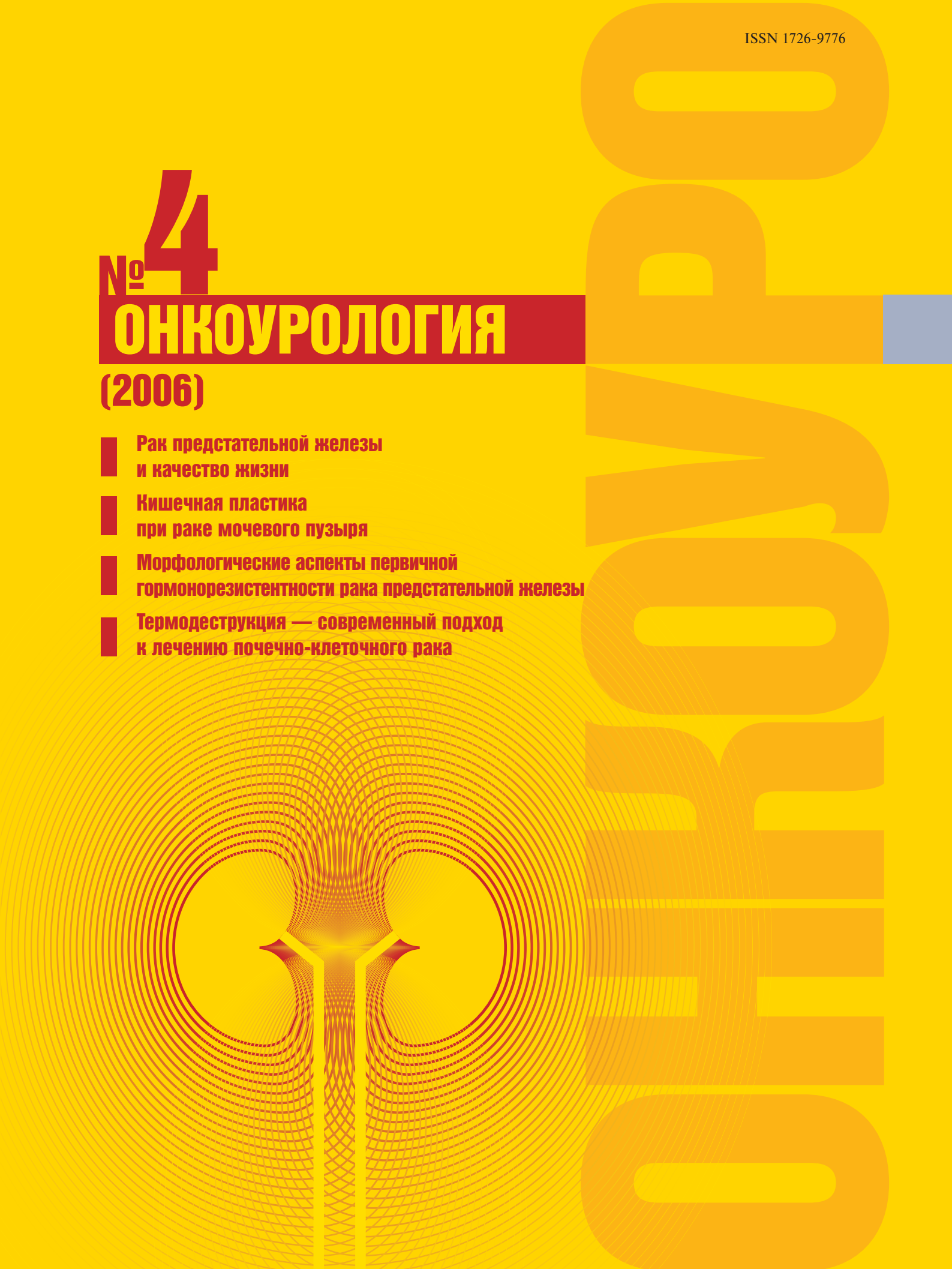
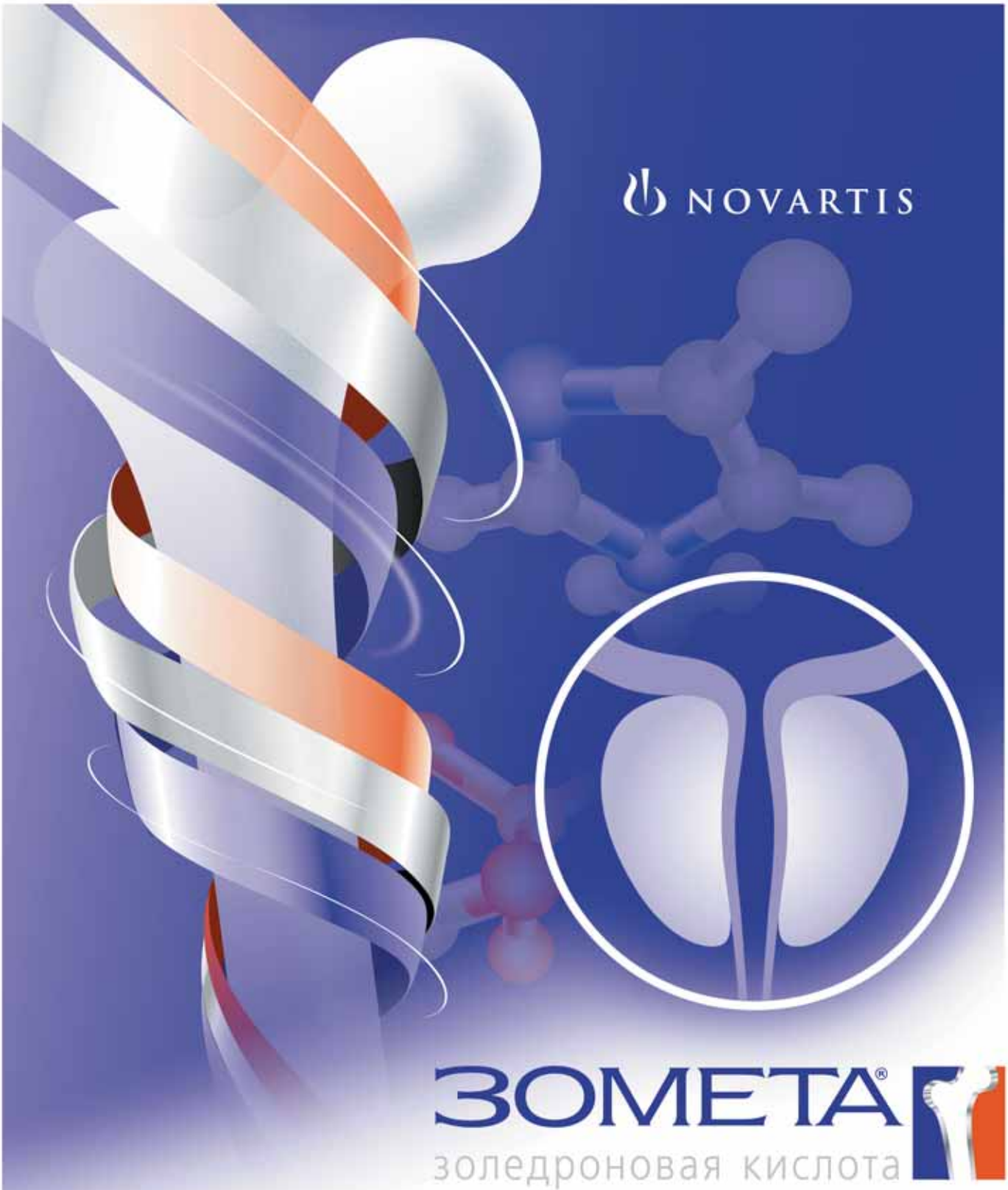
ISSN 1726-9776

№4 ОНКОУРОЛОГИЯ (2006)

- Рак предстательной железы и качество жизни
- Кишечная пластика при раке мочевого пузыря
- Морфологические аспекты первичной гормонорезистентности рака предстательной железы
- Термодеструкция — современный подход к лечению почечно-клеточного рака





ЗОМЕТА®

золедроновая кислота

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

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

ОНКОУРОЛОГИЯ

Основан в 2005 г.

4 ’2006

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
проф. **Б.П. Матвеев**

Заместители главного редактора:
член-корр. РАМН, проф. **Ю.Г. Аляев**
проф. **О.Б. Карякин**
член-корр. РАМН, проф. **О.Б. Лоран**
проф. **И.Г. Русаков**

Ответственный секретарь
докт. мед. наук **Б.Я. Алексеев**

Редакторы от стран СНГ:
Д.Т. Гоцадзе *(Грузия)*
И.А. Клименко *(Украина)*
А.С. Переверзев *(Украина)*
О.Г. Суконко *(Беларусь)*

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

Адрес редакции:
115478, Москва,
Каширское шоссе, д. 24, проф. Б.П. Матвееву
Тел./факс: (095) 411 66 28
e-mail: oncourolog@netoncology.ru
www.netoncology.ru

Зав. редакцией **Е.В. Колесникова**

Редактор-координатор **Б.Ш. Камолов**

Редактор **Т.Е. Дубинина**

Корректор **Т.А. Афанасьева**

Дизайн и верстка **А.В. Амаспюр**

Журнал зарегистрирован
Министерством по делам печати,
телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30 декабря 2004 г.
ПИ № ФС 77-19283

ISSN 1726-9776. Онкоурология. 2006. №2. 1—72.
© ООО «АБВ-пресс», 2006
При перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкоурология» обязательна

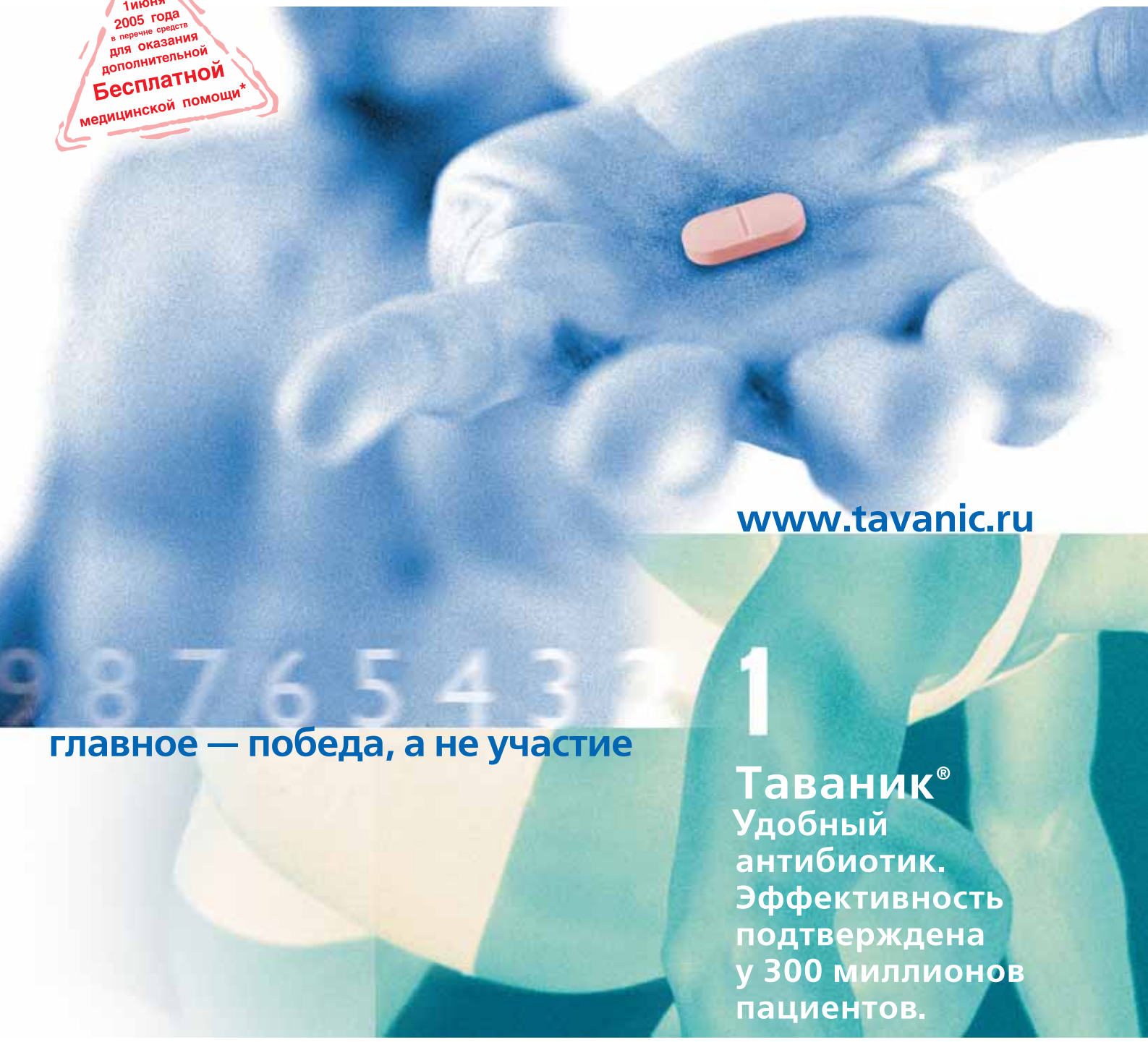
Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж 2 000 экз.

Таваник®

(левофлоксацин)

С 1июня 2005 года в перечне средств для оказания дополнительной **Бесплатной** медицинской помощи*



www.tavanic.ru

1

главное — победа, а не участие

Таваник®
Удобный антибиотик. Эффективность подтверждена у 300 миллионов пациентов.

Group sanofi aventis
Главное – здоровье

Представительство акционерного общества "Авентис Интерконтиненталь" (Франция), зарегистрированное по адресу: 101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1
Почтовый адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 721–1400, 926–5703, 926–5711, 926–5724, 926–5735. Факс (495) 721–1411

*Приказ № 245 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 марта 2005 года.

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

С. Б. Петров, С. А. Ракул
Рак предстательной железы и качество жизни 9

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев, И.Г. Маркина, В.Б. Матвеев, Н.А. Ветрова, Л.А. Костякова
Малые дозы цитокинов и их комбинация с 5-фторурацилом при диссеминированном раке почки. Предварительные результаты рандомизированного исследования 15

А.А. Гусев, В.Л. Медведев, А.В. Шангичев, Д.Г. Пасечник, М.И. Коган
Оценка течения инцидентального и симптомного почечно-клеточного рака после радикального оперативного лечения 18

Рак мочевого пузыря

Л.В. Шаплыгин, Н.В. Ситников, Д.В. Фурашов, В.И. Дронов, Р.Е. Сегедин, В.А. Сидоров
Кишечная пластика при раке мочевого пузыря 25

В.О.Магер, Н.В.Казанцева
Прогностическое значение биологических маркеров у больных поверхностным и инвазивным раком мочевого пузыря 30

А.Д. Каприн, В.А. Титова, С.А. Иванов, А.А. Клименко, С.В. Гармаш
Системная и внутрипузырная озонотерапия при циститах после радикальной лучевой терапии и комплексного лечения злокачественных опухолей малого таза 35

Рак предстательной железы

И.Г. Русаков
Андрокур в терапии больных раком предстательной железы 40

П.Ф. Карпов, И.В. Беленький
Клинико-морфологические аспекты изначально первичной гормональной резистентности рака предстательной железы 46

Рак уретры и полового члена

А.Д. Каприн, О.А. Замятин, К.Н. Миленин, А.А. Костин
Комплексное органосохраняющее лечение рака полового члена 50

Рак яичка

А.А. Трякин, А.А. Буланов, С.А. Тюляндин
Лечение ранних (I, IIA/B) стадий герминогенных опухолей яичка 53

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Н.В. Жуков
Современные рекомендации по проведению противорвотной терапии (по материалам последнего консенсуса MASCC) 60

ОБЗОРЫ

Д.Г. Прохоров, М.И. Карелин, М.И.Школьник, О.А. Кротова
Методы термодеструкции в лечении почечно-клеточного рака 63

НОВЫЕ КНИГИ

А.В. Амосов
Отзыв на монографию В.Н. Шолохова, Б.В. Бухаркина, П.И. Лепэдату «Ультразвуковая томография в диагностике рака предстательной железы» 70

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

М.И. Волкова
Обзор материалов ежегодного конгресса Американской урологической ассоциации (20–25 мая 2006 г.) 71

РЕФЕРАТЫ

S.Y. Eskicorapci, F. Guliev, B. Akdogan, H.S. Dogan, A. Ergen, H. Ozen
Индивидуализация биопсийного протокола в зависимости от объема предстательной железы при выявлении рака простаты 76

CONTENTS

LECTURE

S.B. Petrov, S.A. Rakul
Prostate cancer and quality of life 9

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY TRACT TUMORS

Renal Cancer

L.V. Demidov, G.Yu. Kharkevich, I.V. Timofeyev , I.G. Markina, V.B. Matveyev, N.A. Vetrova, L.A. Kostyakova
Small-dose cytokines and their combination with 5-fluorouracil for disseminated renal-cell carcinoma. Preliminary results of randomized trial 15

A.A. Gusev, V.L. Medvedev, A.V. Shangichev, D.G. Pasechnik, M.I. Kogan
Evaluation of the natural history of incidental and symptomatic renal-cell carcinoma after radical surgery 18

Bladder Cancer

L.V. Shaplygin, N.V. Sitnikov, D.V. Furashov, V.I. Dronov, R.Ye. Segedin, V.A. Sidorov
Intestinal plastic repair for urinary bladder cancer 25

V.O. Mager, N.V. Kazantseva
Prognostic value of biological markers in patients with superficial and invasive bladder cancer 30

A.D. Kaprin, V.A. Titova, S.A. Ivanov, A.A. Klimenko, S.V. Garmash
Systemic and intravesical ozone therapy for cystitis after radical radiotherapy and complex therapy for small pelvic malignancies 35

Prostate Cancer

I.G. Rusakov
Androcur in therapy of patients with prostate cancer 40

P.F. Karpov, I.V. Belenky
Primary hormonal resistance of prostate cancer: clinical and morphological aspects 46

Cancer of the Urethra and Penis

A.D. Kaprin, O.A. Zamyatin, K.N. Milenin, A.A. Kostin
Combined organ-preserving therapy for cancer of the penis 50

Cancer of the Testis

A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, S.A. Tyulyandin
Treatment of early (I, IIA/B) stages of germinomas of the testis 53

CONCOMITANT THERAPY

N.V. Zhukov
Current guidelines for antiemetic therapy (according to the MASCC consensus update) 60

REVIEWS

D.G. Prokhorov, M.I. Karelin, M.I. Shkolnik, O.A. Krotova
Thermodestruction methods in the treatment of renal-cell carcinoma 63

NEW BOOKS

A.V. Amosov
Review of the monograph «Ultrasound tomography in the diagnosis of prostate cancer» by V.N. Sholokhov, B.V. Bukharkin, P.I. Lepedatu 70

CONGRESSES, CONFERENCES

M.I. Volkova
Review of the Proceedings of the Annual Congress of the US Association of Urology (May 20—25, 2006) 71

ABSTRACTS

S.Y. Eskicorapci, F. Guliev, B. Akdogan, H.S. Dogan, A. Ergen, H. Ozen
Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection J Urol 2005 76

Уважаемые коллеги!

В конце прошлого года было создано Российское общество онкоурологов (РООУ). Появление такого общества – результат стремительного развития онкоурологии как научной и практической дисциплины и желания врачей объединиться в рамках этой специальности. Мы хотим познакомить вас с противоположными точками зрения на создание РООУ.

Онкология и урология — связь между специальностями

Урология — одна из наиболее динамично развивающихся областей медицины. Уходя корнями в тысячелетия, как самостоятельная дисциплина она сформировалась около 150 лет назад. Развитие и становление урологии связаны с именами таких выдающихся отечественных и зарубежных ученых XIX и XX вв., как Н.И. Пирогов, И.Ф. Буш, И.В. Буяльский, Нелатон, М. Нитце, И. Альбарран, И.П. Матюшенко, Ф.И. Синицын, С.П. Федоров, А.Г. Подрез, Б.Н. Хольцов, А.П. Фрумкин, А.Я. Пытель и др.

Решению актуальных проблем в значительной степени помогает присвоение ей статуса «Основной специальности» — «040129-урология» (приказ МЗ РФ № 98 от 02.04.2001 «О внесении изменений в приказ МЗ РФ №337 от 27.08.99 «О номенклатуре специальностей в учреждениях здравоохранения РФ»).

Как известно, о глобальности, самостоятельности и признании научного направления свидетельствует выделение из него новых, приобретающих все большую автономию, развивающихся областей. Рассматривая урологию, можно было бы говорить об андрологии, онкоурологии, сексопатологии, эфферентных методах лечения больных с недостаточностью функции почек, ряде специфических технологий лечения мочекаменной болезни, специфике помощи пациентам детского возраста. Однако следует помнить, что эти субспециальности являются неотъемлемой частью основной специальности – урологии — и только после ее детального освоения можно специализироваться на этих узких направлениях. Необходимо отметить, что ряд специалистов других дисциплин не разделяют этого мнения. В такие области, как урогинекология, мужское бесплодие, эректильная дисфункция, мочевая инфекция, онкология, детская урология и ряд других, пытаются внедриться гинекологи, дерматологи, онкологи, нефрологи, детские хирурги. При распределении обязанностей по оказанию помощи нужно руководствоваться в первую очередь интересами больного. Без достаточных знаний в области урологии можно нанести вред здоровью пациента, так как в процессе лечения часто возникает необходимость коррекции осложнений со стороны смежных мочеполовых органов, которые анатомически и физиологически являются единой системой, находящейся в компетенции урологов. В то же время не стоит замыкаться в рамках своей специальности и обособляться от других. Участие смежных специалистов совместно с урологами в решении ряда проблем на стыке специальностей, таких как, например, уроонкология, урогинекология, в дальнейшем будет возрастать.

Онкоурологические проблемы были, есть и будут одними из наиболее актуальных в урологии и онкологии. Это связано с неуклонным ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями мочеполовых органов как во всем мире, так и в нашей стране. Решение этих проблем — задача не только медицинская, но и государственная, поскольку за ростом заболеваемости неуклонно следует рост смертности и инвалидности.

Диагностикой и лечением злокачественных новообразований мочевыделительных органов в нашей стране заняты урологи и онкологи. Последние, опираясь на систему онкологических диспансеров, имеют возможность широко применять комбинированную и комплексную терапию. У них хорошо налажена система учета и диспансеризации больных. Но онкологи в силу специфики организации онкологической помощи в России не заняты первичной диагностикой злокачественных новообразований, да и специализированных онкоурологических отделений не хватает, они имеются лишь в 24 из 89 административных образований страны. Таким образом, основное бремя диагностики и лечения онкоурологических заболеваний ложится на урологов.

Диагностика злокачественных новообразований мочеполовых органов и оценка степени распространенности опухолевого процесса основываются на результатах клинических, эндоскопических, рентгенологических, ультразвуковых, компьютерных, магнитно-резонансных и морфологических методов исследования. Но, несмотря на современные достижения медицины и возможности ранней диагностики, в России все еще высока доля больных с IV стадией процесса. Так, в 1990 г. она установлена при раке мочевого пузыря у 11,9% больных, в 1997 г. — у 15,1%, а в 2004 г. — у 11,6%. Это связано как с поздней обращаемостью пациентов за медицинской помощью, так и с несвоевременной постановкой диагноза. Количество же больных с I и II стадиями онкологического процесса увеличилось за последние годы незначительно. В 1990, 1997 и 2004 гг. было взято

на учет с этими стадиями рака мочевого пузыря 39,4; 40,8 и 53,2% пациентов соответственно. В то же время, по данным зарубежных авторов, поверхностный рак мочевого пузыря (I стадия) устанавливается в 80%, а инвазивный — в 20% случаев. В России же, наоборот, доля поверхностного рака лишь 20—30%. Аналогичная картина наблюдается в нашей стране и при злокачественных новообразованиях других мочеполовых органов.

Несмотря на постоянные попытки усовершенствования методов лечения рака урологических локализаций, результаты терапии пока малоутешительны и зависят в основном от стадии процесса, т.е. от своевременного выявления новообразования. Так, по сводным статистическим данным, 5-летняя продолжительность жизни больных раком мочевого пузыря при стадии Т1 составляет 70—100%, при Т2 — 60—70 %, при Т3 — 30—50 %, а при Т4 – 0—10%. Таким образом, онкологи и онкоурологи, занимаясь только лечением больных, могут повысить выживаемость за счет лучшей комбинированной и комплексной терапии (с использованием хирургического, лучевого, химио- и иммунотерапевтического компонентов) всего на несколько процентов (в среднем — на 3—7%), в то время как раннее выявление онкологических заболеваний поможет увеличить этот показатель сразу на 50—60%.

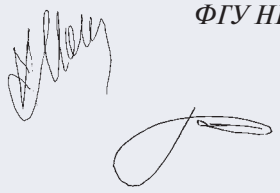
Главной задачей, стоящей перед отечественным здравоохранением, является повышение трудоспособности населения, снижение смертности и инвалидности, в том числе и от онкоурологических заболеваний. В России для решения этой задачи необходимо проведение системной работы, направленной, прежде всего, на профилактику рака, улучшение ранней диагностики и соответственно снижение числа больных с запущенными стадиями процесса. При этом следует учитывать, что все проблемы профилактики и раннего выявления онкоурологических заболеваний находятся в прямой компетенции урологов, а не онкологов (онкоурологов), так как последние (в силу специфики организации службы) не заняты первичной диагностикой и профилактикой. Поэтому координировать в государственном масштабе решение основных проблем онкоурологии (повышение трудоспособности, снижение смертности и инвалидности) могут и должны прежде всего урологи. Несмотря на это, в 2006 г. создано самостоятельное общество онкоурологов вне существующих обществ урологов и онкологов. При создании данного общества мнения Института урологии и председателя Российского общества урологов (РОУ) никто не спрашивал, т.е. общество создано без согласия РОУ, возможно, и без согласия общества онкологов. Но при этом в составе редколлегии журнала «Онкоурология» из 19 членов только 7 (24%) действительно являются онкоурологами (т.е. работают в онкоурологических отделениях), 1 (3%) — онколог (химиотерапевт), остальные 11(73%) — урологи.

Хотя общество онкоурологов формально создано согласно его уставу «... для объединения онкологов, урологов, химиотерапевтов, радиологов, педиатров и других специалистов», фактически оно расчленяет РОУ, так как «чистых онкоурологов», т.е. специалистов, работающих в онкоурологических отделениях онкологических диспансеров и больниц, в России мало — не более 300. В то же время химиотерапевты, радиологи, педиатры и прочие специалисты, которых планируется также объединить в обществе онкоурологов, уже состоят в своих обществах и они никогда не будут ассоциировать себя с онкоурологией. Поэтому основной приток членов данного общества рассчитывают получить явно не из онкоурологов, онкологов, радиологов и прочих специалистов, а из урологов, что наглядно показывает и процентный состав редколлегии журнала «Онкоурология». Это тем более очевидно, поскольку, как уже было сказано выше, именно у урологов наибольший интерес в оказании помощи онкоурологическим больным.

В то же время все урологи являются членами РОУ, которое постоянно уделяет внимание решению онкоурологических проблем, регулярно обсуждая их на своих съездах, пленумах и конференциях. Т.е. фактически планируется расчленение единой специальности – урологии — и единого РОУ с целью создания еще одной неутвержденной специальности – онкоурологии — и еще одного узконаправленного общества — общества онкоурологов.

Мы считаем, что вместо этого, учитывая социальную актуальность проблемы онкоурологии, целесообразно создать при РОУ секцию онкоурологии, которая и должна объединить специалистов, занимающихся этой проблемой, а в журнале «Урология» выделить постоянный раздел, посвященный онкоурологическим проблемам.

Академик РАМН, профессор **Н.А. Лопаткин,**
профессор **О.И. Аполихин,**
докт. мед. наук **И.В.Чернышев**
ФГУ НИИ урологии, Москва



Глубокоуважаемые коллеги!

В последнее время в медицинских кругах широко обсуждается целесообразность создания различных профессиональных союзов, в том числе Российского общества онкоурологов. Считая подобную дискуссию назревшей и актуальной, мы хотим высказать свое мнение о данной проблеме.

Сегодня мы являемся свидетелями такого стремительного развития медицины в целом и онкологии в частности, что даже специалисты-онкологи зачастую не успевают отслеживать новые тенденции и направления, происходящие в смежных онкологических дисциплинах. И это неудивительно. Достижения молекулярной биологии, генетики, фармакологии, компьютерных технологий реализуются в принципиально новых диагностических и лечебных подходах, требующих высококвалифицированных специалистов в каждой области. Развитие науки и медицины идет в двух направлениях. С одной стороны, это накопление данных и развитие базовых направлений, с другой – интеграция в те сферы, которые находятся на стыке дисциплин, т.е. в смежные специальности. И этот процесс, как показывает многолетний отечественный и зарубежный опыт, будет продолжаться.

Онкоурология давно вышла за рамки общей урологии и помимо нее включает в себя цитотоксическую химиотерапию, биотерапию, разновидности лучевой терапии и высокотехнологичную хирургию. Нельзя не согласиться с точкой зрения академика Н.А. Лопаткина, что без глубокого знания урологии нельзя работать в узких (смежных) специальностях. В то же время уролог, занимающийся лечением больных с онкоурологической патологией, должен досконально знать роль и место лекарственного лечения, лучевой терапии, их комбинации, дозы и режимы последовательного сочетания в комплексной терапии. Эти разделы требуют специальной подготовки и ресурсов, которые отсутствуют в урологических клиниках. Хирургическая составляющая онкоурологии также имеет свои особенности и включает в себя наиболее сложные разделы абдоминальной и сосудистой хирургии (удаление опухолевых тромбов при раке почки, протезирование аорты, нижней полой вены). Громадный объем операций при удалении метастазов различных локализаций (печень, поджелудочная железа, легкие, кости, головной мозг), а также местных рецидивов рака почки часто требует совместной работы смежных специалистов, а выполнение подобных вмешательств возможно только в многопрофильных специализированных онкологических учреждениях, обладающих помимо хирургических необходимыми анестезиологическими и реанимационными возможностями.

Система организации помощи онкоурологическим больным построена так, что в большинстве случаев они попадают к урологу. Однако независимо от того, к кому попадает больной, отмечается крайне поздняя обращаемость. Это недостаток работы обеих служб — как онкологии, так и урологии, а также результат слабой просветительской работы среди населения. У большинства пациентов лечение начинают в стадии Т2—Т3, когда обязательным является сочетание хирургического метода с лекарственной и лучевой терапией. Без непосредственного участия онкологов, без хорошей преемственности в работе различных служб излечение или продление жизни у этих больных невозможно. К сожалению, около 20% пациентов нуждаются только в паллиативном и симптоматическом лечении. Зачастую им просто назначают обезболивающие препараты, и они погибают без квалифицированной онкологической помощи. Но и этим больным сегодня можно продлить жизнь и значительно улучшить ее качество. Современная химиотерапия при метастатическом раке мочевого пузыря увеличивает продолжительность жизни пациентов до 2 лет и более. Больные с гормонорезистентным раком предстательной железы могут жить не менее 1,5 лет и с хорошим качеством благодаря лекарственному лечению. Комплексный подход к лечению герминогенных опухолей яичка, включающий в себя химиотерапию с последующим удалением забрюшинных опухолевых узлов, позволяет полностью вылечить от рака более 90% пациентов!

Колоссальный опыт лечения онкоурологических больных, накопленный в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, и объективный анализ ситуации в урологических стационарах свидетельствуют об огромном количестве диагностических, методологических и тактических ошибок. Подтверждением тому служит большое число больных с местными и системными рецидивами заболевания, поступающих для повторных хирургических вмешательств в наш центр.

Учитывая необходимость комплексного подхода к лечению большинства онкоурологических больных, трудно согласиться с тем, что «координировать в государственном масштабе решение основных проблем онкоурологии (повышение трудоспособности, снижение смертности и инвалидности) могут и должны прежде всего урологи». Как признано большинством специалистов, рак – это хроническое заболевание. Даже после радикальных вмешательств у 30—50% больных могут возникнуть рецидивы или развиться отдаленные метастазы. Это требует постоянного лечения, проведения реабилитационных мероприятий и социальной адаптации пациента. В такой ситуации роль онколога трудно переоценить.

И на этом этапе взаимодействие онколога и уролога должно быть наиболее тесным.

Очевидно, что урологических отделений, клиник значительно больше, чем онкоурологических. Однако эти специализированные отделения (койки) должны оказывать высококвалифицированную помощь пациентам с этой патологией. Дело не только в количестве — кого больше. В различных регионах уровень оказания как урологической, так и онкологической помощи отличается и зависит от многих факторов (экономических, географических, социальных, личностных и т.д.). В связи с этим ставится вопрос о создании Национальной противораковой службы, которая бы планировала свой бюджет, отвечала за лекарственное и техническое обеспечение, кадровую политику, внедрение новых технологий. Конечный результат такой политики – увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Вокруг такой программы и должны объединиться все специалисты, отвечающие за жизнь больного.

С 1994 г. в России регулярно проводятся совместные конференции урологов, онкологов, химиотерапевтов и других специалистов по актуальным проблемам онкоурологии. Интерес к этим форумам из года в год растет. В 2005 г. после анкетирования специалистов предложено создать Российское общество онкоурологов и его региональные отделения. Создание такого общества поддержали большинство регионов РФ. Подобный опыт имеется во многих странах — общества онкоурологов существуют как в США, так и в Европе. (В Европе уже 4-й год работает Европейское общество онкологической урологии — ESOU.) Во всем мире именно профессиональные ассоциации на основании научных исследований определяют стандарты лечения, являются генераторами идей и новых направлений, проводят широкую образовательную и просветительскую работу, издают свои журналы и учебные пособия.

Конечная цель деятельности как урологов, так и онкологов едина – уменьшение смертности и повышение качества жизни больных с опухолевыми заболеваниями мочеполовой системы. Поэтому не совсем понятна реакция некоторых урологов, говорящих о попытке «расчленения единой специальности – урологии — и единого Российского общества урологов»! Напротив, создание общества онкоурологов как раз и направлено на интеграцию специалистов, на обмен знаниями, улучшение качества лечения и дальнейшее развитие этой специальности. Все онкоурологи являются активными членами общества урологов, и наоборот.

Тот факт, что инициаторами объединения онкологов и урологов являются онкологи (секция онкоурологии в обществе урологов не создана за много лет его существования) лишний раз говорит о том, что сегодня именно они обладают необходимой теоретической, научной и материальной базой для создания подобного общества.

Появление в России профессиональной ассоциации онкоурологов – это шаг вперед в развитии отечественной онкологии, урологии и медицины в целом.

Президент РАМН, академик РАН и РАМН,
директор ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН,
заслуженный деятель науки РФ, профессор
М.И. Давыдов

Рак предстательной железы и качество жизни

С.Б. Петров, С.А. Ракул

Кафедра урологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

PROSTATE CANCER AND QUALITY OF LIFE

S.B. Petrov, S.A. Rakul

Department of Urology, Military Medical Academy, Saint Petersburg

Quality of life (QL) is a highly informative health index that is based on the self-assessment of general well-being and used in clinical practice to evaluate and enhance the efficiency of health care delivered to patients. The present review gives data on various QL studies mainly based on the principles of the psychometric test theory that provided data collection, by applying self-questionnaires or by interviewing patients. Studies of QL in cancer patients use a diversity of specialized test systems considering not only the specificity of various diseases, but also the nature of impact of various treatment modalities on the followed-up patients.

Currently available treatments for prostate cancer adversely affect LQ in patients very frequently. The preponderance of these or those abnormalities depends on a treatment option; therefore its selection for a specific patient should be determined, by taking into account their possible impact on quality of life in patients with prostate cancer.

Основной целью медицинской помощи онкологическим больным является продление их жизни, однако при выборе лечебной тактики должен учитываться и такой аспект функционального состояния больных, как качество жизни (КЖ) [1].

Термин «качество жизни» используется в медицине уже более 20 лет. Разные специалисты дают сходные его определения. По мнению D.L. Patrick и P. Erickson [2], КЖ включает в себя восприятие состояния личного здоровья, возможность трудиться, а также степень удовлетворения личным жизненным опытом. T.M. Gill и A.R. Feinstein [3] добавляют к этому и изменения функционального статуса больного, связанного с заболеванием и различными методами лечения, а также возникающий при этом психологический дискомфорт, определяемый как душевное страдание, обусловленное ограничением обычной функциональной деятельности. А.А. Новик [4] считает, что КЖ — это «интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии». По мнению специалистов ВОЗ, «Здоровье – это полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания» [5]. Таким образом, концепция здоровья и КЖ определяется как индивидуальное восприятие человеком его позиции в жизни в рамках его культурных и иных ценностей, а также относительно его целей и ожиданий. Иными словами, КЖ — это самооценка общего благополучия человека.

В настоящее время в мировой практике КЖ считается общепринятым высокоинформативным показателем оценки состояния здоровья как населения в целом, так и отдельных социальных групп. Он позволяет дать количественную оценку многокомпонентных характеристик жизнедеятельности человека — физического, психологического и социального функционирования. В связи с этим исследования КЖ используются как для оценки, так и для совершенствования эффективности медицинской помощи больным [4, 6].

Наряду с изложенным существует понятие «качество жизни, связанное со здоровьем» (КЖСЗ). Оно включает восприятие и оценку состояния собственного здоровья, эмоционального благополучия и влияние их на профессиональную, социальную и другие виды деятельности индивидуума [4–7]. Исследование КЖСЗ позволяет оценить физическое, психологическое и социальное благополучие человека и может осуществляться самим индивидуумом [3, 8, 9]. Первые исследования КЖСЗ были начаты в конце 1960-х годов, а в отечественном здравоохранении — спустя 30 лет [10–12].

Оценка КЖСЗ является достаточно сложной задачей и по существу – это качественный показатель. Для его оценки применимы принципы психометрической тест-теории [13]. Ее суть состоит в том, что информация о КЖ собирается с помощью пациентцентрированных исследований, инструментами которых являются самоопросники или опрос (интервьюирование) пациентов с помощью третьих (нейтральных) лиц. Опросники обычно содержат различные вопросы (или пункты), которые сгруппированы по шкалам. Каждая шкала применяется для исследования различного аспекта (домена) КЖСЗ. Домены могут быть общими или специфическими. Общие домены характеризуют ощущение пациентом общего состояния здоровья, а специфические — фокусируют воздействие патологического процесса на отдельных сторонах самочувствия и жизни конкретного индивидуума [9, 14]. К примеру, раковоспецифические домены при раке предстательной железы (РПЖ) характеризуют влияние на человека

таких симптомов, как опасение рецидива заболевания, тошнота, рвота вследствие химиотерапии, недержание мочи из-за повреждения сфинктера и др.

Для исследования КЖ в медицинских целях разработан целый ряд стандартных опросников: SF-36 (RAND Medical Outcomes Study 36-item Health Survey), Шкала качества благополучия (Quality of well-being scale, QWB), Профиль воздействия болезни (Sickness impact profile, SIP), Ноттингемский опросник (Nottingham health profile, NHP) и др. [15–18]. Они позволяют оценивать общие компоненты здоровья, включая физическое и эмоциональное функционирование, а также социальную адаптацию больных и здоровых людей.

В настоящее время во многих странах мира, в том числе и в России, чаще всего используется опросник SF-36 [19]. Полагают, что он является «золотым стандартом» в исследовании КЖСЗ и поэтому применяется как в популяционных, так и в специальных исследованиях. SF-36 представляет собой набор 36 вопросов (пунктов), которые сгруппированы в 8 шкал, каждая из которых включает от 2 до 10 вопросов для оценки различных составляющих здоровья: физического и ролевого физического функционирования, боли, общего здоровья, жизнеспособности/утомляемости, социального и ролевого эмоционального функционирования, а также психического здоровья. Большее количество баллов шкалы соответствует более высокому уровню КЖ.

Для исследования КЖ больных, страдающих онкологическими заболеваниями, в ряде стран разработаны специализированные тест-системы: опросник КЖ Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C 30, EORTC QLQ-C30), опросник функционального исследования терапии рака (Functional Assessment of Cancer Therapy General, FACT-G), опросник оценки реабилитации больных раком (Cancer Rehabilitation Evaluation System, CARES), Роттердамский опросник (Rotterdam Symptom Checklist, RSC) [20–23]. Эти опросники позволяют не только определить физическое, эмоциональное и социальное функционирование, но и оценить половую функцию пациента (RSC), его семейные отношения, отношения пациента и врача (FACT-G) и др. Однако они не учитывают влияния локализации патологического процесса на организм, не отражают характерных для данного заболевания изменений состояния здоровья и поэтому не позволяют достоверно оценить изменение КЖ этой категории пациентов.

Последние десятилетия ознаменованы появлением качественно новых видов опросников, направленных на оценку КЖ пациентов, страдающих новообразованиями мочеполовых органов (РПЖ, рак мочевого пузыря, почки и др.). В связи с тем что РПЖ – одно из наиболее частых онкологических заболеваний мужчин, первыми появились тест-системы для оценки КЖ при этом заболевании. Это Лос-Анжелесский опросник КЖ при РПЖ (The University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index, UCLA PCI), специальный опросник функционального исследования терапии РПЖ (Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate, FACT-P), специальный дополнительный раздел опросника КЖ Европейской организации по исследованию и лечению больных РПЖ (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire PR25, EORTC QLQ-PR25), расширенный комбинированный опросник исследования КЖ при РПЖ (The Expanded Prostate Cancer Index-Composite, EPIC).

Лос-Анжелесский опросник КЖ при РПЖ (UCLA PCI) содержит 20 вопросов, которые формируют 6 доменов (функция мочеиспускания и беспокойства вследствие ее нарушений, половая функция и беспокойства вследствие ее нарушений, функция желудочно-кишечного тракта – ЖКТ – и беспокойства вследствие нарушений его функции), направленных на выявление специфических осложнений РПЖ и его лечения [24]. Ответы на вопросы выражаются в баллах от 0 до 100. Недостатком данного опросника является то, что он применим только у пациентов с локализованными формами РПЖ до и после лечения (радикальная простатэктомия и лучевая терапия). В нем отсутствуют вопросы, которые позволяют оценивать специфические изменения КЖ при гормональном лечении, метастатическом распространении онкологического процесса.

Специальный опросник функционального исследования терапии РПЖ (FACT-P) является дополнительным специфичным для РПЖ модулем и используется совместно с общим опросником FACT-G. Он состоит из 12 вопросов, которые оценивают потерю массы тела, аппетит больного, нарушения мочеиспускания и эрекции, боль и ее влияние на функциональные возможности [25]. FACT-P наиболее применим для обследования больных с метастатическими формами РПЖ. Однако он не позволяет оценить влияние различных осложнений на эмоциональную составляющую здоровья, а также на профессиональную и социальную деятельность пациента, ограниченно применим при локальных формах заболевания.

Специалисты Европейской организации по исследованию и лечению рака для оценки КЖ больных, страдающих РПЖ, предложили дополнительный раздел (QLQ-PR25) к стандартному опроснику EORTC QLQ-C30. Он включает в себя три шкалы: оценку функции мочеиспускания (9 пунктов), ЖКТ

(4 пункта) и половой функции (6 пунктов). Имеются также дополнительные вопросы для оценки влияния гормональных нарушений на КЖ больных. Опросник был валидизирован для обследования мужчин, страдающих локализованным и метастатическим РПЖ [26, 27].

В Мичиганском университете (США) разработан расширенный комбинированный опросник исследования КЖ при РПЖ (EPIC), предусматривающий выявление факторов, связанных с РПЖ и его лечением и влияющих на КЖ пациентов. Он состоит из 50 вопросов, объединенных в четыре основные шкалы: мочеиспускание, половая функция, функция ЖКТ и гормональная функция. Каждая шкала подразделяется на подшкалы – оценка нарушения функции и влияние нарушенной функции на эмоциональное состояние больного. Шкала функции мочеиспускания также подразделяется на подшкалы — шкала оценки степени недержания мочи и шкала оценки ирритативных и обструктивных нарушений [28]. Таким образом, модифицированный опросник является наиболее полным и позволяет более полно определить влияние заболевания и различных методов его лечения на КЖ больного РПЖ. Однако и он не учитывает степень влияния заболевания на социальную и профессиональную сферу обследуемых.

В настоящее время существует два варианта дизайна оценки КЖ больных РПЖ: продольный проспективный, когда оценивается КЖ до и после лечения, и перекрестный, предусматривающий однократную его оценку в разные сроки после лечения. Считается, что первый из них более предпочтителен, так как учитывает динамику изменений исследуемого параметра в течение периода наблюдения. Состояние исследуемого параметра до лечения берется как базовый уровень, относительно которого оцениваются последующие результаты. Перекрестный вариант дизайна исследования применяется чаще, так как при нем нивелируется роль пациента в искажении данных, а также возможно сравнение различных методов лечения и их влияния на КЖ пациентов.

Таким образом, в настоящее время имеется достаточное количество инструментов (опросников) для полноценного и всестороннего исследования КЖ, больных различного профиля, в том числе больных РПЖ. Необходимо отметить, что большинство опросников имеют иностранное происхождение, не адаптированы к применению в России и поэтому не используются в практике. Необходима их адаптация к нашим условиям или разработка и внедрение в практику отечественных аналогов.

Исследование КЖ при локализованном и местно-распространенном РПЖ

Основными критериями выбора метода лечения этих больных являются распространенность опухолевого процесса, степень его дифференцировки, ожидаемая длительность жизни пациента и его предпочтения в выборе метода лечения. При локализованном РПЖ (опухоль не выходит за пределы ее капсулы), отсутствии метастазов и ожидаемой длительности жизни более 10 лет основными вариантами лечения являются радикальная простатэктомия в различных модификациях (позадилонная, промежностная, лапароскопическая) или лучевая терапия (наружная или брахитерапия). При наличии сопутствующих заболеваний, не позволяющих пациенту перенести радикальное хирургическое лечение или облучение, применяют антиандрогенную терапию или осуществляют динамическое наблюдение (выжидательная тактика) [29].

При местно-распространенном опухолевом процессе (опухоль выходит за пределы органа, но отсутствуют метастазы в регионарные лимфатические узлы и другие органы) выбор лечебной тактики также зависит от ожидаемой длительности жизни пациента, степени дифференцировки опухоли, уровня простатического специфического антигена (ПСА). Так, при предполагаемой длительности жизни больного более 5–10 лет возможно выполнение радикальной простатэктомии или наружной лучевой терапии с последующей адъювантной терапией. При высоких значениях ПСА, индекса Глисона и/или выраженных сопутствующих заболеваниях показана максимальная андрогенная блокада, которая может быть достигнута кастрацией или с помощью различных медикаментозных препаратов [29].

При наблюдении за пациентами, подвергшимися лечению по поводу локализованных и местно-распространенных форм РПЖ, внимание специалистов должно фокусироваться и на влиянии лечебных мероприятий на качество их жизни. Эту категорию больных чаще всего беспокоят разной степени недержание мочи и другие нарушения мочеиспускания, эректильная дисфункция, нарушение функции ЖКТ, гормональные нарушения.

Установлено, что у пациентов, лечившихся по поводу РПЖ, более выражены нарушения мочеиспускания, чем у мужчин того же возраста, не имевших этого заболевания [30, 31]. По материалам S.A. Arredondo и соавт. [32], у пациентов, получавших различные виды лечения по поводу клинически локализованного РПЖ, КЖ практически не меняется в течение 5 лет наблюдения. При этом нарушения мочеиспускания (недержание мочи) чаще возникают после радикальной простатэктомии (в 26,0–49,0% случаев) и вдвое реже (в 13,0–22,0 % случаев) — после лучевой терапии [33–35]. При продольных проспективных исследованиях КЖ больных РПЖ отмечается восстановление функции удержания мочи у большинства обследованных пос-

ле радикальной простатэктомии и у незначительной части — после наружного облучения [36–38]. По данным F. Joly и соавт. [31], через 4 года после наружной лучевой терапии и брахитерапии до 40,0% респондентов страдают недержанием мочи и 30,0% предъявляют жалобы на дизурию. Однако, несмотря на относительно высокую частоту нарушения мочеиспускания, только каждый десятый респондент, перенесший оперативное лечение или лучевую терапию, и каждый пятый, перенесший брахитерапию, оценивают эту проблему как значительную [39].

Доказано, что при РПЖ нарушения функции ЖКТ являются следствием применяемых лечебных воздействий. Чаще всего этих больных беспокоят увеличение частоты дефекации, императивные позывы, диарея, кровотечения из толстой кишки. Упомянутые проявления, как правило, возникают после наружной лучевой терапии и брахитерапии [40, 41]. Продольное проспективное исследование, включавшее 1584 больных РПЖ, подтвердило, что нарушения функции кишечника значительно чаще встречаются у пациентов после лучевой терапии, причем они наиболее выражены в первые 3 мес после лечения [42]. В течение двух последующих лет функция ЖКТ восстанавливается, но не достигает уровня, отмечавшегося до начала лечения. Через 4 года после лечения аденокарциномы предстательной железы у определенной части респондентов возникают различной степени выраженности беспокойства, связанные с дефекацией: у 39,0% мужчин после брахитерапии, у 20,0% после наружной лучевой терапии и только у 6,0% – после радикальной простатэктомии [39].

Наибольшее влияние на КЖ больных РПЖ оказывают изменения в половой сфере, степень которых зависит от возраста пациента и состояния половой функции до лечения, а также от метода лечения заболевания. У мужчин, страдающих РПЖ, высок риск развития психогенной эректильной дисфункции по сравнению с мужчинами того же возраста, не имеющими этого заболевания [30, 43]. После лечения аденокарциномы предстательной железы число пациентов с эректильной дисфункцией возрастает, что негативно влияет на качество их жизни. Нарушения потенции возникают после всех видов лечения больных: чаще всего — после радикальной простатэктомии (в 60–80% случаев) и гормональной терапии (50–60%), несколько реже – после наружной лучевой терапии (50–60%) и брахитерапии (30–40%) [33–35, 44, 45]. Исследования свидетельствуют, что сексуальные проблемы являются источником эмоциональных расстройств, которые существенно ухудшают КЖ, особенно у мужчин до 60 лет [37, 46]. Пациенты, которым выполнена радикальная простатэктомия с сохранением сосудисто-нервных пучков, отмечают более высокие показатели половой функции через 6, 12 и 18 мес по сравнению с теми, которым эта процедура не проводилась. При этом следует отметить, что общий уровень половой функции в обеих группах был значительно ниже, чем в дооперационном периоде [47]. Через 4 года после лечения аденокарциномы предстательной железы (радикальная простатэктомия, наружная лучевая терапия, брахитерапия) 2/3 мужчин считают, что эректильная дисфункция значительно снижает качество их жизни [39].

Таким образом, при выборе любого метода лечения КЖ пациентов с клинически локализованными формами РПЖ снижается. Это обусловлено различными осложнениями, которые возникают после лечебных мероприятий. Радикальная простатэктомия нередко сопряжена с возникновением нарушения функции мочеиспускания в виде недержания мочи и эректильной дисфункции. После лучевых методов лечения также возникают упомянутые осложнения, но реже. Нарушения функции ЖКТ возникают практически у каждого третьего мужчины, перенесшего наружную лучевую терапию или брахитерапию. Современные методики лечения больных РПЖ (лапароскопические операции, операции с использованием роботов, 3D-конформное облучение, высокочастотная сфокусированная ультразвуковая аблация) значительно уменьшают вероятность возникновения послеоперационных осложнений, в том числе таких, как недержание мочи и эректильная дисфункция [48, 49]. Внедрение их в клиническую практику, вероятно, улучшит КЖ упомянутой категории пациентов.

Исследование КЖ при распространенном и метастатическом РПЖ

Основной целью лечения больных РПЖ с поражением регионарных лимфатических узлов и/или отдаленными метастазами является стабилизация роста опухоли и обеспечение пациенту относительно высокого КЖ. Обычно таким пациентам назначают гормональную и/или химиотерапию [29].

Распространенный РПЖ оказывает выраженное влияние на КЖ больных. При обычном врачебном осмотре таких больных часто недооцениваются снижение общего физического функционирования, общая слабость, боли вследствие метастатического поражения костей, нарушение функции мочеиспускания. При отсутствии клинических симптомов эта форма заболевания в основном проявляется депрессией и тревожным состоянием [50, 51].

Считается, что максимальная андрогенная блокада (МАБ; хирургическая или медикаментозная), которая является основным методом лечения мужчин, страдающих распространенным и метастатиче-

ским гормоночувствительным РПЖ, не оказывает выраженного влияния на общее КЖ. Наибольшее влияние она оказывает на эмоциональное благополучие в течение первых 6 мес [52]. Наряду с этим антигормональное лечение сопряжено с ухудшением физического функционирования и сопровождается такими осложнениями, как общая слабость, приливы жара, ухудшение половой функции. Мужчины, получающие раннюю гормональную терапию, имеют лучшее общее физическое состояние по сравнению с теми, кто получает отсроченное лечение. Однако в первом случае более выражены нарушения потенции и значительно снижено ролевое и социальное функционирование [53]. По другим данным, преимущественное влияние на общее КЖ оказывает сопутствующая патология, а не длительность антиандрогенной блокады [54].

Значительное количество исследований проведено для сравнения КЖ мужчин, получавших МАБ или антиандрогенную монотерапию по поводу распространенного РПЖ. Установлено, что наряду с отсутствием между этими группами различий в частоте прогрессии заболевания и общей выживаемости у получавших монотерапию нарушения половой функции менее выражены, эмоциональный статус и социальное функционирование лучше и соответственно КЖ выше, чем при МАБ [55–57].

При возникновении гормонорезистентного рака КЖ больных значительно ухудшается. Это обусловлено болевым синдромом вследствие метастатического поражения костей, нарушением мочеиспускания, обусловленным инфравезикальной обструкцией, общеклиническими симптомами онкологического заболевания (общая слабость, потеря аппетита, нарушения сна и др.), ухудшением социального и эмоционального функционирования [58–60]. Лечение проводится в основном с целью обеспечения максимальной длительности жизни больного при достаточно высоком КЖ и направлено на купирование болевого синдрома и других осложнений онкологического процесса [29]. Основные немногочисленные исследования КЖ сводятся к сравнению эффективности различных схем химиотерапии и оценке их влияния на организм пациента вследствие токсичности. Так, комбинированное назначение преднизолона и метоксантрона приводит к купированию болевого синдрома в 40–50% случаев, тогда как применение одного преднизолона – только в 15–20%, а назначение доцетаксела и эстрамустина – в 70–82% случаев [61–64]. Наряду с этим на фоне лечения отмечается улучшение общего эмоционального состояния больных, снижение депрессии [65].

Таким образом, основной целью исследования КЖ при распространенном и метастатическом РПЖ является выбор наиболее приемлемых схем медикаментозного лечения, которые наряду с увеличением длительности жизни максимально купируют болевой синдром, оказывают наименьшее влияние на половую функцию, положительно влияют на эмоциональное состояние.

Литература

1. Fayers P.M., Jones D.R. Measuring and analyzing quality of life in cancer clinical trials: a review. Stat Med 1983;2(4):429–46.
2. Patrick D.L., Erickson P. Assessing health-related quality of life for clinical decision-making. Kluwer Academic Publisher, Dordrecht; 1993.
3. Gill T.M., Feinstein A.R. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. JAMA 1994;272(8):619–26.
4. Новик А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине. Санкт- Петербург, ЭЛБИ; 1999.
5. WHOQOL Group, Division of Mental Heals, World Health Organization. Study protocol for the World Health Organization: organization to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). J Qual Life Res 1993;2(2): 153–9.
6. Stewart A.L., Hays R.D., Ware J.E. The MOS SF-36 shot-form general health survey. Reliability and validity in patient population. Med Care 1988;26(7):724–35.
7. Cella D.F., Tulsky D.S. Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. Cancer Invest 1993;11(3):327–36.
8. Jenial A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2004;54(l):8–29.
9. Giyar G.H., Feeny D.K., Patrick D.L. Measuring health-related quality of life. Ann Intern Med 1993;118(8):622–9.
10. Щепия О.П. Здоровье населения Российской Федерации: проблемы и перспективы. Вестн РАМН 1996;(6):11–5.
11. Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues. Control Clin Trials 1980;10:195–208.
12. Bowling A. Measuring disease. A review of disease-specific quality of life measurement scales. Philadelphia, Open University Press; 1996.
13. Tulsky D.S. An introduction to test theory. Oncology 1990;4(5):43–8.
14. Patrick D.L., Deyo R.A. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. Med Care 1989;27(3 Suppl):S217–32.
15. Bergner M., Bobbitt K.A., Carter W.B. et al. The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure. Med Care 1981;19(8):787–805.
16. Moinpour C.M., Feigl P., Metch B. et al. Quality of life end points in cancer clinical trials: review and recommendations. J Natl Cancer Inst 1989;81(7):485–95.
17. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30(6):473–83.
18. Kaplan R.M., Ganiats T.G., Sieber W.J. et al. The quality of well-being scale: critical similarities and differences with SF-36. Int J Qual Health Care 1998;10(6):509–20.
19. Сухонос Ю. А. Особенности популяционного исследования качества жизни. Автореф. дис... канд. мед. наук. С.Пб., 2003.
20. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5):365–76.
21. Cella D.F., Tulsky D.S. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;ll(3): 570–9.
22. Schag C.A., Heinrich R.L. Development of a comprehensive quality of life measurement tool: CARES. Oncology 1990;4(5):135–8.
23. De Haes J.C., van Knippenberg F.C., Neijt J.P. Measuring psychological and physical distress in cancer patients: struc-

ture and application of the Rotterdam Symptom Checklist. Br J Cancer 1990;62(6):1034–8.
24. Litwin M.S., Hays R.D., Fink A. et al. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. Med Care 1998;36(7):1002–12.
25. Esper P., Mo F., Chorale G. et al. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology 1997;50(6):920–8.
26. Da Silva F.C., Fossa S.D., Aaronson N.K. et al. The quality of life of patients with newly diagnosed Ml prostate cancer: experience with EORTC clinical trial 30853. Eur J Cancer 1996;32A(1):72–7.
27. Augustin H., Pummer K., Daghofer F. et al. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol 2002;42(2):112–7.
28. Wei J.T., Dunn R.L., Litwin M.S. et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. Urology 2000;56(6):899–905.
29. Aus G., Abbou C.C., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2005;48(4):546–51.
30. Litwin M.S., Hays R.D., Fink A. et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localised prostate cancer. JAMA 1995;273(2):129–35.
31. Joly F., Brune D., Couette J.E. et al. Health-related quality of life and sequelae in patients treated with brachytherapy and external beam irradiation for localized prostate cancer. Ann Oncol 1998;9(7):751–7.
32. Arredondo S.A., Downs T.M., Lubeck D.P. Watchful waiting and health related quality of life for patients with localized prostate cancer: data from CaPSURE. J Urol 2004;172(5):1830–4.
33. Madalinska J.B., Essink-Bot M.-L., de Koning H.J. et al. Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. J Clin Oncol 2001;19(6):1619–28.
34. Steineck G., Helgesen F., Adolfsson J. et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med 2002;347(11):790–6.
35. Johnson T.K., Gilliland F.D., Hoffman R.M. et al. Racial/ethnic differences in functional outcomes in the 5 years after diagnosis of localized prostate cancer. J Clin Oncol 2004;22(20):4193–201.
36. Петров С.Б., Ракул С.А. Качество жизни пациентов после позадилонной радикальной простатэктомии. Урология 2006;(1):25–8.
37. Potosky A., Legler J., Albertsen P. et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92(19):1582–92.
38. Stanford J.L., Feng Z., Hamilton A.S. et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: The prostate cancer outcomes study. JAMA 2000;283(3):354–60.
39. Wei J.T., Dunn R.L., Sandler H.M. et at. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. J Clin Oncol 2002;20(2):557–66.
40. Merrick G.S., Butier W.M., Dorsey A.T. et al. Rectal function following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncoi Biol Phys 2000;48(3):667–74.
41. Davis J.W., Kuban D.A., Lynch D.F., Schellhammer P.F. Quality of life after treatrnent for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. J Uroi 2001;166(3):947–63.
42. Litwin M.S., Sadetsky N., Pasta D.J., Lubeck D.P. Bowel function and bother after treatment for early stage prostate cancer: a longitudinal quality of life analysis from CaPSURE. J Urol 2004;172(2):515–9.
43. Helgason A.R., Adolfsson J., Dickman P. et al. Factors associated with waning sexual function among elderly men and prostate cancer patients. J Urol 1997;158(1):155–9.
44. Mants C.A., Nautiyal J., Awan A. et al. Potency preservation following conformal radiotherapy for localized prostate cancer: impact of neoadjuvant androgen blockade, treatment technique and patient-related factors. Cancer J Sci Am 1999;5(4):230–6.
45. Penson D.F., Feng Z., Kuniyuki A. et al. General quality of life 2 years following treatment for prostate cancer: what influences outcomes? results from the prostate cancel outcomes study. J Clin Oncol 2003;21(6):1147–54.
46. Clark J.A., Rieker P., Propert K.J. et al. Changes in quality of life following treatment for early prostate cancer. Urology 1999;53(1):161–8.
47. Litwin M.S., McGuigan K.A., Shpall A.I., Dhanani N. Recovery of health related quality of life in the year after radical prostatectomy: early experience. J Urol 1999;161(2):515–9.
48. Noldus J., Michl U., Graefen M. et al. Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. Eur Urol 2002;42(1):118–24.
49. Link R.E., Su L.-M., Sullivan W. et al. Health related quality of life before and after laparoscopic radical prostatectomy. J Urol 2005;173(1):175–9.
50. Zabora J., Brintzenhofeszoc K., Cubow B. et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. Psychooncology 2001;10(1):19–28.
51. Trask P.C. Quality of life and emotional distress in advanced prostate cancer survivors undergoing chemotherapy. Health Qual Life Outcomes 2004;2:37–41.
52. Litwin M.S., Flanders S.C., Pasta D.J. et al. Sexual function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: multivariate quality-of-life analysis from CaPSURE. Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. Urology 1999;54(3):503–8.
53. Green H.J., Pakenham K.I., Headley B.C., Gardiner R.A. Coping and health-related quality of life in men with prostate cancer randomly assigned to hormonal medication or close monitoring. Psychooncology 2002;11(5):401–14.
54. Dacal K., Sereika S.M., Greenspan S.L. Quality of life in prostate cancer patients taking androgen deprivation therapy. J Am Geriatr Soc 2006;54(1):85–90.
55. Chodak G., Sharifi R., Kasimis B. et al. Single-agent therapy with bicalutamide: a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. Urology 1995;46(6):849–55.
56. Boccardo F., Rubagotti A., Barichello M. et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. J Clin Oncol 1999;17(7):2027–38.
57. Litwin M. S.,Shpall A.I., Dorey F., Nguyen T.H. Quality-of-life outcomes in long-term survivors of advanced prostate cancer. Am J Clin Oncol 1998;21(4):327–32.
58. Curran D., Fossa S., Aaronson N. Baseline quality of life of patients with advanced prostate cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group (GUT-CCG). Eur J Cancer 1997;33(11):1809–14.
59. Melmed G.Y., Kwan L., Reid K. Quality of life at the end of life: trends in patients with metastatic prostate cancer. Urology 2002;59(1):103–9.
60. Jonler M., Nielsen O.S., Groenvold M. et al. Quality of life in patients with skeletal metastases of prostate cancer and status prior to start of endocrine therapy: results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study 5. Scand J Urol Nephrol 2005;39(1):42–8.
61. Osoba D., Tannock I.F., Ernst D.S., Neville A.J. Health-related quality of life in men with metstatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. J Clin Oncol 1999;17(6):1654–63.
62. Autorino R., Di Lorenzo G., Damiano R. et al. Role of chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: Old issues, recent advances and new perspectives. Urol Int 2003;70(1):1–14.
63. Sinibaldi V.J., Carducci M., Laufer M., Eisenberger M. Preliminary evaluation of a short course of estramustine phosphate and docetaxel (Taxotere) in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. Semin Oncol 1999;26(1):45–8.
64. Copur M.S., Ledakis P., Lynch J. et al. Weekly docetaxel and estramustine in patients with hormone-refractory prostate cancer. Semin Oncol 2001;28(4, Suppl 15):16–21.
65. Kornblith A.B., Herndon J.E. 2nd, Zuckerman E. et al. The impact of docetaxel, estramustine, and low dose hydrocortisone on the quality of life of men with hormone refractory prostate cancer and their partners: A feasibility study. Ann Oncol 2001;12(5)633–41.

Малые дозы цитокинов и их комбинация с 5-фторурацилом при диссеминированном раке почки. Предварительные результаты рандомизированного исследования

Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев, И.Г. Маркина, В.Б. Матвеев, Н.А. Ветрова, Л.А. Костякова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ММА им. И.М. Сеченова

SMALL-DOSE CYTOKINES AND THEIR COMBINATION WITH 5-FLUOROURACIL FOR DISSEMINATED RENAL-CELL CARCINOMA. PRELIMINARY RESULTS OF RANDOMIZED TRIAL

L.V. Demidov, G.Yu. Kharkevich, I.V. Timofeyev , I.G. Markina, V.B. Matveev, N.A. Vetrova, L.A. Kostyakova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

There is no standard care for metastatic renal cell carcinoma (MRCC). High and intermediate IL-2 regimens are difficult to recommend due to their high toxicity. A combination of low-dose cytokines is assumed to be effective and safe in MRCC patients. A prospective randomized study was started in 2003. Methods: The eligibility criteria included histopathologically confirmed MRCC, ECOG PS 0—2, no autoimmune diseases, no brain metastases, and normal organ function. All patients were randomized in three arms: IL-2 alone, 1.5 MIU, iv, t.i.w., weeks 1—3 or IL-2 1.0 MIU, iv, t.i.w., weeks 1—3 plus IFN 5 MIU, sc, t.i.w, weeks 1—3 or biochemotherapy group 5-FU, 500 mg/m², iv, once a week, weeks 1—3 plus IL-2 1.0 MIU, iv, t.i.w., weeks 1—3 plus IFN 5 MIU, sc, t.i.w., weeks 1—3. Cycles were repeated every three weeks. A response was evaluated according to RECIST every 2 cycles. Results: 64 patients were enrolled of whom 63 were analyzed. The patients' median age was 55.4 years (range 16—74). 55.6% of the patients had a poor prognosis (as described by Motzer et al., 2002). Bone metastases were present in 52.4%. Sixteen patients treated with IL-2 alone showed no CR, no PRs, 2 SDs, and 14 PDs. Of the 23 patients in IL-2+IFN group, 5 PRs, 8 SDs, and 10 PDs were observed, with a response rate of 21.7%. Amongst the 24 patients in 5-FU+IL-2+IFN group, 1 CR, 3 PRs, 10 SDs, and 10 PDs were shown, with a response rate of 16.7%. One-year survival was 20.0%, 81.3% and 81.0%, respectively. Flu-like syndrome was the most common side effect in the patients receiving IFN (89.1%, grade 1, CTC). Hypotension associated with IL-2 (all groups) was seen in 56.3% (grade 1 in 50% and grade 2 in 6.3%). The other toxicities were 12.7% grade 1 neutropenia and vomiting in 4.7% (group 3). Conclusions: Small-dose IL-2 in combination with IFN and 5-FU in MRCC is feasible, tolerable, with the efficacy comparable to other more toxic therapeutic modalities.

Метастатический почечно-клеточный рак (ПКР) традиционно характеризуется неблагоприятным прогнозом и высокой устойчивостью к стандартной химиотерапии (ХТ). Так, пятилетний рубеж переживают не более 4–10% больных с отдаленными метастазами ПКР, а эффективность ХТ (5-фторурацил, винбластин) не превышает 5%. В настоящее время в мире не существует общепринятых стандартов лечения этой категории больных. Первой линией лечения считается иммунотерапия с использованием препаратов рекомбинантных цитокинов – интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона-α и, возможно, их комбинация с химиотерапевтическими препаратами. По данным разных авторов [1], суммарная эффективность различных биотерапевтических режимов в лечении метастатического ПКР варьирует от 2 до 47%, что отражает неоднородность выборок больных и используемых схем лечения. Кроме того, нерешенным остается вопрос о комбинации цитокинов, а также о том, обладает ли биохимиотерапия преимуществами по сравнению с монотерапией. Данные различных проспективных исследований высокой степени надежности с участием более 400 больных противоречивы.

Ясно, что цитокинотерапия способна влиять на снижение объема опухолевой массы. Длительность эффекта, его зависимость от дозы и влияние на выживаемость – также вопросы спорные. Существует ли дозозависимость результатов лечения цитокинами при раке почки? Какие дозы более эффективны – малые или большие? Ряд проведенных лабораторных исследований указывает на снижение аффинности рецепторов лимфоцитов к ИЛ-2 при применении высоких доз этого белка. Малые дозы рекомбинантного ИЛ-2 не только менее токсичны, но и более физиологичны и именно поэтому могут демонстрировать большую эффективность.

Следует отметить, что подавляющее большинство исследований проведено с использованием препаратов иностранного производства, отличающихся высокой стоимостью. Учитывая, что сегодня на фармацевтическом рынке присутствуют и отечественные рекомбинантные цитокины, представляется чрезвычайно актуальным изучение их эффективности при метастатическом ПКР в рамках проспективного кооперированного исследования. Дрожжевой рекомбинантный ИЛ-2 человека – Рон-

Таблица **1**. *Характеристика пациентов, включенных в исследование*

Включено в исследование	64 пациента
Оценено	63 пациента
Мужчины Женщины	44 20
Гистологический тип опухоли, % светлоклеточный папиллярный хромофобный	 87,5 7,8 4,7
Нефрэктомия	89,06% (57 больных)
Неблагоприятный прогноз (по R. Motzer* и соавт.)	55,6% (35 больных)
Метастазы более чем в 1 орган + метастазы в печень	77,8% (49 больных) 27% (17 больных)
Метастазы в кости	52,4% (33 больных)
Предшествующее лекарственное лечение, % (число больных) всего по выборке, 1-я группа 2-я группа 3-я группа	 42,9 (27) 50,0 (8) 21,7 (5) 58,3 (14)

Примечание. * 5 критериев неблагоприятного прогноза, выделенных R. Motzer: ECOG>1, Hb<N, ЛДГ>1,5×N, Ca^{++}>10 мг/дл, отсутствие нефрэктомии (наличие более 2 критериев у пациента указывает на неблагоприятный прогноз).

колейкин – получен с использованием методов генной инженерии из клеток продуцента – рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого ИЛ-2. Ронколейкин – полный структурный аналог эндогенного ИЛ-2. За десятилетний период существования препарат прошел преклинические и клинические испытания, апробирован при лечении различных новообразований, в том числе и при метастатическом ПКР. Реаферон – отечественный препарат рекомбинантного интерферона-α_{2b}.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности малых доз отечественного рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина) в лечении метастатического ПКР в виде монотерапии, комбинированной цитокинотерапии и биохимиотерапии, а также их влияния на иммунные показатели.

Материалы и методы

С января 2003 г. по июнь 2005 г. в исследование включено 64 больных метастатическим раком почки в возрасте 18–70 лет (табл. 1). Критериями включения были гистологически подтвержденный ПКР, ECOG PS 0-2, наличие измеряемых очагов поражения, отсутствие хронических декомпенсированных заболеваний, а также заболеваний аутоиммунной природы. Удовлетворяющие критериям включения больные были рандомизированы в 3 лечебные группы:

- 1-я – режим монотерапии. Ронколейкин вводился внутривенно в течение 3 ч в дозе 1,5 млн МЕ в 400 мл физиологического раствора с добавлением 5 мл 10% раствора альбумина 3 раза в неделю на протяжении 3 нед;
- 2-я – комбинация Ронколейкин + Реаферон (отечественный рекомбинантный интерферон-α_{2b}). Ронколейкин вводился в виде 3-часовой инфузии 3 раза в неделю по 1 млн МЕ в 400 мл физиологического раствора с добавлением 5 мл 10% раствора альбумина, Реаферон – 5 млн МЕ – подкожно 3 раза в неделю, в дни, свободные от Ронколейкина, на протяжении 3 нед;
- 3-я – системная биохимиотерапия. Ронколейкин внутривенно в течение 3 ч капельно 3 раза в неделю по 1 млн МЕ в 400 мл физиологического раствора с добавлением 5 мл 10% раствора альбумина, Реаферон – 5 млн МЕ – подкожно 3 раза в неделю, 5-фторурацил – 1000 мг внутривенно капельно медленно в первый день каждой недели – 3 нед.

Перерыв между курсами составлял 2–3 нед. Лечение проводили до прогрессирования. Эффективность терапии оценивали по критериям RECIST после каждых двух курсов.

Первичной точкой оценки эффективности являлось изучение частоты объективных ответов в каждой группе, переносимость терапии. Окончательное заключение о целесообразности использования настоящих режимов будет сделано после оценки медианы выживаемости, общей выживаемости и времени до прогрессирования.

Переносимость лечения и качество жизни больных изучались в зависимости от частоты и степени выраженности основных побочных эффектов согласно критериям NCI CTC.

Результаты

За отчетный период из 63 оцененных пациентов более 4 курсов терапии получили 54 (85,7%) человека. Общее количество проведенных курсов составило 224. Частота объективных ответов на лечение представлена в табл. 2.

Учитывая неэффективность ИЛ-2 в монорежиме, набор пациентов в группу был завершен при n=16. Дальнейшая рандомизация проходила во 2 и 3-ю группы.

1-летняя выживаемость (специфическая) в 1, 2 и 3-й группах составила 20,0; 81,3 и 81,0% соответственно.

Все пациенты переносили лечение хорошо. Наиболее частыми побочными эффектами были гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, миалгии, слабость) и гипотензия. Выраженность реакций не была существенной, не требовала отмены препаратов. Для купирования гриппоподобного синдрома использовались нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол, диклофенак, кетонал, целебрекс) с полным эффектом. Гипотензия, связанная с инфузиями ИЛ-2, только в 6,3% случаев (у 4 больных) требовала реинфузионной терапии. Из других нежелательных эффектов наблюдались эритема в месте инъекции ИФН, лейкопения, тошнота/рвота, аллергические реакции (крапивница, аллергический ринит). Все перечисленные осложнения не носили угрожающий жизни пациента характер и легко регрессировали при назначении патогенетической терапии. Редукция доз не проводилась. Частота и степень выраженности всех побочных реакций представлены в табл. 3.

Таблица **2**. *Частота объективных ответов (в %) в группах*

Ответ	1-я группа (*n*=16)	2-я группа (*n*=23)	3-я группа (*n*=24)
Полный	0	0	4,2 (1)
Частичный	0	21,7 (5)	12,5 (3)
Общий	0	21,7	16,7
Стабилизация	12,5 (2)	34,8 (8)	41,7 (10)

Примечание. В скобках – число больных.

Таблица **3**. *Токсичность режимов био/биохимиотерапии*

Побочный эффект	Частота встречаемости, %	Степень выраженности
Гриппоподобный синдром	89,1	I
Гипотензия	56,3	I – 50% II – 6,3%
Эритема в месте введения Реаферона	40,4[3]	I
Лейкопения	12,7	I
Повышение уровня печеночных ферментов	12,7	I
Тошнота, рвота	4,7	I
Аллергические реакции	3,2	I
Миокардит[1]	1,6	-
Гиперкоагуляция[2]	31,3	-
Депрессия[2]	18,8	-

Примечание. [1] Связать развитие миокардита, который был в анамнезе у больной, только с проводимым лечением не представляется возможным. Тем не менее лечение было остановлено.
[2] Данные состояния можно рассматривать как паранеопластические, а не как побочные эффекты лечения.
[3] Из 47 пациентов 2 и 3-й групп.

В одном случае развилась аллергическая реакция на альбумин, добавляемый в раствор ИЛ-2 для инфузии. В дальнейшем у пациента инфузия цитокина выполнялась без включения альбумина.

Мы не наблюдали токсичности III и IV степени. Токсичность V степени (смерть), частота которой при использовании высоких доз ИЛ-2 составляет 0,1%, также не зарегистрирована в проводимом нами исследовании. Пациенты переносили лечение удовлетворительно, отказов от него не было.

Обсуждение

Изучая эффективность малых доз отечественного ИЛ-2 в различных комбинациях, мы пришли к тем же выводам, что и зарубежные коллеги, использующие высокие дозы. Так, ИЛ-2 (Ронколейкин) в монорежиме в дозе 1,5 млн МЕ не оказался высокоэффективным средством и не влиял существенно на выживаемость больных.

Применение ИЛ-2 в комбинации с ИФН не сопровождалось высокой частотой ответов на лечение в виде полных и частичных ремиссий и по данному параметру соответствовало известной цифре 20±5%, но в совокупности с достигнутой стабилизацией ответ на лечение составил около 60%. Это, по нашему мнению, привело к положительному значению показателей 1-летней выживаемости – 80%. Таким образом, мы заключаем, что комбинация двух цитокинов, использующихся в малых дозах, может изучаться в лечении рака почки.

Добавление 5-ФУ к схеме «ИЛ-2+ИФН» не влияет на ее эффективность и представляется нецелесообразным.

Токсичность настоящих режимов расценена как минимальная. Удовлетворительная переносимость – важнейший критерий, отражающий целесообразность использования малых доз при соответствующей эффективности.

Стоит отметить, что исследование проводилось на выборке больных, в которой вероятность возможного неблагоприятного исхода была чрезвычайно высокой. Тем не менее первые результаты использования малых доз ИЛ-2 в комбинации с ИФН в этой группе пациентов оказались положительными. Окончательное заключение об эффективности режимов будет сделано позже. Кроме того, с 1 января 2006 г. проводится набор (рандомизация) в дополнительную группу «ИФН в монорежиме», эффективность которой будет сопоставлена с эффективностью комбинации ИЛ-2 и ИФН.

Рекомендуемая литература

1. Atzpodien J., Kirchner H., Jonas U. et al. Interleukin-2 and interferon-α_{2a} based immunotharapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). J Clin Oncol 2004;22:7.
2. Calugiuri M.A. Low-dose recombinant interleukin-2 therapy: rationale and potential clinical applications. Am J Clin Oncol 1994;17:199.
3. Gitlitz B., Figlin R. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell cancer. Urol Clin North Am 2003;30(3):589–600.
4. Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. et al. A randomized study of low-dose interleukin-2 plus interferon-alpha first line therapy for metastatic RCC. Tumor 1993;79:397–400.
5. Margolin K. Interleukin-2 in the treatment of renal cancer. Semin Oncol 2000; 27(2): 194–203.
6. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 1998;338:1272.

Оценка течения инцидентального и симптомного почечно-клеточного рака после радикального оперативного лечения

А.А. Гусев, В.Л. Медведев, А.В. Шангичев, Д.Г. Пасечник, М.И. Коган

Ростовский государственный медицинский университет

EVALUATION OF THE NATURAL HISTORY OF INCIDENTAL AND SYMPTOMATIC RENAL-CELL CARCINOMA AFTER RADICAL SURGERY

A.A. Gusev, V.L. Medvedev, A.V. Shangichev, D.G. Pasechnik, M.I. Kogan

Rostov State Medical University

This retrospective study assessed the prognostic value of different clinical and morphological factors of renal-cell carcinoma (RCC) in patients undergoing radical surgery. The paper describes a clinical study of 149 patients operated on in 1997 to 2003. The patients were divided into two groups: a) those with incidental carcinoma and b) those with symptomatic carcinoma. Cancer-specific survival determined by the Kaplan-Meier method. Patients with incidental RCC show a higher cancer-specific survival than those with symptomatic RCC. The asymptomatic course of renal tumor (incidental RCC) has a better prognosis of cancer-specific and relapse-free survival rate.

Органосохраняющая хирургия почечно-клеточного рака (ПКР) по избирательным (элективным) показаниям привлекает большое внимание исследователей. Отбор пациентов для такого вмешательства должен быть основан на определении прогноза течения опухолевого процесса [1–7]. В связи с этим исследование факторов прогноза течения ПКР – важная задача для дальнейшего развития органосохраняющей хирургии рака почки. Однако большинство известных факторов, достоверно влияющих на прогноз течения ПКР, таких как стадия, степень дифференцировки и морфологический тип опухоли [8–10], верифицируются только после выполнения оперативного вмешательства, поэтому актуальной задачей является определение и «дооперационных» факторов прогноза течения ПКР. Установлено, что наиболее благоприятное течение, в том числе и при выполнении органосохраняющих операций, имеют локальные опухоли, особенно размером до 4 см, т.е. так называемые малые опухоли [1, 2, 5, 6, 11]. Количество таких опухолей неуклонно увеличивается (до 6% в год) [4], что напрямую связано с расширением ультразвукового скрининга и обнаружением опухолей почек при их бессимптомном течении, что принято определять как инцидентальный рак почки [7, 11–17], частота которого, по данным литературы, составляет от 20 до 61% [2, 3, 5, 11, 12, 18] от всех случаев ПКР. По нашим данным, количество «малых» опухолей при инцидентальном ПКР составляет 39,34%, тогда как при симптомном ПКР их количество значительно меньше – 12,5%. Кроме того, в ранее проведенном нами исследовании были определены и другие клинико-морфологические особенности инцидентального ПКР, которые, возможно, влияют на прогноз течения ПКР [19].

Целью работы явилось определение особенностей инцидентального ПКР на основе оценки его течения после радикального оперативного лечения.

Материалы и методы

В основу ретроспективного анализа положены результаты исследования и лечения 149 пациентов с ПКР в период с 1997 по 2003 г.

Показатели выживаемости оценивали методом Каплана – Мейера (расчет выживаемости моментным методом), а также используя таблицы времен жизни. Сравнительный анализ в разных группах проводили, применяя лагранговый критерий, достоверность данных оценивали для уровня значимости 0,05 .

Все больные ПКР были разделены на две группы: больные с клиническими проявлениями опухоли почки (88 человек – 59,07%) составили группу симптомного рака, больные ПКР, выявленным случайно при УЗИ (61 человек – 40,93%), – группу инцидентального (бессимптомного) рака.

141 (94,63%) больному была выполнена радикальная нефрэктомия, 8 пациентам с ПКР – резекция почки: 6 больным с инцидентальным ПКР (T1aN0M0 – 5 и T1вN0M0 – 1) и 1 с симптомным ПКР (T1aN0M0) – по элективным показаниям, а 1 пациентке с симптомным ПКР единственной функционирующей почки – по абсолютным показаниям.

Результаты и обсуждение

На момент завершения исследования умерли 22 (14,76%) пациента, из них 16 (10,74%) – от прогрессирующего ПКР (табл. 1). Среди умерших больных только 1 был с инцидентальным ПКР. Медиана наблюдения составила 37,10 + 28,07 мес.

Из 9 пациентов с отдаленными метастазами умерли 7, живы двое: один больной с метастазами в ребра (мультифокальный T2N0M1) – 8 мес; и больной с метастазом в хвост поджелудочной железы (T3aN1M1), который был удален при радикальной нефрэктомии, – 36 мес. У последнего через 22 мес были обнаружены множественные метастазы в легкие. Пятеро умерших больных имели множественные метастазы в регионарные лимфатические узлы. У одного из них опухоль была в стадии T1в.

Таблица **1**. *Характеристика умерших от прогрессирующего ПКР после радикальной нефрэктомии*

Возраст	Стадия*	G	Морфологический вариант	Время до смерти, мес
52	T3aN0M1[a]	G3	Светлоклеточный	53
58	T4N1M0	G2	То же	11
59	T3вN2M0	G2	-"-	1,5
50	T3вN2M1[a]	G2	-"-	1
59	T3вN2M0	G3	-"-	14
61	T3вN2M0	G2	-"-	8
46	T3aN0M1[a]**	G3	-"-	16
70	T3вN0M1[c]	G2	-"-	19
67	T3aN0M1[c]	G3	-"-	10
64	T3вN0M0	G3	Папиллярный	18
56	T3вN2M1[a]	G3	Светлоклеточный	18
55	T3aN2M0	G3	То же	20
73	T1вN2M0	G3	Папиллярный	17
49	T3вN0M0	G2	Светлоклеточный	32
48	T3aN0M1[a]	G3	То же	8
44	T3вN0M0	G2	-"-	8

Примечание. * Данные послеоперационного морфологического исследования.
** Инцидентальный ПКР.
[a] – метастазы в легкие; [в] – метастаз в позвоночник; [c] – метастаз в ипсилатеральный надпочечник.

Таблица **2**. *Общая и онкоспецифическая выживаемость (в %) больных ПКР*

Выживаемость	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя
Общая	95,05	85,18	83,02	81,51	79,21
Онкоспецифическая	95,55	89,45	87,15	86,35	83,91

Таблица **3**. *Выживаемость (в %) больных в группах симптомного и инцидентального рака почки*

Выживаемость	Симптомный ПКР		Инцидентальный ПКР	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая	76,37	70,75	91,42	89,31
Онкоспецифическая	78,85	76,41	96,77	93,87

Общая и онкоспецифическая выживаемость всех 149 пациентов представлена в табл. 2.

Наибольшее количество умерших от рака почки приходится на 1-й и 2-й годы после оперативного лечения: 1-летняя онкоспецифическая выживаемость составила 95,55%, 2-летняя – 89,45% [20].

При сравнении выживаемости больных в группах инцидентального и симптомного ПКР отмечается лучшая выживаемость в группе инцидентального ПКР (табл. 3, рис. 1) [2, 3, 6, 14, 21], хотя различия являются статистически значимыми для общей выживаемости (p=0,016) и не являются значимыми для онкоспецифической (p=0,511) вследствие недостаточного количества летальных случаев в группе инцидентального рака.

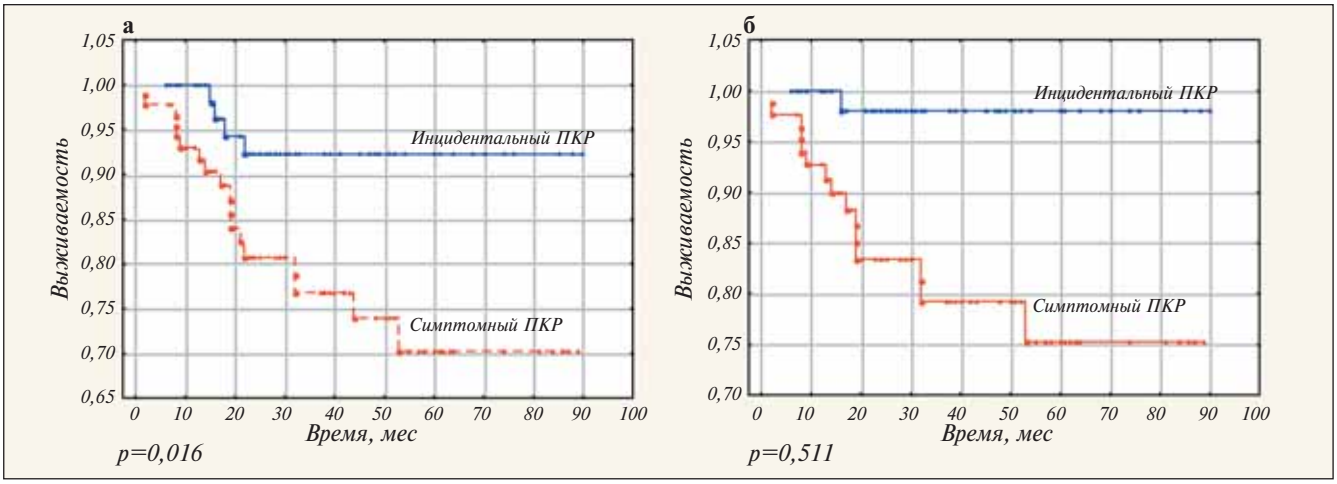


Рис. 1. *Общая (а) и онкоспецифическая (б) выживаемость больных в группах симптомного и инцидентального ПКР*

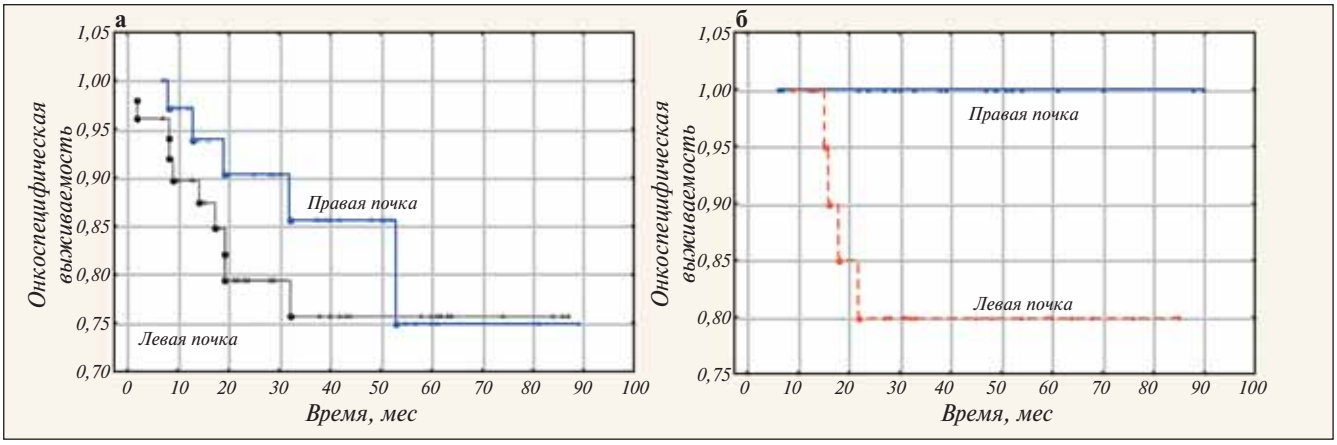


Рис. 2. *Онкоспецифическая выживаемость в группах симптомного (а) и инцидентального (б) ПКР в зависимости от стороны поражения*

Общая и онкоспецифическая выживаемость мужчин были несколько ниже, чем выживаемость женщин. 3-летняя общая выживаемость мужчин составила 80,75%, 5-летняя – 75,99%; женщин – 88,54 и 81,63% соответственно (p=0,175). 3-летняя онкоспецифическая выживаемость мужчин составила 86,27%, 5-летняя – 82,52%; женщин – 88,54 и 81,63% соответственно (p=0,591). Женщин, умерших от причин, не связанных с ПКР, не было.

Общая и онкоспецифическая выживаемость в различных возрастных группах представлена в табл. 4.

В группе до 30 лет умерших нет, в группе 30–39 лет умер 1 больной не от ПКР. Отмечается тенденция (статистически незначимая) снижения онкоспецифической выживаемости в возрастной группе 50–59 лет, особенно выраженная на 2-м (84%) и 4-м (64,12%) годах, и в группе 70–79 лет на 2-м году (89,36%) после оперативного лечения ПКР. Возможно, это связано с тем, что в этих возрастных группах местно-распространенные формы ПКР (50–59 лет – 58,34%, 70–79 лет – 51,73%) встречались чаще, чем в других возрастных группах.

Таблица **4**. *Общая (О) и онкоспецифическая (ОС) выживаемость (в %) пациентов в разных возрастных группах*

Выживаемость	40–49 лет		50–59 лет		60–69 лет		70–79 лет	
	О	ОС	О	ОС	О	ОС	О	ОС
1-летняя	93,55	93,55	94,28	94,28	95,00	94,44	98,15	98,08
2-летняя	89,88	89,88	84,00	84,00	80,16	91,07	89,79	89,36
3-летняя	85,38	85,38	78,75	78,75	78,20	88,85	87,30	86,73
5-летняя	78,61	78,61	64,12	64,12	70,60	80,21	76,08	78,36

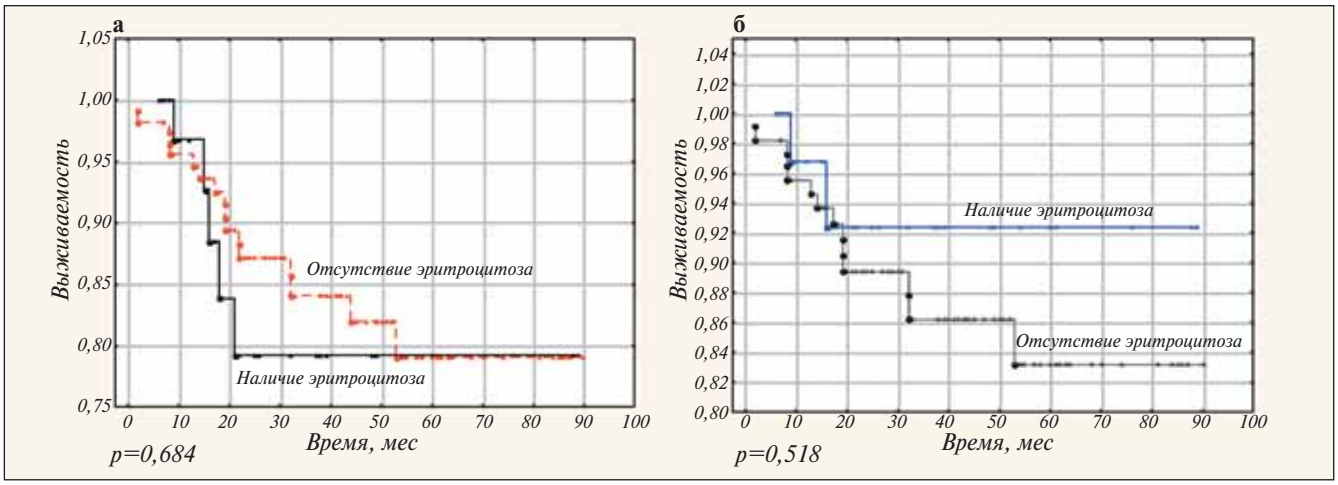


Рис. 3. *Общая (а) и онкоспецифическая (б) выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия эритроцитоза*

Статистически значимой разницы онкоспецифической выживаемости (p=0,076) в отличие от общей (p=0,007) в зависимости от стороны поражения опухолевым процессом в целом среди всех больных не отмечено. Однако статистически значимая разница онкоспецифической выживаемости по этому критерию определена в группе инцидентального ПКР (p=0,019; рис. 2, табл. 5). В литературе аналогичных данных нет. Вероятно, это связано с преобладанием высокодифференцированных и умеренно-дифференцированных форм (55,88 и 44,12% соответственно) инцидентального ПКР в правой почке в сравнении с левой почкой (51,85% против 37,04%).

Несмотря на то что артериальная гипертензия определена

Таблица **5**. *Онкоспецифическая выживаемость (в %) в группах симптомного и инцидентального ПКР в зависимости от стороны поражения*

Почка	Симптомный ПКР		Инцидентальный ПКР	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Правая	86,09	74,05	100	100
Левая	74,40	68,73	75,42	65,91

Таблица **6**. *Выживаемость (в %) больных ПКР в зависимости от типа роста опухоли*

Выживаемость	Экстраренальный		Интраренальный		Смешанный	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая	96,83	87,93	86,80	—	74,65	69,29
Онкоспецифическая	95,26	86,45	81,37	73,36	80,52	74,74

Примечание. Здесь и в табл. 7 и 9: прочерк – показатель некорректен из-за большой погрешности.

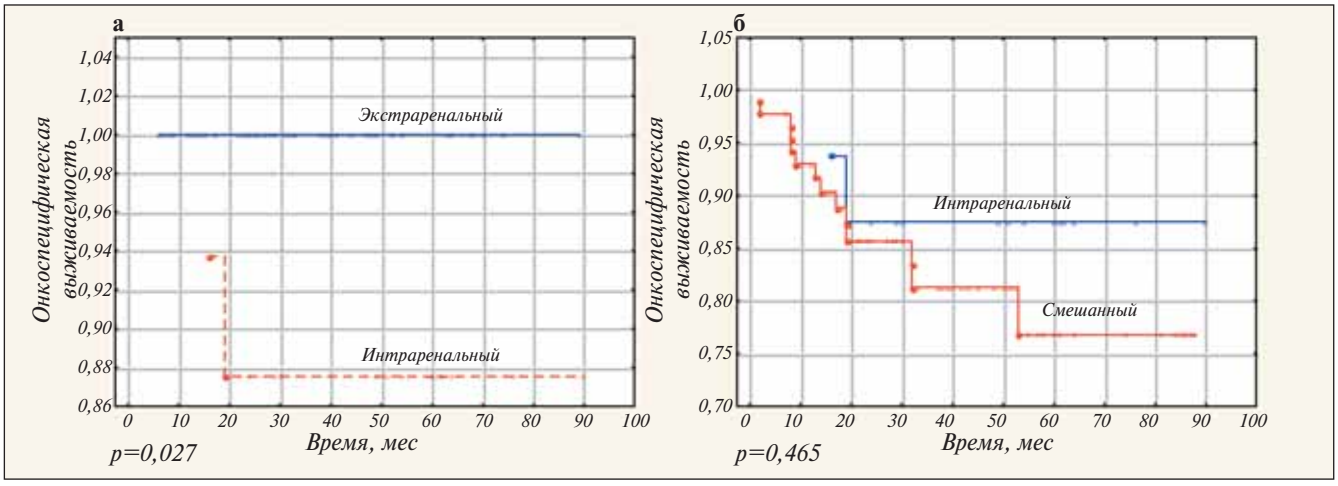
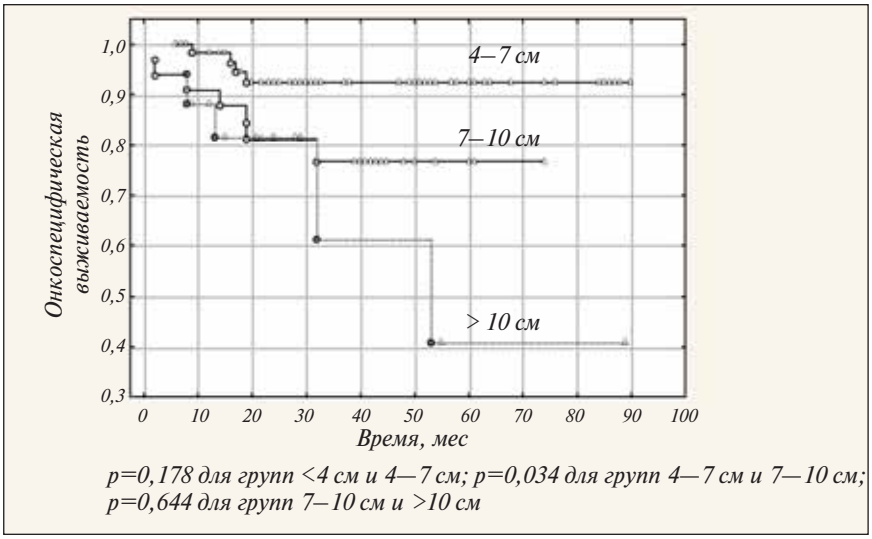


Рис. 4. *Онкоспецифическая выживаемость в зависимости от типа роста опухоли*



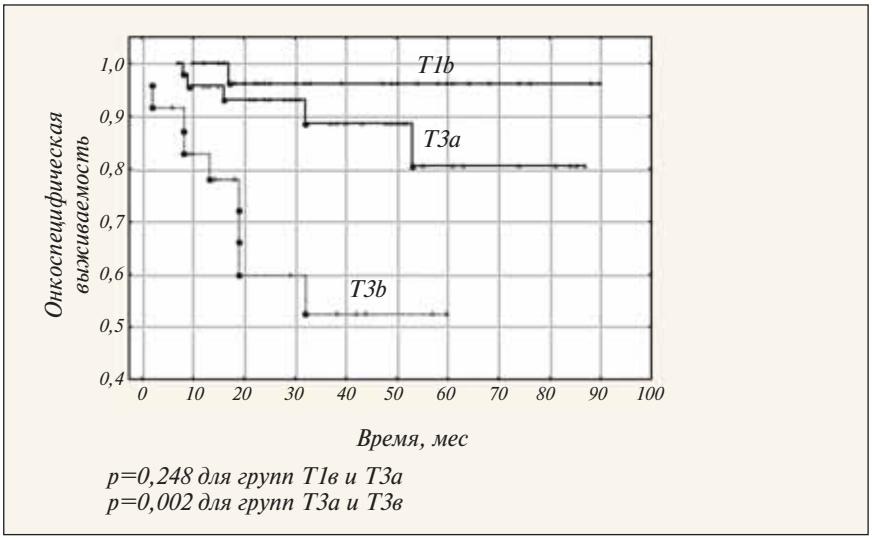
p=0,178 для групп <4 см и 4–7 см; p=0,034 для групп 4–7 см и 7–10 см; p=0,644 для групп 7–10 см и >10 см

Рис. 5. *Онкоспецифическая выживаемость в зависимости от размеров опухолей*

Таблица **7**. *Онкоспецифическая выживаемость (в %) в зависимости от размеров опухоли*

Выживаемость	Размер опухоли, см		
	4–7	7–10	> 10
3-летняя	92,29	75,30	64,99
5-летняя	89,47	71,58	—

Примечание. В группе до 4 см умерших от ПКР не было.



p=0,248 для групп T1в и T3a
p=0,002 для групп T3a и T3в

Рис. 6. *Онкоспецифическая выживаемость в зависимости от стадии (T) опухоли*

Таблица **8**. *Онкоспецифическая выживаемость (в %) в зависимости от стадии (T)*

Выживаемость	T1b	T3a	T3b
3-летняя	93,89	89,48	48,55
5-летняя	89,62	80,03	—

Примечание. В группах T1a, T2 умерших от ПКР не было, T4 – один случай.

как фактор риска развития рака почки [29], статистически значимых различий в выживаемости пациентов в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии не выявлено.

Отмечается некоторая тенденция улучшения показателей онкоспецифической выживаемости у пациентов с наличием эритроцитоза (рис. 3), однако эти различия в сравнении с выживаемостью больных без эритроцитоза не являются статистически значимыми.

Показатели онкоспецифической выживаемости группы пациентов с экстраренальным типом роста опухолей статистически значимо (p=0,027) отличались от таковых в группах пациентов с интраренальным и смешанным типом роста опухолей, между которыми значимых различий не было (табл. 6, рис. 4), что соответствует данным других авторов [6].

Можно предположить связь количества высокодифференцированных опухолей (экстраренальный тип – 60%, интраренальный – 43,75%, смешанный – 22,73%), количества локальных опухолей (экстраренальный тип – 71,12%, интраренальный – 62,5%, смешанный – 36,36%), а также количества «малых» (до 4 см) опухолей (экстраренальный тип – 42,22%, интраренальный – 25%, смешанный – 13,63%) в группах и показателей выживаемости. Но при этом остается необъяснимым отсутствие статистически значимых различий выживаемости между группами пациентов с интраренальным и смешанным типами роста опухолей.

При анализе онкоспецифической выживаемости в группах пациентов с размерами опухолей до 4 см и 4–7 см, 4–7 см и 7–10 см, 7–10 см и > 10 см статистически значимые различия определяются только между группой 4–7 см и группой 7–10 см (p=0,034; рис. 5, табл. 7). Вероятно, это связано с тем, что количество опухолей в стадии T3в в группе 7–10 см (25%) значительно превышало количество опухолей в такой же стадии в группе 4–7 см (14,08%) при относительном равенстве ко-

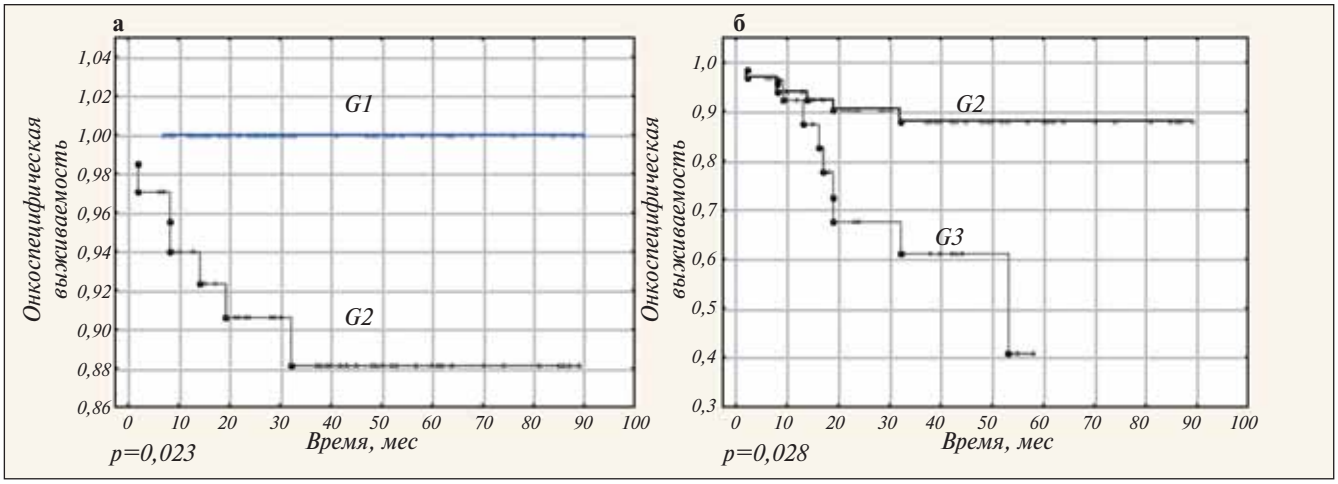


Рис. 7. *Онкоспецифическая выживаемость в зависимости от степени дифференцировки (G)*

личества локальных опухолей и опухолей в стадии T3a.

Анализ онкоспецифической выживаемости в группах больных с различными стадиями (T) опухолевого процесса выявил статистически значимые различия между группой T3в и группами T3a и T1в [9] и не выявил – между T1в и T3a (рис. 6, табл. 8). Возможно, отсутствие значимого различия выживаемости между группами T1в и T3a связано с относительно одинаковым количеством в этих группах пациентов с регионарным метастазированием (N2 – 2 и 3 соответственно, N1 – по одному).

Анализ выживаемости по степени дифференцировки (G) опухо-

Таблица **9**. *Выживаемость (в %) в зависимости от степени дифференцировки (G) опухолей*

Выживаемость	G1		G2		G3	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая	95,69	92,26	82,36	80,58	57,90	—
Онкоспецифическая	100	100	87,74	84,10	58,69	—

Примечание. В группе G1 умерших от ПКР не было.

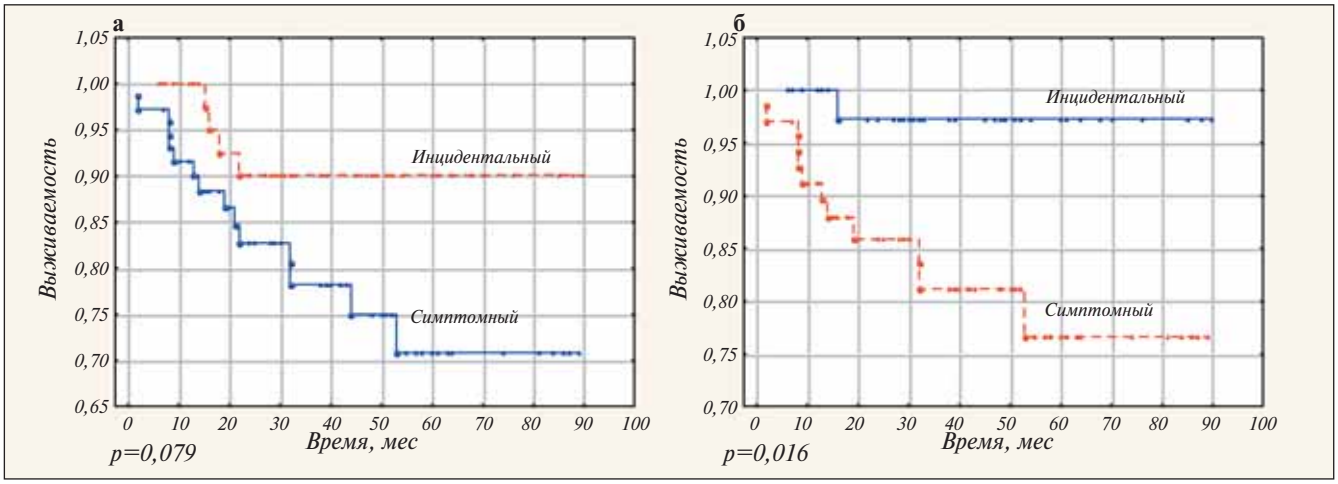


Рис. 8. *Общая (а) и онкоспецифическая (б) выживаемость в группах симптомного и инцидентального ПКР (светлоклеточный морфологический вариант)*

Таблица **10**. *Выживаемость (в %) больных со светлоклеточным ПКР в группах симптомного и инцидентального рака почки*

Выживаемость	Симптомный ПКР		Инцидентальный ПКР	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая	78,71	71,77	87,56	82,37
Онкоспецифическая	81,18	75,30	94,49	88,89

Таблица **11**. *Стадия опухолевого процесса и сроки обнаружения рецидива ПКР*

Метастазы в легкие	TNM	G	Время до обнаружения метастазов, мес
Единичные	T1aN2M0	G1	58
	T1вN1M0	G2	56
	T3aN0M0	G2	60
Множественные	T2*N0M0	G2	31 (2)
	T3aN1M1**	G2	22 (14)
	T3в***N0M0	G3	6 (18)

Примечание. В скобках – время с момента обнаружения метастазов до завершения исследования.
* Инцидентальный ПКР.
** Метастаз в хвост поджелудочной железы (удален во время операции).
*** Сочетание ПКР и уротелиального рака мочеточника.

лей показал статистически значимые различия для всех групп (рис. 7, табл. 9) [9].

Учитывая преобладание светлоклеточного морфологического варианта ПКР и небольшое количество пациентов с другими морфологическими вариантами опухолей почки, статистический анализ выживаемости проводили между группой больных со светлоклеточным ПКР и группой с другими морфологическими вариантами опухолей. В общей группе ПКР статистически значимых различий выживаемости пациентов этих групп не выявлено.

При сравнительном анализе групп больных с инцидентальным и симптомным ПКР светлоклеточный морфологический вариант показал статистически значимую лучшую онкоспецифическую выживаемость (p=0,016) в группе инцидентального ПКР (рис. 8, табл. 10) [6].

У 6 (4,03%) пациентов в результате послеоперационного наблюдения был выявлен рецидив ПКР – метастатическое поражение легких (табл. 11).

В группе инцидентального ПКР у 1 (1,66%) больного были выявлены множественные метастазы в легкие через 2 года и 7 мес после оперативного лечения, в группе симптомного ПКР – у 5 (5,62%) больных (3 – единичный, 2 – множественные). Двое больных с единичными метастазами в легкие были подвергнуты оперативному лечению, один от лечения отказался.

Выводы

Наибольшее количество умерших от рака почки (10,55%) приходится на 1-й и 2-й годы после оперативного лечения.

Бессимптомное течение опухоли (инцидентальный ПКР) имеет лучший прогноз онкоспецифической и безрецидивной выживаемости.

В группе инцидентального ПКР прогноз (онкоспецифическая выживаемость) зависит от стороны поражения, типа роста, степени дифференцировки (G) и морфологического типа опухоли. Лучший прогноз онкоспецифической выживаемости отмечается при поражении правой почки, экстраренальном типе роста опухоли, светлоклеточном морфологическом типе строения и высокой степени дифференцировки опухоли.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А., Аль Агбар Н.И. «Маленькая» опухоль почки. Урология 2002;(2):3–7.
2. Wehle M.J., Thiel D.D., Petrou S.P. et al. Conservative management of incidental contasr-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. Urology 2004; 64: 49—52.
3. Vople A., Panzarella T., Rendon R.A. et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer 2004; 100: 738—45.
4. Kassouf W., Aprikian A.G., Laplante M. et al. Natural history of renal masses followed expectantly. J Urol 2004; 171: 111—3.
5. Vallancien G., Torres L.O., Gurfinkel E. et al. Incidental detection of renal tumors by abdominal ultrasonography. Eur Urol 1990; 18: 94—6.
6. Herr H.W. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year follow-up. J Urol 1999; 161: 33—5.
7. Whang M., O'Toole K., Bixon R. et al. The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candedates for partial nephrectomy. J Urol 1995; 154: 968—71.
8. Luciani L.G., Cestari R., Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma — age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982—1997). Urol 2000; 56: 58—62.
9. Gudbjartsson T., Hardarson S., Petursdottir V. et al. Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implication for survival: a retrospective nationwide study of 629 patients. Eur Urol 2005; 48: 593—600.
10. Ficarra V., Righetti R., Pilloni S. et al. Prognostic Factors in Patients with Renal Cell Carcinoma: Retrospective Analysis of 675 Cases. Eur Urol 2002; 41(2): 190—8.
11. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L. et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999; 281: 1628—31.
12. Wunderlich H., Schumann S., Jantitzky V. et al. Increase of renal cell carcinoma incidence in central Europe. Eur Urol 1998; 33: 538—41.
13. Hellsten, Johnsen J., Berge T. et al. Clinically unrecognized renal cell carcinoma: diagnostic and pathological aspects. Eur Urol 1990; 18 (Suppl 2): 2—3.
14. Gudbjartsson T., Einarsson G.V., Magnusson J. A population-based analysis of survival and incidental diagnosing of renal cell carcinoma patients in Iceland, 1971—1990. Scand J Urol Nephrol 1996; 30: 451—5.
15. Tosaka A., Ohya K., Yamada K. et al. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. J Urol 1990; 144: 1097—9.
16. Mihara S., Nagano K., Kuroda K. et al. Efficacy of ultrasonic mass survey for abdominal cancer. J Med Syst 1998; 22: 55—62.
17. Bretan P.N. Acquired renal cystic disease: is there a need for screening for renal cell carcinoma in patients with renal failure? Sem Urol 1994; 12: 89—92.
18. Konnak J.W., Grossman H.B. Renal cell carcinoma as an incidental finding. J Urol 1985; 134: 1094—6.
19. Гусев А.А., Коган М.И. Пасечник Д.Г. и др. Инцидентальный почечно-клеточный рак. В сб.: Материалы конференции «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)». М., МНИОИ им. П.А. Герцена; 2–4 декабря 2004 г. с. 108–9.
20. Jayson M., Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 1998; 51:203.
21. Ficarra V., Prayer-Galetti T., Novella G. et al Incidental Detection beyond Pathological Factors as Prognostic Predictor of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 2003; 43(6):663—9.
22. Grove J.S., Nomura A., Severson R.K. et al. The association of blood pressure with cancer incidence in a prospective study. Am J Epidemiol 1991;134(9): 942—7.

Кишечная пластика при раке мочевого пузыря

Л.В. Шаплыгин, Н.В. Ситников, Д.В. Фурашов, В.И. Дронов, Р.Е. Сегедин, В.А. Сидоров

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко;
Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского, Москва

INTESTINAL RESERVOIRS IN BLADDER CANCER

L.V. Shaplygin, N.V. Sitnikov, D.V. Furashov, V.I. Dronov, R.Ye. Segedin, V.A. Sidorov
N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital; A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Moscow

The results of surgical treatment of 79 patients with invasive bladder cancer treated with radical cystectomy with continent urinary diversion (ileal neobladder) between 1997 and 2005 were analyzed. The incidence of early and late complications was 12.7 and 15.5%, respectively; postoperative mortality was 2.5%. The reservoir volume was 250—300, 400—450, and 500—600 ml 3, 6, and 12 months after surgery, respectively. Spontaneous urination and day time continence was restored in 100%; partial nocturnal incontinence was noted in 11.7% of the patients. In the vast majority of cases, renal function was not impaired or improved. Thus, radical cystectomy with bladder substitution with low-pressure ileal reservoirs with anti-reflux ureteric implantation is the method of choice in treating invasive bladder cancer.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) в общей статистике всех злокачественных новообразований составляет около 4%, а в группе онкологической патологии по встречаемости занимает 8-е место [1].

Состояние пациента, страдающего РМП, отягощается часто возникающими сложностями оттока мочи из верхних мочевых путей с реальной угрозой нарушения функции почек. Кроме лечения органного рака врачу приходится решать и столь трудную задачу, как восстановление нарушенного оттока мочи. Результаты применения комбинированных и сочетанных методов лечения РМП и использования современных рациональных подходов к деривации мочи не удовлетворяют урологов. Сегодня все еще около 70% больных инвазивными формами умирают в течение 3 лет после хирургического вмешательства. Более чем у половины пациентов в течение 3–5 лет после выполнения органосохраняющих операций возникают рецидивы [2].

Методы замещения мочевого пузыря являются весьма важными для повышения качества жизни пациентов в послеоперационном периоде. Поиски оптимальных вариантов реконструктивных операций после цистэктомии предпринимались еще в начале прошлого века, но и сегодня выбор наиболее оптимального метода отведения мочи остается одной из актуальных проблем урологии. Для реконструкции нижних мочевых путей после цистэктомии используются различные сегменты желудочно-кишечного тракта, однако пока не найдено идеальной замены естественному мочевому пузырю [3–9].

В конце прошлого века были сформулированы основные требования к мочевым резервуарам: низкое внутрипросветное давление, не превышающее 20 см вод. ст., емкость не менее 400–500 мл, отсутствие ретроградных току мочи перистальтических сокращений, удержание мочи, функциональная и морфологическая адаптация, защита верхних мочевыводящих путей с помощью адекватного антирефлюксного механизма, минимальный риск опухолевой инвазии. Таким требованиям удовлетворяло создание мочевых резервуаров из детубуляризованных (рассечение кишки по антибрыжеечному краю) сегментов тонкой кишки [6, 7, 10, 11].

Не более 50% пациентов с инвазивным РМП можно выполнить кишечную пластику. Важное значение имеют не только стадия и распространенность опухолевого процесса, но и возраст, функциональное состояние органов мочевыделительной системы, наличие сопутствующей патологии, психологическая подготовка больных к такого рода операциям.

Материалы и методы

За период с 1997 по 2005 г. в 3-м ЦВКГ им. А.А. Вишневского и ГВКГ им. Н.Н. Бурденко радикальная цистэктомия с последующей пластикой мочевого пузыря из изолированного сегмента подвздошной кишки выполнена 79 пациентам с инвазивным РМП. Мужчин было 67 (85%), женщин – 12 (15%). Возраст больных составил от 37 до 69 лет (средний возраст 57,0 ± 1,5 года). Использовались следующие варианты отведения мочи:

- создание артифициального мочевого пузыря по методу Studer – 60 пациентов;
- создание мочевого резервуара по методу Коск – 19 пациентов.

В контрольную группу были включены больные, которым выполнялась операция Брикера или уретерокутанеостомия.

В ходе исследования изучены отдаленные результаты в сроки до 8 лет. В настоящее исследование вошли больные с pT2a–pT4a при отсутствии метастазов. Больных с pT2a-стадией было 15 (19,0%), pT2б – 17 (21,5%), при pT3a – 25 (31,6%), pT3б – 18 (22,8%), pT4a – 4 (5,1%).

Осложнения в послеоперационном периоде

Осложнение	Ранний послеоперационный период		Поздний послеоперационный период	
	абс.	%	абс.	%
Тромбоэмболия легочной артерии	1	1,3	0	0
Рефлюкс	0	0	4	5,1
Пиелонефрит	2	2,6	5	6,1
Эвентрация	1	1,3	0	0
Нагноение послеоперационной раны	2	3,8	3	3,8
Несостоятельность швов резервуара	1	1,3	1	1,3
Пневмония	1	1,3	0	0
Стриктура пузырно-уретрального анастомоза	0	0	2	3,3
Камни резервуара	0	0	4	5,1
Недержание мочи	0	0	7	11,7

У 91,0% больных был переходноклеточный рак, у 5,3% — плоскоклеточный рак, у 2,4% – аденокарцинома, у 1,3% – железисто-плоскоклеточный рак. Уретерогидронефроз наблюдался у 33 пациентов, из них у 7 больных был двусторонний уретерогидронефроз.

При выборе метода деривации мочи необходимо соблюдать онкологические принципы. С этой целью всем больным выполнялась цистоскопия с одновременной ТУР-биопсией опухоли мочевого пузыря и слизистой простатического отдела уретры. Во время проведения операции выполняли гистологическое исследование края резецированной уретры.

Показания к выполнению пластики мочевого пузыря мы определяли по следующим критериям:

• опухоли в стадии T2a–T4a;

• отсутствие имплантационных метастазов в уретре;

• предполагаемая продолжительность жизни не менее 10 лет;

• отсутствие в анамнезе неоадъювантной лучевой и химиотерапии;

• достаточная длина брыжейки подвздошной кишки.

Особое внимание уделялось предоперационной подготовке. За 3 дня до операции исключается грубая пища (мучные изделия, овощи, фрукты, цельное молоко). Диета 1, последний день – диета 0. Ежедневно больной выпивает 4 л 0,9% раствора NaCl или раствор Рингера. В эти дни принимается слабительное. Вечером и утром перед операцией очистительные клизмы. В течение 3 сут антибиотики широкого спектра действия и нистатин 400 мг 4 раза в сутки.

Для профилактики осложнений со стороны верхних дыхательных путей и уменьшения риска развития пареза кишечника и кишечной непроходимости в послеоперационном периоде мы выполняли гастростомию. Гастростому удаляли на 6–7-е сутки. Мочеточниковые дренажи удаляли на 10–12-е сутки после выполнения выделительной урографии. Уретральный катетер удаляли на 21-й день после выполнения ретроградной резервуару урографии.

В послеоперационном периоде проводили интенсивную терапию, включающую гемокомпонентную терапию, заместительную, инфузионнную, антибактериальную, дезинтоксикационную. С 3-х суток больным разрешали пить и начинали промывать мочевой резервуар: 60 мл изотонического раствора NaCl + 1,0 г антибиотика цефалоспоринового ряда – порциями по 20 мл. С первого дня в течение 6 мес назначали по 500 МЕ витамина B12. В течение 3 сут постельный режим, в течение 10 сут – полупостельный режим. После выписки пациента из стационара с целью уменьшения слизеобразования и застойных явлений ежемесячно проводили катетеризацию и промывание мочевого резервуара растворами уроантисептиков.

Результаты

После пластики мочевого пузыря из изолированного сегмента подвздошной кишки ранние осложнения развились у 10 (12,7%) больных.

Послеоперационная летальность была невысокой и составила 2,5% (2 больных). Один пациент умер от острой сердечно-сосудистой недостаточности, второй – от инфаркта головного мозга на фоне прогрессирования атеросклероза сосудов головного мозга.

Осложнения в позднем послеоперационном периоде развились у 12 (15,1%) больных (см. таблицу).

Как видно из таблицы, одним из наиболее частых осложнений является пиелонефрит. Микрофлору мочи анализировали у пациентов только с истинной бактериурией (микробное число более 10^5/мл). При бактериологических исследованиях мочи выделялась *E. Coli* у 3 (50%) человек, *P. staphylococcus* – у 2 (33,3%), *Proteus* – у 1 (16,7%). Данным пациентам проводилась антибактериальная терапия с учетом чувствительности выявленной микрофлоры. Чаще всего микрофлора была чувствительна к фторхинолонам и цефалоспоринам III–IV поколения. Самым опасным осложнением в раннем послеоперационном периоде является тромбоэмболия легочной артерии. В нашем исследовании оно развилось у 1 пациента и не привело к летальному исходу. Данный пациент был переведен в реанимаци-

онное отделение и после адекватно проведенной заместительной и тромболитической терапии тромбы в легочной артерии лизировались.

Осложнения позднего послеоперационного периода чаще всего приводят к функциональным нарушениям почек и мочевых путей, имеют затяжной, хронический характер и требуют как консервативного, так и оперативного лечения. Для их профилактики необходимо проводить динамическое наблюдение за пациентами.

Инвазия опухоли за пределы стенки мочевого пузыря, наличие имплантационных метастазов в уретре, не выявленных в дооперационном периоде, инвазия мочеточников, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах приводят к неудовлетворительным результатам цистэктомии. Пятилетняя выживаемость больных РМП после цистэктомии составила: при стадии Т2 – 87,5%, Т3а – 76,0%, Т3б – 66,7%, Т4а – 50%. Метастазы выявлены в среднем через 12–24 мес после оперативного лечения у 19 (24,1%) человек.

С целью изучения морфологических изменений, развивающихся в стенке артифициального мочевого пузыря, сформированного из сегмента подвздошной кишки, проведены гистологические исследования стенки мочевого резервуара [12]. Морфологические изменения изучались через 1—8 лет после операции. Анализу подвергнуты результаты гистологического исследования у 24 пациентов. Через 3 мес после операции отмечалась метаплазия кишечного эпителия в покровно-ямочный эпителий, представленный цилиндрическими и бокаловидными клетками. Если в эпителии неизмененной стенки кишки преобладают цилиндрические клетки (до 90%) над бокаловидными, то в стенке мочевого резервуара уменьшается количество цилиндрических клеток, а в процентном соотношении увеличивается количество бокаловидных клеток, что создает поверхность, защищающую стенки резервуара от компонентов мочи. Определяется выраженная атрофия слизистой оболочки подвздошной кишки за счет истончения собственного слоя слизистой оболочки. Установлена зависимость между длительностью существования мочевого пузыря и изменениями слизистой подвздошной кишки. В сроки от 3 до 6 мес отмечаются укорочение и утолщение ворсин, сглаживание ворсин собственного слоя, расширение кишечных крипт, неравномерное распределение их в собственном слое слизистой оболочки, что приводит к уменьшению слизеобразования. Толщина мышечной пластинки слизистой оболочки находится в прямой зависимости от длительности существования артифициального мочевого пузыря: чем больше срок существования, тем толще мышечная пластинка. Морфологические изменения слизистой подвздошной кишки можно разделить на I фазу, продолжающуюся до 1–2 лет, когда преобладают воспалительные изменения слизистой кишки (воспалительная фаза), и II фазу, когда преобладают атрофические изменения слизистой кишки (атрофическая фаза). II фаза продолжается до 4 лет. Незначительность микроворсин в отдаленные сроки после операции определяет картину примитивного эпителия мочевых путей. О подобии железистого эпителия позволяет говорить преобладание бокаловидных клеток. Морфологически данная картина приближена к свойствам уротелия и характеризует защитную поверхность внутренней сферы мочевого резервуара. Данное строение уменьшает абсорбционную функцию слизистой подвздошной кишки. Подобные изменения приводят к минимуму метаболических осложнений. За время наблюдения за пациентами мы не обнаружили канцерогенеза резервуара.

Наряду с морфологическими изменениями кишечной стенки происходят и физиологические изменения. Патофизиологические изменения наиболее выражены в раннем послеоперационном периоде. Резорбция большой поверхностью слизистой стенки кишки компонентов мочи, а именно аммония и хлоридов, вызывает значительные электролитные изменения у больных, которые проявляются ацидозом и развитием почечной недостаточности. Резорбция компонентов мочи может создавать видимость тяжелых почечных нарушений, которые не соответствуют реальной почечной функции. Собственная пластинка слизистой играет важную роль в защитной функции. Лимфоциты и плазматические клетки образуют вторую защитную линию, направленную против бактерий и других антигенов, проникающих в ткани через эпителиальный слой. После попадания антигена плазматические клетки вырабатывают IgA, который воздействует на этот антиген. IgA обладает способностью попадать в эпителиальные клетки и выделяться ими в просвет кишки. Выключение из пищеварительного процесса сегмента подвздошной кишки приводит к нарушению защитных свойств организма, что может способствовать развитию инфекционных осложнений. При кишечной пластике мочевого пузыря происходят значительные патофизиологические изменения кишечной стенки, требующие медикаментозной коррекции.

Качество мочеиспускания мы оценивали посредством урофлоуметрии. Через 1 год после операции максимальная скорость мочеиспускания составляет 18,1±6,2 мл/с, средняя скорость мочеиспускания 9,5±3,0 мл/с. В дальнейшем максимальная скорость потока мочи достигает 21,0±5,5 мл/с, средняя скорость потока мочи 10,9±2,7 мл/с ($p<0,05$).

Объем резервуара через 3 мес после операции составил 250–300 мл, через 6 мес – 400–450 мл, через 12 мес – до 500–600 мл. Давление в резервуаре в

течение всего срока наблюдения было одинаковым и соответствовало 18–20 см вод. ст. Объем остаточной мочи не превышал 50–80 мл. Объем резервуара через 2 года достигал в среднем 700–800 мл, в дальнейшем объем резервуара не увеличивался. Давление в резервуаре не превышало 20 см вод. ст. [13].

Функциональное состояние почек в послеоперационном периоде и при диспансерном наблюдении оценивали по данным динамической нефросцинтиграфии и цветного дуплексного сканирования сосудов почек [14]. При изучении результатов этих исследований они коррелировали между собой. У всех пациентов динамическая нефросцинтиграфия подтверждала результаты дуплексного сканирования сосудов почек. Функциональное состояние почек в позднем послеоперационном периоде зависело от метода деривации мочи. Кишечная пластика с формированием артифициального мочевого пузыря или мочевого резервуара из сегмента подвздошной кишки практически не приводит к нарушению функционального состояния почек. При наличии в предоперационном периоде уретерогидронефроза в послеоперационном периоде, по данным динамической нефросцинтиграфии, у 29 пациентов отмечались уменьшение полувыведения индикатора почкой с 78 до 21 мин, уменьшение времени наступления секреции с 15,3 до 7,6 мин и при цветном дуплексном сканировании – снижение индекса резистентности капилляров паренхимы на 15%. У 4 больных динамики вышеуказанных показателей в послеоперационном периоде не отмечалось. Данные показатели оценивали в дооперационном периоде и через 6 мес после операции. Таким образом, для адекватной оценки функции почек могут быть применены как динамическая нефросцинтиграфия, так и цветовое дуплексное сканирование.

Обсуждение

Основное направление всех усилий в лечении больного РМП – увеличение продолжительности его жизни без боли и страданий. Повышенный интерес к проблеме качества жизни в значительной степени определяется двумя направлениями: оценка проведенного лечения, время и процент выживаемости больных. Все виды оперативных вмешательств преследуют цель сократить вызванные болезнью потери и одновременно компенсировать мнимое нанесение вреда лечением.

Качество жизни – это физическое, психологическое, эмоциональное, социальное, финансовое и духовное благополучие человека. Определение этого понятия является одним из важных критериев эффективности лечения в онкологии. Включение оценки качества жизни в онкологические исследования является важным элементом, позволяющим улучшить их качественные характеристики. Оценка качества жизни коррелирует с выживаемостью, а результаты оказываются лучше тогда, когда изначально качество жизни больных выше. У больных со злокачественными опухолями мочевого пузыря, перенесших радикальную цистэктомию, изучение качества жизни в настоящее время приобрело огромное значение прежде всего в аспекте совершенствования методов деривации мочи. Можно выделить три важных оценочных критерия для таких пациентов:

- **социальный** (социальная зависимость, изменение образа жизни, время пребывания в медицинском учреждении, усилия по восстановлению работоспособности);
- **физиологический** (уменьшение признаков болезни, отсутствие признаков боли);
- **психологический** (поведение и моральная устойчивость, выраженность обычного человеческого счастья, цели жизни и ее перспективы, беспокойство и чувство собственного достоинства).

Качество жизни после радикальной цистэктомии изучено у 64 пациентов. Мы наблюдали больных с различными методами деривации мочи. Проводился опрос пациентов путем заполнения ими специальных карт, составленных с учетом специфики жизни после радикальной цистэктомии. Методологическими основами, на которых базировался опросник, являлись специфичность, многомерность характеристик качества жизни и возможность заполнения его больными. Оценивали следующие признаки:

- отсутствие симптомов заболевания;
- наличие осложнений;
- частота госпитализаций;
- недержание мочи;
- частота мочеиспускания;
- самообслуживание;
- трудоспособность;
- работоспособность.

При оценке степени функциональных расстройств выделяли незначительное, умеренное, выраженное и значительное нарушение функции мочевых путей. Качество жизни оценивали как хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное. Хорошее качество жизни отмечено у больных, которым выполнена операция Studer. Нарушение профессионально-трудового статуса выявили у больных, которым выполнялась уретерокутанеостомия или операция Брикера. При изучении социальной достаточности человека проводили медико-социальную экспертизу с целью оценки категории жизнедеятельности. В группу с неограниченной категорией жизнедеятельности вошли больные, которым выполнялась операция Studer. Определяется четкая зависимость между качеством жизни больных и методом деривации мочи после радикальной цистэктомии. Низкий уровень качества жизни отмечали пациенты, у которых имелись мочевые свищи при

отведении мочи на кожу. В то же время преимущества «сухой стомы» воспринимались негативно из-за необходимости самокатетеризации. Наилучшее качество жизни отмечено у больных с артифициальным мочевым пузырем. Поздние осложнения и, прежде всего, обострение хронического пиелонефрита оказали большое влияние на качество жизни пациентов. Это же следует сказать и о проблеме недержания мочи после операции: хорошее удержание мочи в артифициальном мочевом пузыре способствовало значительному улучшению качества жизни. У всех пациентов восстановилось самостоятельное мочеиспускание, все они контролируют мочеиспускание в дневное время. Частичное ночное недержание мочи отмечено у 7 (11,7%) пациентов. Для профилактики недержания мочи необходимо сохранение наружного сфинктера мочевого пузыря и как можно большей длины заднего отдела уретры. Объем остаточной мочи не превышал 50–80 мл. Объем резервуара в среднем составлял 700–800 мл. Интервал между мочеиспусканиями в дневное время достигал 4 ч, а в ночное время – 6–8 ч. Также удлиняется время между катетеризациями у больных с мочевым резервуаром: днем – через каждые 4 ч, ночью катетеризация не проводится. Это позволяет больному иметь полноценный сон. Определение качества жизни больных оказывается весьма ценным для оценки эффективности лечения и имеет прогностическое значение. После радикальной цистэктомии качество жизни выше у тех пациентов, которым деривация мочи осуществлялась путем создания артифициального мочевого пузыря как наиболее физиологического метода.

В последнее время появилось много сообщений по антирефлюксным методикам имплантации мочеточников, которые могут, по нашему мнению, являться причиной их стриктуры. Наличие резервуара низкого давления, имплантация мочеточников в афферентный изоперистальтический недетубуляризованный участок кишки позволяют исключить пузырно-мочеточниковый рефлюкс. В наших исследованиях не отмечено стриктуры имплантированных мочеточников.

Заключение

Полученные нами результаты при изучении отдаленных последствий кишечной пластики мочевого пузыря с созданием детубуляризованных резервуаров позволяют заключить, что радикальная цистэктомия с последующей деривацией мочи в резервуары низкого давления, сформированные из подвздошной кишки по антирефлюксной методике, является оптимальным методом лечения инвазивного РМП, поскольку в подавляющем большинстве случаев при этом функция почек не нарушается либо улучшается.

Кишечная пластика мочевого пузыря из изолированного сегмента подвздошной кишки при соблюдении всех клинических и технологических требований является методом выбора в лечении больных инвазивным РМП. Лишь в тех случаях, когда данная операция противопоказана из-за тяжелого состояния пациента, можно использовать альтернативные методы оперативного лечения (уретерокутанеостомия, операция Брикера).

При проведении радикальной цистэктомии с последующей пластикой из сегмента подвздошной кишки очень важен подбор пациентов в аспекте развития возможных осложнений и отдаленных результатов. При сомнительном прогнозе следует отдавать предпочтение другим методам отведения мочи или другим видам оперативного вмешательства.

Литература

1. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., Вердана; 2001.
2. Лопаткин Н.А., Даренков С.П., Чернышев И.В. и др. Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря. Урология 2003; 4: 3–8.
3. Комяков Б.К., Горелов С.И., Новиков А.И. и др. Ближайшие результаты радикальных цистэктомий. Урология 2003; 4: 15–7.
4. Комяков Б.К., Горелов С.И., Новиков А.И. и др. Ортотопическая пластика мочевого пузыря сегментом желудка. Урология 2004; 3: 32–5.
5. Комяков Б.К., Новиков А.И., Гулиев Б.Г. и др. Восстановление мочевыводящих путей различными отделами желудочно-кишечного тракта. Урология 2005; 5: 12–7.
6. Hautmann R.E., De Pertriconi R., Gottfried H.-W. et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J Urol 1999; 161 (2): 422–8.
7. Stein J.P., Lieskovsky G., Groshen S. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol 2001; 19(3): 666–75.
8. Studer U.E., Zingg E.J. Ileal orthotopic bladder substitutes. What we vave learned from 12 years experience with 200 patients. Urol Clin North Am 1997; 24: 780–93.
9. Studer U.E., Stenzl A., Mansson W., Mills R. Bladder replacement and urinary diversion. Eur Urol 2000; 8: 1–11.
10. Морозов А.В., Антонов М.И., Павленко К.А. Замещение мочевого пузыря сегментом кишечника (ортотопическая реконструкция мочевого пузыря). Урология 2000; 3: 17–22.
11. Шаплыгин Л.В., Ситников Н.В., Фурашов Д.В. и др. Радикальная цистэктомия в лечении инвазивного рака мочевого пузыря. Воен-мед журн 2003; 12: 43–6.
12. Немытин Ю.В., Ситников Н.В., Дронов В.И. и др. Морфо-функциональные особенности кишечного мочевого резервуара. Воен-мед журн 2004; 11: 20–6.
13. Сидоров В.А. Инвазивный рак мочевого пузыря. Хирургическое лечение: Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 2004.
14. Сидоров В.А., Шаплыгин Л.В., Ситников Н.В. и др. Функция почек после кишечной пластики при раке мочевого пузыря. Урология 2005; 2: 32–5.

Прогностическое значение биологических маркеров у больных поверхностным и инвазивным раком мочевого пузыря

В.О. Магер, Н.В. Казанцева
Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург

PROGNOSTIC VALUE OF BIOLOGICAL MARKERS IN PATIENTS WITH SUPERFICIAL AND INVASIVE BLADDER CANCER

V.O. Mager, N.V. Kazantseva
Sverdlovsk Regional Cancer Dispensary

The study was undertaken to compare the levels of p53, bcl-2, and Ki-67 in 40 patients who had undergone radical mastectomy for bladder cancer and to evaluate their possible effect on survival. Only the level of p53 affected survival (p = 0.052). An immunohistochemical study, determination of p53 expression in particular, will enhance the accuracy of prognosis and will probably allow correcting the treatment.

Иммуногистохимия как метод морфологической диагностики, в основе которого лежат визуализация и оценка с помощью микроскопа результатов реакции антиген — антитело в срезах биопсированной ткани, все шире и шире применяется в практике лечебных учреждений онкологического профиля. В морфологической диагностике иммуногистохимические методы позволяют решать следующие задачи: уточнение гистогенеза опухолей, определение характера патологического процесса в плохо сохранившихся биоптатах или биоптатах с недостаточным объемом материала, уточнение вероятного источника метастазирования, оценка функционального состояния клеток опухоли, прогнозирование течения заболевания. Принципиальным отличием иммуногистохимии от других методов иммунологической диагностики, использующих реакцию антиген—антитело, является структурная специфичность исследования. Это означает, что в реакции оцениваются не только наличие сигнала (есть окрашивание или нет) и его сила (интенсивность окрашивания), но и пространственное распределение сигнала в гистологическом препарате (окрашивание мембран клеток, цитоплазмы, ядра и других структурных элементов).

Два последних десятилетия характеризовались бурным открытием все новых и новых онкогенов и опухолевых супрессоров. К настоящему времени известно около сотни потенциальных онкогенов (клеточных и вирусных) и около двух десятков опухолевых супрессоров.

Канцерогенез – это многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла, апоптоза, дифференцировки, морфогенетических реакций клетки, а также, вероятно, к неэффективному функционированию факторов специфического и неспецифического противоопухолевого иммунитета. Ключевую роль в возникновении указанных свойств неопластической клетки играют нарушения функции опухолевых супрессоров и протоонкогенов. Так, ген *p53* регулирует клеточный цикл и апоптоз, контролирует целостность генома. Активируясь в ответ на самые разные неблагоприятные воздействия, *p53* осуществляет на транскрипционном уровне одновременно и активацию гена *bax*, и репрессию гена *bcl*-2. Кроме того, *p53* повышает экспрессию ряда генов PIG, продукты которых вызывают оксидативный стресс и, как следствие, нарушения проницаемости митохондриальной и ядерной мембран, а также трансактивирует некоторые киллерные рецепторы, в частности Fas и KILLER/DR5 [1]. Несмотря на достигнутый в последние годы значительный прогресс в понимании базовых механизмов канцерогенеза, много вопросов остаются неясными. Это происходит главным образом из-за противоречивых результатов, полученных при ретроспективных исследованиях с относительно небольшим количеством пациентов. В последние годы сверхэкспрессия белков *p53* и *bcl-2* была исследована в различных злокачественных новообразованиях, включая переходноклеточный рак мочевого пузыря (РМП). В настоящее время наиболее известна роль гена *p53* и гена ретинобластомы.

Многочисленные исследования опухолей мочевого пузыря установили связь между степенью выраженности экспрессии маркеров и клиническим результатом. Однако стало очевидным, что исследование одного какого-либо маркера не обеспечивает необходимой базы для прогнозирования течения заболевания и соответственно принятия решения о дальнейшем лечении пациента [2]. Выявление мутантного *p53* с повышенной частотой отмечается в инвазивных опухолях [3]. Определение этого маркера имеет прогностическое значение в отношении частоты рецидивов, реакции на химиотерапию, связанный с опухолью показатель выживаемости [4, 5]. Красноречивые результаты были получены в исследовании F. Ong и соавт. [6], в котором

была отмечена высокая экспрессия *bcl-2* в мышечно-инвазивных опухолях (63%), что определило более низкий местный контроль за заболеванием и низкую 3-летнюю выживаемость. А наличие сочетания экспрессии *bcl-2* и *p53* у пациентов, страдающих инвазивным РМП, определило значительное снижение 3-летней выживаемости и безрецидивной выживаемости.

Исследование таких маркеров клеточной пролиферации, как *Ki-67*, позволяет прогнозировать темп роста опухоли и реакцию опухоли на проводимую химиотерапию [3]. *Ki-67* также является независимым прогностическим фактором в отношении рецидивирования у больных с поверхностными формами РМП, имеющих высокий риск [5]. РМП в общей статистике всех злокачественных новообразований составляет около 4%. По абсолютному приросту среди онкоурологических заболеваний РМП занимает 3-е место, уступая раку предстательной железы и раку почки [7]. Ежегодно в Свердловской области регистрируется около 360 новых случаев заболевания РМП, около 210 человек в области ежегодно умирает от этого заболевания.

Таблица **1**. *Характеристика групп пациентов*

Группа	pT1	pT2	Одиночные опухоли	Множественные опухоли	pN0	pN+	Уретерогидронефроз одно/двусторонний
1-я	20	—	9	11	20	—	—
2-я	—	20	18	2	13	7	9

Таблица **2**. *Распределение обследованных в зависимости от степени анаплазии опухоли*

Группа	Высокодифференцированные опухоли (G1)	Умеренно-дифференцированные опухоли (G2)	Низкодифференцированные опухоли (G3)
1-я	13	6	1
2-я	5	13	2

Материал и методы

Целью настоящего исследования были сравнение уровня экспрессии таких биологических маркеров, как *p53, bcl-2, Ki-67*, у 40 больных, подвергнутых радикальной цистэктомии по поводу РМП, и возможность их влияния на выживаемость. Все больные были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой (табл. 1). В 1-ю группу были включены больные с поверхностными формами РМП, имеющие как одиночные, так и множественные опухоли, без поражения регионарных лимфатических узлов и без уретерогидронефроза. Во 2-ю группу были включены больные, имеющие мышечно-инвазивный рак, у 7 имелись метастазы в единичном лимфатическом узле и у 9 – уретерогидронефроз. У всех больных был переходноклеточный рак различной степени анаплазии (табл. 2), пациенты с рецидивными опухолями, а также пациенты, получавшие неоадъювантное лечение, не включались в исследование. Пациенты с первично-множественным раком также не включались в исследование.

Исследования проводились на операционном материале онкоурологического отделения ГУЗ СООД Екатеринбурга. В исследовании использовали парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином и по Ван Гизону.

Иммуногистохимические реакции ставили на серийных парафиновых срезах по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи. В качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела к *p53* (Novocastra, RTU-*p53*-DO7), *bcl-2* (Novocastra, RTU-*bcl-2*), *Ki-67* (Novocastra, RTU-*Ki-67*-MM1). В качестве вторичных антител и визуализирующей системы применяли Novostain Universal Detection Kit (Novocastra, NCL-RTU-D). Ядра докрашивали гематоксилином. Результаты иммуногистохимической реакции оценивали для *Ki-67* и *bcl-2* путем подсчета процента окрашенных ядер. Оценку экспрессии *p53* проводили путем подсчета процента интенсивно окрашенных ядер. Для диагностики использовали микроскопы «Axiolab» (Zeiss). Для статистического анализа данных использовались программы Microsoft Excel 2002 (Microsoft Corp.) с модулем расчета доверительных интервалов «CI» (автор Rob Herbert), Primer of Biostatistics 4.03 (автор S.A. Glantz) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Все количественные признаки тестировались на соответствие их распределению нормальному критерием Шапиро – Уилка. Параметрические данные описаны в виде «среднее ± стандартное квадратичное отклонение», непараметрические данные в виде медианы и в скобках 95%-го доверительный интервал. Биноминальные признаки представлены в виде абсолютного значения и доли (в скобках 95% доверительный интервал для этой доли). Другие качественные признаки описывались простым указанием абсолютного значения и доли (в процентах) для каждой категории. Отношение шансов (ОШ) указано (в скобках) с 95% доверительным интервалом.

Сравнительный анализ параметрических признаков проводился с помощью критерия Стьюдента, непараметрических количественных признаков критерия Манна – Уитни. Для сравнения качественных признаков использовались критерии χ-квадрат (χ^2) и Фишера. Для всех сравнений ошибка первого рода (α) устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки (p) отклонить эту нулевую гипотезу не превышала 0,05.

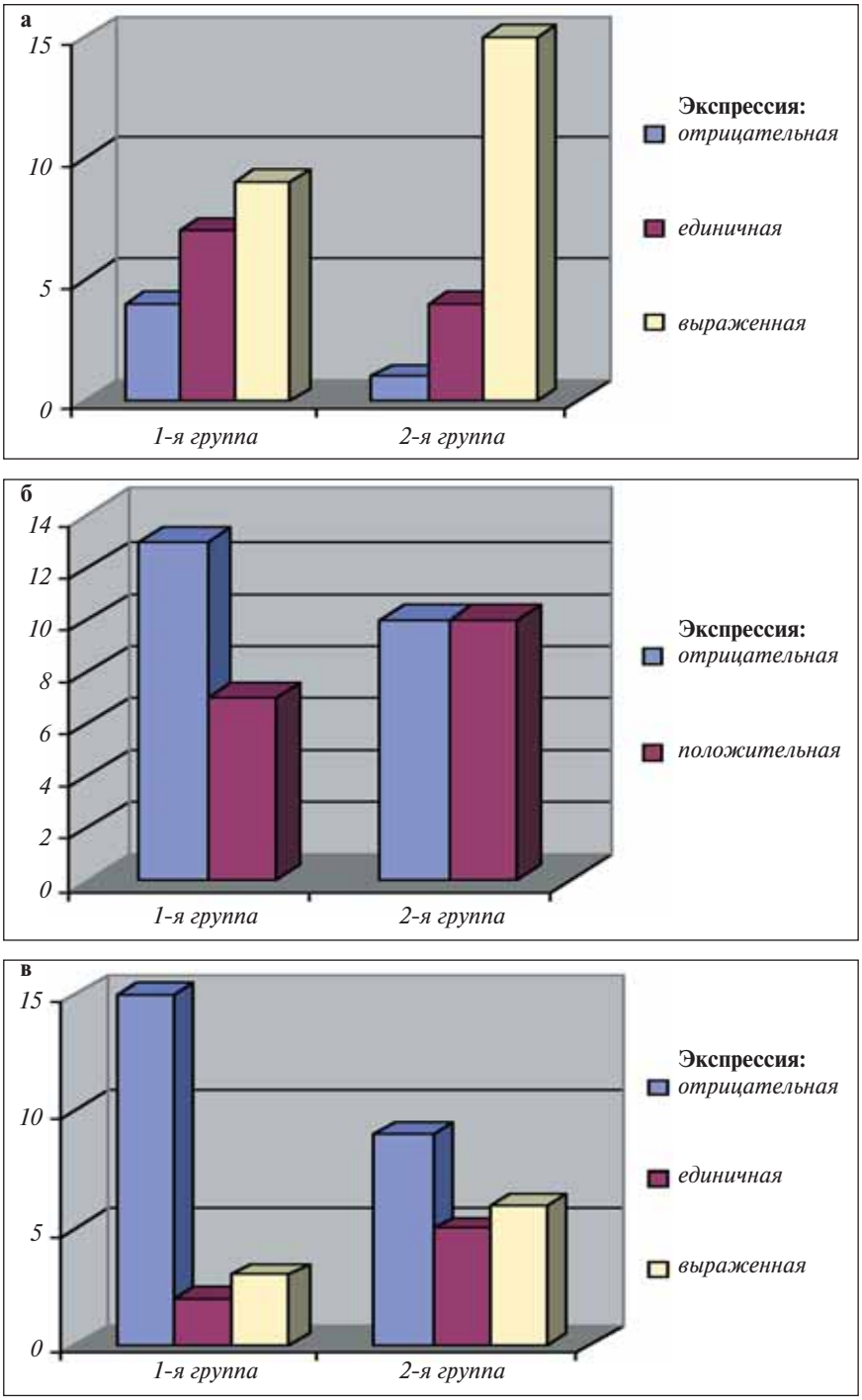


Рис. 1. *Экспрессия Ki-67 (а), p53 (б) и bcl-2 (в) в группах больных РМП*

Результаты

Нами было проведено сравнение степени экспрессии *Ki-67*, *p53*, *bcl-2* в обеих группах больных РМП (рис. 1)

Отсутствия различий между группами по некоторым признакам (табл. 3) могут быть обусловлены недостаточной мощностью критериев (способностью выявлять различия там, где они действительно есть) вследствие малочисленности групп.

Рассчитать медиану выживаемости для 1-й группы оказалось невозможным, для 2-й она составила 14 мес. Для сравнения кривых выживаемости применялся критерий Гехана. По критерию Гехана получено статистически достоверное различие кривых выживаемости 1-й и 2-й групп (p=0,007; рис. 2).

При проведении анализа групп получены статистически достоверные различия по таким параметрам, как степень анаплазии опухоли (p=0,016), мультифокальность процесса (p=0,006), выживаемость в группах (p=0,002).

Не получено статистически достоверного различия в группах по уровню экспрессии исследуемых маркеров. Отсутствия различий могут быть обусловлены недостаточной мощностью критериев (способностью выявлять различия там, где они действительно есть) вследствие малочисленности групп. При сравнительном анализе выживших и умерших на выживаемость оказывали статистически достоверное влияние возраст (p=0,043), степень инвазии опухоли (p=0,002), мультифокальный характер роста опухоли (p=0,001; табл. 4).

Среди биологических маркеров влияние на выживаемость отмечено только у гена опухолевой супрессии *p53* (p=0,052).

Обсуждение

Наряду с традиционными прогностическими факторами, такими как клинические и гистологические, в настоящее время широко используются биологические факторы. Комбинация клинико-морфологических и биологических факторов является наиболее предпочтительной для прогнозирования течения РМП, а также для выбора адекватной лечебной тактики [3, 7].

Пристальное изучение роли протоонкогенов и онкогенов в человеческом организме обусловлено тем обстоятельством, что во многих случаях при достаточ-

но благоприятных клинических и морфологических признаках опухоли мочевого пузыря ведут себя агрессивно, а проводимое лечение не приводит к желаемому эффекту. При достаточной осведомленности о роли того же *p53* в регуляции клеточного цикла не совсем ясна его прогностическая ценность при поверхностных опухолях мочевого пузыря. Однако известно, что у пациентов с инвазивными опухолями мочевого пузыря экспрессия *p53* приводит к значительному повышению риска рецидива и значительному снижению общей и раковоспецифичной выживаемости (D. Skinner, K. Syrigos, 1999). По данным Uchida и соавт. (2002), экспрессия *p53* в опухолях мочевого пузыря коррелировала с клинической стадией заболевания, а комбинация экспрессии *p53* и *bcl-2* явилась крайне неблагоприятным фактором течения заболевания. Еще в одном исследовании (T.T. Wu, Y.H. Lee, 2001) у 137 больных РМП в 78,5% случаев отмечена экспрессия *p53*, причем наиболее она была выражена у пациентов с низкодифференцированными опухолями (95%), а также у пациентов, имеющих мышечно-инвазивные опухоли (97%). В группе исследованных нами инвазивных опухолей мочевого пузыря экспрессия *p53* отмечена ровно у половины больных, и у этих же пациентов отмечена более высокая по сравнению с первой частота прогрессии и смерти от прогрессирования.

Нами не выявлено существенной разницы в группах при исследовании экспрессии *Ki-67*: она была практически одинаковой в группах больных поверхностным РМП и у больных с инвазивными формами (80 и 95% соответственно). В исследованиях Okamura и соавт. (1990) была отмечена корреляция между повышенной экспрессией *Ki-67* и стадией заболевания, степенью злокачественности опухоли.

Таблица **3**. *Сравнительный анализ групп больных РМП*

Признак	1-я группа	2-я группа	*p*
Возраст, годы	58,4±10,1	59,2±7,5	0,791
Пол			
мужской	18 90% (70–97%)	18 90% (70–97%)	
женский	2 10% (3–30%)	2 10% (3–30%)	1,000
Мультифокальность			
есть	11 55% (34–74%)	2 10% (3–30%)	
нет	9 45% (26–66%)	18 90% (70–97%)	0,006
Степень G			
G1	13 (65%)	4 (20%)	
G2	6 (30%)	14 (70%)	0,016
G3	1 (5%)	2 (10%)	
Экспрессия *Ki-67*			
отрицательная	4 (20%)	1 (5%)	
единичная	7 (35%)	4 (20%)	0,128
выраженная	9 (45%)	15 (75%)	
Экспрессия *p53*			
отрицательная	13 65% (43–82%)	10 50% (30–70%)	
положительная	7 35% (18–57%)	10 50% (30–70%)	0,523
Экспрессия *bcl-2*			
отрицательная	15 (75%)	9 (45%)	
единичная	2 (10%)	5 (25%)	0,151
выраженная	3 (15%)	6 (30%)	
Исход			
выжили	18 90% (70–97%)	8 40% (22–61%)	
умерли	2 10% (3–30%)	12 60% (39–78%)	0,002

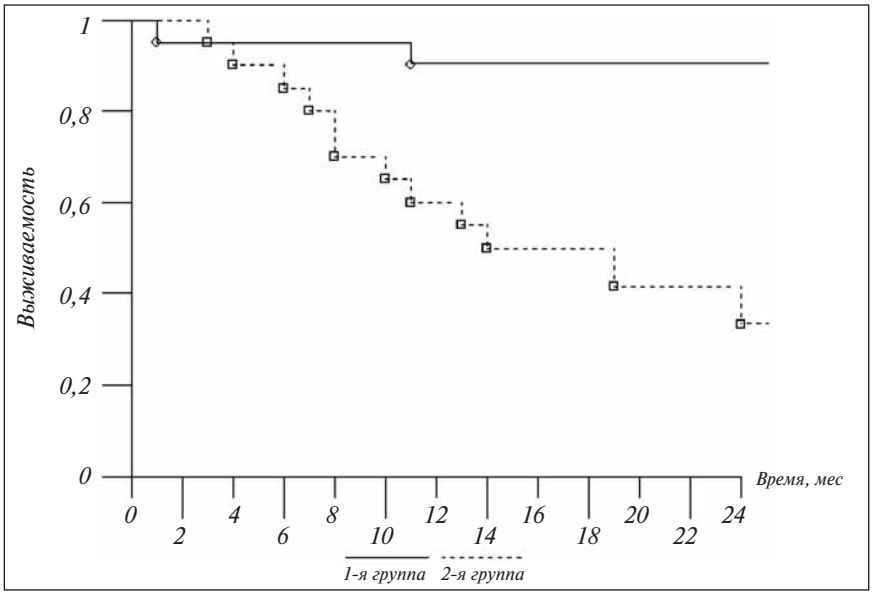


Рис. 2. *Медиана выживаемости в 1-й и 2-й группах*

Таблица **4**. *Сравнительный анализ выживших и умерших*

Признак	Выжившие	Умершие	*p*; ОШ
Возраст, годы	56,7±9,2	62,6±6,7	0,043
Пол			
мужской	24 92% (76–98%)	12 86% (60–96%)	
женский	2 8% (2–24%)	2 14% (4–40%)	0,602
pT			
pT1	18 69% (50–83%)	2 14% (4–40%)	0,002; 13,5
pT2	8 31% (17–50%)	12 86% (60–96%)	(2,4–74,9)
pN			
pN0	23 88% (71–96%)	10 71% (45–88%)	0,214; 3,0
pN1	3 12% (4–29%)	4 29% (12–55%)	(0,6–16,3)
Мультифокальность			
есть	13 50% (32–68%)	14 100% (78–100%)	0,001; ОШ рассчитать нельзя
нет	13 50% (32–68%)	0 0% (0–22%)	
Уретерогидронефроз			
есть	22 85% (66–94%)	9 64% (39–84%)	0,234; 3,0
нет	4 15% (6–34%)	5 36% (16–61%)	(0,7–14,1)
Степень G			
G1	12 (46%)	5 (36%)	
G2	12 (46%)	8 (57%)	0,796
G3	2 (8%)	1 (7%)	
Экспрессия *Ki-67*			
отрицательная	4 15% (6–34%)	1 7% (1–31%)	0,640; 2,4
положительная	22 85% (66–94%)	13 93% (69–99%)	(0,2–23,5)
Экспрессия *p53*			
отрицательная	18 69% (50–83%)	5 36% (16–61%)	0,052; 4,1
положительная	8 31% (17–50%)	9 64% (39–84%)	(1,0–16,0)
Экспрессия *bcl-2*			
отрицательная	17 65% (46–81%)	7 50% (27–73%)	
положительная	9 35% (19–54%)	7 50% (27–73%)	0,500; 1,9 (0,5–7,1)

По мнению большинства исследователей [6, 8], экспрессия *bcl-2* чаще встречается в опухолях с неблагоприятным прогнозом и агрессивных, низкодифференцированных опухолях, причем экспрессия *bcl-2* влияет на снижение безрецидивной выживаемости. В нашем исследовании экспрессия *bcl-2* выявлена чаще при инвазивных опухолях, однако влияния на выживаемость этот фактор не оказывал.

Выводы

В настоящее время хорошо известны и широко применяются в практике такие прогностические факторы, как степень опухолевой инвазии, мультифокальность роста и степень анаплазии опухоли и т.д. Тем не менее применение иммуногистохимии позволяет улучшить точность прогноза течения заболевания и своевременно корректировать лечение. Опираясь на наш скромный опыт, мы считаем, что важное значение играет определение уровня экспрессии *p53*. Экспрессия таких маркеров, как *Ki-67* и *bcl-2*, хоть и была выявлена чаще в инвазивных опухолях, однако не оказала влияния на выживаемость.

Литература

1. Копнин Б.П. Механизмы действия онкогенов и опухолевых супрессоров.
2. Queipo Z.J.A., Ruiz C.J.L., Palmero M.L. et al. Prognostic value for progression of the regulating proteins of the cellular cycle in pT1G3 bladder tumors. Actas Urol Esp 2005; 29 (3): 261–8.
3. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001.
4. Маслюкова Е.А. Иммуногистохимические маркеры у больных инвазивным раком мочевого пузыря. Опыт применения. Тезисы VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». М.; 2005. с 55.
5. Amirghofran Z., Monabati A., Khezri A., Malek-Hosseini Z. Apoptosis in transitional cell carcinoma of bladder its relation to proliferation and expression of p53 and bcl-2. Pathol Oncol Res 2004; 10 (3): 154–8. Epub 2004 Sep 25.
6. Ong F., Moonen L.M., Gallee M.P. et al. Prognostic factor in transitional cell cancer of the bladder: an emerging role for bcl-2 and p53. Radioter Oncol 2001; 61 (2): 169–75.
7. Бухаркин Б.В., Давыдов М.И., Карякин О.Б. и др. Клиническая онкоурология. М., 2003.
8. Wu T.T., Chen J.H., Lee Y.H., Huang J.K. The role of bcl-2, p53, and Ki-67 index in predicting tumor recurrens for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. J Urol 2000; 163 (3): 758–60.

Системная и внутрипузырная озонотерапия при циститах после радикальной лучевой терапии и комплексного лечения злокачественных опухолей малого таза

А.Д. Каприн, В.А. Титова, С.А. Иванов, А.А. Клименко, С.В. Гармаш
ФГУ РНЦ РР Росздрава

SYSTEMIC AND INTRAVESICAL OZONE THERAPY FOR CYSTITIS AFTER RADICAL RADIOTHERAPY AND COMPLEX THERAPY FOR SMALL PELVIC MALIGNANCIES

A.D. Kaprin, V.A. Titova, S.A. Ivanov, A.A. Klimenko, S.V. Garmash
Russian X-Ray Radiology Research Center, Russian Ministry of Health

Radiation-induced lower urinary tract events are currently a topical problem despite technological progress and improvement of small pelvic radiotherapy procedures. New preventive treatments for this pathology are constantly developed. The present investigation dealt with ozone therapy used in this nosological entity. It was based on the study of the pathogenesis and morphological changes in the urinary bladder wall during small pelvic radiotherapy in combination with intravesicular ozonized solution. Based on the results of use of this procedure in 40 patients receiving teleradiotherapy applied to the small pelvis, the authors developed an ozone therapy regimen. A pronounced beneficial effect of intravesicular ozone therapy was achieved in a high proportion of patients. The findings were compared with those of the control group of patients receiving no ozone therapy. They were based on a follow-up diagnostic monitoring. The findings give grounds to recommend ozone therapy for the treatment of radiation therapy-induced lower urinary tract events as one of the components of combined therapy for radiation complications.

В настоящее время при злокачественных опухолях органов малого таза (рак матки, рак предстательной железы и др.) лучевая терапия применяется не только как самостоятельный радикальный метод, но и в комбинации с хирургическими, химиотерапевтическими, гормональными методами лечения.

При радикальной лучевой терапии, а также при комбинированном и комплексном лечении токсическому воздействию подвергаются окружающие опухоль нормальные органы и ткани. Оптимизация, усовершенствование хирургической технологии, схем полихимиотерапии, лучевой терапии снижает частоту лучевых и комбинированных осложнений, но их число остается достаточно высоким. Лучевые повреждения прямой кишки, мочевого пузыря, предстательной железы и уретры возникают у 10% онкогинекологических больных, а их тяжесть определяет качество жизни [1]. При этом рост частоты комбинированных осложнений после комбинированного лечения в сочетании с полихимиотерапией увеличивается на 20% [2].

После радикальной сочетанной лучевой терапии у половины больных возникают урологические осложнения в виде дисфункции мочевого пузыря, хронической почечной недостаточности (возникающей за счет рецидива опухоли и, реже, склеротического стеноза дистальных отделов мочеточников), половых расстройств. Среди причин их возникновения могут быть как нарушения технологии лечения, так и высокая индивидуальная радиочувствительность [3].

Вопросы профилактики и лечения лучевых и комбинированных осложнений со стороны мочевыводящих путей до сих пор остаются нерешенными.

Доказано, что слизистая оболочка мочевого пузыря обладает значительной устойчивостью к инфекционным возбудителям и для возникновения цистита помимо патогенной микрофлоры необходимы дополнительные предрасполагающие факторы. Наиболее существенными являются: нарушение кровообращения в стенке мочевого пузыря и малом тазу, нарушение полноценного и регулярного опорожнения мочевого пузыря, снижение иммунитета, что в сочетании с облучением, токсическим воздействием цитостатиков и хирургической травмой приводит к развитию индуцированного цистита. Ионизирующее излучение значительно снижает интенсивность регенерации и способность к ней клеток мочевого пузыря. При этом наблюдается значительное нарушение местного кровообращения, которое выражается в разрежении мелких артериальных сосудов, значительной их деформации с появлением неравномерного просвета и наличии раннего венозного оттока. Кровеносные сосуды часто расширены, что обусловливает появление телеангиоэктазий. В более крупных кровеносных сосудах обнаруживаются склеротические изменения вплоть до полной облитерации мелких артерий, что усиливает нарушение местного кровообращения. Появление артериовенозных анастомозов является компенсаторно-приспособительной реакцией на увеличение сопротивления в капиллярном русле, которое происходит из-за окклюзии мельчайших артерий и артериол вследствие паравазального склероза [4].

Гипоксия тканей приводит к развитию фиброзно-склеротических процессов в тканях мочевого пузыря, что неминуемо ведет к повреждению слизистой, образованию эрозивно-язвенных дефектов, реже – к потере эластичности и сморщиванию стенки мочевого пузыря.

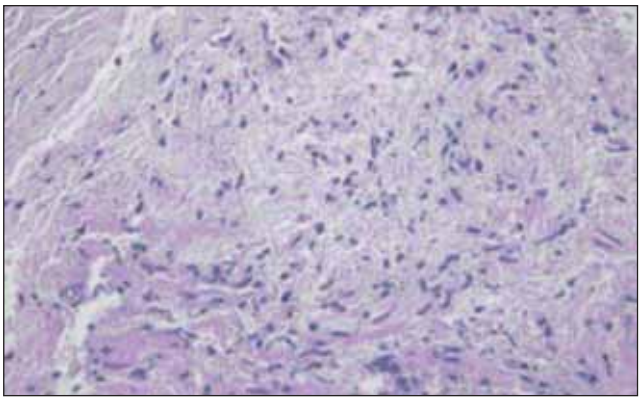


Рис. 1. *Гистологическая картина стенки мочевого пузыря: острый лучевой цистит, резкое полнокровие капилляров, отек и лимфоидная инфильтрация стромы*

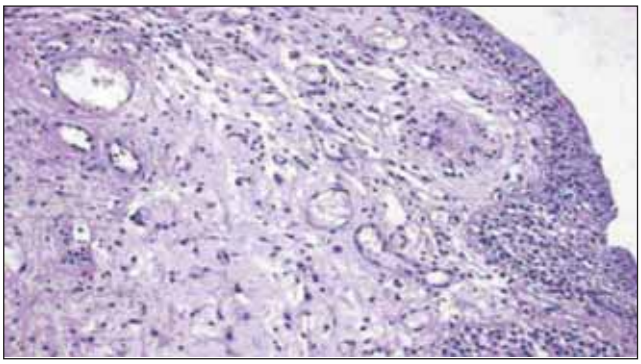


Рис. 2. *Гистологическая картина стенки мочевого пузыря: фиброз подслизистого слоя с отложением гемосидерина в исходе лучевого цистита*

При остром катаральном цистите I–II степени слизистая оболочка мочевого пузыря становится отечной, гиперемированной, в ней определяются клеточные лейкоцитарные инфильтраты, но эпителиальный покров еще не изменен (рис. 1).

Если же воспаление затягивается, то процесс распространяется на подслизистый слой, где возникает гнойная инфильтрация с отеком и утолщением подслизистой, слущиванием эпителия. При тяжелом цистите III степени гнойно-воспалительный процесс вовлекает мышечный слой с появлением участков изъязвления слизистой оболочки мочевого пузыря, покрытых некротическими фиброзными пленками. При тяжелых затяжных формах цистита в некоторых случаях происходят некроз и отторжение части стенки мочевого пузыря. Для хронического цистита характерно глубокое поражение стенки мочевого пузыря с разрастанием соединительной ткани (рис. 2). При интерстициальном цистите развивается сморщивание мочевого пузыря вследствие фиброза всех его слоев [5].

В настоящее время существует множество методик лечения постлучевых и комбинированных осложнений мочевого пузыря и уретры. Стандартные схемы лечения включают в себя антибактериальную, противовоспалительную терапию, местное лечение. С учетом патогенеза развития лучевых осложнений в стандартные схемы лечения нами была добавлена внутрипузырная озонотерапия.

Озонотерапия в последние годы все более широко применяется в клинической практике. Озон обладает большим разнообразием лечебных свойств, включая бактерицидное, антивирусное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Он усиливает микрогемодинамику, содействует коррекции нарушений перекисного окисления липидов и повышает активность системы антиоксидантной защиты. В терапевтических дозах озон действует как иммуномодулирующее, противовоспалительное, бактерицидное, противовирусное, фунгицидное, цитостатическое, антистрессовое и анальгезирующее средство [6, 7].

Вышеизложенное позволяет применять эту методику в лечении комбинированных и лучевых циститов.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:

- аппарат ультразвукового исследования Брюль и Къер, модель 1849;1846;
- аппарат уродинамического исследования Меркур 4000т;
- набор для цистоскопии Рихард Вольф;
- аппарат для озонирования Медозон.

Материалы и методы

Комплексное лечение, включая озонотерапию, провели 40 больным (10 мужчин и 30 женщин), получавшим лучевую терапию в сочетании с полихимиотерапией по поводу злокачественных опухолей органов малого таза (табл. 1). Средний возраст пациентов 62,0±7,3 года (29–71 год).

Всем больным проводили специальные урологические исследования: составление дневника мочеиспусканий, заполнение анкеты IPSS, посев мочи на бактериурию с определением чувствительности к антибиотикам, УЗИ мочевой системы с определением количества остаточной мочи, комбинированное уродинамическое исследование, нефросцинтиграфию, цистоскопию (по показаниям), цистографию (по показаниям), компьютерную томографию органов малого таза (по показаниям).

Больных обследовали в динамике (до, в процессе и после окончания лечения).

Продолжительность лучевой терапии варьировала от 3 до

Таблица **1**. *Клинические диагнозы*

Группа	Диагноз	Количество пациентов
1-я	Рак предстательной железы (T1–T3)	10
2-я	Рак тела и шейки матки (T1–T3)	27
	Рак яичников	3

50 дней (в среднем 22,8 дня). Суммарная очаговая доза (СОД) в проекции мочевого пузыря составляла 30–50 Гр. Явления лучевого цистита на фоне проводимого лечения были отмечены в 56,4% случаев в 1-й группе и в 67,2% – во 2-й. Проявления лучевого поражения нижних мочевыводящих путей в 1-й группе развились после 8 сеансов лучевой терапии (СОД 16 Гр), во 2-й – после 10 сеансов (СОД 20 Гр).

Таблица **2**. *Изменение симптомов по шкале IPSS и максимальной скорости потока мочи в группах в зависимости от сроков лечения и наблюдения*

Показатель	Исходно	Срок после начала терапии, дни 10	20	30	60
Оценка по шкале IPSS					
общий балл	9,8/6,5	10,7/12,3	12,2/14,7	13,1/16,7	14,3/16,2
симптомы раздражения	7,3/8,9	5,6/8,7	5,2/7,6	6,1/6,9	5,1/3,4
симптомы обструкции	8,0/7,3	7,5/7,7	7,0/7,1	5,6/5,4	6,7/3,1
Качество жизни	3,6/3,1	3,4/3,2	2,9/2,8	2,6/2,4	2,1/1,9
Qmax	12,5/22,4	13,9/24,8	14,8/26,7	19,0/31,3	22,3/33,8

Примечание. В числителе – показатели 1-й группы, в знаменателе – 2-й.

Основными жалобами при этом были: у мужчин – болезненное мочеиспускание (81,3%), учащенное мочеиспускание (78,2%), ослабление струи мочи (31,3%), императивные позывы к мочеиспусканию (15,4%), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря (12,8%); у женщин – болезненное мочеиспускание (88,2%), учащенное мочеиспускание (79,3%), ослабление струи мочи (17,5%), императивные позывы к мочеиспусканию (11,2%), наличие примеси крови в моче (5,6%). У пациентов всех групп (56%) отмечалось снижение емкости мочевого пузыря. Большинство пациентов 1-й группы страдало также доброкачественной гиперплазией предстательной железы, с чем связаны исходно низкая максимальная скорость потока мочи (Qmax) и высокое значение IPSS.

Системная и внутрипузырная озонотерапия применялась сразу после окончания курса дистанционной лучевой терапии 1 раз в сутки в виде инстилляции озонированного изотонического раствора с концентрацией озона 50–60 мг/л в количестве 100 мл в течение 10–15 дней и внутривенного введения 400 мл изотонического раствора с концентрацией озона 20 мг/л . Все пациенты с лучевыми циститами II–III степени также получали нестероидную противовоспалительную терапию в виде ректальных суппозиториев (диклофенак), α-адреноблокаторы (альфузозин, тамсулозин и др.). Симптоматику оценивали по международной шкале симптомов (IPSS). Эту шкалу использовали для оценки симптомов нижних мочевыводящих путей и у женщин, так как вопросы в ней универсальны. Оценку проводили до начала терапии и через 10, 20, 30 и 60 дней.

Исходные данные и изменение симптомов по шкале IPSS и Qmax в группах в зависимости от сроков лечения представлены в табл. 2.

В процессе озонтерапии отмечали увеличение объема мочевого пузыря с 150 мл до 250–300 мл после окончания лечения. Увеличение объема мочевого пузыря способствовало снижению частоты императивных позывов, уменьшению дизурии.

На фоне озонотерапии было отмечено снижение болевой симптоматики. Эффект от лечения сохранялся в течение 2–3 мес после его окончания. У 27 пациентов после этого времени повторно было проведено лечение в связи с появлением дизурии.

Большинство пациентов переносили использование озонотерапии хорошо. У 3 больных озонотерапия была отменена в связи с индивидуальной непереносимостью процедур, проявлявшейся снижением артериального давления. Значительный положительный эффект от применения внутрипузырной озонотерапии был достигнут у 34 (85%) из 40 пациентов.

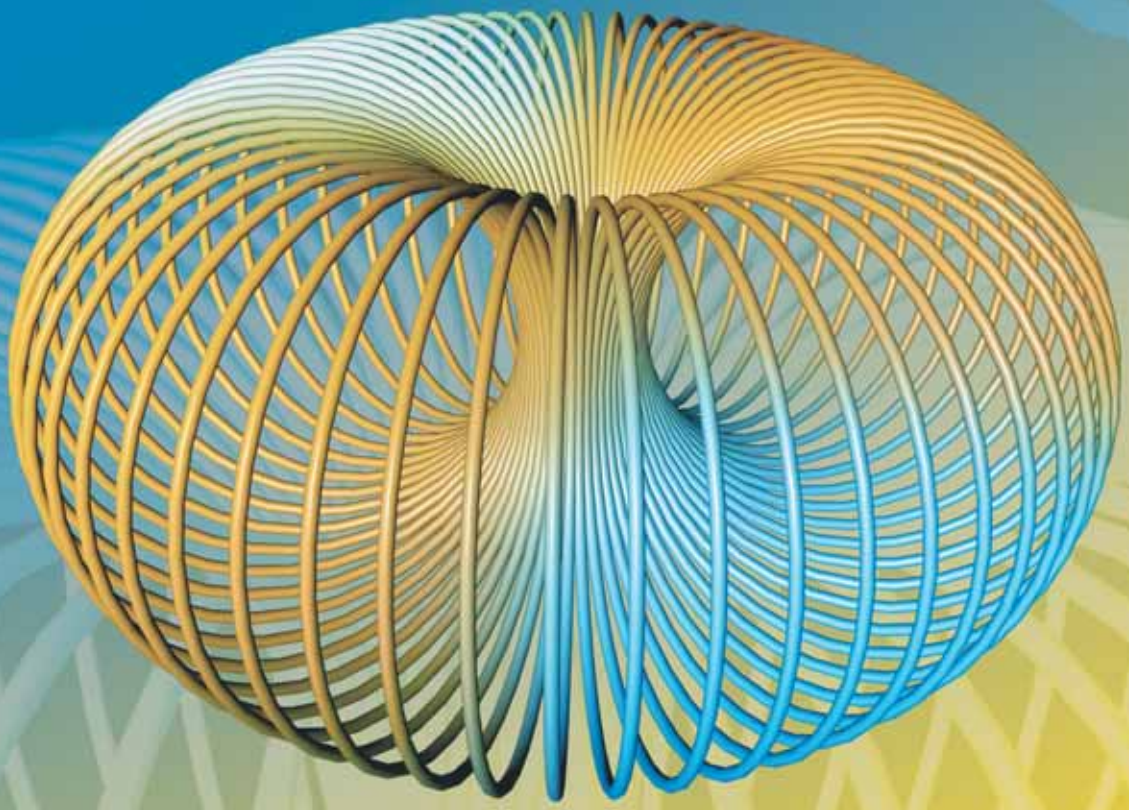
Таким образом, применение озонотерапии после лучевого и комбинированного лечения по поводу различных новообразований органов таза является эффективным и хорошо переносимым. Метод можно рекомендовать больным при лечении осложнений лучевой терапии и комбинированного лечения со стороны нижних мочевыводящих путей с целью смягчения дизурии и увеличения емкости мочевого пузыря.

Литература

1. Бардычев М.С. Лучевые повреждения. В кн.: Лучевая терапия злокачественных новообразований. Под ред. Е.С. Киселевой. М., Медицина; 1996. с.437–59.
2. Добренький В.Н. Сравнение трех программ лечения рака шейки матки 2–4 клинической стадии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
3. Okuhata Y., Yasukochi H., Nagai J. et al. Radiotherapy of Uterine Cervix Carcinoma. Jpn Soc Cancer Ther 1989;24(10)2381–5.
4. Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Валькович А.А. и др. Профилактика лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки. Вопр онкол 1990;36(9):1119–20.
5. Клименко А.А. Уродинамический мониторинг у больных после лучевой терапии по поводу опухолей органов малого таза. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2005.
6. Шахова Н.М. Применение медицинского озона в комплексном лечении острого течения воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 1996.
7. Richelmi P., Frazini M., Valdenassi L. Ossigeno-ozono terapia. Pavia Bergamo, 1995.

Бондронат®

Очевидные преимущества



Единственный бисфосфонат 3-го поколения, имеющий таблетированную форму

- **БЕЗОПАСНОСТЬ:**
  Наименьшая среди бисфосфонатов частота побочных эффектов и отсутствие нефротоксичности[1,2]
- **ЭФФЕКТИВНОСТЬ:**
  Снижение риска развития тяжелых костных осложнений более, чем на 40% (p=0.0001)[3]
  Снижение смертности от костных поражений на 20% (p=0.004)[4]
  Быстрое и пролонгированное снижение интенсивности болевого синдрома и достоверное улучшение качества жизни онкологических больных
- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:**
  Равноэффективная инъекционная и таблетированная формы

[1] *Dirk Henrich, Raoul Bergner et al, 2005*
[2] *Bengt Bergstrom, Mikhail Lichinitser et al, 2005*
[3] *Kanis J., Diel LJ et all, 2003;*
[4] *Body JJ, Lichinitser MR, et al, 2003; Scott M. et all, 2003*

«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
Тел.: 258 2777, факс: 258 2771
http://www.roche.ru

Бондронат®
ибандроновая кислота

БОНДРОНАТ (BONDRONAT®)*

Регистрационный номер:
П № 013021/01 от 03.06.2005
(концентрат для инфузий);
№ ЛС-000836 от 14.10.2005
(таблетки, покрытые оболочкой)
Торговое название препарата: БОНДРОНАТ
Международное непатентованное название:
Ибандроновая кислота (ibandronic acid)
Лекарственная форма: концентрат для инфузий; таблетки, покрытые оболочкой
Код АТХ: M05BA06

Фармакодинамика

Ингибитор костной резорбции, азотсодержащий бисфосфонат. Оказывает специфическое селективное действие на костную ткань благодаря высокой аффинности к минеральным компонентам кости. Подавляет активность остеокластов, снижает частоту скелетных осложнений при злокачественных заболеваниях.

Ибандроновая кислота уменьшает остеокластассоциированное высвобождение факторов роста опухоли, тормозит распространение и инвазию клеток опухоли, проявляет синергический эффект к таксанам *in vitro*. Ибандроновая кислота предотвращает костную деструкцию, вызванную блокадой функции половых желез ретиноидами, опухолевыми процессами или введением экстрактов опухолевой ткани *in vivo*. В дозах, значительно превышающих фармакологически эффективные, ибандроновая кислота не влияет на минерализацию костной ткани.

При гиперкальциемии ингибирующее действие ибандроновой кислоты на индуцированный опухолью остеолиз, в частности на сопутствующую опухолевому процессу гиперкальциемию, сопровождается снижением уровня кальция в сыворотке крови и экскреции кальция с мочой. В большинстве случаев содержание кальция в крови нормализуется в течение 4–7 дней после введения препарата. Медиана времени до повторного повышения уровня сывороточного альбуминкорригированного кальция до 3 ммоль/л – 18—26 дней. **Ибандроновая кислота предотвращает развитие новых и снижает рост уже имеющихся костных метастазов, что приводит к снижению частоты скелетных осложнений, интенсивности болевого синдрома, потребности в проведении лучевой терапии и хирургических вмешательств по поводу метастатического процесса в костях. Все это значительно улучшает качество жизни пациентов**. Ибандроновая кислота дозозависимо ингибирует опухолевый остеолиз, что определяется при помощи маркеров костной резорбции (пиридинолин и дезоксипиридинолин).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции почек: у больных с нарушением функции почек почечный клиренс ибандроновой кислоты линейно зависит от клиренса креатинина (КК). У больных с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (КК >30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. У больных с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин), получавших препарат в дозе 0,5 мг внутривенно (в/в), общий, почечный и непочечный клиренс снижаются на 67; 77 и 50% соответственно. При приеме препарата внутрь у данной категории больных в дозе 10 мг перорально 21 день концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови в 2–3 раза выше, чем у людей с нормальной функцией почек, и общий клиренс ибандроновой кислоты снижается до 44 мл/мин. Однако увеличение системной концентрации не ухудшает переносимости препарата. 37% ибандроновой кислоты выводится из организма во время стандартной 4-часовой процедуры гемодиализа.

Нарушение функции печени: данных о фармакокинетике ибандроновой кислоты у больных с нарушением функции печени нет. Печень не играет существенной роли в клиренсе ибандроновой кислоты, которая не метаболизируется, а выводится через почки или связывается в костной ткани. У больных с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Кроме того, в терапевтических концентрациях ибандроновая кислота слабо связывается с белками плазмы крови (85%), поэтому вероятно, что гипопротеинемия при тяжелых заболеваниях печени не приводит к клинически значимому повышению концентрации ибандроновой кислоты в крови.

Пожилой возраст: изученные фармакокинетические параметры не зависят от возраста. Следует учитывать возможное снижение функции почек у пожилых пациентов.

Дети: данные о применении Бондроната у лиц моложе 18 лет отсутствуют.

Показания

1. Метастатическое поражение костей с целью снижения риска возникновения гиперкальциемии, патологических переломов, уменьшения боли, снижения потребности в проведении лучевой терапии при болевом синдроме и угрозе переломов.
2. Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях.

Противопоказания

1. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата.
2. Детский возраст (отсутствие клинического опыта).
3. Беременность и период кормления грудью.

С осторожностью назначают препарат при клиренсе креатинина < 30 мл/мин; повышенной чувствительности к другим бисфосфонатам; при приеме в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Способ применения и дозы

Бондронат в виде концентрата для инфузий обычно применяется в условиях стационара и вводится в/в капельно в течение 1–2 ч после предварительного разведения. Концентрат для приготовления раствора для инфузий разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Таблетки принимают внутрь не менее чем за 1 ч до первого в этот день приема пищи или жидкости (кроме чистой воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя, после чего не рекомендуется ложиться в течение 1 ч. Таблетки нельзя жевать или рассасывать из-за возможного образования орофарингеальных изъязвлений. Нельзя использовать минеральную воду с большим содержанием кальция.

Метастатическое поражение костей: 6 мг в/в капельно в течение 1–2 ч, один раз в 3–4 нед или внутрь по 50 мг один раз в сутки ежедневно.

Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях: Бондронат применяется только в виде 1–2-часовых внутривенных инфузий. Терапию начинают после адекватной гидратации 0,9% раствором натрия хлорида. Доза препарата зависит от степени тяжести гиперкальциемии. Больным с тяжелой гиперкальциемией (альбуминкорригированный кальций сыворотки ⩾ 3 ммоль/л или ⩾ 12 мг/дл) однократно вводят 4 мг, больным с умеренной гиперкальциемией (альбуминкорригированный кальций сыворотки < 3 ммоль/л или < 12 мг/дл) – 2 мг. Максимальная разовая доза — 6 мг не вызывает усиление эффекта. При недостаточной эффективности первого введения или при рецидиве гиперкальциемии возможно повторное введение.

Концентрация альбуминкорригированного кальция в сыворотке (ммоль/л) рассчитывается по формуле: кальций сыворотки (ммоль/л) - [0,02 × альбумин(г/л)] + 0,8
или в мг/дл: кальций сыворотки (мг/дл) + 0,8 × [4 – альбумин(г/дл)].

Дозирование у особых групп пациентов

Нарушение функции печени: коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции почек: при слабом и умеренно выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина >30 мл/мин) коррекции дозы также не требуется. При клиренсе креатинина <30 мл/мин решение о применении Бондроната должно основываться на индивидуальной оценке соотношения «риск — польза» для конкретного пациента.

Пожилой возраст: коррекции дозы не требуется.

Дети: безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена.

Постельный режим: данных о безопасности применения перорального Бондроната у пациентов, не способных стоять или сидеть в течение 60 мин после приема препарата, нет.

Побочное действие

При внутривенном введении: лихорадка, астения, головная боль, иногда – гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, оссалгия и миалгия), которые в большинстве случаев специфического лечения не требуют и исчезают через несколько часов или дней); реакции гиперчувствительности. Редко – диспепсия, диарея; бронхоспазм у больных с аспириновой бронхиальной астмой. Лабораторные показатели: часто - снижение экскреции кальция почками, гипофосфатемия, не требующая терапевтического вмешательства; иногда - гипокальциемия.

При приеме внутрь: наиболее часто наблюдались явления диспепсии и гипокальциемии.

Срок годности: концентрат для инфузий – 5 лет, таблетки – 2 года.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель концентрата: «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», произведено «Рош Диагностикс ГмбХ», Германия.

Юридический адрес производителя:

Рош Диагностикс ГмбХ, Сендхофер Штрассе 116, Д-68305 Маннхейм, Германия.

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany.

Производитель таблеток: «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария.

Юридический адрес производителя:

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland.

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:

125445, ул.Смольная, 24Д. Тел.: 258 27 77, факс.: 258 27 71.

** Выдержка из инструкции по медицинскому применению.*

Андрокур в терапии больных раком предстательной железы

И. Г. Русаков
МНИОИ им. П. А. Герцена

ANDROCUR IN THERAPY OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov
P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

Androcur is one of basic drugs for the hormonal treatment of patients with prostate cancer. A great number of randomized studies showing the efficacy of androcur alone and in combination with other hormonal treatments have been completed. When orally or intramuscularly administered, the drug is well tolerated, showing the equal efficacy. Androcur used before treatment with luteinizing hormone-realizing hormone agonists is effective in inhibiting the «flash» syndrome. A combination of the agent with surgical or medical castration enhances the efficiency of therapy and improves the quality of life, by reducing the incidence of adverse reactions, such as hot flashes and hyperhidrosis. Androcur therapy prior to radical prostatectomy decreases the frequency of positive surgical edge while neoadjuvant therapy used before radiotherapy enhances the efficiency of radiation and reduces the number of local recurrences.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. По темпам прироста заболеваемости во многих развитых странах РПЖ вышел на первое место. Ежегодно регистрируется более 550 тыс. новых случаев развития опухолей предстательной железы. Неуклонный рост заболеваемости РПЖ заставляет уделять данной проблеме все больше внимания. В России показатель заболеваемости РПЖ в 2005 г. составил 17,8 на 100 тыс. мужского населения, ежегодно число заболевших увеличивается на 63,9%. Несмотря на совершенствование методов диагностики и внедрение программ, направленных на активное выявление опухолей предстательной железы на ранних стадиях, количество больных, страдающих распространенными формами заболевания, остается высоким. Местнораспространенный процесс (T3-T4N0M0) выявляют у 38,4% пациентов, метастатический (N+ или M+) РПЖ – у 22,7% больных [1,2].

Гормональная терапия в настоящее время остается основным методом лечения больных распространенным РПЖ. В 1941 г. Huggins и Hodges установили зависимость пролиферации нормальных и раковых клеток предстательной железы от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрировали эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ [3]. В последующие годы изучено и внедрено в клиническую практику множество схем и методов гормонального лечения. В основе любой гормональной терапии лежит принцип устранения воздействия тестостерона и его производных на клетки РПЖ путем угнетения его выработки в организме больного или блокирования андрогенных рецепторов в клетках опухоли. Основными видами эндокринной терапии РПЖ являются хирургическая кастрация (билатеральная орхиэктомия), медикаментозная кастрация (применение агонистов ЛГРГ), комбинация ЛГРГ-агонистов и антиандрогенов (максимальная андрогенная блокада – МАБ), монотерапия антиандрогенами и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии первой линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности эстрогенов [2].

Блокада андрогенных рецепторов раковых клеток у больных РПЖ является одним из хорошо изученных и эффективных методов гормонального воздействия. Антиандрогены, применяющиеся с этой целью, подразделяются на две группы – стероидные и нестероидные. Среди стероидных антиандрогенов наиболее известным и широко применяемым в клинической практике является андрокур (ципротерона ацетат). Препарат разработан в 1960-х годах в лабораториях Schering в Германии. Первые работы по изучению эффективности препарата опубликованы Scott W. и соавт. в 1966 г. [4]. В работе наглядно продемонстрированы антиандрогенная активность ципротеронацетата, а также его эффективность у больных генерализованным РПЖ.

Антиандрогенный эффект андрокура в отличие от нестероидных антиандрогенов реализуется двумя путями. В основе двойного механизма действия лежит стероидная структура препарата, которая обеспечивает центральный (гипоталамически гипофизарный) и периферический (рецепторный) эффекты. Молекула ципротерона ацетата имеет сродство с рецепторами прогестерона, за счет чего препарат угнетает секрецию ЛГРГ и приводит к снижению синтеза тестостерона в ткани яичек. Кроме того, андрокур препятствует взаимодействию тестостерона и дигидротестостерона с андрогенными рецепторами

в ядрах клеток опухоли предстательной железы путем прямого конкурентного связывания. В связи с наличием двойственного механизма действия андрокур обладает более широким спектром клинического применения при РПЖ по сравнению с другими антиандрогенами. В исследовании U.Knuth и соавт. [5] проводили сравнение эндокринных эффектов монотерапии ципротерона ацетатом в дозе 100 мг/сут и флутамидом (750 мг/сут). Через 2 нед терапии концентрация тестостерона в сыворотке крови больных, получавших андрокур, значительно уменьшилась по сравнению с плацебо ($p \leqslant 0{,}001$), в то время как в группе пациентов, получавших флутамид, концентрация тестостерона увеличилась.

Основными вариантами использования андрокура являются его применение в комбинации с агонистами ЛГРГ для профилактики синдрома «вспышки», в комбинации с хирургической кастрацией или агонистами ЛГРГ для профилактики приливов, самостоятельная монотерапия ципротерона ацетатом, применение в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией при прогрессировании РПЖ в качестве второй линии гормонотерапии, а также неоадъювантная терапия андрокуром перед радикальной простатэктомией или лучевой терапией.

Монотерапия андрокуром является привлекательным методом гормонального лечения больных с распространенными формами РПЖ. При сравнимой с другими вариантами эндокринного лечения эффективности андрокур обладает хорошей переносимостью. Первые клинические работы по применению ципротерона ацетата для лечения метастатического РПЖ показали, что препарат в дозе 200—300 мг/сут дает объективный эффект и приводит к уменьшению размеров предстательной железы, метастатических очагов, снижению простатической кислой фосфатазы. Кроме того, на фоне монотерапии андрокуром регистрировали хороший симптоматический эффект в виде уменьшения болевого синдрома, дизурических явлений, степени выраженности гидронефроза [6, 7].

В нескольких исследованиях проводилось сравнение эффективности терапии андрокуром и эстрогенами. В рандомизированом исследовании J.Altwein и соавт. [8] 6-месячный курс лечения ципротерона ацетатом в дозе 300 мг/сут показал преимущество перед эстрадиолом у больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ в отношении уменьшения объема опухоли, улучшения мочеиспускания и уменьшения симптомов обструкции мочевыводящих путей. G. Jacobi и соавт. [9] также сравнивали эффективность монотерапии андрокуром при его парентеральном введении (300 мг внутримышечно еженедельно) и терапии эстрадиолом (100 мг внутримышечно ежемесячно). В группе пациентов, получавших ципротерона ацетат, частичная и полная регрессия опухоли предстательной железы выявлена у 16 из 21 больного, в то время как в группе эстрадиола – только у 11 из 21 пациента. Улучшение мочеиспускания также чаще наблюдали у больных, которым назначали андрокур. Терапия ципротерона ацетатом значительно лучше переносилась пациентами: только у 2 больных развилась гинекомастия легкой степени, тогда как при лечении эстрадиолом гинекомастия отмечена у всех больных, кроме того, зарегистрированы такие побочные реакции, как отеки, тромбозы, гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые симптомы, изменения печеночных проб. Меньшая токсичность андрокура в отношении повышения риска тромбообразования показана и в другом исследовании, сравнивающем динамику концентрации в сыворотке крови больных РПЖ антитромбина-III при проведении терапии ципротерона ацетатом, эстрогенами и после хирургической кастрации [10]. Уровень антитромбина-III через 2 мес после начала лечения был достоверно меньше в группе больных, получавших эстрогенотерапию, по сравнению с пациентами, которым назначали андрокур или выполняли двустороннюю орхидэктомию. Таким образом, тромбогенный потенциал при терапии эстрогенами существенно выше, чем при использовании андрокура. В рандомизированном многоцентровом исследовании U.Tunn и соавт. [11] также изучали объективный ответ опухоли и профиль побочных реакций у первичных больных местно-распространеным и метастатическим РПЖ, получавших андрокур (300 мг внутримышечно еженедельно) или эстрадиол (100 мг внутримышечно ежемесячно). Через 6 мес наблюдения отмечена одинаковая противоопухолевая эффективность препаратов (по частоте регрессии, стабилизации и прогрессирования процесса), при этом побочные реакции и осложнения при назначении ципротерона ацетата развивались гораздо реже.

Крупное рандомизированное исследование по сравнению эффективности терапии андрокуром, диэтилстильбестролом (ДЭС) и медроксипрогестерона ацетатом, включающее 210 больных распространенным РПЖ, проведено EORTC [12]. Ципротерона ацетат назначали перорально в дозе 250 мг/сут, ДЭС — 3 мг/сут, медроксипрогестерона ацетат – 500 мг внутримышечно еженедельно. Средний период наблюдения за больными составил 3 года. При сравнении объективного эффекта лечения выявлено достоверное преимущество ДЭС перед медроксипрогестерона ацетатом, тогда как различия в эффективности ДЭС и андрокура не были статистически достоверны. Период до прогрессирования и выживаемость больных, получавших ципротерона ацетат и ДЭС, достоверно не различались и были выше, чем

у пациентов, получавших медроксипрогестерона ацетат. В группе больных, получавших ДЭС, значительно чаще развивались сердечно-сосудистые осложнения (34%) по сравнению с пациентами, принимавшими андрокур (10%). Гинекомастия и болезненность грудных желез также превалировали в группе лечения эстрогенным препаратом по сравнению с группами ципротерона ацетата и медроксипрогестерона ацетата — 40 и 6% соответственно. Таким образом, андрокур, демонстрируя равную с ДЭС противоопухолевую эффективность, обладает значительно меньшей токсичностью.

Исследование EORTC 30892 явилось одним из крупнейших рандомизированнных исследований по изучению эффективности и выраженности побочных эффектов монотерапии андрокуром (300 мг/сут) в сравнении с монотерапией флутамидом (750 мг/сут) [13]. В исследование включено 310 больных метастатическим РПЖ, медиана наблюдения составила 8,6 года. За этот период умерли 245 больных (общая смертность – 79%), от РПЖ – 158 больных (опухолево-специфическая смертность – 64,5%). Результаты исследования не показали статистически достоверных различий в общей и раково-специфической выживаемости в двух группах больных. В то же время побочные эффекты при назначении андрокура развивались значительно реже: гинекомастия и болезненность грудных желез – у 7,2% больных по сравнению с 43,1% при лечении флутамидом, тошнота – у 8,6 и 16,6%, диарея – у 12,5 и 23,2% соответственно. Острый гепатит наблюдался у 5,3% пациентов, получавших андрокур, и у 9,9% при назначении флутамида. Именно печеночная токсичность послужила основной причиной отмены лечения в обеих группах, но при терапии флутамидом нарушение функции печени привело к отмене дальнейшей терапии в 8 случаях, тогда как при применении ципротерона ацетата – только у 3 больных. По причине тошноты и рвоты лечение было прекращено у 8 пациентов, получавших флутамид, в группе больных, которым был назначен андрокур, ни один пациент не прекратил лечение вследствие диспептических явлений. При анализе структуры смертности в обеих группах больных выявлено, что сердечно-сосудистые заболевания являлись причиной смерти у 15,1% больных, получавших флутамид, и у 11,1% пациентов, принимавших ципротерона ацетат. Интересно, что монотерапия нестероидным антиандрогеном флутамидом не увеличивала частоты сохранения потенции по сравнению с терапией андрокуром. Снижение сексуальной функции (либидо и потенции) наблюдалось у 80% пациентов в обеих группах. Исследование EORTC 30892, таким образом, показало одинаковую эффективность андрокура и флутамида, но при этом переносимость ципротерона ацетата оказалась значительно лучше. Частота развития кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения андрокуром была существенно меньше, чем в предыдущих исследованиях и в группе больных, получавших флутамид.

Кроме назначения в режиме монотерапии андрокур часто назначают в комбинации с агонистами ЛГРГ и двусторонней орхиэктомией. При использовании ципротерона ацетата в режиме МАБ могут быть реализованы 2 схемы: короткая МАБ (в комбинации с агонистами ЛГРГ для профилактики синдрома «вспышки») и длительная МАБ. Как известно, после первого введения агониста ЛГРГ в течение первой недели возникает резкий подъем уровня тестостерона в сыворотке, что может провоцировать ряд серьезных осложнений у больных с распространенными формами РПЖ. Андрокур является препаратом выбора для профилактики синдрома «вспышки», так как наиболее эффективно предотвращает повышение концентрации тестостерона. В исследовании R.Schulze и соавт. [14] у пациентов изучали сывороточный уровень тестостерона после введения гозерелина с предварительной терапией флутамидом или андрокуром в течение недели перед инъекцией агониста ЛГРГ. Андрокур в дозе 200 мг/сут наиболее эффективно предотвращал повышение концентрации андрогена по сравнению с двумя режимами применения флутамида. В другом исследовании терапия ципротерона ацетатом в дозе 300 мг в течение недели до и в течение месяца после начала лечения агонистом ЛГРГ также наиболее эффективно подавляла повышение уровня тестостерона в сыворотке [15].

Помимо профилактики феномена «вспышки», андрокур применяют и в режиме длительной МАБ у больных диссеминированным РПЖ. В рандомизированном двойном слепом исследовании, включающем 222 больных распространенным РПЖ, сравнивали эффективность и переносимость комбинации трипторелина с андрокуром (200мг/сут в течение первых 5 нед и 100 мг/сут в дальнейшем) и трипторелина с плацебо [16]. В группе больных, получавших МАБ, отмечено увеличение периода до прогрессирования на 14 нед и общей выживаемости на 17 нед по сравнению с монотерапией трипторелином, но различия не достигли уровня статистической достоверности. Частота развития приливов выраженной степени в группе больных, получавших только агонист ЛГРГ, была значительно выше, чем в группе МАБ: 21,3 и 4% соответственно. При сравнении комбинированной терапии андрокуром (300 мг/сут) и гозерелином и монотерапии гозерелином достоверных различий в эффективности двух схем не выявлено, но добавление ципротерона ацетата умень-

шало частоту развития таких побочных реакций, как приливы и потливость [17].

Уменьшение побочных эффектов кастрационных методов гормональной терапии является еще одним показанием для применения андрокура в комбинированном режиме. Достоверное снижение частоты приливов при назначении андрокура в дозе 300 мг/сут отмечено в плацебоконтролируемом исследовании у больных, перенесших двустороннюю орхиэктомию [18]. В другом большом исследовании также изучали влияние андрокура на такие побочные реакции кастрации, как приливы и потливость [19]. В исследование включены 273 больных с выполненной хирургической кастрацией, у которых наблюдались приливы и повышенное потоотделение. 135 пациентам назначали андрокур в дозе 150 мг/сут, 138 больным – плацебо. Через 6 мес лечения выявлено, что у больных, получавших терапию ципротерона ацетатом, приливы наблюдались почти в 2 раза реже, чем в группе плацебо (соответственно 61 и 33%), выраженная потливость при применении андрокура также уменьшилась (24 и 47%). Другие побочные реакции (гинекомастия, болезненность грудных желез) одинаково часто наблюдались в обеих группах. Таким образом, назначение андрокура у больных после двусторонней орхиэктомии или в процессе терапии агонистами ЛГРГ позволяет эффективно бороться с такими осложнениями кастрации, как приливы и повышенное потоотделение, и не увеличивает частоту других побочных реакций, что существенно улучшает качество жизни пациентов.

У больных локализованным и местно-распространенным РПЖ андрокур также применяют в комбинации с методами местного противоопухолевого воздействия – радикальной простатэктомией и лучевой терапией. Проведено несколько исследований, изучавших эффективность неоадъювантной гормонотерапии андрокуром перед хирургическим лечением. В работе U.Tunn и A.Goldschmidt [20] ципротерона ацетат в дозе 200 мг/сут использовали в качестве предоперационного лечения у 73 больных местно-распространенным РПЖ в течение 10 нед. После окончания терапии средний уровень простатического специфического антигена (ПСА) уменьшился с 11,3 до 0,6 нг/мл, средний объем предстательной железы – с 24 до 14,7 см^3. Выраженный патоморфоз в опухолевой ткани выявлен, по данным послеоперационного патоморфологического исследования, у 21% больных, умеренный – у 39%, слабый – у 40% пациентов. При этом отмечена достоверная корреляция между степенью лекарственного патоморфоза и частотой выявления экстракапсулярной инвазии опухоли. При III степени патоморфоза инвазия опухоли за пределы капсулы предстательной железы выявлена у 16% больных, а при I степени патоморфоза – у 44%. Большое рандомизированное исследование по сравнению комбинированного лечения, включающего неоадъювантную терапию андрокуром с последующей радикальной простатэктомией и самостоятельное хирургическое лечение, проведено Canadian Urologic Oncology Group [21]. В протокол включены 213 пациентов локализованным РПЖ, которые были рандомизированы в 2 группы: 112 больным проводили терапию андрокуром в дозе 300 мг/сут в течение 12 нед, после чего выполняли операцию; 101 больного оперировали сразу после включения в исследование. После курса предоперационного гормонального лечения отмечено значительное снижение уровня ПСА (средний уровень ПСА до лечения – 12,6 нг/мл, после гормонотерапии – 1,1 нг/мл, p=0,001) и объема предстательной железы (средний объем до лечения – 42,8 см^3, после гормонотерапии – 32,9 см^3). При послеоперационном патоморфологическом исследовании отмечены достоверные различия в частоте выявления положительного хирургического края (наличие опухолевого роста по линии резекции): в группе хирургического лечения положительный край диагностирован у 64,8% больных, в группе комбинированного лечения – только у 27,7% пациентов (p=0,001). Одной из наиболее часто встречающихся локализаций положительного хирургического края является апикальная часть предстательной железы, что связано с оставлением части верхушки при выделении уретры. Применение андрокура в канадском исследовании позволило почти в 3 раза сократить частоту положительного апикального края по сравнению с хирургическим лечением: 17,8 и 47,8% соответственно ($p\leqslant$0,0001). Частота развития интраоперационных и послеоперационных осложнений не различалась в обеих лечебных группах.

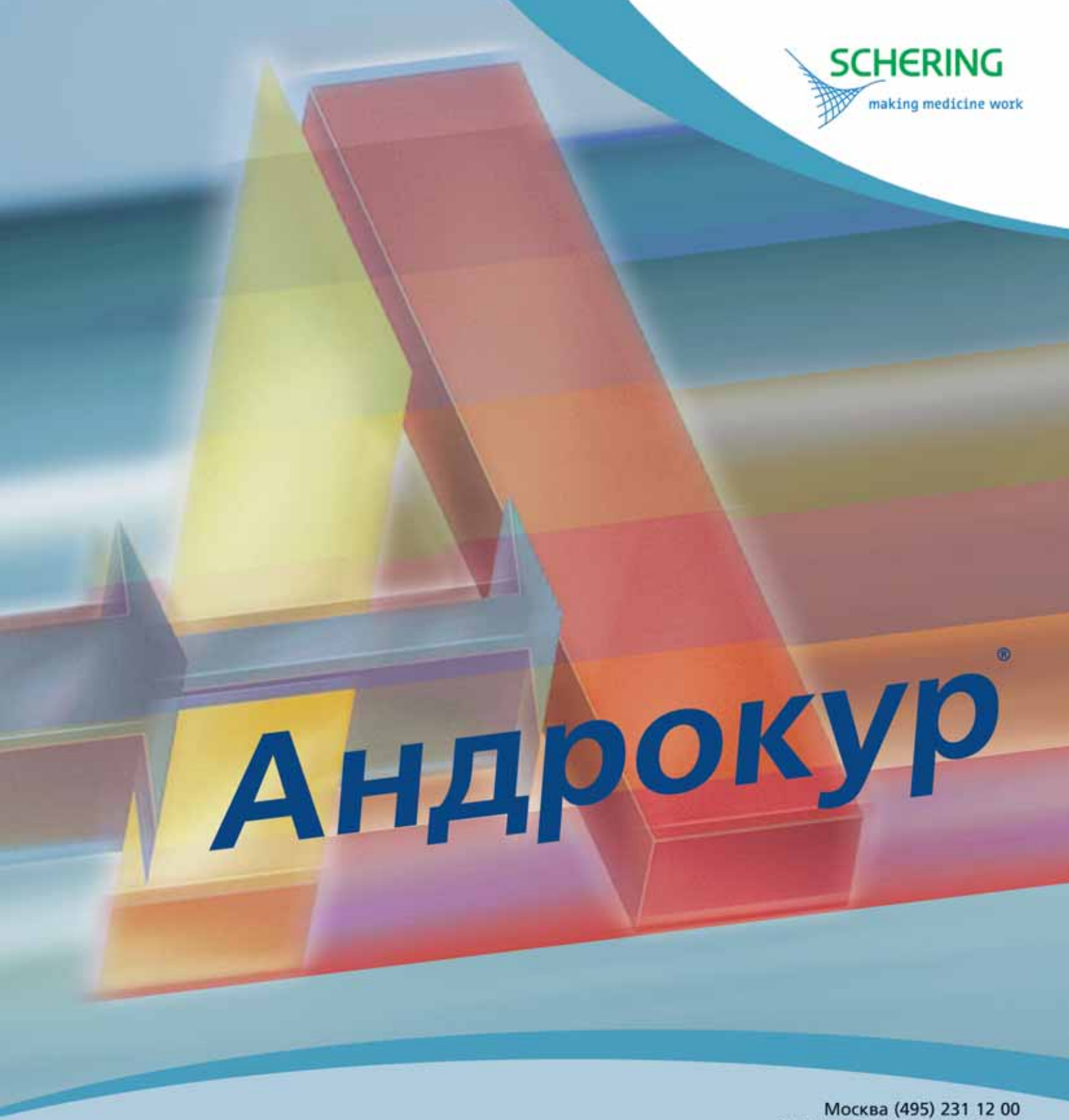
Канадская онкоурологическая группа провела также крупное проспективное рандомизированное исследование по изучению эффективности неоадъювантной терапии андрокуром перед дистанционной лучевой терапией у больных местно-распространенным РПЖ [22]. В протокол включены 208 пациентов, 102 из которых в течение 12 нед получали лечение андрокуром (300 мг/сут), после чего им проводили дистанционное облучение, 106 больных подвергались только наружной лучевой терапии. После окончания гормональной терапии средняя концентрация ПСА у больных снизилась с 18,6 до 1,5 нг/мл. Период наблюдения за больными составил 3 года. Через 36 мес местный рецидив опухоли по данным биопсии предстательной железы определяли у 65,4% больных в группе самостоятельной лучевой терапии и у 45,3% пациентов в группе комбинированного лечения (p=0,061). Снижение уровня ПСА после облучения до уровней менее 1 нг/мл на-

блюдалось значительно чаще и реализовывалось быстрее у больных, получавших ципротерона ацетат. Побочные эффекты терапии андрокуром, как правило, легко переносились пациентами и после окончания гормонального лечения быстро купировались. Таким образом, неоадъювантная терапия андрокуром перед дистанционной лучевой терапией приводила к улучшению результатов лечения в течение 3 лет наблюдения.

В заключение следует отметить, что андрокур является одним из основных препаратов для гормонального лечения больных РПЖ. К настоящему времени проведено множество рандомизированных исследований, показавших эффективность андрокура как в монотерапии, так и в комбинации с другими вариантами гормонального воздействия. Препарат хорошо переносится как при пероральном, так и при внутримышечном введении, обладая при этом одинаковой эффективностью. Применение андрокура перед началом лечения агонистами ЛГРГ позволяет эффективно подавлять синдром «вспышки». Комбинация препарата с хирургической или медикаментозной кастрацией позволяет повысить эффективность терапии, а также улучшить качество жизни больных за счет уменьшения частоты развития таких побочных реакций, как приливы и потливость. Проведение предоперационной терапии андрокуром перед радикальной простатэктомией позволяет уменьшить частоту нерадикальных операций (положительного хирургического края), а неоадъювантная терапия перед лучевой терапией — повысить эффективность облучения и сократить число местных рецидивов. Монотерапия андрокуром не уступает по эффективности стандартным методам гормонотерапии, но позволяет улучшить качество жизни больных распространенным РПЖ за счет меньшей частоты побочных реакций и осложнений лечения.

Литература

1. Чиссов В. И., Старинский В. В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России. М., 2006.
2. Матвеев Б. П. Клиническая онкоурология. М., 2003. с. 435—553.
3. Huggins C., Hoges C. V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. Cancer Res 1941; 385—402.
4. Neumann F. Pharmacological basis for clinical use of antiandrogens. Steroid Biochem 1983; 19(1A): 391—402.
5. Knuth U.A., Hano R., Nieschlag E. Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1994; 59 (5): 963—9.
6. Geller J., Vazka G., Fruchtman B. et al. The effect of cyproterone acetate on advanced carcinoma of the prostate. Surg Gynecol Obstet 1968; 127: 748—58.
7. Smith R.B., Walsh P.C., Goodwin W.E. Cyproterone acetate in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. J Urol 1973; 110; 106—8.
8. Altwein J.E., Jacobi G.H., Hohenfellner R. Estrogen versus cyproterone acetate in untreated inoperable carcinoma of the prostate: first results of an open, prospective, randomized study. Abstracts 3rd Congress of the European Association of Urology, Monte Carlo, 1978.
9. Jacobi G.H., Altwein J.E., Kurth K.H. et al. Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: a phase III randomized trial. Br J Urol 1980; 52: 208—15.
10. Varenhorst E., Wallentin L., Risberg B. The effects of orchiectomy, estrogens and cyproterone acetate on the antithrombin III concentration in carcinoma of the prostate. Urol Res 1981; 9: 25—8.
11. Tunn U.W., Senge Th., Jacobi G.H. Clinical experience with cyproterone acetate as monotherapy in inoperable carcinoma of the prostate. The therapy of advanced carcinoma of the prostate. Schering AG, Germany; 1984. p. 67—75.
12. Pavone-Macaluso M., de Voogt H.J., Viggiano G. et al. Comparison of diethylstilbestrol, CPA and medroxy-progesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Urol 1986; 136: 624—31.
13. Schroder E.H., Whelan P., Kurth KH et al. A Preliminary Report on EORTC Protocol 30892. Schroder E.H. (ed): Recent Advances in Prostate Cancer and BPH. Proceedings of the PACIOU IV-Congress, 1996. Parthenon, N.Y., London; 1996. p. 141—6.
14. Schulze R., Senge Th. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. J Urol 1990; 144: 934—41.
15. Waxman J., Williams G., Sandow J. et al. The clinical and endocrine assessment of three different antiandrogen regimens combined with a very long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue. Am J Clin Oncol 1988; 11 (Suppl 2): 152—5.
16. Theib M., Wirth M., Tunn U. et al. Cyproterone acetate + triptorelin versus placebo and triptorelin: multicenter phase III study in 222 patients with advanced prostatic carcinoma. XLVIII Congress of the German Urological Society, Dusseldorf; 1996.
17. Thorpe S.C., Azmatullah S., Fellows G.J. et al. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex®) versus cyproterone acetate (Cyprostat®) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. Eur Urol 1996; 29: 47—54.
18. Eaton A.C., McGuire N. Cyproterone acetate in the treatment of post-orchiectomy hot flushes. Double-blind cross-over trial. Lancet 1983; 2 (8363): 1336—7.
19. Kramer E., Andrzejak-Nolten N., Kallischnigg G., Neumann E. Prevention of hot flushes with CPA in the hormonal treatment of prostatic cancer — results of a placebo-controlled double-blind trial. Proceedings 3rd International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer Diagnosis and Treatment Paris (1992); p. 3—7.
20. Tunn U.W., Goldschmidt A.J.W. Effects of temporary antiandrogenic treatment prior to radical prostatectomy. Murphy G., Khoury S., Chatelain C., Denis L (eds.): Recent Advances in Urological Cancers — Diagnosis and Treatment. Paris, 1990. p. 102—7.
21. Goldenberg S.L., Klotz L.H., Srigley J. et al. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. J Urol 1996; 156: 873—7.
22. Porter A.T., Elhilali M., Manji M. et al. A phase III randomized trial to evaluate the efficacy of neoadjuvant therapy prior to curative radio-therapy in locally advanced prostate cancer patients — a Canadian Urologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 1997; 16: 315a, abstr. 1123.



Повышение качества жизни при раке предстательной железы

НДРОКУР®
Гибкость в лечении рака предстательной железы

Москва (495) 231 12 00
С.-Петербург (812) 331 36 00
Ростов-на-Дону (863) 295 05 14
Казань (843) 267 61 27
Екатеринбург (343) 355 31 76
Новосибирск (383) 222 18 97
Хабаровск (4212) 30 41 55

Отдел оптовых продаж:
(495) 231 12 10

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

www.shering.ru

Клинико-морфологические аспекты изначально первичной гормональной резистентности рака предстательной железы

П.Ф. Карпов, И.В. Беленький

Городская многопрофильная клиническая больница №4, Днепропетровск, Украина

PRIMARY HORMONAL RESISTANCE OF PROSTATE CANCER: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS

P.F. Karpov, I.V. Belenky

Municipal Multidisciplinary Clinical Hospital Four, Dnepropetrovsk, Ukraine

By using the routine studies, the authors have analyzed clinical and morphological data of 129 prostate cancer (PC) patients, 48- 92 years old with different clinical stages. PC turned out to be initially heterogenic in the composition of tumor cells (cytotypic and immunophenotypic heterogenicity). Therefore combined PC treatment should take into account the presence of hormone-resistant tumor cells even when a neoplasm looks at the light microscopy as a usual low- or moderate-grade adenocarcinoma with a great number of adrenoceptors in the tumor cells.

Гормональная резистентность – одна из самых сложных и актуальных проблем диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ). Несмотря на ощутимый прогресс в изучении РПЖ, за последние 10 лет не выработано четких критериев определения первичной гормональной резистентности опухоли, от которой зависят методы лечения, прогноз, а в ряде случаев – исход заболевания. Смертность от РПЖ не снижается и даже отмечается тенденция к ее росту.

Определение понятия, методы диагностики и лечения гормонорезистентного РПЖ (ГРРПЖ) вызывают разногласия ученых и практических врачей всего мира. Одни считают, что с клинической точки зрения ГРРПЖ – весьма эфемерное понятие и строгих клинико-морфологических признаков этой формы рака не существует [1]. Если она есть, считают другие, то формируется, как правило, на заключительном этапе развития опухоли [2].

Известно, что диагноз ГРРПЖ рекомендуется выставлять при росте уровня простатического специфического антигена (ПСА) в крови и/или при наличии каких-либо других признаков прогрессирования заболевания на фоне проведения адекватной андрогенной блокады с подтвержденным достоверным кастрационным уровнем тестостерона. Таким методом выявляют 20–30% ГРРПЖ в течение 1-го года гормональной терапии (ГТ). Следовательно, первичную гормональную резистентность определяют преимущественно после многомесячной ГТ.

Прогрессирование РПЖ при максимальной андрогенной блокаде и формирование «синдрома отмены» при прекращении ГТ указывают на низкую эффективность проводимого лечения и на развитие ранней вторичной резистентности опухоли. Наряду с этим проводимая андрогенная блокада не только усугубляет последствия возрастного снижения уровня тестостерона и не устраняет этиологических и патогенетических факторов развития РПЖ, но и повышает пролиферативную активность андрогеннезависимых онкоцитов [3]. Более того, теряется время, необходимое для адекватного лечения пациентов.

В литературе есть сведения о том, что у больных, которым лечение было начато сразу после установления диагноза РПЖ, 10-летняя общая и специфическая выживаемость была в 2 раза выше, чем у пациентов, которым проводилась отсроченная терапия. Метастазы с патологическими переломами и сдавлением спинного мозга у больных РПЖ с отсроченным лечением наблюдались чаще, средняя продолжительность жизни в стадии генерализации процесса не превышала 9–12 мес [4].

Цель работы – до проведения ГТ найти клинико-морфологические признаки, свидетельствующие об изначально первичной гормональной резистентности РПЖ для назначения адекватного лечения.

Материалы и методы

Нами проведен анализ первичных клинико-морфологических данных у 129 больных РПЖ всех клинических стадий в возрасте от 48 до 92 лет. До ГТ им выполнена трансуретральная резекция простаты (ТУРП) по поводу полной или неполной хронической задержки мочеиспускания. Время от появления первых симптомов опухоли до установления диагноза составило от 3 мес до 1,5 года. У 35 пациентов этой же группы исследован материал после повторной ТУРП, произведенной в связи с прогрессированием рака или по поводу кровотечения из распадающейся опухоли на фоне проводимой ГТ в сроки от 2,5 мес до 2 лет.

Диагноз РПЖ установлен на основании стандартных клинических и морфологических методов исследования.

Клинические исследования были направлены на выявление симптомов РПЖ и наличия метастазов. Классический симптомокомплекс заболевания характеризовался болями, слабостью, нарушением акта мочеиспускания, наличием остаточной мочи, увеличением размеров и плотности железы. У некоторых больных отмечались анемия и задержка стула. У 28 пациентов найдены метастазы в лимфатические узлы, кости и другие органы.

Клинические симптомы в основном не зависели от морфологического типа РПЖ. Исключением является преимущественно переходноклеточная карцинома предстательной железы. Ее следует предположить у больных с необычно быстро прогрессирующим и тяжело протекающим простатитом, с кровотечением из предстательной железы и болью в прямой кишке. Преимущественно переходноклеточная карцинома предстательной железы сопровождается выраженной обструктивной уропатией и уремией, а также отличается исключительно агрессивным ростом с прорастанием в стенку прямой кишки и парадоксальным распространением в лимфоузлы забрюшинного пространства, легкие, кости, мозг.

С помощью световой микроскопии определяли гисто- и цитотип опухоли, степень ее дифференцировки, суммарный индекс Глисона, площадь поражения онкопроцессом ткани предстательной железы и лимфоузлов в процентах. Иммуногистохимическим методом оценивали процентное содержание онкоцитов, экспрессирующих ПСА, а также содержащих рецепторы к андрогенам (АР), эстрогенам (ЭР) и нейронспецифической энолазе (НСЭ). Такой подход позволяет выявлять гетерогенность иммунофенотипа новообразования.

По цито-, гисто- и иммунофенотипу РПЖ у обследованных больных был распределен согласно классификациям ВОЗ и патолого-урологической рабочей группы «Рак предстательной железы» [5,6].

Результаты и обсуждение

На светооптическом уровне у 76 (58,9%) пациентов РПЖ оценивался преимущественно как карцинома обычного строения различной степени дифференцировки из секреторных клеток концевых отделов желез простаты. Выделяли высоко- (16,7%), умеренно- (20,2%) и низкодифференцированную (12,2%) аденокарциному, а также недифференцированный рак (8,5%). Поскольку в одной и той же опухоли можно обнаружить участки различной дифференцировки, важное значение имеет суммарный индекс Глисона.

Узлы высокодифференцированной аденокарциномы были представлены железами различного размера и строения, в основном – крупноацинарными с наличием папиллярных структур. Полиморфизм онкоцитов минимален, митозы единичные. Инфильтративный рост умеренный, площадь поражения ткани предстательной железы до 40–50%.

Участки умеренно-дифференцированной аденокарциномы характеризовались преимущественно мелкоацинарными и криброзными структурами с выраженным клеточным полиморфизмом и значительным количеством митозов. Инвазивный рост также выражен, опухоль поражает более 50% ткани предстательной железы.

Для низкодифференцированной аденокарциномы характерно субтотальное поражение ткани предстательной железы (до 80%) мелкоацинарными или солидно-трабекулярными структурами из явно атипичных клеток с большим количеством митозов.

Участки опухоли из групп и слоев недифференцированных атипичных клеток относили к недифференцированному раку.

При карциноме обычного строения суммарный индекс Глисона до 4 баллов был в 4,4% случаев, 5–6 баллов – в 31,6%, 7–8 баллов – в 54,2%, 9–10 баллов – в 9,8%. Индекс Глисона до 6 баллов коррелировал с аденокарциномами, содержащими преимущественно участки высокой и умеренной дифференцировки, а 7–10 баллов – с низкодифференцированными и недифференцированными карциномами.

В аденокарциномах преимущественно высокой и умеренной дифференцировки определялся самый высокий процент (от 59,2 до 78,4) клеток опухоли с АР (андрогензависимых онкоцитов); в преимущественно низкодифференцированных аденокарциномах этот процент меньше (2,6–21,3), в недифференцированных опухолях – еще меньше (0–1,9). Одновременно от высокодифференцированной аденокарциномы к недифференцированному раку рос процент онкоцитов с ЭР и НСЭ-рецепторами (от 0 до 87,1 и от 0 до 10,4 соответственно). Следует отметить, что более 90% опухолей, определенных на светооптическом уровне согласно классификации преимущественно как карциномы обычного строения, оказались гетерогенными по иммунофенотипу, т.е. содержали андрогеннезависимые онкоциты.

Таким образом, высоко- и умеренно-дифференцированные обычные аденокарциномы с высоким содержанием АР и соответственно малым количеством ЭР и НСЭ-рецепторов можно отнести к гормонально-чувствительному РПЖ. Применение ГТ в данном случае дает неплохие результаты даже при наличии метастазов.

Однако необходимо учитывать, что наряду с выраженным регрессом такой опухоли после проведенного комбинированного лечения высока вероятность сохранения изначально гормонально-резистентных онкоцитов. Последние на фоне сниженного иммунитета, вероятно, и являются причиной рецидивов первично гормонально-чувствительного РПЖ, а также обусловливают так называемую вторичную гормональную резистентность

РПЖ, что подтверждается нашими данными. Сравнение гистологического материала, полученного при первичной и повторной ТУРП у одних и тех же больных из рассматриваемой группы, показало, что большая масса РПЖ после ГТ относилась согласно классификации к «необычным карциномам» из гормонально-резистентных слизеобразующих, базальных (резервных) и нейроэндокринных онкоцитов. Причем гистотип опухоли всегда был смешанным, обычная карцинома составляла 5–12% и, в основном, была представлена низкодифференцированной аденокарциномой и недифференцированным раком.

Обычные преимущественно низко- и недифференцированные карциномы следует относить к изначально первичному ГРРПЖ (так как процент андрогензависимых онкоцитов в них мал), изыскивать другие возможности лечения их [7].

РПЖ с изначально диагностируемой разнородной гистологической структурой, т.е. карцинома более одного гистологического типа, обнаружен у 47 (36,4%) больных. В различных сочетаниях отмечалась комбинация обычной, нейроэндокринной, слизеобразующей, базальноклеточной и уротелиальной карциномы. Причем карцинома обычного строения присутствовала практически постоянно (31,8%), занимая в опухолевой ткани площадь от 5 до 95%.

У 27,5% больных (чаще, чем по данным литературы [8]) выявлены участки карциномы из нейроэндокриноцитов концевых отделов желез простаты. На светооптическом уровне в этих участках определялись розетковидные и альвеолярные структуры из вытянутых или крупных округлых онкоцитов с ацидофильной цитоплазмой и различным количеством митозов. Нейроэндокринная карцинома в многокомпонентных РПЖ охватывала от 3 до 70% опухолевой ткани, преимущественно сочеталась с низкодифференцированной аденокарциномой и недифференцированным раком (суммарный индекс Глисона 8–10 баллов). Аналогичные результаты получены В.Л. Медведевым и соавт. [9]. При таких опухолях уровень ПСА в крови составлял 0,6–2,4 нг/мл, содержание НСЭ-рецепторов в онкоцитах – до 8,4%, количество АР было незначительным, а ЭР – высоким (до 59,8%). Поэтому, как известно, этот гистологический вариант РПЖ резистентен к ГТ, имеет агрессивное клиническое течение и плохой прогноз – 2-летняя выживаемость больных составляет лишь 35% [10].

Участки внутри- и внеклеточного слизеобразования в опухоли отмечены в 18,9% случаев, на их долю приходилось до 48% ткани опухоли. Чаще наблюдалось внутриклеточное слизеобразование в сочетании с умеренно-дифференцированной аденокарциномой обычного строения (6–8 баллов по Глисону) и нейроэндокринным раком. В незначительном количестве определялись АР, ЭР и НСЭ-рецепторы, уровень ПСА составил 2,3–4,4 нг/мл. Такие опухоли рано проявляют нечувствительность к ГТ, характеризуются бурным ростом и формируют ГР РПЖ [11].

Комбинация с базальноклеточной карциномой, по нашим данным, встречается редко (5,5% случаев), преимущественно в сочетании с уротелиальным (переходноклеточным) раком. Последнее, видимо, связано с вовлечением в онкогенез при данной форме рака прежде всего резервного (базального) эпителия протоков желез простаты и лишь в незначительном количестве – резервного эпителия концевых отделов. Базальноклеточный компонент в опухоли занимал до 18% ее площади, при гистологическом исследовании выявлялся в виде мелких солидных пластов с тенденцией к стратификации из полиморфных, преимущественно ацидофильных, онкоцитов с единичными митозами. Так как резервный эпителий по своей природе является андрогенезависимым, то данный тип неоплазии резистентен к ГТ [9], что подтверждается нашими данными. Введение эстрогенов и кастрация стимулируют рост такой опухоли, вызывая гиперплазию базальных клеток и блокаду путей дифференцировки в секреторные эпителиоциты.

Надо отметить, что нейроэндокринная, слизеобразующая и базальноклеточная карциномы как самостоятельные гистологические формы РПЖ в наших исследованиях не обнаружены, что еще раз подтверждает мысль о первичной цитологической гетерогенности данной патологии.

Уротелиальная (переходноклеточная) карцинома, по нашим данным, может быть как составляющей многокомпонентной опухоли (12,3% случаев), так и самостоятельной гистологической формой РПЖ (6 больных – 4,7% случаев). Этот вид патологии также формируется преимущественно за счет протоковой резервноклеточной неоплазии [12], что на гистологическом уровне проявляется внутри- и перипротоковым ростом полиморфных онкоцитов с выраженной базофилией цитоплазмы, обилием митозов и внутрипротоковых некрозов. В случае комбинированного РПЖ уротелиальная карцинома чаще всего сочеталась с базальноклеточной карциномой, а также с низкодифференцированной аденокарциномой и недифференцированным раком (8–10 баллов по Глисону), что соответствует данным литературы [13]. Уровень ПСА, АР, ЭР и НСЭ-рецепторов был различным, но невысоким и соответствовал составу и процентному соотношению входящих в опухоль гистологических типов карциномы. Как уже отмечалось, переходноклеточная карцинома предстательной железы отличается исключительно агрессивным ростом и «неуправляемостью», т.е.

отсутствием какой-либо реакции на ГТ [7]. Следовательно, эту форму следует отнести к опухолям простаты с изначально первичной гормональной резистентностью.

Участков плоскоклеточной карциномы в исследованных образцах РПЖ нами не обнаружено. Однако, по данным литературы, плоскоклеточный РПЖ характеризуется выраженным злокачественным течением и не имеет АР и ЭР, т.е. является изначально первично гормонально-резистентным [9].

Проведенное исследование позволяет утверждать, что злокачественные опухоли предстательной железы в подавляющем большинстве изначально гетерогенны. Эта гетерогенность, видимо, связана как с неоднородностью клеточной структуры желез простаты и возможностью разнонаправленного онкогенеза из одной клетки-предшественницы, так и со степенью дифференцировки онкоцитов в процессе формирования того или иного гистотипа опухоли. Перечисленные причины приводят к появлению различных по цито- и иммунофенотипу клонов клеток новообразования. Процентное соотношение опухолевых клонов на светооптическом уровне определяет либо преимущественный гистотип, либо комбинацию гистотипов неоплазии, а в клинической практике предполагает либо изначально первичную гормональную резистентность опухоли, либо вторичную гормональную резистентность на фоне проводимого комбинированного лечения [14].

Выводы

1. РПЖ гетерогенен по составу онкоцитов (цитотипическая и иммунофенотипическая гетерогенность), что при выраженном процентном содержании различных клонов онкоцитов проявляется на световом уровне гистотипической гетерогенностью опухоли у одного и того же больного.

2. Низко- и недифференцированные обычные карциномы, а также «необычные карциномы» и карциномы более одного гистологического типа со значительным содержанием «необычного» компонента следует считать изначально первично резистентными.

3. Комбинированное лечение РПЖ всегда необходимо проводить с учетом гетерогенности опухоли, т.е. наличия гормонорезистентных онкоцитов, даже в случаях, когда на световом уровне новообразование определяется как обычная высоко- и умеренно-дифференцированная аденокарцинома с показателем Глисона до 6 баллов и значительным количеством АР в клетках опухоли.

Литература

1. Сивков А.В., Алфимов А.Е., Имамов О.Э. Гормонально-резистентный рак предстательной железы: современные методы медикаментозной профилактики и лечения. Урология1999;(5):33–9.
2. Матвеев Б.П., Горбунова В.А., Бухаркин Б.В., Калинин С.А. Современные возможности химиотерапии гормонорезистентного рака предстательной железы. Онкоурология 2005;(3):38–43.
3. Neri R.O., Kassen N. Biological and clinical properties of antiandrogens. In: Progress and Cancer Research and Therapy. Eds. F. Brescani et al. N. Y., Raven Press; 1984. 31:507–18.
4. Crawford E.D. Patients selection for therapy in prostate cancer. Eur Urol 2002;(Suppl 1):3–10.
5. Helpap B., Bocking A., Dhom J. et al. Klassifikation, histologisches und zytologisches yrading sowit regression syding des prostata karzinoms. Eine Empfehlung des Pathologisch – urologischen Arbeikrlises «Prostata – karzinom» 1985;(6):3–7.
6. Классификация опухолей предстательной железы ВОЗ. Женева, 1993.
7. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков: Факты; 2004.
8. Di Sant'Agnese P.A. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. Hum Pathol 1992;(23):287–96.
9. Медведев В.Л., Мационис А.Э., Медведева Л.А. Клиническое значение гистологических типов рака предстательной железы. Урология 2003;(6):10–4.
10. Bankhoff H., Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. Prostate 1996;28:98–106.
11. Bostwick D.Y. High grade prostatic intraepithelial neoplasia. The most likely precursor of cancer. Cancer 1995(75):1823–36.
12. Karpas C., Moumgius B. Primary transitional cell carcinoma of prostate gland. Possible pathogenesis ad relationship to reserve cell hyperplasia of prostatic periurethal ducts. J Urol 1969;101:201–5.
13. Бухаркин Б.В., Сорокин К.В. Первичный переходноклеточный рак предстательной железы. Урология 2002;(1):50–3.
14. Коппер Б., Дом Г., Маст Г., Циглер М. Классификация «случайно обнаруживаемого рака» предстательной железы на основе данных повторной трансуретральной резекции. Урол и нефрол 1985;(5):42–4.

Уважаемые коллеги!

Подписку на журнал «ОНКОУРОЛОГИЯ» на 2007 г. можно оформить в любом отделении связи.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12312.

Комплексное органосохраняющее лечение рака полового члена

А.Д. Каприн, О.А. Замятин, К.Н. Миленин, А.А. Костин
ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва

COMBINED ORGAN-PRESERVING THERAPY FOR CANCER OF THE PENIS

A.D. Kaprin, O.A. Zamyatin, K.N. Milenin, A.A. Kostin
Russian X-Ray Radiology Research Center, Russian Ministry of Health

Intratissue radiotherapy with Co60 sources in combination with gamma-teletherapy was used in 11 patients with penile carcinoma as organ-preserving treatment. In this group of patients, 5-year relapse-free survival was 91.6%. Along with high survival rates, this treatment modality assured a high quality of life. Combined radiotherapy is most effective and advisable in patients with T1-T2.

Введение. Распространенность рака полового члена в Европе и США составляет 0,4–0,6% всех злокачественных заболеваний [1]. В России она также невысока и не превышает за последние пять лет 0,5–2%. Во многих публикациях отмечается поздняя обращаемость больных данной категории к врачу. От 15 до 50% пациентов обращаются за медицинской помощью через 1 год и более от начала заболевания. Зачастую причиной этого является страх пациента перед высокой вероятностью ампутации полового члена. Однако в последние годы благодаря развитию медицинской науки и техники, внедрению в клиническую практику новых медицинских технологий становится возможным говорить об удовлетворительных результатах лечения этого грозного заболевания без выполнения калечащей операции.

Материалы и методы. В ФГУ РНЦРР Росздрава за последние десять лет находились на лечении 34 пациента, страдающих раком полового члена. Их возраст составил от 33 до 76 лет, в среднем 53,1 года. В исследование были включены 32 больных раком полового члена, за исключением имеющих отдаленные метастазы.

Таблица **1**. *Распределение больных по стадиям заболевания*

TNM	Число больных (%) основная группа	контрольная группа	итого
T1N0M0	4 (19)	0 (0)	4 (12,5)
T1N1M0	2 (9,5)	0 (0)	2 (6,3)
T2N0M0	4 (19)	2 (18)	6 (18,7)
T2N1M0	7 (33,4)	1 (9)	8 (25)
T2N2M0	2 (9,5)	0 (0)	2 (6,3)
T3N0M0	0 (0)	1 (9)	1 (3,1)
T3N1M0	1 (4,8)	2 (18)	3 (9,4)
T3N2M0	1 (4,8)	5 (46)	6 (18,7)
Всего	21 (100)	11 (100)	32 (100)

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, дополненное кавернозографией и МРТ наружных половых органов и паховых лимфатических узлов, УЗИ паховых лимфатических узлов. При гистологическом исследовании у всех больных был выявлен плоскоклеточный рак: у 28 (87,5%) – ороговевающий, у 4 (12,5%) – неороговевающий; высокодифференцированный рак – у 5 (15,6%) пациентов, умереннодифференцированный – у 22 (68,8%), низкодифференцированный – у 5 (15,6%).

Пациенты были разделены на две группы: основную, в которой проводилось органосохраняющее лечение, и контрольную с выполнением органоуносящей операции.

Распределение больных обеих групп в зависимости от стадии по TNM представлено в табл. 1.

В основную группу вошел 21 (65,6%) больной раком полового члена, средний возраст составил 50,6 года (33–69 лет). 14 (43,7%) пациентам проводилась сочетанная лучевая терапия (ЛТ) как альтернатива хирургическому лечению, трем (14,3%) из них в комплексе с неоадъювантной химиотерапией – ХТ (блеомицин, винкристин и 5-фторурацил, цисплатин). Одному пациенту лечение было дополнено фотодинамической терапией по поводу местного рецидива. Лучевое лечение начиналось с дистанционной гамма-терапии – ДГТ (рис. 1).

Облучению подвергали половой член и у 12 (85,7%) из 14 пациентов – пахово-подвздошные зоны с обеих сторон. Разовая доза на первичную опухоль составляла 2 Гр, суммарная 20–30 Гр. Одновременно проводили облучение зон регионарного метастазирования обычным фракционированием до СОД 36–46 Гр (рис. 2).

Внутритканевую гамма-терапию штырьковыми источниками ^{60}Co (рис. 3) с повышенной активностью на концах проводили способом ручного пос-

Рис. 1. *ДГТ первичной опухоли полового члена с использованием фиксирующего устройства из полиуретана*

Рис. 2. *ДГТ паховых лимфатических узлов*

Рис. 3. *Имплантационная внутритканевая лучевая терапия штырьковыми источниками ^{60}Co*

ледовательного введения. Мощность дозы 0,6–1,0 Гр/ч. Очаговая доза около 40 (38–42) Гр.

При поверхностных опухолях до 2 см в диаметре без инфильтрации подлежащих тканей такая же доза подводилась за счет аппликационной гамма-терапии с использованием индивидуального фиксирующего устройства из пенополиуретана. Всем пациентам, у которых к моменту начала внутритканевой гамма-терапии была сохранена крайняя плоть, с целью предотвращения развития парафимоза перед проведением лучевой терапии выполняли циркумцизию. Одному (4,7%) пациенту было проведено химиолучевое лечение (ХТ: блеомицин, винкристин – 2 курса; ДГТ: на первичную опухоль СОД 30 Гр, на зоны регионарного метастазирования СОД 36 Гр), дополненная фотодинамической терапией. Еще один (4,7%) больной основной группы получил химиолучевое лечение (блеомицин, винкристин – 6 курсов, ДГТ: на первичную опухоль СОД 62 Гр, на зоны регионарного метастазирования СОД 36 Гр) без каких-либо дополнений. Остальным больным 1-й группы проводили комбинированное – 4 (19%) пациента и комплексное лечение (5-фторурацил, цисплатин) – 1 пациент, с выполнением органосохраняющего хирургического вмешательства в объеме циркумцизии – 1 больной , резекции головки полового члена – 3 (14,3%) больных, циркумцизии и резекции одновременно – 1 больной. Облучение первичной опухоли осуществлялось обычными фракциями до СОД 62–64 Гр, зон регионарного метастазирования до СОД 38–44 Гр. Одно- и двусторонняя паховая лимфаденэктомия была выполнена у 7 (33,3%) больных основной группы и только у тех из них, у которых имелись подтвержденные данными УЗИ и/или МРТ метастазы в паховые лимфатические узлы.

В контрольную группу вошли 11 (34,4%) из 32 пациентов. Их средний возраст составил 59,6 года (45–76 лет). Трем (27,3%) пациентам выполнено только хирургическое лечение в объеме ампутации полового члена. Одному (9%) пациенту помимо ампутации проведено 2 курса ХТ (5-фторурацил, цисплатин). Три (27,3%) пациента получили комбинированное лечение в объеме ампутации полового члена и послеоперационной ДГТ: СОД на зону первичной опухоли – 60–62 Гр, на паховые области – по 38–44 Гр. Еще 4 (36,4%) больным осуществлено комплексное лечение с использованием следующих схем ХТ: блеомицин, винкристин – 3 больных, 5-фторурацил, цисплатин – 1 больной. Паховая лимфаденэктомия проводилась 5 (45,4%) пациентам контрольной группы.

Медиана срока наблюдения составила 76 мес.

Полный эффект достигнут у всех больных основной и контрольной групп.

Рецидивы зарегистрированы у 19% пациентов основной и 54% контрольной группы в среднем через 10 и 27 мес соответственно ($p > 0,05$). Все рецидивы местные, случаев метастазирования не было.

Двум пациентам из основной группы по поводу местного рецидива проведена фотодинамическая терапия. В первом случае – с внутривенным введением фотосенсибилизатора, во втором – с местным использованием фотосенсибилизирующего геля. Период наблюдения этой группы больных составил от 1 до 3 лет. Рецидивов не отмечено, однако в настоящее время оценивать результаты применения данной методики лечения преждевременно. Остальным двум больным по поводу рецидива опухоли была выполнена ампутация полового члена.

При медиане срока наблюдения 76 мес все больные живы без признаков болезни.

Результаты. Отдаленные результаты лечения в зависимости от проводимой терапии представлены в табл. 2.

В основной группе 5-летняя безрецидивная выживаемость после органосохраняющего лечения составила 81%. Развитие местных рецидивов в различные сроки (1 нед – 1,5 года, в среднем – 10 мес) после окончания терапии отмечено у 4 (19%) из 21 пациента. Наилучшие показатели 5-летней выживаемости (91,6 и 75%

Таблица **2**. *Проводимое лечение и результаты*

Проведенное лечение	Число больных (%)	Частота местных рецидивов абс.	%	5-летняя безрецидивная выживаемость, %
Органосохраняющее				
Сочетанная ЛТ	11 (52,4)	1	9	91,6
Сочетанная ЛТ + ХТ	3 (14,3)	1	33,3	66,7
ДГТ + органосохраняющая операция	4 (19)	1	25	75
ДГТ + ХТ	2 (9,5)	1	50	50
ДГТ + органосохраняющая операция + ХТ	1 (4,8)	0	0	100
Всего	21 (100)	4	19	81
Органоуносящее				
Ампутация	3 (27,3)	2	66,7	33
Ампутация + ДГТ	3 (27,3)	2	66,7	33
Ампутация + ХТ	1 (9)	1	100	0
Ампутация + ДГТ + ХТ	4 (36,4)	1	25	75
Всего	11 (100)	6	54,5	45,5

Примечание. Под органосохраняющей операцией подразумевается циркумцизия и/или резекция головки с иссечением первичной опухоли.

соответственно) отмечены при использовании в качестве органосохраняющих методик сочетанной ЛТ в виде монотерапии и ДГТ в комбинации с хирургическим вмешательством в объеме резекции головки полового члена и/или циркумцизии. Небольшое число наблюдений в подгруппах, где в качестве органосохраняющего лечения применялось химиолучевое лечение (сочетанная ЛТ или ДГТ в комплексе с полихимиотерапией и в одном случае хирургическое вмешательство с послеоперационной ДГТ и ХТ), не позволяет достоверно судить об эффективности данных вариантов терапии рака полового члена. Их эффективность требует дальнейшего изучения на большем клиническом материале.

В контрольной группе безрецидивная выживаемость была существенно ниже, чем в основной, и составила 45,5%. Объясняется это, по-видимому, тем, что пациенты с категорией Т3 составляют в ней 72,7% против 9,5% больных в основной группе. Тем не менее, следует заметить, что наилучшие показатели выживаемости (5-летняя безрецидивная выживаемость – 75%) отмечены у больных, в терапии которых использованы ампутация полового члена в комплексе с ДГТ и полихимиотерапией. В обеих подгруппах больных, которым выполнена ампутация полового члена, а также проводилась помимо ампутации полового члена адъювантная ДГТ, показатели выживаемости были существенно ниже и составили по 33%. Это указывает на целесообразность проведения больным с категорией Т3 комплексного лечения. Об эффективности хирургического лечения в комбинации с ХТ по результатам настоящего исследования судить некорректно, учитывая, что данный вариант лечения был использован только у одного пациента.

Обсуждение. Средний возраст больных раком полового члена в нашем исследовании составил 53 года, 5-летняя выживаемость в среднем составила 68,75%: 72,7% у пациентов без метастатического поражения паховых лимфатических узлов и 66,7% у пациентов с пораженными паховыми лимфатическими узлами. По нашим данным, длительная безрецидивная выживаемость больных после органосохраняющего лечения в среднем составляет 81%, а при проведении сочетанной ЛТ достигает 91,6%, т. е. выбор органосохраняющей тактики лечения при наличии существенных преимуществ в виде сохранения полового члена и, как правило, его функции не оказывает существенного влияния на выживаемость. При этом стадия N не влияет на эффект лечения первичной опухоли и частоту сохранения полового члена [2].

Заключение. По нашим данным, внутритканевая гамма-терапия штырьковыми источниками ^{60}Co в сочетании с ДГТ не только может успешно конкурировать с хирургическими методами по результатам лечения (см. табл. 2), но и позволяет значительно повысить качество жизни больных за счет сохранения органа. Другим вариантом органосохраняющего лечения, показавшим свою эффективность, на сегодняшний день является органосохраняющее хирургическое вмешательство в комбинации с послеоперационной ДГТ. Использование органосохраняющей тактики не приводит к какому-либо снижению выживаемости и наиболее целесообразно у больных со стадией Т1–Т2. У пациентов с большей распространенностью первичной опухоли (Т3–Т4) наиболее целесообразно проведение комплексного лечения в объеме ампутации полового члена, ДГТ и полихимиотерапии с применением схем на основе блеомицина и 5-фторурацила с цисплатином.

Литература

1. Solsona E., Algaba F., Horenblas S. et al. EAU Guidelines on Penile Cancer. Eur Urol 2004; 46(1): 1–8.
2. Матвеев В.Б., Халафьян Э.А., Волкова М.И. и др. Органосохраняющее лечение рака полового члена. Урол и нефрол 2004;(2):26–30.

Лечение ранних (I, IIA/B) стадий герминогенных опухолей яичка

А.А. Трякин, А.А. Буланов, С.А. Тюляндин
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

TREATMENT OF EARLY (I, IIA/B) STAGES OF GERMINOMAS OF THE TESTIS

A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, S.A. Tyulyandin
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Germinomas of the testis are most commonly presented in early (I-II) stages. In Stage T, choice of adjuvant therapy is based on the type of a tumor, the presence of risk factors, and a patient's wishes. Seminoma requires monitoring, radiotherapy (20 Gy paraaortically) or chemotherapy (a course pf carboplatin therapy), non-seminomic testicular tumors call for monitoring, nerve-preserving retroperitoneal lymphadenectomy (NPRLAE) or chemotherapy (2 courses of BEP). All treatment modalities ensure recovery in above 95% of patients. In Stage II, the similar results can be achieved by radiotherapy or chemotherapy (3 courses of BEP) in patients with seminoma, by NPRLAE or chemotherapy (3 courses of BEP) in patients with non-seminomic tumors of the testis. The equal efficiency of all approaches generates a need for discussing all possible treatment modalities with the patient, by taking into account toxicity and convenience.

Введение

Герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) встречаются редко, на их долю приходится лишь 1–2% от всех злокачественных опухолей у мужчин. Однако в возрастной группе 20–35 лет ГОЯ занимают второе место. Именно на этот возраст приходится пик заболеваемости ГОЯ. Последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости ГОЯ. Так, в России с 1989 по 2000 г. заболеваемость выросла на 45% – с 1,1 до 1,6 на 100 000 мужчин [1]. Особенностью ГОЯ является их уникальная чувствительность к химиотерапии (ХТ) на основе цисплатина, позволяющая излечивать около 80% метастатических больных. При отсутствии клинически выявляемых метастазов (в I стадии) правильная терапия обеспечивает длительную выживаемость более 95% больных. В России сведения об отдаленных результатах лечения больных с ГОЯ отсутствуют, однако отдельные сообщения свидетельствуют об удручающей ситуации. По данным А.З. Альмяшева и соавт. [2], 5-летняя выживаемость больных с распространенными ГОЯ в Мордовии составила 21%, а в Ленинградской области и Санкт-Петербурге – 31% [3]. Редкость ГОЯ – одна из основных объективных причин, объясняющих столь плохие результаты. На практике в нашей стране патоморфолог и онкоуролог встречаются лишь с несколькими случаями в год, тогда как в западных странах эти пациенты «концентрируются» в специализированных центрах.

Наиболее часто онкоурологам приходится сталкиваться с ГОЯ ранних стадий – I, II A/B. Практические аспекты лечения именно этой категории больных и будут изложены далее.

I стадия заболевания

Орхофуникулэктомия

Орхофуникулэктомия (ОФЭ) является обязательным компонентом лечения ГОЯ. Даже если у больного на момент выявления первичной опухоли имеется диссеминированный процесс, то на первом этапе с диагностической и лечебной целью выполняют ОФЭ. Следует помнить, что прогноз заболевания в соответствии с IGCCCG и критерий S в классификации UICC определяются на основании уровня маркеров до выполнения ОФЭ. Несмотря на то что техника ОФЭ давно и хорошо известна, все еще нередки случаи выполнения ОФЭ мошоночным доступом, орхиэктомии, что существенно повышает риск развития местных рецидивов. Если пациенту на первом этапе по той или иной причине была произведена орхиэктомия, то вторым этапом показано выполнение фуникулэктомии. Экономные резекции яичка могут быть выполнены только при опухолевом поражении единственного яичка, билатеральных опухолях. Однако, учитывая высокий риск возникновения местного рецидива, такие вмешательства и последующее наблюдение должны осуществляться в специализированных центрах [4]. В случае, если пациенту планируется в дальнейшем проведение адъювантной терапии (ХТ или лучевой терапии), необходимо обсудить с ним вопрос забора и сохранения спермы.

Контроль уровня маркеров после ОФЭ

При I стадии заболевания крайне важным является мониторинг уровня опухолевых маркеров после ОФЭ. В случае исходно повышенного уровня маркеров (АФП, ХГ и/или) ЛДГ) необходимо их повторное определение через 7–8 дней после выполнения ОФЭ. Лишь в случае нормализации их уровня и при отсутствии радиологических (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости) признаков болезни можно говорить о клинической I стадии заболевания. В случае снижения, но не нормализации уровня маркеров необходим дальнейший мониторинг их уровня с интервалом в 7–10 дней до их нормализации или стабилизации/повы-

Рис. 1. *Лучевая терапия в лечении ранних стадий семиномы. а – поля и дозы при I стадии; б – поля и дозы при II стадии*

шения. В последнем случае становится очевидным, что у пациента имеются скрытые метастазы, и он должен получать лечение как метастатический больной.

Адъювантную ХТ положено начинать не позднее 6 нед после ОФЭ.

Семинома яичка, I стадия

Важно помнить, что семинома не способна продуцировать АФП. Поэтому в случае обнаружения повышенного уровня АФП или высокого (>300 МЕ/мл) уровня ХГ таких пациентов необходимо расценивать и лечить как несеминомные ГОЯ. При клинической I стадии семиномы яичка на момент ОФЭ у 20% больных имеются скрытые метастазы. Факторами риска их развития являются размер первичной опухоли > 4 см и ее прорастание в *rete testis* [5]. В 95% случаях прогрессирование имеет место за счет поражения забрюшинного пространства. Это, наряду с высокой чувствительностью семиномы к лучевой терапии и ХТ, привело к появлению трех следующих вариантов адъювантной ХТ при I стадии.

Лучевая терапия

Лучевая терапия позволяет снизить риск развития рецидива до 3–4%, причем рецидивы развиваются вне полей облучения – в малом тазу или супрадиафрагмально. Верхней и нижней границами облучения являются верхний край Th_{XI} и нижний край L_V соответственно. На стороне пораженного яичка латеральной границей является почечная ножка, а с контралатеральной стороны – поперечные отростки поясничных позвонков (рис. 1, а). Суммарная доза 20 Гр подводится по 2 Гр 5 дней в неделю. Лечение должно проводиться только на линейных ускорителях.

Противопоказаниями к проведению лучевой терапии являются: изменение местоположения или разворот левой почки (что может нарушить лимфоотток), воспалительные заболевания органов брюшной полости (илеит, дивертикулит, панкреатит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки), спаечная болезнь брюшины, значительное ожирение, иммунодефицит с низким содержанием CD4-клеток (СПИД), подковообразная почка.

К недостаткам данного метода можно отнести побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, отсроченную токсичность. Проведение адъювантной лучевой терапии увеличивает, пусть и незначительно, риск развития бесплодия и вторичных опухолей [6].

Назначение ХТ (4 курса ХТ по программе EP или 3 курса ХТ по программе BEP) при развитии рецидива позволяет достичь длительной выживаемости у 97–100% пациентов.

Динамическое наблюдение

Исходя из того что около 80% больных I стадией семиномы не нуждаются в адъювантной терапии, а свыше 95% больных с метастатической семиномой могут быть вылечены ХТ, оправданным является динамическое наблюдение за больными. Этим большинство больных освобождаются от ненужного токсичного лечения.

Рецидив в 95% случаев развивается в забрюшинных лимфоузлах. Около 90% рецидивов реализуется в первые 2 года, однако они нередки и в сроки до 10 и более лет, отсюда и недостаток настоящей стратегии – необходимость пристального частого наблюдения пациента в течение длительного времени. Другим недостатком является развитие психологического стресса у некоторых больных, связанного с повышенным риском рецидивирования.

Назначение ХТ (4 курса ХТ по программе EP или 3 курса ХТ по программе BEP) при развитии рецидива позволяет достичь длительной выживаемости у 99–100% пациентов [7].

Таблица **1**. *Преимущества и недостатки различных подходов к адъювантной терапии при I стадии семиномы*

Метод	Преимущества	Недостатки
Адъювантная лучевая терапия Парааортально 20 Гр/10 фракций	Существенно снижает риск рецидива Отсутствие необходимости в частом выполнении КТ брюшной полости и малого таза	В 80% случаев проводится напрасно Обладает отсроченной токсичностью Повышает риск развития вторичных опухолей
Наблюдение	Позволяет большинству больных избежать ненужного лечения Отсутствие токсичности	Необходимость в более частом и длительном наблюдении Больший психологический стресс
Адъювантная химиотерапия Монотерапия карбоплатином (1 курс AUC=7)	Отсутствие необходимости в более пристальном наблюдении Меньшая токсичность по сравнению с лучевой терапией (?)	В 80% случаев проводится напрасно Имеется, хоть и минимальная, токсичность

Адъювантная химиотерапия

С середины 1990-х годов все более популярной лечебной опцией у больных семиномой I стадии высокого риска становится проведение адъювантной ХТ карбоплатином.

В большом рандомизированном исследовании MRC TE19/EORTC 30982, в котором приняли участие 1447 пациентов семиномой I стадии, было выполнено сравнение профилактической лучевой терапии и одного курса адъювантной ХТ карбоплатином в дозе AUC=7 [8]. Оба подхода показали одинаковую эффективность – была достигнута хорошая 3-летняя безрецидивная выживаемость (95–96%) при 100% общей выживаемости.

В последние годы в ряде фармакокинетических исследований было показано, что более обоснованно производить расчет дозы карбоплатина не на площадь поверхности тела, а на основе показателя площади под кривой (AUC). На основе расчетного клиренса креатинина (КК) по формуле Калверта определяется доза карбоплатина [9]:

КК = k × [140-возраст (годы)] × масса тела (кг) / уровень креатинина (мкмоль/л),

где k – коэффициент, равный для мужчин 1,23.

Доза карбоплатина = AUC x [КК + 25].

В монотерапии карбоплатин обычно применяется в дозе AUC = 7.

Все стратегии обеспечивают при их правильном выполнении практически 100% выживаемость больных семиномой с клинической I стадией. Выбор лечебной тактики должен учитывать мнение пациента после обсуждения с ним преимуществ и недостатков каждого из возможных подходов. Основные преимущества и недостатки всех трех лечебных опций суммированы в табл. 1.

Лечение больных несеминомными опухолями I стадии

Если после ОФЭ ограничиться наблюдением, то прогрессирование заболевания отмечается у 30% больных [10]. Для I стадии при несеминомных ГО известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива. По данным исследования MRC, ими явились инвазия опухоли в кровеносные сосуды, инвазия в лимфатические сосуды, наличие эмбрионального рака, отсутствие опухоли желточного мешка [11]. Основным прогностическим фактором является инвазия опухоли в сосуды.

Пациенты с опухолевой инвазией в сосуды имеют риск развития рецидива 48%, тогда как без инвазии – около 20% [12, 13].

При отсутствии инвазии больным рекомендуется наблюдение (рис. 2). В этом случае выполнение ОФЭ позволяет излечить 76–88% больных с клинически I стадией, а у 12–24% с прогрессированием ранняя диагностика прогрессирования и начало ХТ приводят к излечению подавляющего большинства пациентов. Только при невозможности адекватного динамического наблюдения (отдаленное место жительства, характерологические особенности пациента) больным с отсутствием инвазии в сосуды яичка проводят 2 курса адъювантной ХТ комбинацией BEP.

Рис. 2. *Лечебная тактика при I стадии несеминомных ГОЯ*

Таблица **2**. *Основные режимы ХТ, применяемые в лечении ГОЯ*

Режим	Препарат	Введение	Дни лечения	Показания
EP	Этопозид 100 мг/м^2 Цисплатин* 20 мг/м^2	в/в, 40 мин; в/в, 1 ч	1–5-й 1–5-й	4 курса – хороший прогноз по IGCCCG (при противопоказаниях к блеомицину)
BEP	Блеомицин 30 мг Этопозид 100 мг/м^2 Цисплатин* 20 мг/м^2	в/в, 2–20 мин; в/в, 40 мин; в/в, 1 ч	1, 8, 15-й 1–5-й 1–5-й	2 курса – адъювантная ХТ 3 курса – хороший прогноз по IGCCCG, 4 курса – промежуточный/ плохой прогноз по IGCCCG

Примечание. * Введение цисплатина осуществляется на фоне внутривенной гидратации физиологическим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем 2,5–3 л) с добавлением KCl и $MgSO_4$, необходимой для поддержания диуреза > 100 мл/ч в процессе введения цисплатина и в последующие 3 ч.

Больным с наличием опухолевой инвазии в сосуды яичка рекомендовано проведение 2 курсов ХТ комбинацией BEP (см. рис. 2). Это позволяет достичь 5-летней безрецидивной и общей выживаемости 97 и 99% соответственно [14].

Недостатком такого подхода является тот факт, что по крайней мере у 50% больных проведение адъювантной ХТ является излишним и сопровождается побочными эффектами, увеличением частоты бесплодия [15] и некоторым повышением риска возникновения вторичной опухоли [16].

Тем больным, которые отказываются от наблюдения или адъювантной ХТ, может быть предложено выполнение профилактической забрюшинной лимфаденэктомии (НЗ-ЗЛАЭ) с сохранением симпатических нервов. Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, следствием которого (даже при выполнении в высокоспециализированных клиниках) будет развитие у 6–8% из них ретроградной эякуляции в результате повреждения симпатических нервных волокон [10]. Кроме того, выполнение профилактической ЗЛАЭ не предотвратит развития отдаленных метастазов (в основном в легких) у 10% больных.

В случае обнаружения опухоли в забрюшинных лимфатических узлах (pII стадия) показано проведение 2 курсов профилактической ХТ по программе BEP.

Недавний анализ, выполненный в США, показал, что у больных несеминомной ГОЯ I стадии с низким риском экономически наиболее оправдано динамическое наблюдение, а при высоком риске – адъювантная ХТ [17]. Как и при I стадии семиномы, все три подхода обеспечивают длительную выживаемость свыше 95%. В данной ситуации важным является обсуждение с пациентом всех вариантов лечения с учетом удобства и токсичности терапии.

II A/B стадии заболевания

Семинома

Существуют два варианта лечения больных семиномой яичка IIA/B стадии (размеры забрюшинных лимфоузлов до 2 см и 5 см соответственно) – лучевая терапия и ХТ.

Лучевая терапия

Лучевая терапия до последнего времени остается стандартом лечения больных семиномой с небольшими (<5см) забрюшинными лимфоузлами. С использованием современной техники (обязательно на линейных ускорителях!) и методики проведения лучевой терапии 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 95% для IIA и 89% для IIB стадии [18]. Общая 5-летняя выживаемость близка к 100%. Лучевая терапия на большие по размерам (>5см) забрюшинные лимфоузлы сопровождается высокой частотой местных рецидивов и лучевого повреждения почек.

В зону облучения включаются парааортальные и подвздошные лимфоузлы со стороны поражения (см. рис. 1, б). Верхняя граница поля облучения проходит по нижнему краю XI грудного позвонка, нижняя граница – по верхнему краю лонного сочленения. Боковые границы поля облучения при IIA стадии идентичны таковым при I стадии, в то время как при IIB стадии латеральная граница определяется размерами и расположением опухолевых узлов в забрюшинном пространстве. Суммарная очаговая доза при IIA составляет 30 Гр, а при IIB – 36 Гр, которые подводятся разовой дозой 2 Гр 5 раз в неделю. Через 2 мес после окончания лучевой терапии показано выполнение КТ брюшной полости и малого таза для оценки эффекта облучения. Облучение контралатеральной пахово-подвздошной области не улучшает результатов лучевой терапии. Противопоказания к проведению лучевой терапии те же, что и при I стадии заболевания. При прогрессировании заболевания показано проведение ХТ I линии – 3 курса комбинацией BEP или 4 курса EP (табл. 2).

Химиотерапия

ХТ в объеме 3 курсов комбинацией BEP (цисплатин, этопозид, блеомицин) или 4 курсов EP (цисплатин и этопозид) является альтернативой лучевой терапии (см. табл. 2). Она обеспечивает длительную безрецидивную выживаемость более чем у 94% больных [19].

С учетом меньшей отсроченной токсичности предпочтение отдается 3 курсам по программе BEP.

Курсы ХТ проводятся с интервалом в 21 день от начала предыдущего курса лечения.

Пациентам с полной регрессией забрюшинных метастазов показано только динамическое наблюдение. У 40–60% пациентов отмечаются остаточные забрюшинные образования. Показано, что в 90% случаев они представляют собой некротические массы и не требуют дальнейшего лечебного воздействия [20].

Позитронно-эмиссионная томография позволяет с высокой степенью вероятности отдифференцировать злокачественную опухоль от фиброзно-некротических масс на месте имевшихся опухолевых узлов при их размере ⩾3 см [21]. Данной категории пациентов рекомендуется регулярное динамическое наблюдение. При росте забрюшинных образований следует начать ХТ II линии или лучевую терапию.

Несеминомные ГОЯ, IIA/B стадии

При клинической IIA стадии тактика определяется наличием или отсутствием опухолевых маркеров.

IIA стадия, опухолевые маркеры в норме

Пациентам с увеличенными до 1–2 см забрюшинными лимфоузлами и уровнем опухолевых маркеров в пределах нормы могут быть предложены две альтернативные тактики – динамическое наблюдение или нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия (НЗ-ЗЛАЭ). «Интрига» IIA стадии заключается в том, что даже при использовании современных аппаратов КТ частота ложноположительных находок колеблется от 10 до 37% [22], т.е. этих больных можно отнести к pI стадии и они не требуют дальнейшего лечения.

Динамическое наблюдение

Осуществляется каждые 4–6 нед с немедленным началом лечебной ХТ при признаках прогрессирования – увеличении размеров забрюшинных лимфоузлов и/или росте опухолевых маркеров. Лечебная ХТ включает в себя проведение 4 курсов ХТ по программе EP или 3 курсов по программе BEP с последующей, если это необходимо, забрюшинной лимфаденэктомией и удалением остаточной опухоли. При прогрессировании заболевания только за счет увеличения размеров забрюшинных лимфоузлов и негативных опухолевых маркерах возможно выполнение НЗ-ЗЛАЭ.

Нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия

Преимуществами НЗ-ЗЛАЭ являются возможность идентифицировать пациентов с pI стадией заболевания, не требующих проведения адъювантной терапии при первичной НЗ-ЗЛАЭ, а также вылечить большинство больных с pIIA стадией. Так, в случае обнаружения жизнеспособной опухоли в удаленных узлах (pIIA стадия) при дальнейшем наблюдении заболевание прогрессирует у 14–32% больных [22]. Проведение 2 курсов профилактической ХТ по программе BEP снижает этот риск до уровня менее 5% [22].

Одним из основных недостатков выполнения первичной НЗ-ЗЛАЭ является риск развития ретроградной эякуляции, частота которой, в зависимости от опыта хирурга, колеблется от 2 до 32% [22, 23].

IIA стадия, маркеры «+»,
IIB стадия, маркеры «-» / «+»

Длительная общая выживаемость этой группы больных составляет более 95%.

У пациентов с увеличенными забрюшинными лимфоузлами и повышенным уровнем опухолевых маркеров обязательным индукционным этапом лечения является ХТ, выбор которой осуществляется в соответствии с прогностической группой IGCCCG. При хорошем прогнозе она включает в себя проведение 4 курсов ХТ по программе EP или 3 курсов по программе BEP, а при промежуточном/плохом прогнозе – 4 курса BEP.

Пациентам с полной регрессией забрюшинных метастазов и нормализацией уровня опухолевых маркеров показано только динамическое наблюдение, пациентам с остаточными забрюшинными образованиями более 1 см по данным КТ – оперативное лечение. В 35% случаев резидуальная опухоль представлена фиброзно-некротическими изменениями, в 40–50% случаев – зрелой тератомой и в 15–25% – опухолевой тканью. В настоящее время не существует методов диагностики, которые позволили бы с высокой достоверностью предсказать морфологию резидуальной опухоли, поэтому хирургическое вмешательство является обязательным для данной группы пациентов.

До сих пор остается невыясненным вопрос о необходимости проведения послеоперационной ХТ после радикального удаления резидуальной опухоли, содержащей жизнеспособную опухоль. В одном ретроспективном анализе было показано, что ее проведение улучшает лишь безрецидивную выживаемость [24]. В нашей клинике в данной ситуации мы обычно рекомендуем проведение 2 курсов ХТ (EP или VAB-6).

Наблюдение за больными ГОЯ после завершения лечения

Риск развития рецидива зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются достигнутый эффект, морфология резидуальной опухоли. Подавляющее большинство рецидивов развивается в течение 2 лет после окончания лечения. Это обстоятельство, а также их потенциальная курабельность диктуют необходимость интенсивного динамического наблюдения за больными. До

сих пор не существует общепринятых рекомендаций по данному вопросу.

В нашей клинике мы используем следующий план наблюдения за больными:

- каждые 4–6 нед в течение первого года;
- каждые 2 мес во второй год;
- ежеквартально – в третий год;
- каждые полгода до 5 лет и далее ежегодно.

Такое наблюдение показано больным опухолями яичка после выполнения ОФЭ, а также больным с диссеминированным процессом, достигшим полной или частичной регрессии на фоне ХТ и операции.

Каждый визит включает в себя физикальный осмотр, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (+УЗИ здорового яичка ежегодно), определение АФП, ХГ и ЛДГ.

Заключение

Правильно проведенная терапия ГОЯ позволяет излечивать свыше 95% больных с ранними стадиями. Неудовлетворительные результаты в России вряд ли можно объяснить меньшими материально-техническими возможностями: в I линии ХТ применяются недорогие препараты, а для решения диагностических задач более чем достаточно имеющихся повсеместно аппаратов УЗИ, компьютерных томографов. Пора признать, что решающее значение в нашей стране имеет «человеческий» фактор. Хороших результатов можно достичь лишь при организации на базе каждого онкологического диспансера групп, включающих в себя патоморфолога, уролога, лучевого диагноста, химиотерапевта, которые могли бы «аккумулировать» опыт лечения этих редких опухолей.

Литература

1. Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1999 г. М., 2001.
2. Альмяшев А.З., Кулаев М.Т., Бегоулов И.В. и др. Клиника, диагностика и лечение злокачественных опухолей яичка. Методические указания для врачей и студентов. Саранск, 2001.
3. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб., ООО «Фирма Коста», 2006.
4. Heidenreich A., Weissbach L., Hö ltl W. et al. German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. J Urol 2001;166:2161–5.
5. Warde P., Specht L., Horwich A. et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol 2002;20:4448–52.
6. Travis L.B., Curtis R.E., Storm H. et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1429–39.
7. Aparicio J., Garcia del Muro X., Maroto P. et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchiectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol 2003;14(6):867–72.
8. Oliver R.T., Mason M., von der Masse H. et al. on behalf of the MRC Testis Tumour Group and the EORTC GU Group. A randomized comparison of single agent carboplatin with radiotherapy in the adjuvant treatment of stage I seminoma of the testis, following orchidectomy: MRC TE19/EORTC 30982. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23, 385; Abstr. 4517.
9. Calvert A.H., Newell D.R., Gumbrell L.A. et al. Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 1989;7:1748–56.
10. Spermon J.R., Roeleveld T.A., van der Poel H.G. et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. Urology 2002;59:923–9.
11. Read G., Stenning S.P., Cullem M.H. et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. J Clin Oncol 1992;10:1762–8.
12. Albers P., Siener R., Kliesch S. et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. J Clin Oncol 2003;21:1505–12.
13. Klepp O., Dahl O., Flodgren P. et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. Eur J Cancer 1997;33:1038–44.
14. Read G., Stenning S.P., Cullen M.H. et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. J Clin Oncol 1992;10:1762–8.
15. Hartmann J.T., Albrecht C., Schmoll H.J. et al. Long term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. Br J Cancer 1999;80:801–7.
16. Travis L.B., Curtis R.E., Storm H. et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1429–39.
17. Link R.E., Allaf M.E., Pili R., Kavoussi L.R. Modeling the Cost of Management Options for Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors: A Decision Tree Analysis. J Clin Oncol 2005,23:5762–73.
18. Classen J., Schmidberger H., Meisner C. et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol 2003;21:1101–6.
19. Fossa S.D., Horwich A. Current status of chemotherapy in advanced seminoma. Eur J Cancer 1997;33(2):181–3.
20. Albers P., Weinknecht S., Krege S. et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors – results of a prospective multicenter trial of the GTCSG. J Urol 2002;167(Suppl):172. Abstr. 690.
21. De Santis M., Bokemeyer C., Becherer A. et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. J Clin Oncol 2001;19:3740–4.
22. Stephenson A., Bosl G., Bajorin D. et al. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. J Urol 2005;174:557–60.
23. Weissbach L., Bussar-Maatz R., Flechtner H. et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? - Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. Eur Urol 2000;37:582–94.
24. Fizazi K., Tjulandin S., Salvioni R. et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy – results from an international study. J Clin Oncol 2001;19:2647–7.

КИТРИЛ®

ОСОЗНАННЫЙ ВЫБОР ПРОФЕССИОНАЛА

Современная проблема цитостатической терапии:

- Высвобождение серотонина из поврежденных энтерохроммафинных клеток слизистой ЖКТ на фоне проведения цитостатической терапии и его связывание с 5-HT_3 – рецепторами афферентных нейронов блуждающего нерва и ЦНС приводит к возбуждению рвотного центра.
- Цитостатическая химиотерапия в 70-80% случаев сопровождается тошнотой и рвотой.
- Более 80% больных считают тошноту и рвоту основным нежелательным последствием химиотерапии.[1]

Уникальное молекулярное строение Китрила позволяет добится эффективного предотвращения тошноты и рвоты за счет качественного неконкурентного пролонгированного селективного связывания с 5-HT_3 – рецепторами.

Китрил® – высокоэффективный и безопасный антиэметик

- Однократный прием минимальной дозы обеспечивает 24 часовую защиту от тошноты и рвоты.[2]
- Эффективность более чем у 60% больных, не ответивших на лечение другими антиэметиками.[3]
- Минимальный риск лекарственных взаимодействий
- Отсутствие ограничений по использованию у больных с сердечно-сосудистой патологией
- Не требуется коррекции дозы при печеночной и почечной недостаточности
- Равная эффективность пероральной и инъекционной форм
- Продолжительность внутривенной инфузии – 30 секунд

Препарат включен в список льготных лекарственных препаратов МЗ РФ

[1] *Graves T. Rharmacotherapy, 1992;12:337-345*

[2] *Perez PR et al. J.clin.Oncol, 1998; 16:754-760*

[3] *Carmichael J., Cantwell B.M.J., Cupissol B et al// Anticancer drugs, 1998;9;381-5*

Roche

«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
Тел.: 258 2777, факс: 258 2771
http://www.roche.ru

КИТРИЛ®
гранисетрон
Таблетки и инъекции

Современные рекомендации по проведению противорвотной терапии (по материалам последнего консенсуса MASCC)

Н.В. Жуков
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

В последние годы в онкоурологии значительно расширились показания к использованию химиотерапии. Если раньше цитостатическое лечение в основном проводилось при герминогенных опухолях, то в настоящее время химиотерапия используется при лечении многих других злокачественных новообразований в онкоурологической практике (рак мочевого пузыря, гормонорезистентный рак предстательной железы, рак полового члена и т.д.). В связи с этим врачу-онкоурологу на практике приходится сталкиваться с осложнениями цитостатического лечения и бороться с ними. Одними из немаловажных побочных эффектов химиотерапии являются тошнота и рвота. Хотя тошнота и рвота редко представляют непосредственную угрозу для жизни больного, обычно они тяжело переносятся пациентами.

В настоящее время трудно представить, что 20 с небольшим лет назад большинство пациентов испытывали многократную рвоту после каждого курса высокоэметогенной химиотерапии, а до 10% больных герминогенными опухолями даже отказывались от проведения куративной цисплатинсодержащей терапии из-за этих осложнений.

Достигнутый за последние годы прогресс в противорвотной терапии во многом обусловлен разработкой и внедрением в клиническую практику новых эффективных антиэметиков. Однако не стоит забывать о том, что без соблюдения определенных правил даже наиболее современные противорвотные препараты не способны полностью реализовать свой потенциал. Благодаря появлению новых данных рекомендации по противорвотной терапии постоянно обновляются, позволяя практическим врачам проводить ее максимально эффективно и безопасно. Наиболее авторитетными в этой области являются руководства консенсусной конференции международной ассоциации по сопроводительному лечению в онкологии (MASCC), в состав которой входят эксперты из большинства ведущих онкологических организаций мира (ASCO, EORTC и т.д.). Основа последних рекомендаций была разработана в 2004 г., после чего подвергалась пересмотру каждые полгода. Финальный вариант рекомендаций был опубликован в 2006 г. [1]. Цель данной статьи — познакомить врачей с основными положениями этих рекомендаций и дать им практическое руководство по проведению противорвотной терапии. В качестве примера антагониста 5-HT_3-рецепторов в практических рекомендациях будет использован гранисетрон (Китрил).

Основные рекомендации последнего консенсуса MASCC остались неизменными по сравнению с предыдущими редакциями (приведем некоторые из них):

- максимально эффективная противорвотная терапия должна использоваться с первого же курса лечения, так как является наилучшей профилактикой развития отсроченной и предшествующей тошноты и рвоты;
- если противорвотная терапия предусматривает назначение антагонистов 5-HT_3-рецепторов, они обязательно (если нет противопоказаний) должны использоваться в сочетании с дексаметазоном;
- эффективность и безопасность внутривенных и пероральных антагонистов 5-HT_3-рецепторов в биологически эквивалентных дозах одинаковы (т.е. не существует данных о том, что внутривенное введение препарата более эффективно, чем его прием внутрь);
- профилактика отсроченной рвоты должна проводиться на протяжении всего времени, пока у пациента сохраняется риск ее развития (3–4 дня после высокоэметогенной химиотерапии, 2–3 дня после среднеэметогенной).

Необходимость пересмотра ранее существовавших рекомендаций обусловлена в основном появлением в клинической практике препарата апрепитант, который при проведении высоко- или среднеэметогенной терапии эффективно способствовал профилактике тошноты и рвоты. Важно отметить, что апрепитант не является альтернативой ранее использовавшимся антиэметикам, а служит лишь дополнительным третьим компонентом в схеме антагонист 5-HT_3-рецептора + дексаметазон.

Рекомендации по проведению противорвотной терапии (табл. 1–5)

Высокоэметогенная химиотерапия* (риск развития рвоты при ее проведении без адекватной противорвотной терапии >90%).

** Необходимо помнить, что данные рекомендации даны для проведения монотерапии указанными цитостатиками. При использовании комбинации эметогенность определяется по наиболее эметогенному препарату, включенному в нее.*

Таблица **1**. *Алгоритм назначения противорвотной терапии при возможности применения апрепитанта*

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты		
		день +1	день +2	день +3
Китрил	3 мг* в/в струйно за 15 мин до х/т или 2 мг per os за 1 ч до х/т	**	**	**
Дексаметазон	12 мг в/в струйно за 15 мин до х/т	8 мг per os	8 мг per os	8 мг per os
Апрепитан	125 мг per os за 1 ч до х/т	80 мг per os утром	80 мг per os утром	

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * Консенсус MASCC рекомендует использовать дозу 1 мг, однако в РФ зарегистрирована доза 3 мг, которая и должна использоваться.
** Допустимо использование в качестве альтернативы дексаметазону (при его непереносимости) или применение дополнительной дозы, например, в случае развития тошноты и/или рвоты.

Таблица **2**. *Алгоритм назначения при невозможности применения апрепитанта*

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты		
		день +1	день +2	день +3
Китрил	3 мг* в/в струйно за 15 мин до х/т или 2 мг per os за 1 ч до х/т	**	**	**
Дексаметазон	20 мг в/в струйно за 15 мин до х/т	8 мг per os × 2 раза в день	8 мг per os × 2 раза в день	8 мг per os × 2 раза в день

Таблица **3**. *Алгоритм назначения противорвотной терапии при проведении химиотерапии с включением антрациклинов и циклофосфамида (при других видах среднеэметогенной химиотерапии – на усмотрение врача)*

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты	
		день +1	день +2
Китрил	3 мг* в/в струйно за 15 мин до х/т или 2 мг per os за 1 ч до х/т	**	**
Дексаметазон	8–12 мг в/в струйно за 15 мин до х/т или per os за 30 мин	—	—
Апрепитан	125 мг per os за 1 ч до х/т	80 мг per os утром***	80 мг per os утром***

Примечание. *** В качестве альтернативы может использоваться дексаметазон по 8 мг 1 раз в сутки per os.

Таблица **4**. *Алгоритм назначения противорвотных препаратов при других видах среднеэметогенной химиотерапии*

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты	
		день +1	день +2
Китрил	3 мг* в/в струйно за 15 мин до х/т или 2 мг per os за 1 ч до х/т	**	**
Дексаметазон	8–12 мг в/в струйно за 15 мин до х/т или per os за 30 мин	8 мг per os	8 мг per os

Таблица **5**. *Алгоритм назначения противорвотных препаратов при низкоэметогенной химиотерапии*

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты
Китрил	Не используется	Не показана
Дексаметазон	4–8 мг перед химиотерапией*	

Примечание. * При непереносимости может использоваться метоклопрамид в дозе 10–20 мг однократно.

Некоторые препараты, обладающие высокоэметогенным потенциалом:

• для в/в введения: цисплатин, циклофосфамид > 1,5 г/м², кармустин, дакарбазин;

• для приема per os: прокарбазин, гексаметилмеламин.

Среднеэметогенная химиотерапия (риск развития рвоты при ее проведении без адекватной противорвотной терапии от 30 до 90%).

Препараты для в/в введения: карбоплатин, доксорубицин, эпирубицин, циклофосфамид <1,5 г/м², ифосфамид, иринотекан. Препараты для приема per os: циклофосфамид, этопозид, винорельбин.

Низкоэметогенная химиотерапия (риск развития рвоты при ее проведении без адекватной противорвотной терапии от 10 до 30%).

Препараты для в/в введения: паклитаксел, доцетаксел, митоксантрон, топотекан, этопозид, метотрексат, гемцитабин, 5-фторурацил, трастузумаб. Препараты для приема per os: капецитабин.

Минимально эметогенная химиотерапия (риск развития рвоты при ее проведении без адекватной противорвотной терапии <10%).

Препараты для в/в введения: блеомицин, винбластин, винкристин, винорельбин, бевацизумаб. Препараты для приема per os: метотрексат, гефитиниб, эрлотиниб.

Рутинная противорвотная профилактика не используется.

Необходимо отметить, что приведенные рекомендации относятся только к рутинной профилактике у больных, получающих первый курс химиотерапии указанными препаратами. Если у больного на фоне рекомендованной профилактики наблюдаются тошнота и рвота, при последующих курсах возможно использование противорвотной профилактики, рекомендованной для более высокого уровня эметогенности.

Надеемся, что приведенные рекомендации позволят пациентам легче переносить химиотерапию.

Литература

1. Annals of Oncology 17: 20–28, 2006.

Глубокоуважаемые коллеги!

В течение последних лет мы высылали вам ежеквартальный журнал «Вместе против рака», содержащий информацию о последних достижениях в области онкологии, интересную как для врачей, так и для пациентов. С этого года журнал выходит в двух версиях: «Вместе против рака. Врачам всех специальностей» и «Вместе против рака. Пациентам и их близким».

Специалисты по-прежнему будут получать «Вместе против рака. Врачам всех специальностей» бесплатно.

Опыт, накопленный за эти годы, подсказал нам, что пациентам и их близким нужно свое издание, в котором бы квалифицированные специалисты доступно объясняли причины возникновения онкологических заболеваний, рассказывали обо всех существующих на сегодня методах диагностики и лечения, давали практические рекомендации, освещали социальные вопросы, оказывали психологическую поддержку. К сожалению, не всегда врачи имеют возможность уделить достаточно времени каждому пациенту, чтобы разъяснить, успокоить, вселить уверенность. Издание «Вместе против рака. Пациентам и их близким» станет хорошим помощником для медиков и навигатором в современной медицине для пациентов.

Очень важно, чтобы данное издание попало в руки тем, кто действительно заинтересован в получении достоверной, научно обоснованной информации. Для этого мы хотели бы расставить в онкологических учреждениях – НИИ, диспансерах, поликлиниках, отделениях, онкокабинетах – стойки, на которых будут размещаться буклеты с анонсами номеров журнала и данными для оформления подписки.

Просим вас поддержать нашу инициативу и оказать содействие в установке такой буклетницы в вашей клинике. Благодарим всех, кто уже откликнулся.

Это наше с вами общее дело.
Только вместе мы сможем помочь людям, столкнувшимся с диагнозом «рак».

Редакция журнала

Координатор проекта, член редакционной коллегии канд. мед. наук **Камолов Баходур Шарифович**
E-mail: wpr@netoncology.ru

Тел./факс: (495) 324-92-35

Адрес: 115478 Москва, Каширское ш., д. 24, отделение урологии. **Б.Ш. Камолову**

Методы термодеструкции в лечении почечно-клеточного рака

Д.Г. Прохоров, М.И. Карелин, М.И. Школьник, О.А. Кротова

ФГУ ЦНИРРИ Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, Санкт-Петербург

THERMODESTRUCTION METHODS IN THE TREATMENT OF RENAL-CELL CARCINOMA

D.G. Prokhorov, M.I. Karelin, M.I. Shkolnik, O.A. Krotova

Central Research Institute of X-ray and Radiological Studies,

Federal Health and Social Development Agency of the Russian Federation, Saint Petersburg

Treatment policy for small renal tumors, up to 4 cm (T1a) varies from a follow-up to organ-removing operations. Renal resection is currently the standard of treatment. The basic principle of organ-preserving treatment is a maximally sparing attitude towards to the renal parenchyma. Mini-invasive treatments for locally advanced renal cancer in small neoplastic sizes have recently found clinical application. These include cryodestruction and radio-frequency ablation. The well-known advantages of mini-invasive treatments are preservation of the renal parenchyma, low traumaticity, and short-term hospitalization, as well as a rapid recovery of the patient's working capacity after intervention. This paper considers the theoretical and practical aspects of use of current thermodestruction methods in the treatment of renal tumors.

Введение

В мире ежегодно регистрируется не менее 180 тыс. случаев рака почки, что составляет 2,2% среди злокачественных новообразований у мужчин и 1,5% – у женщин. При этом за последние 10 лет число больных с локализованными и местно-распространенными формами заболевания составило 93,8%, что отчасти может быть обусловлено применением в клинической практике современных методов лучевой диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [1]. Тактика лечения небольших опухолей почек размерами до 4 см (T1a) остается противоречивой и варьирует от динамического наблюдения до органоуносящих операций.

В последние годы в хирургии отмечается отчетливая тенденция к разработке и внедрению в клиническую практику малоинвазивных высокотехнологичных методов лечения, к которым относятся криодеструкция, радиочастотная аблация (РЧА), химическая аблация (алкогольная, уксусной кислотой); электрохимический лизис.

Показания к применению данных видов лечения во многом сходны с показаниями к органосохраняющим операциям при опухолях почки и подразделяются следующим образом.

Абсолютные:

• единственная почка;

• билатеральное опухолевое поражение почек;

• тяжелая почечная недостаточность.

Относительные:

• существовавшее ранее неопухолевое поражение контралатеральной почки;

• системные заболевания, предрасполагающие к развитию почечной недостаточности;

• известная мультифокальность опухоли.

Элективные:

• опухоли менее 4 см (до 7 см при абсолютных показаниях у ограниченного числа больных);

• периферическое расположение;

• пациенты с хорошим прогнозом.

Криохирургическое лечение опухолей почек

Исторические аспекты развития криохирургии и криогенного оборудования. В 1960-х годах начались экспериментальные работы в области криобиологии и применения крайне низких температур в онкологической практике. С 1972 г. производится криохирургическое лечение заболеваний печени на базе Сибирского медицинского университета под руководством проф. Б.И. Альперовича. В 1980–90-е годы применение жидкого азота и аргона в качестве хладагентов позволило создать более мощные и удобные в применении криогенные системы, обеспечивающие возможность контроля скорости замораживания и активного оттаивания в широком диапазоне, что практически решило технические проблемы использования крайне низких температур для выполнения криодеструкции опухолей больших размеров.

Возможности радикального криогенного лечения злокачественных опухолей напрямую зависят от технических возможностей криогенной аппаратуры. Скорость снижения температуры в активной части криозонда, способность формирования нужной по объему зоны крионекроза напрямую зависят не только от диаметра применяемого криоаппликатора, но и от используемого в аппарате хладагента.

В настоящее время основными используемыми хладагентами являются жидкий азот и аргон. В криогенных системах на жидком азоте хладагент циркулирует под давлением в жидком состоянии, закипая в об-

ласти активной части криоэлектрода, забирая тепло из окружающих криозонд тканей. При использовании аргона в качестве хладагента принцип работы криоаппарата основан на эффекте охлаждения путем дросселирования жидкостей (эффект Джоуля – Томпсона). Использование подобного эффекта позволяет создавать более компактные приборы, характеризующиеся более высокими скоростями охлаждения криоэлектродов.

Основные механизмы гибели клеток при охлаждении. Патоморфологические изменения тканей в зоне криодеструкции. Среди факторов, вызывающих деструкцию клеток при замораживании, авторы отмечают значительную дегидратацию клеток, механическое повреждение клеточных мембран и разрушение клеточных структур острыми кристаллами льда, денатурацию фосфолипидов в клеточных мембранах, прекращение подвижности протоплазмы, или так называемый терминальный шок, прекращение кровообращения в замороженной ткани, ведущее к развитию очага ишемического некроза.

Многократное замораживание и оттаивание в радикальной криохирургии опухолей, по мнению многих авторов, необходимы [2, 3]. Повторное замораживание в настоящее время является стандартом при проведении криохирургических вмешательств на печени, предстательной железе, в то время как значение повторной заморозки при криоаблации опухолей почки остается неясным [4].

Макро- и микроскопические изменения тканей почки в зоне криоаблации изучены достаточно подробно. Через 1 ч после криовоздействия оттаявший участок представляет собой ясно визуализируемую зону темно-красного цвета с геморрагическими участками и четкой границей демаркации. При электронной микроскопии обнаруживаются отчетливые необратимые ультраструктруктурные признаки гибели клеток: частичное разрушение (фрагментация) и цитоплазматическая вакуолизация клеточных мембран, конденсация хроматина, разрушение мембраны клеточных ядер, а также тромбирование клубочковых капилляров [5, 6].

Через 24 ч после криовоздействия при световой микроскопии в центральной зоне области замораживания обнаруживается коагуляционный некроз, окруженный переходной зоной частичного некроза клеток. В зоне некроза клеток выявляются разрушение клеточных мембран, кариопикноз и отсутствие цитоплазматических органелл. Зона частичного некроза содержит некоторое количество жизнеспособных клеток, представляя собой так называемую зону сублетального повреждения. При электронной микроскопии клетки клубочков представляют собой скопления белка, лишенные цитолеммы, обнаруживается дегенерация клубочков, при этом гломерулярные пространства заполнены некротическими массами [7].

Через 1 мес при микроскопии визуализируются картина хронического воспаления, фиброза клубочков и канальцев, множественные отложения гемосидерина и некроз без признаков жизнеспособной почечной паренхимы. Фиброз и отложение коллагена напоминают картину инфаркта почки, при этом в конечном счете происходит формирование контрактурного рубца [8–10].

Клинические исследования. Криогенное воздействие может производиться открытым способом, с использованием эндовидеохирургического оборудования и перкутанно. При поверхностных, экзофитных опухолях почек используется контактный способ разрушения новообразования, в то время как при наличии эндофитного компонента опухоли криоаппликатор проводится в паренхиму почки. При выполнении чрескожной криодеструкции проведение криозонда осуществляется под контролем УЗИ, которое позволяет разместить криозонд в опухолевой ткани [11, 12].

Основные задачи предоперационного обследования – уточнить локализацию, размеры и форму новообразования, установить наличие или отсутствие прорастания опухоли в чашечно-лоханочную систему, а также жидкостного компонента, оценить функцию обеих почек.

Криоаблация опухолей почки производится под общим обезболиванием. Оперативный доступ к почке определяется конкретными клиническими условиями в каждом случае. Условием проведения любой криоаблации является непосредственный контакт криоаппликатора и опухоли, для достижения чего производят вскрытие фасции Герота и, в зависимости от ситуации, мобилизацию почки. После размещения криоаппликатора в опухолевой ткани (с учетом геометрии ледяного шара) производится замораживание опухоли.

В случае, когда визуальный контроль за зоной криогенеза невозможен, используются различные виды УЗИ, КТ или МРТ. Постоянный мониторинг криохирургических вмешательств продиктован необходимостью профилактики холодового повреждения окружающих здоровых тканей.

B. Shingleton с соавт. [13] сообщили о выполнении чрескожной криоаблации опухолей почек у 54 пациентов под контролем МРТ в режиме реального времени. Авторы отмечают хорошие возможности этого вида лучевой диагностики в мониторировании процесса криоаблации. Опубликованы результаты проведения чрескожной криодеструкции опухолей почек под контролем КТ и МРТ. К недостаткам данного метода относится высокая стоимость операции, что отчасти связано с отсутствием совместимой с томографами криогенной аппаратуры [2].

Анализируя представленные разными исследователями результаты лечения больных, можно отметить следующее: каких-либо интраоперационных

осложнений, связанных с криогенным вмешательством, не возникало; значимого нарушения функции почек после криовоздействия не наблюдалось даже при операции на единственной почке; кровопотеря, с учетом различных видов операционного доступа, составила от 10 до 300 мл.

По результатам исследования D. Johnson и соавт. [14], проанализировавших опыт нескольких североамериканских клиник (139 случаев криоаблации опухолей как чрескожно, так и лапароскопически), были отмечены следующие осложнения: боль в области проведения криоэлектрода – 10 (13,9%) случаев; инфекции мочевыводящих путей – 2 (2,8%); послеоперационная пневмония, незначительное кровотечение, раневая инфекция и стойкое увеличение содержания креатинина сыворотки крови – по 1 (1,4%) случаю. К значительным осложнениям можно отнести кровотечение (1 случай), потребовавшее гемотрансфузии, и 1 случай перехода к открытому оперативному вмешательству вследствие невозможности лапароскопической визуализации опухоли. При использовании чрескожного оперативного доступа осложнения возникали в 4 раза чаще, в первую очередь за счет болевого синдрома при проведении и установки криоэлектрода в тканях. Авторы отмечают, что независимо от центра число осложнений уменьшалось по мере накопления клинического опыта [14].

МРТ и КТ являются оптимальной методикой наблюдения за опухолями почек в послеоперационном периоде. По данным большинства авторов, при мониторировании размеров опухоли в сроки 1, 2 и 3 мес после криоаблации наблюдается уменьшение ее размеров на 20,5; 33 и 41% соответственно [13, 15, 16].

Оценивая клинические результаты радикального криогенного лечения опухолей почки, необходимо учитывать, что основная оценка эффективности криоаблации опухоли производится на основании результатов КТ либо МРТ области операции в различные сроки после криовоздействия. Основной трудностью при выполнении криоаблации опухолей почек является невозможность гистологического подтверждения полной деструкции опухоли. Результат прицельной чрескожной тонкоигольной биопсии зоны криовмешательства не может являться окончательным критерием успеха или неудачи операции, так как технически затруднительно получить гистологический материал непосредственно из интересующего участка тканей почки [17].

В качестве первого этапа освоения методики нами выполнена лапароскопическая криоаблация опухолей почки у 2 пациентов с метахронным билатеральным почечно-клеточным раком (ПКР). Криохирургическое воздействие производилось при помощи криоаппликаторов диаметром 3 мм («ERBE Cryo 6», ERBE, Германия) до температуры криоаппликатора -18°С по методу двойного замораживания — оттаивания под визуальным, температурным и УЗ-контролем. Гистологическая структура опухолей – почечно-клеточный рак, размеры новообразований 2,5 и 4,0 см (pT1aN0M0), без признаков инвазии в чашечно-лоханочную систему. В дальнейшем пациенты, несмотря на картину стабилизации процесса, пожелали избавиться от опухоли хирургическим путем, что и было выполнено. Через 21 день и 2 мес соответственно пациентам выполнено открытое оперативное вмешательство – резекция почки. Целью криогенного вмешательства являлась оценка изменений в зоне операции с течением времени. Результаты многослойной спиральной КТ (МСКТ) до операции и через 2 мес представлены на рис. 1. Гистологическое исследование резецированной опухоли показало тотальный некроз опухолевой ткани в пределах зоны замораживания.

Рис. 1. *МСКТ перед процедурой криодеструкции (а) и через 2 мес после (б). Отмечается незначительное уменьшение новообразования. Наличие накопления контрастного вещества по периферии опухоли может расцениваться как продолженный рост*

Радиочастотная термоаблация

В основе метода радиочастотной аблации (РЧА) лежит разрушение тканей при помощи высокой температуры. РЧА является новым высокотехнологичным методом локального воздействия и применяется в клинической практике менее 15 лет.

РЧА применяется для лечения новообразований печени, костей, в нейрохирургии как для разрушения опухолей, так и для лечения некоторых неврологических заболеваний.

Основы механизма действия метода. Эффект РЧА реализуется путем превращения радиочастотных волн в тепло, приводящее в результате к термическому повреждению паренхиматозной ткани. При РЧА солидных органов используются электроды небольшого диаметра (14–21 gauge – 1,2–1,8 мм), размещаемые непосредственно в тканях чрескожным или ла-

пароскопическим доступом под контролем УЗИ либо КТ (МРТ). При повышении температуры в опухоли более 7°С происходят разрушение липидных составляющих плазмолеммы, внутри- и внеклеточная денатурация белков в сочетании с необратимыми нарушениями клеточной и тканевой архитектоники. Клеточное содержимое выходит из клетки, формируя сгусток (коагулят). В первые несколько часов после РЧА в ткани наблюдаются реактивные изменения, включающие клеточный отек и локализованное воспаление [18]. Приблизительно на 3–7-е сутки после РЧА посттермальные изменения реорганизуются по типу обычного коагуляционного некроза с местным воспалением. Через 2 мес отмечается полное исчезновение эпителиальной ткани с наличием в зоне воздействия стромальных элементов [19].

РЧА опухолей почек в клинической практике. РЧА при опухолях почки изначально рассматривалась как вспомогательный метод лечения в сочетании с лучевой или химиотерапией и эмболизацией в терапии больших метастатических опухолей почки [20, 21]. Результат РЧА в данном случае не мог быть адекватно оценен, так как имела место комбинация нескольких методов лечения, поэтому никаких гистологических подтверждений эффекта РЧА получено не было.

Впервые применение РЧА при опухолях почек у человека описано A. Zlotta и соавт. [22] в 1997 г. Методика РЧА монополярным электродом была применена у пожилого пациента, отказавшегося от традиционного оперативного вмешательства. Наблюдение в сроки 1 и 3 мес не выявило рецидива или наличия остаточной опухоли [21]. В исследовании D. Gervais и соавт. [23], включавшем результаты лечения 8 пациентов с гистологически подтвержденным ПКР, при наблюдении в течение 6 мес обнаружено, что периферические экзофитные опухоли (5 из 5) не увеличились в размерах. По мнению авторов, опухоли менее 3 см в диаметре наиболее подходят для однократной РЧА, в то время как для новообразований большего размера целесообразно выполнение нескольких сеансов РЧА. При этом не отмечено радикального эффекта лечения опухолей, локализованных в центральном сегменте почки, в 1 случае из 3 [23].

В пилотном исследовании M. Walther и соавт. [24] оценены предварительные результаты лечения 11 небольших (менее 3 см в диаметре) опухолей почек (гистологически – ПКР). Четырем пациентам выполнена чрескожная монополярная («сухая») РЧА по стандартной методике при мощности 26 Вт и частоте 480 кГц в течение 5 мин. В послеоперационном периоде при допплерографическом УЗИ не отмечено васкуляризации опухолей, в то время как до РЧА кровоток в данных зонах определялся. Патогистологическое исследование выявило разрушение ядер клеток и отсутствие визуализации ядрышек в 10 опухолях из 11 [24]. R. Leveillee и соавт. [25] выполнили «влажную» РЧА 17 пациентам с новообразованиями почек, диагностированными рентгенологически. Пациентам в дополнение к классическому оперативному лечению была выполнена РЧА опухоли при мощности 120 Вт. Вводили гипертонический (14,6%) раствор NaCl со скоростью 2 мл/мин через одиночный электрод в течение 60–180 с в зависимости от размеров опухоли. Диаметр опухолей составлял от 1,5 до 3 см, гистологическое исследование выявило тотальный некроз опухолевых клеток, преимущественно по типу коагуляционного, с периферической зоной геморрагического некроза [25]. W. Hall и соавт. [26] сообщили об успешном применении комбинации суперселективной эмболизации айвалоном опухоли почки с последующей РЧА у 67-летнего пациента с опухолью единственной почки. Размеры опухоли составляли 2,5x3,0 см. По данным КТ через 8 нед определялась гиповаскулярная зона в области РЧА, при тонкоигольной биопсии этой области через 3 мес после лечения – фиброзная ткань без опухолевых элементов [26]. В исследовании K. Ogan и соавт. [27], выполнивших РЧА 30 опухолей у 26 больных как чрескожно, так и лапароскопически, рецидив заболевания зафиксирован в одном случае.

В литературе сообщается о применении РЧА при местно-распространенном, а также рецидивном и метастатическом раке почки. B. Wood и соавт. [28] сообщили в 2001 г. об успешном применении РЧА с паллиативной целью для купирования массивной гематурии из большой опухоли почки. Метод РЧА был применен чрескожно у одного пациента после того, как все стандартные методики, включая эмболизацию почечной артерии, не привели к остановке кровотечения.

C. McLaughlin и соавт. [29] сообщили об успешном применении РЧА при рецидиве ПКР у 2 пациентов с целью улучшения качества жизни. В обоих случаях показанием к РЧА были нерезектабельные местные рецидивы опухоли в ложе удаленной почки, резистентные к химиоиммунотерапии. В одном случае в результате РЧА отмечено значительное снижение интенсивности болевого синдрома, у другого пациента полный ответ сохранялся на протяжении 16 мес наблюдения [29].

В отделении оперативной и рентгеноэндоваскулярной урологии ЦНИРРИ была произведена лапароскопическая РЧА у 2 пациенток с локализованным раком почки pT1aN0M0. В одном случае у пациентки 67 лет, страдающей метахронным билатеральным ПКР, была произведена РЧА опухоли единственной левой почки диаметром 40 мм. Пациентке неоадъювантно была произведена суперселективная эмболизация опухоли почки с целью уменьшения ее размеров и усиления повреждающего воздействия РЧА. Лапароскопически мобилизована почка, выделена опухоль, локализованная по наружному краю почки. Чрескожно в опухоль установлен аппликатор диаметром 2,0 мм (установка Radionics Cool-tip RF System).

Произведена РЧА в течение 8 мин под визуальным контролем. После извлечения зонда кровотечения не наблюдалось, и операции были завершены дренированием области вмешательства. Осложнений в послеоперационном периоде не отмечено. Биохимических признаков хронической почечной недостаточности не зафиксировано ни в одном случае. Максимальный срок наблюдения составил 26 мес (рис. 2). Данных за продолженный рост опухоли не получено. Во втором случае РЧА по сходной методике произведена у пациентки 44 лет с опухолью правой почки диаметром 2,5 см (рис. 3). Изменения в зоне операции по сравнению с исходной картиной через 1 мес после РЧА представлены на рис. 4.

Возможные осложнения, связанные с РЧА почки, – это экстравазация мочи и кровотечение. Экспериментальными исследованиями доказано, что РЧА мягких тканей обеспечивает адекватный гемостаз, что отчасти связано с небольшим диаметром электродов (0,46–1,7 мм). Более того, разогретый до высокой температуры наконечник электрода является своеобразным коагулятором пункционного канала, что сводит риск кровотечения после извлечения электрода к минимуму. Однако при анализе 10 РЧА почки в 3 случаях отмечено возникновение субкапсулярных гематом [30]. Дополнительный риск чрескожной РЧА включает в себя актинодерматит, ожоги кожи, повреждение толстой кишки, а также потенциальную диссеминацию опухолевых клеток как гематогенным, так и контактным путем через раневой канал.

На основании анализа 133 случаев РЧА опухолей почек были отмечены следующие значительные осложнения: динамическая кишечная непроходимость, купированная консервативно, – 1 случай; рубцовый процесс, приведший к гидронефротической трансформации почки, – 1; подтекание мочи через пункционный канал – 1. Менее тяжелые осложнения: боль или парестезия в месте пункции кожи – 4 случая; транзиторное

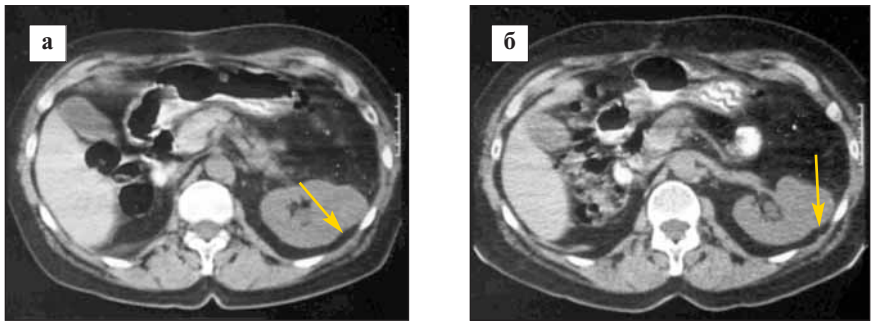


Рис. 2. *МСКТ перед оперативным вмешательством (а) и через 2 года после РЧА (б) Визуализируется опухоль единственной левой почки, размерами около 3 см. Динамики увеличения образования нет. Неизменность денситометрических характеристик во все фазы исследования может служить признаком отсутствия патологической ткани в зоне РЧА*

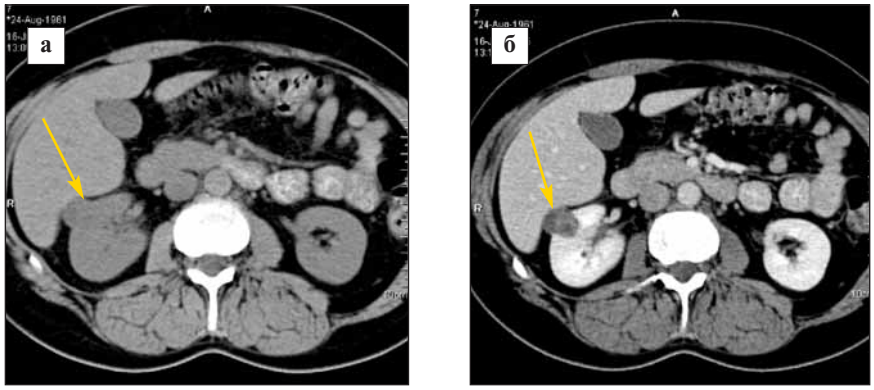


Рис. 3. *МСКТ, нативная (а) и венозная (б) фазы. Исходная картина перед оперативным лечением. Опухоль правой почки 28 × 16 мм, прилежащая к печени. В венозную фазу исследования на фоне гомогенно контрастированной паренхимы отчетливо визуализировалось патологическое образование по переднемедиальной поверхности почки, с экстраорганным компонентом, пониженной плотности и признаками накопления контрастного препарата в структуре опухоли*

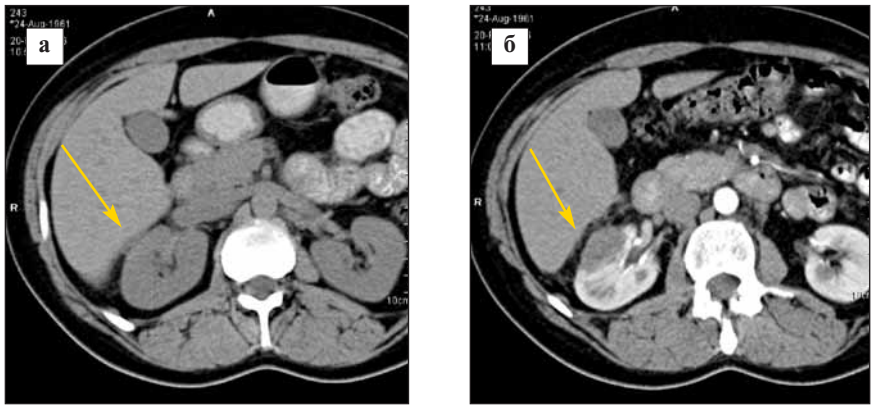


Рис. 4. *МСКТ той же больной через 1 мес после РЧА. Экстраорганный компонент опухоли не определяется, в нативную фазу (а) паренхима почки изоденсна во всех отделах. В артериальную фазу (б) в проекции опухоли определяется зона линзовидной формы, пониженной плотности, обусловленная как деструкцией опухоли, так и отеком окружающих тканей*

увеличение креатинина сыворотки крови – 1; ожог печени – 1 [14].

Предварительные результаты исследований свидетельствуют в пользу РЧА как эффективного метода термического лечения небольших периферически расположенных новообразований почек.

Произвести сравнительный анализ эффекта радиочастотного воздействия на ткани на основании результатов уже выполненных исследований затруднительно, так как они отличаются друг от друга множеством технических деталей. Гистологическое подтверждение некроза тканей после РЧА в сходных точках не было получено во всех экспериментах. Вариации конструкции электродов (монополярные – биполярные, различная длина активной части, толщина, форма, крючковидные окончания против совокупности), характеристик установок (тип радиочастотного генератора, количество подаваемой энергии, длительность лечения, температура тканей), а также методика самого радиочастотного воздействия должны рассматриваться при анализе результатов каждого из проведенных исследований.

Стандартная методика радиочастотного воздействия имеет ограничения по объему разрушаемой ткани вследствие увеличивающегося импеданса коагулируемых тканей. При использовании монополярных электродов с целью увеличения зоны термического повреждения тканей используется несколько позиций электродов при повторении циклов РЧА [31]. «Трехкрючковые» и «многокрючковые» электроды (так называемые электроды LeVeen) могут применяться для разрушения больших объемов тканей [15, 25]. Интраоперационное мониторирование процесса РЧА позволяет достаточно точно оценивать формирующееся повреждение тканей макроскопически. При этом истинная граница зоны некроза остается неизвестной. Гиперэхогенный край высокочастотного поражения формируется под воздействием температуры выше необходимой для возникновения некроза тканей. Высокочастотные повреждения могут быть диагностированы как участки сниженной эхогенности, при этом в случае контрастирования они представляются аваскулярными.

Большинство исследователей склоняются в пользу РЧА как разумного дополнения существующих методов лечения рака почки. Остается несколько критических моментов, сдерживающих внедрение данного метода в широкую клиническую практику. Для каждого радиочастотного генератора, типа и конфигурации электродов необходимы протоколы с указанием параметров воздействия, формы и размера формируемого участка повреждения с учетом объема, морфологической структуры и локализации опухоли. Получаемое радиочастотное повреждение должно коррелировать с гистологически подтвержденной зоной гибели клеток и некроза. Более того, гомогенность гибели клеток в пределах зоны радиочастотного воздействия должна быть исследована в будущем. На основании этого необходимо будет разработать и внедрить протоколы лечения для каждой опухоли с учетом ее локализации, размеров и конфигурации.

Для повышения эффективности РЧА необходимо разрабатывать и внедрять в практику более совершенные средства контроля за процессом высокочастотного воздействия, такие как температурные сенсоры, оценивающие скорость изменения температуры тканей и необходимость охлаждения электрода, датчики изменения сопротивления тканей. Развитие методов интраоперационного мониторинга позволят оценить эффективность вмешательства и необходимость и возможность повторной процедуры РЧА.

Заключение

Органосохраняющие операции на почке при небольших (менее 4 см в диаметре) новообразованиях стали альтернативой радикальной нефрэктомии сравнительно недавно. Предварительные результаты исследований показывают, что как криодеструкция, так и РЧА могут успешно применяться для лечения локализованного рака почки. Несмотря на принципиально различные механизмы воздействия на опухолевую ткань, оба метода имеют одинаковые показания и противопоказания к применению. По данным литературы, число осложнений при использовании обеих методик сопоставимо.

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время как в нашей стране, так и за рубежом криохирургия и РЧА почки находятся на стадии развития и накопления клинического опыта, в связи с чем исчерпывающих ответов на многие вопросы, связанные с данными видами лечения новообразований почки, пока нет. Очевидны преимущества термодеструкции как более щадящего метода лечения независимо от операционной методики; при возникновении местного рецидива после температурного воздействия возможно повторение процедуры.

Результаты лечения опухолей почек с использованием криодеструкции и РЧА вселяют оптимизм, однако в свете возрастающего интереса к возможностям высокотехнологичного малоинвазивного лечения и становления методик необходимо разумное пошаговое освоение возможностей локального воздействия на этапе внедрения методов в клиническую практику. Дальнейшее продолжение исследований в области современной хирургии и лучевой диагностики, сравнение отдаленных результатов лечения с таковыми общепринятых классических методик, а также более длительное наблюдение за уже прооперированными больными позволят оценить перспективы криодеструкции и РЧА в лечении опухолей почки.

Литература

71. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция? Онкоурология 2005;(1):10–4.
2. Baust J., Gage A.A., Ma H. et al. Minimally invasive cryosurgery-technological advances. Cryobiology 1997;34:373–84.
3. Gage A., Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. Cryobiology 1998;37:171–86.
4. Bishoff J., Chen R., Lee B. et al. Laparoscopic renal cryoablation: acute and long-term clinical, radiographic, and pathological effects in animals and application in a human clinical trial. J Endourol 1999;13:233–9.
5. Barone G., Rodgers B. Morphologic and functional effects of renal cryoinjury. Cryobiology 1988;25:363–71.
6. Helpap B., Groules V., Lange O. et al. Morphologic and cell kinetic investigations of the spleen after repeated in situ freezing of liver and kidney. Pathol Res Pract 1979;164:167–77.
7. Nakada S., Lee F., Warner T. et al. Laparoscopic cryosurgery of the kidney in swine: a comparison of puncture and contact techniques. J Urol 1997;157:401.
8. Bischoff J., Chan D., Chen R. et al. Laparoscopic renal cryoablation: acute and long-term clinical, radiographic, and pathological effects in animal and human studies. J Endourol 1998;12:88.
9. Breining H., Helpap B., Minderjahan A. et al. Histologic and autoradiographic findings in cryonecrosis of the liver and kidney. Cryobiology 1974;11:519–25.
10. Campbell S., Krishnamurthy V., Chow G. et al. Renal cryosurgery: experimental evaluation of treatment parameters. Urology 1998;52:29–34.
11. Прохоров Д.Г. Современные методы лучевой диагностики и оценка роли ультразвукового мониторирования при криохирургических вмешательствах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001.
12. Onik G., Reyes G., Cohen J. et al. Ultrasound characteristics of renal cryosurgery. Urology 1993;42:212–5.
13. Shingleton B., Sewell P. Percutaneous renal cryoablation for renal tumors: one year follow-up. 2nd Int. Symp. for Renal Cancer Post Pres Chicago 2001.
14. Johnson D., Solomon S., Li-Ming Su et al. Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. J Urol 2004;172:874–7.
15. Gill I., Hsu T., Fox R. et al. Laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic porcine study. Urology 2000;56:197–200.
16. Rodriguez R., Chan D., Bishoff J. et al. Renal ablative cryosurgery in selected patients with peripheral renal masses. Urology 2000;55:25–30.
17. Ganesh V., Reddan D., Hoey M. et al. Management of small renal tumors with radiofrequency ablation. Urology 2003;61:23–9.
18. Calkins H., Lanberg J., Sousa J. et al. Radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections in 250 patients: abbreviated therapeutic approach to Wolff-Parkinson-White syndrome. Circulation 1992;85:1337–43.
19. Hoey M., Mulier P., Leveillee R. et al. Transurethral prostate ablation with saline electrode allows controlled production of larger lesions than conventional methods. J Endourol 1997;11:279–84.
20. Hisazumi H., Nakajima K. Eight-MHz RF-hyperthermia for advanced urological malignancies. Jpn J Cancer Chemother 1986;13:1381–6.
21. Nakajima K., Hisazumi H., Nakashima T. et al. A combined treatment of interferon-alpha, 8 MHz radiofrequency hyperthermia and/or irradiation in a patient with advanced renal cancer. Acta Urol Jap 1987;33:1851–6.
22. Zlotta A., Wildschutz T., Raviv G. et al. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. J Endourol 1997;11:251–8.
23. Gervais D., McGovern F., Wood B. et al. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: early clinical experience. Radiology 2000;217:665–72.
24. Walther M., Shawker T., Libutti S. et al. Phase 2 study of radiofrequency interstitial tissue ablation of localized renal tumors. J Urol 2000;163:1424–7.
25. Leveillee R., Civanlos F., Wong C. et al. Saline augmented radiofrequency ablation of human renal neoplasms alters the staining pattern and interpretation of cell type: a phase I study. J Urol 2001;165:124–5.
26. Hall W., McGahan J., Link D. et al. Combined embolization and percutaneous radiofrequency ablation of a solid renal tumor. Am J Roentgenol 2000;174:1592–4.
27. Ogan K., Jacomides L., Dolmatch B. et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, limitations and morbidity. Urology 2002;60:954–8.
28. Wood B., Grippo J., Pavlovich C. Percutaneous radio frequency ablation for hematuria. J Urol 2001;166:2303–4.
29. McLaughlin C., Chen M., Torti F. et al. Radiofrequency ablation of isolated local recurrence of renal cell carcinoma after radical nephrectomy. Am J Roentgenol 2003;181:93–4.
30. Merkle E., Shonk J., Duerk J. et al. MR-guided RF thermal ablation of the kidney in a porcine model. Am J Roentgenol 1999;173:645–51.
31. Gill I., Novick A. Renal cryosurgery. Urology 1999;54:215–9.

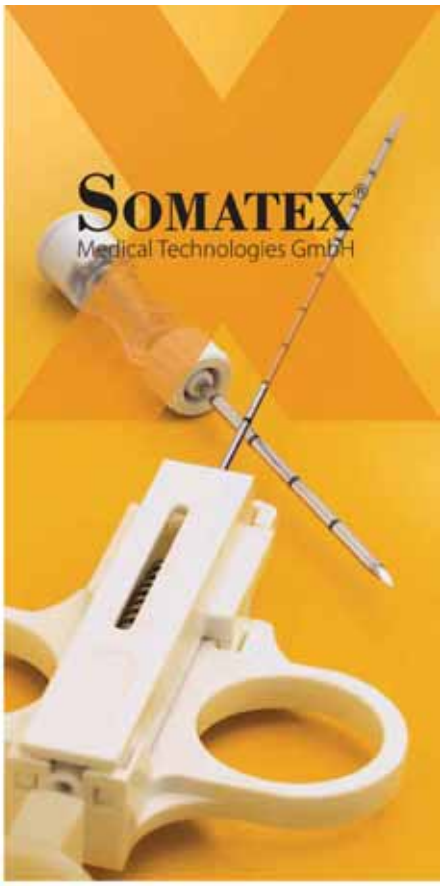
SOMATEX Gmbh (Германия) предлагает на Российском рынке широчайший выбор инструментария для проведения биопсийной диагностики, маркирования, пренатальной диагностики, дренирования и лазерной деструкции новообразований.

Продукция компании SOMATEX это высочайшее качество, ежегодное внедрение и разработка новейших медицинских технологий. Это долговременное сотрудничество с ведущими онкологическими клиниками Европы (более 15 стран) и Азии (Япония). Это эксклюзивный, высокотехнологичный инструмент.

Уважаемые господа врачи. Вы имеете возможность оценить все преимущества продукции компании SOMATEX, если обратитесь к российскому представителю:

апельсин

ООО «АПЕЛЬСИН»
190020, Россия, Санкт-Петербург
Старо-Петергофский пр., 21/5,
тел: +7 (812) 259-67-89, 575-37-89
E-mail: applecine@mail.ru,
Сайт: www.somatex.de



Отзыв на монографию В.Н. Шолохова, Б.В. Бухаркина, П.И. Лепэдату «УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»

Как известно, рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируется более 550 тыс. новых случаев РПЖ. Высокие показатели заболеваемости и смертности от РПЖ ставят перед здравоохранением задачи, для решения которых требуются применение высокоточных и доступных диагностических технологий и использование эффективных методов лечения.

В рецензируемой монографии рассматриваются вопросы, связанные с диагностикой РПЖ, приводятся характеристики и возможности комплексной диагностики РПЖ – пальцевого ректального исследования, определения уровня сывороточного простатического специфического антигена и ультразвуковой томографии. Уделено внимание показаниям и методике биопсии предстательной железы. В основу работы положен большой опыт специалистов отделения ультразвуковой диагностики и отделения урологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Монография состоит из 7 глав, иллюстрирована высококачественными рисунками и таблицами. Список литературы представлен 193 отечественными и зарубежными источниками.

В главе 1 «Особенности анатомического строения и функции предстательной железы» авторы кратко описывают особенности эмбриогенеза, нормальной анатомии, морфологических особенностей различных зон предстательной железы.

Глава 2 «Ультразвуковое изображение неизмененной предстательной железы. Технология исследования» посвящена технике трансабдоминальной и трансректальной ультразвуковой томографии простаты. Особое внимание уделено трактовке ультразвукового изображения неизмененной предстательной железы при трансректальном ультразвуковом исследовании.

В главе 3 «Ультразвуковая семиотика рака предстательной железы» подробно описываются прямые и косвенные признаки злокачественных новообразований простаты. По данным специалистов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, у каждого третьего пациента опухоль предстательной железы имела изоэхогенную структуру. Опыт авторов свидетельствует, что ультразвуковая картина при РПЖ зависит от размера, времени существования опухолевого узла и сопутствующих неопухолевых заболеваний железы.

В данной главе существенное внимание уделено возможностям ультразвуковой допплерографии в диагностике и дифференциальной диагностике новообразований предстательной железы. Авторы выделяют 3 типа ультразвукового изображения РПЖ при использовании энергетической допплерографии. Авторы считают, что при выявлении локальных участков гиперваскуляризации данные допплерографии могут служить методом выбора для прицельной биопсии предстательной железы.

Глава 4 «Диагностика метастазов рака предстательной железы в забрюшинные лимфатические узлы». В данной главе справедливо подчеркиваются определенные трудности визуализации регионарных лимфатических узлов с помощью трансабдоминального ультразвукового исследования. Авторы считают, что в настоящее время одним из наиболее эффективных методов визуализации тазовых лимфатических узлов при их метастатическом поражении является магнитно-резонансная томография и позитронная эмиссионная томография.

В главе 5 «Принципы проведения биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем» освещается методика многоточечной биопсии простаты. Описаны необходимый инструментарий и адекватная подготовка пациента к процедуре.

Глава 6 «Оценка эффективности лечения рака предстательной железы» посвящена возможностям ультразвукового исследования в комплексном мониторинге за лечением больных РПЖ. В данной главе особое внимание уделено описанию тех изменений ультразвуковой картины, которые происходят при использовании различных методов лечения (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия, гормональная терапия).

В главе 7 «Брахитерапия под трансректальным ультразвуковым контролем» подробно освещается методика относительно нового метода лечения локализованного РПЖ с помощью имплантации радиоактивных зерен. В последнее время этот метод находит все больше сторонников среди специалистов — онкологов и урологов.

Подводя итог, следует отметить, что серьезный клинический опыт, накопленный авторами, позволил им опубликовать весьма ценную монографию, дающую представление о месте и роли ультразвуковой томографии в комплексном обследовании пациентов, страдающих РПЖ. Данный труд будет полезен как для врачей ультразвуковой диагностики, урологов, онкологов, так и врачей общей практики, преподавателей и студентов медицинских вузов.

Профессор кафедры урологии ММА им. И.М. Сеченова
А.В. Амосов

Обзор материалов ежегодного конгресса Американской урологической ассоциации (20—25 мая 2006 г.)

С 20 по 25 мая 2006 г. в Атланте (США) проходил ежегодный конгресс Американской урологической ассоциации (AUA). Программа конгресса включала широкий спектр проблем современной урологии. Несколько пленарных заседаний, а также многочисленные сессии и сателлитные симпозиумы были посвящены вопросам скрининга, диагностики, лечения и профилактики онкоурологических заболеваний.

До сих пор не определена оптимальная тактика при малых (<3 см) опухолях почки, частота выявления которых неуклонно увеличивается. Отмечается тенденция к уменьшению агрессивности хирургического подхода при небольших новообразованиях данной локализации, акценты смещаются с радикальной нефрэктомии на открытую, а затем лапароскопическую резекцию, аблативные методики и, наконец, активное наблюдение. Малые опухоли почки являются злокачественными в 70% случаев. У 1% больных рак почки метастазирует при небольших размерах первичного очага. Кроме того, новообразования < 3 см в наибольшем измерении способны к росту в среднем на 3 мм в год. К увеличению в размерах склонны как злокачественные (4 мм/год), так и доброкачественные (2 мм/год) опухоли. При почечно-клеточном раке отмечена корреляция диаметра и объема первичного очага со степенью анаплазии. Низкодифференцированные опухоли составляют 2% при диаметре новообразования до 1 см и 57% – более 7 см. Однако ни размеры, ни скорость роста опухоли не позволяют предсказать ее гистологическое строение, так же как и все существующие на данный момент методы визуализации. Несмотря на техническую возможность выполнения биопсии опухолей почки в 80% случаев, этот метод также недостаточно информативен. Частота ошибок при трактовке цитологической картины биоптата составляет 15–20%. В связи с потенциальной способностью к местному росту и метастазированию малых опухолей почки большинство исследователей придерживаются агрессивной хирургической тактики, резервируя наблюдение для пациентов старческого возраста, имеющих плохой соматический статус.

В нескольких сериях наблюдений продемонстрировано отсутствие преимуществ нефрэктомии по сравнению с резекцией почки у больных с опухолями cT1. Более половины резекций почки в США выполняется лапароскопическим доступом. Специфическая 5-летняя выживаемость пациентов, подвергнутых органосохраняющему хирургическому лечению по поводу почечно-клеточного рака T1–T2 лапароскопическим доступом, составляет 97%, что сравнимо с результатами открытых операций. Лапароскопические операции ассоциированы с достоверно более длительным временем ишемии и большей частотой периоперационных осложнений по сравнению со стандартным подходом. В связи с этим лапароскопическая резекция почки, как правило, рекомендуется при солитарных, периферически расположенных опухолях небольших размеров. По мере накопления опыта выполнения данных операций расширяются показания к их использованию. Так, описаны большие серии лапароскопических резекций почки при опухолях более 5 см в диаметре и интрапаренхиматозных новообразованиях. При выполнении органосохраняющих операций лапароскопическим доступом широко применяется холодовая ишемия за счет перфузии чашечно-лоханочной системы ледяным физиологическим раствором через предварительно установленный мочеточниковый катетер. Время ишемии, превышающее 30 мин, достоверно увеличивает риск развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде. Подчеркивается необходимость удаления опухоли вместе с прилежащей жировой клетчаткой, так как около 10% новообразований менее 3 см, имеющих строение почечно-клеточного рака, прорастают жировую капсулу почки (стадия pT3a). Использование интраоперационного ультразвукового исследования облегчает обнаружение опухоли, а также позволяет с высокой степенью точности исключить мультифокальное поражение.

При диссеминированном раке почки весьма перспективным направлением исследований представляется таргетная терапия (ингибиторы mTOR, протеосом, Raf-киназы, Src-киназы), продемонстрировавшая умеренное увеличение выживаемости без признаков прогрессирования в небольших сериях наблюдений. В рандомизированном исследовании III фазы использование антител к сосудистому эпителиальному фактору роста (VEGF; Bevacizumab) увеличивало время до прогрессирования диссеминированного почечно-клеточного рака с 2,4 до 4,8 мес. В рандомизированном исследовании III фазы, сравнивавшем антиангиогенный препарат BAY-43906 (Sorafenib) и плацебо, отмечено достоверное увеличение выживаемости без признаков прогрессирования в лечебной группе. В рамках исследования II фазы другой ингибитор рецепторов VEGF—Sunitinib продемонстрировал частоту объективных ответов, достигающую 40%. В США Sunitinib и

Sorafenib зарегистрированы в качестве препаратов для лечения рака почки.

Продолжает широко дискутироваться необходимость скрининга рака предстательной железы (РПЖ), а также целесообразность использования простатического специфического антигена (ПСА) в качестве маркера этой патологии. Противники скрининговых программ апеллируют к следующим фактам. В настоящее время ни в одном рандомизированном исследовании не доказано снижение смертности от РПЖ за счет проведения скринингового обследования населения. В настоящее время ПСА в основном отражает объем предстательной железы, не являясь маркером РПЖ. В исследовании Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) аденокарцинома была выявлена в биопсийном материале 6–10% мужчин с нормальными данными пальцевого исследования и уровнем ПСА менее 1 нг/мл. Частота гипердиагностики и проведения токсичного лечения пациентам с крайне низким риском умереть от прогрессирования РПЖ, по данным разных авторов, колеблется от 25 до 40%. Выявление малоагрессивных опухолей во время скрининга приводит к ложному увеличению продолжительности жизни за счет сокращения промежутка времени до развития клинических симптомов заболевания.

Сторонники скрининга полагают, что понятие «гипердиагностика» в отношении РПЖ неприемлемо. Более 25% случаев первично выявленного рака простаты уже не являются локализованными. У 20% больных, подвергнутых радикальной простатэктомии, при морфологическом исследовании устанавливается стадия pT3 и/или имеются положительные хирургические края, а более 30% пациентов нуждаются в проведении дополнительной терапии после операции, что отрицательно сказывается как на результатах лечения, так и на качестве жизни больных, особенно молодого возраста. На основании этих фактов ряд урологов полагают, что проведение скрининга целесообразно и в сочетании с рациональным определением показаний к лечению должно привести к снижению смертности от РПЖ при приемлемой частоте токсичности. Повысить эффективность скрининга призвано «разумное» использование ПСА, подразумевающее учет следующих показателей: возрастные нормы маркера; плотность (0,1 нг/мл/см^3) и доля свободного ПСА (>25%) с целью дифференциации аденокарциномы и доброкачественной гиперплазии простаты; скорость прироста ПСА для выделения наиболее агрессивных форм опухоли (при ПСА <4 нг/мл верхняя граница нормы – 0,3–0,4 нг/мл/г; при ПСА>4 нг/мл – 0,75 нг/мл/г), а также проведение антибактериальной терапии с последующим повторным определением уровня маркера для исключения простатита.

Описан ряд морфологических изменений, выявляемых в биоптатах предстательной железы, формально не относящихся к аденокарциноме, но при этом не являющихся однозначно доброкачественными: простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой (LGPIN), низкой (HGPIN) степени дифференцировки, атрофия с признаками пролиферации и атипичная мелкожелезистая пролиферация (ASAP). Частота выявления PIN составляет около 30% при секстантной биопсии и достигает 50% при заборе ткани из 8 и более точек. Риск обнаружения аденокарциномы у пациентов, имеющих PIN, достигает 19%. При этом LGPIN не ассоциирована с развитием РПЖ. Напротив, при HGPIN, выявляемой в 7,6% наблюдений, аденокарцинома при первичной секстантной биопсии обнаруживается в 16,8%, при биопсии из 8 и более точек – в 32,4% случаев. По мнению J. Epstein, при выполнении адекватной первичной биопсии из 8 и более участков простаты диагностируется большинство аденокарцином, ассоциированных с HGPIN. В связи с этим при повторной биопсии у пациентов с обнаруженной ранее изолированной HGPIN редко выявляют рак. Сроки выполнения повторной биопсии простаты окончательно не определены. Основываясь на результатах одной серии наблюдений, в случаях HGPIN, атрофии с признаками пролиферации или ASAP повторную биопсию можно рекомендовать через 3 года после первичного обследования.

Тактика динамического наблюдения у больных локализованным РПЖ в последние годы привлекает все больше внимания. По мнению L. Klotz, отсроченное лечение позволяет уменьшить число пациентов с бессимптомными опухолями, получающих «ненужную» терапию, уменьшить частоту побочных эффектов и, таким образом, улучшить качество жизни больных РПЖ. Кандидатами для активного наблюдения являются больные с ПСА менее 10 нг/мл, суммой баллов по шкале Глисона менее 7 и объемом опухоли менее 0,5 см^3. Динамическое наблюдение предполагает оценку уровня ПСА в динамике (каждые 3 мес в течение 2 лет), расчет риска прогрессирования по номограммам, повторные биопсии через 1 год после установления диагноза и далее – каждые 3–4 года до возраста 80 лет. Показаниями к началу лечения являются время удвоения ПСА менее 3 лет (20% пациентов), прогрессирование показателя Глисона (5% больных), а также высокий расчетный риск прогрессирования. Недостатками описанной тактики являются риск прогрессирования заболевания и необходимость проведения лечения более поздних стадий заболевания. Пятилетняя выживаемость без признаков прогрессирования в группе пациентов с локализованными опухолями, находящихся под динамическим наблюдением, составляет 61%. По мне-

нию P. Scardino, тактика отсроченного лечения требует более совершенных методик наблюдения, чем существующие в настоящее время. Использование современных методов лечения локализованного РПЖ позволяет добиться прекрасных онкологических и функциональных результатов, а также уменьшить риск диссеминации (относительный риск – ОР – 0,60) и смерти от РПЖ (ОР 0,56) по сравнению с активным наблюдением.

При сравнительном анализе не выявлено значимых различий онкологических и функциональных результатов использования лапароскопической и робот-ассистированной техники радикальной простатэктомии. Однако для окончательного ответа на вопрос о сопоставимости данных методик необходимо проведение рандомизированных исследований.

С целью улучшения результатов радикальных методов лечения локализованного РПЖ проводились многочисленные исследования нео- и адъювантной терапии. В настоящее время неоадъювантное лечение до радикальной простатэктомии не используется. В 7 исследованиях III фазы неоадъювантная гормонотерапия в течение 3 мес перед радикальной простатэктомией достоверно снижала частоту положительного хирургического края на 50%, не оказывая влияния на риск ПСА рецидива при сроках наблюдения 3–4 года. Увеличение длительности неоадъювантного эндокринного лечения до 8 мес (исследование GUOG) также не улучшило выживаемости без признаков биохимического прогрессирования. Ожидаются результаты рандомизированного исследования CALGB 90203, направленного на выявление роли неоадъювантной химио-гормонотерапии у больных группы плохого прогноза, являющихся кандидатами для радикального хирургического лечения.

В двух рандомизированных исследованиях (SWOG 8794 и EORTC 22911) адъювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии при стадии pT3 достоверно снижала риск ПСА-прогрессирования и развития клинического рецидива, не оказывая влияния на общую выживаемость. Проведение облучения после хирургического вмешательства может быть рекомендовано больным с высоким риском местного рецидива, т.е. при категории pT3, положительных краях резекции и сумме Глисона более 7 (суррогат положительного хирургического края).

Адъювантная гормонотерапия после радикальной простатэктомии рекомендуется в случаях риска диссеминации опухолевого процесса (при категории pN+), так как приводит к достоверному увеличению выживаемости без признаков прогрессирования, общей и специфической выживаемости. Оптимальная длительность системного адъювантного эндокринного лечения не определена. Ожидаются результаты исследования адъювантной химио-гормонотерапии у больных группы плохого прогноза (SWOG 9921).

Длительное неоадъювантное, конкурентное и адъювантное гормональное лечение у больных местно-распространенным РПЖ, получающих лучевую терапию по радикальной программе, позволяет достоверно улучшить отдаленные результаты облучения до показателей, аналогичных таковым после радикальной простатэктомии.

Интермиттирующая гормонотерапия у больных распространенным РПЖ, по данным исследования SEUC III фазы, достоверно снижает частоту побочных эффектов и улучшает качество жизни больных по сравнению с непрерывным лечением. Отдаленные результаты ожидаются.

В рандомизированном исследовании J. Wang, включившем 96 больных распространенным РПЖ, получающих максимальную андрогенную блокаду, дополнительное проведение 4 курсов химиотерапии митоксантроном достоверно повышало частоту объективных ответов с 53 до 95% и увеличивало медиану выживаемости с 3 до 6,7 года. Данные различия зарегистрированы только у пациентов с местно-распространенными опухолями. В группе больных диссеминированным РПЖ химио-гормонотерапия не приводила к улучшению результатов лечения.

Патофизиологические аспекты появления рефрактерности аденокарциномы простаты к блокаде андрогенной стимуляции опухоли изучались многими авторами. В ряде работ доказана гиперэкспрессия рецепторов андрогенов в опухолях, нечувствительных к эндокринному лечению. Вероятными патофизиологическими путями развития гормональной рефрактерности РПЖ в настоящее время считаются мутации и амплификация андрогенных рецепторов, альтерации рецепторных кофакторов, гиперметилирование промоторов рецепторной ДНК и перекрестное взаимодействие рецепторов андрогенов с интерлейкином-6. Немалую роль в этих процессах играет длительное применение антиандрогенов, которые блокируют взаимодействие андрогенов с рецепторами, тормозя размножение андрогензависимых клеток аденокарциномы. Возможно, использование антиандрогенов приводит к селекции опухолевых клеток с гиперэкспрессией андрогенных рецепторов, а также к сохранению мутантных рецепторов, ассоциированных с протеинами-коактиваторами, что способствует прогрессированию опухоли. В экспериментах *in vitro* доказано, что бикалютамид приводит к мутациям андрогенных рецепторов и в дальнейшем начинает воздействовать на них как агонист. Длительное использование флутамида также может способствовать селекции андрогенных рецепторов, которые стимулируются им, но ингибируются бикалютамидом. Прекращение терапии анти-

андрогенами в подобных случаях вызывает развитие так называемого синдрома отмены, наблюдаемого в 30% случаев, ассоциированного со снижением уровня ПСА в связи с блокадой стимуляции рецепторов андрогенов антиандрогенными препаратами. Проводятся работы, направленные на выделение антиандрогена, эффективного в отношении клеток с гиперэкспрессией андрогенных рецепторов и не обладающего побочным действием агониста.

В исследованиях I–II фазы при гормонорефрактерном РПЖ доказана эффективность (снижение ПСА на 50% и более у 30–80% больных) дуплетных и триплетных режимов, основанных на доцетакселе в комбинации с митоксантроном, эстрамустином, преднизолоном, а также антиангиогенными препаратами (бевацизумаб) и индукторами апоптоза (талидомид).

Завершено 2 отдельных многоцентровых исследования II фазы, изучавших иммунотерапию GVAX у 114 больных гормонорефрактерным РПЖ (G-9803 и G-0010). GVAX включает две облученные аллогенные клеточные линии аденокарциномы простаты (LNCaP и PC-3), генетически модифицированные для выработки GM-CSF. Достигнутая медиана выживаемости пациентов, составившая 26,2 и 24,1 мес в исследованиях G-9803 и G-0010 соответственно, была больше, чем ожидаемая медиана выживаемости данной группы больных, рассчитанная по номограммам Halabi и соавт. (19,5 мес). Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. Планируется проведение двух рандомизированных исследований III фазы, направленных на сравнение иммунотерапии GVAX и химиотерапии, основанной на доцетакселе.

В ряде исследований при поверхностном переходно-клеточном раке мочевого пузыря продемонстрирована прогностическая ценность категории T, степени анаплазии G, мультифокальности поражения и CIS. На основе данных факторов выделяют 3 группы риска: низкий риск (солитарные опухоли TaG1, отсутствие CIS), высокий риск (Ta-1G3 с или без CIS, только CIS), умеренный риск (остальные опухоли). В 2005 г. разработана балльная шкала для оценки риска рецидива и прогрессии в зависимости от значений 6 признаков: числа, размеров, категории T, степени анаплазии опухоли, наличия CIS и частоты предшествовавших рецидивов в течение 1 года. В настоящее время большое внимание уделяется молекулярным факторам прогноза: хромосомным альтерациям, протоонкогенам/онкогенам, генам опухолевой супрессии, регуляторам клеточного цикла, факторам ангиогенеза и экстрацеллюлярному матриксу. Специфическими альтерациями при уротелиальном раке являются мутации кодонов 280 и 285 гена *p53*, ответственного за контроль пролиферации, апоптоза и генетической стабильности. Наличие мутантного *p53* ассоциировано с достоверным возрастанием частоты рецидивов с 44,6 до 92,3%. Также продемонстрировано влияние на прогноз больных раком мочевого пузыря таких факторов, как p21, pRb, FGFR-3, MIB-1. Учитывая комбинированный характер изменений при раке, предположение о возможности составления прогноза на основании одного или небольшого числа признаков является ошибочным. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на выработку прогностических алгоритмов, основанных на большом количестве разноплановых факторов риска.

Радикальная цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря – наиболее распространенный метод лечения, позволяющий добиться общей 5-летней выживаемости от 45 до 59%. По данным H. Herr, раннее (менее 2 лет после установления диагноза) выполнение цистэктомии больным переходно-клеточным раком мочевого пузыря T1G3 приводит к снижению частоты рецидивов с 92 до 56% и уменьшению риска опухолевой прогрессии с 41 до 18%. Опубликовано несколько работ, согласно которым радикальное хирургическое вмешательство, выполненное менее чем через 12 нед после выявления инвазивного рака мочевого пузыря, также достоверно улучшает прогноз. В серии наблюдений M.A. Choneim поражение лимфатических узлов при категориях T2–4a выявлено у 24% пациентов. При этом поражение 1 лимфатического узла имело место в 43,7%, нескольких – в 56,3% случаях, одностороннее – у 60,4%, двустороннее – у 39,6% больных. В 1/3 наблюдений метастазы локализовались экстрапельвикально, за пределами границ стандартной лимфодиссекции. На основании собственных данных автор делает вывод о том, что в зону регионарного метастазирования входят не только тазовые, но и бифуркационные, парааортальные лимфатические узлы до уровня отхождения нижней брыжеечной артерии. В серии наблюдений Vieweg и соавт. удаление метастатически измененных лимфатических узлов при категориях N1 и N2 приводило к достоверному увеличению специфической выживаемости. В связи с этим ряд исследователей полагают необходимым рутинное краниальное расширение границ лимфодиссекции при инвазивном раке мочевого пузыря.

Около 50% пациентов, подвергнутых радикальной цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря, погибают от диссеминации опухолевого процесса в течение 5 лет после операции. В связи с этим проводились многочисленные исследования, изучавшие роль системного лечения у данной категории больных. Неоадъювантная химиотерапия потенциально воздействует на микрометастазы и позволяет оценить чувствительность опухоли к системному цитотоксическому лечению. С другой сторо-

ны, проведение химиотерапии перед хирургическим вмешательством увеличивает промежуток времени до начала радикального лечения. Кроме того, 50% пациентов, не имеющих микрометастазов, не нуждаются в системной терапии. По данным последнего метаанализа, неоадъювантная химиотерапия перед радикальной цистэктомией приводит к достоверному снижению риска смерти от прогрессирования рака мочевого пузыря на 9%. Проведение химиотерапии после операции позволяет адекватно оценить стадию заболевания и наличие морфологических факторов риска, не отсрочив проведение радикального лечения. Однако при этом увеличивается период времени до начала воздействия на микрометастазы, а также затрудняется оценка эффекта цитотоксического лечения. В метаанализе 2005 г. выявлено, что адъювантная химиотерапия приводит к снижению риска смерти от прогрессирования рака мочевого пузыря на 25%. Однако данный метаанализ включил малое число исследований, и его результаты часто подвергаются критике.

Согласно сводным данным литературы, частота выявления РПЖ при морфологическом исследовании материала, удаленного во время радикальной цистэктомии, составляет от 29 до 44%, а распорстранение переходно-клеточного рака на простатический отдел уретры встречается в 29–48%случаев. В связи с этим M.A. Choneim в своем выступлении резко критиковал методику простатосберегающей цистэктомии.

М.И. Волкова

ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

МЕДИЦИНСКИЙ САЙТ «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

Главный редактор — **Нина Уманская**
e-mail: nina@netoncology.ru
тел.: 8 (903) 298-45-39

Уважаемые читатели!

Профессиональный медицинский сайт «Вместе противрака» www.netoncology.ru предлагает вам информационное сотрудничество.

Цели Интернет-издания:

✔ объединение онкологов и врачей других специальностей, студентов медицинских вузов для того, чтобы члены сообщества могли своевременно получать всю необходимую научную информацию, обмениваться профессиональным опытом, находить полезные контакты, быть в курсе текущих событий в сфере онкологии;

✔ информационная поддержка специалистов, исследующих и применяющих традиционные методы лечения онкологических заболеваний;

✔ помощь онкологическим больным.

На сайте вы найдете статьи специалистов о новейших методах диагностики и лечения онкологических заболеваний, способах реабилитации, современных лекарственных препаратах, клинических испытаниях, справочную информацию. Рубрики представляют онкологи из ведущих медицинских учреждений страны: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, МНИОИ им. П.А. Герцена, НИИ урологии МЗ РФ, НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и др. В свободном доступе публикуются материалы Московского онкологического общества и Всероссийского научного общества онкологов С.-Петербурга и Ленинградской области, Российского общества онкоурологов.

Работает форум специалистов, где в режиме on-line можно задавать вопросы коллегам, делиться профессиональным опытом, рассказывать об интересных случаях из практики, обсуждать статьи. Получить профессиональный совет можно также, направив письмо по адресу: **wpr-spec@netoncology.ru**

Редакция Netoncology.ru готова разместить ваши научные работы, а также информацию о клинике, кафедре, организации, сайте и т.д. В разделах **Новости, Съезды, конференции** могут быть анонсы ваших мероприятий. Для зарегистрированных пользователей работает рассылка новостей, приглашений на конференции и других материалов. На сайте можно подписаться на печатные издания «МАММОЛОГИЯ», «ОНКОУРОЛОГИЯ», «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА. Врачам всех специальностей», «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА. Пациентам и их близким», «КЛИНИЦИСТ».

Немало полезной информации для пациентов. На вопросы онкологических больных и их близких отвечают высококвалифицированные специалисты.

Ждем вас на страницах Интернет-издания «Вместе против рака»

Реферативный обзор статьи «Индивидуализация биопсийного протокола в зависимости от объема предстательной железы при выявлении рака простаты» (S.Y. Eskicorapci, F. Guliev, B. Akdogan, H.S. Dogan, A. Ergen, H. Ozen «Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection» J Urol 2005; 173: 1536–40)

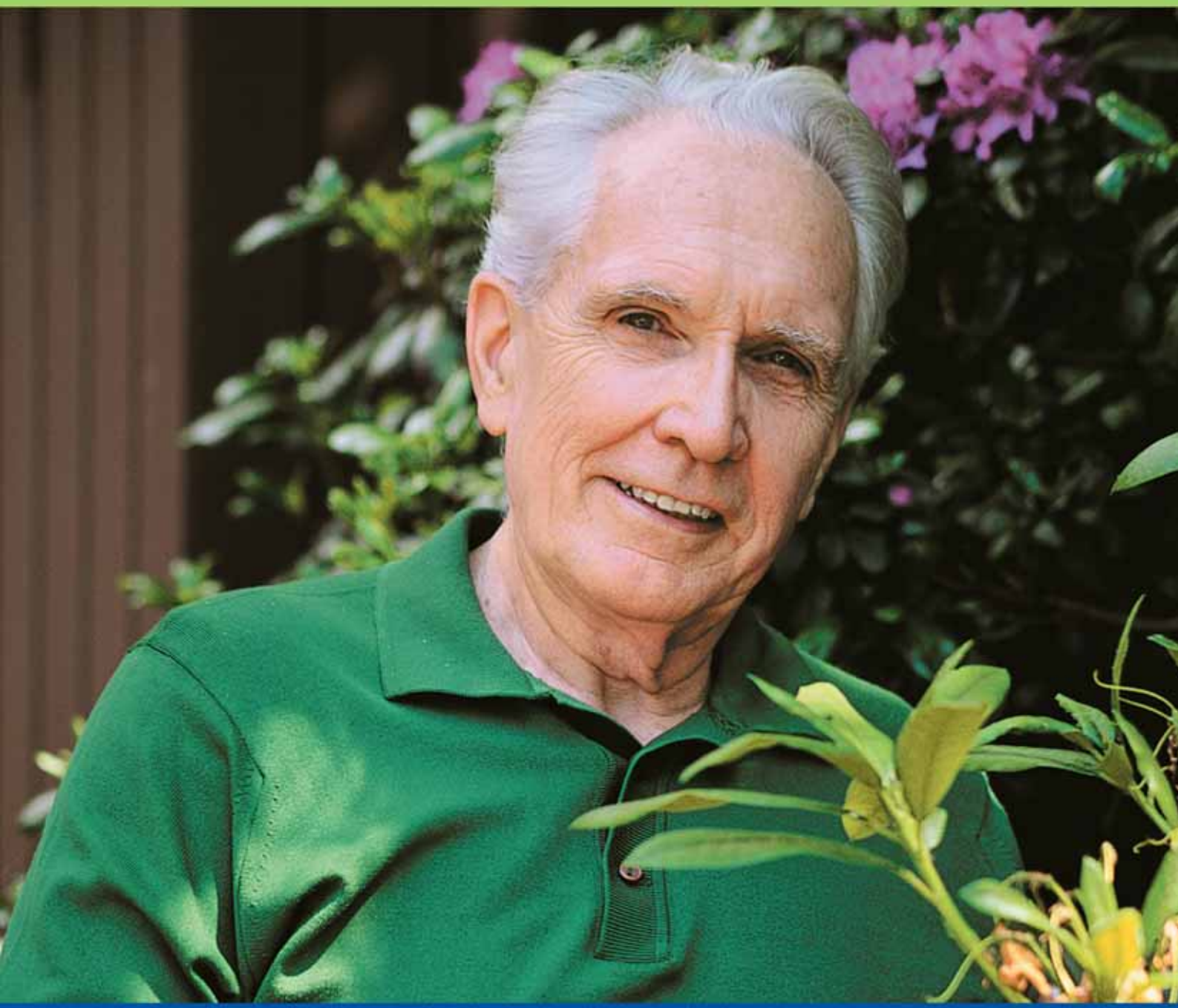
В настоящее время во многих клиниках выполняют расширенную биопсию предстательной железы (8–13 точек) с тех пор, как этот метод стал взаимосвязан с ростом частоты заболевания и клинически незначимого рака предстательной железы (РПЖ). Недавно опубликованы результаты 10-точеченой биопсии у пациентов, которые подвергались данному методу диагностического исследования впервые. При этом выявляемость РПЖ была выше на 25,5%, чем при секстантной биопсии. Авторы статьи изучали зависимость выявления РПЖ при 10-точечной биопсии от объема простаты. Выявляемость РПЖ при секстантной биопсии снижается в зависимости от объема предстательной железы. Секстантная биопсия нецелесообразна при объеме простаты больше 55,6 см^3. В свою очередь A. Vashi предложил определять количество точек для взятия материала в зависимости от возраста пациента и объема предстательной железы. Следовательно, секстантная биопсия подходит минимальному числу пациентов, а расширенная биопсия предстательной железы рекомендована пациентам с большим объемом предстательной железы. Однако эти рекомендации основаны на математическом методе и нуждаются в клинической корреляции. В этом клиническом исследовании авторы изучали зависимость между выявляемостью РПЖ при 10-точечной биопсии и объемом предстательной железы при первой биопсии. Преимущества 10-точечной (возможно и 8-точечной) биопсии предстательной железы над классической секстантной биопсией были выявлены у пациентов с различным объемом простаты. С февраля 2001 г. по июль 2004 г. в исследование были включены 503 мужчины с подозрением на РПЖ. Всем пациентам биопсия простаты проводилась впервые. Показанием к проведению биопсии простаты под ТРУЗИ было изменение при пальцевом ректальном исследовании и/или повышение уровня ПСА больше 2,5 нг/мл. Перед проведением биопсии пациентам был измерен объем предстательной железы. Всем пациентам производили 10-точечную биопсию с 1 дополнительным вколом в подозрительный участок, обнаруженный при ТРУЗИ. В добавок к секстантной технике 4 биопсии были получены из латерального периферического участка.

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от объема предстательной железы: 14,9–35; 35,1–50; 50,1–65 и 65,1–150 см^3. Средний возраст пациентов составил 63 года (43–83), средний уровень ПСА – 7,4 нг/мл (1–56) и средний объем простаты – 48,9 см^3 (14,9–150) во всех изучаемых группах. При пальцевом ректальном исследовании у 348 (69,2%) из 503 пациентов патологии не выявлено. Подозрительные изменения были зафиксированы при ультразвуковом исследовании у 269 (53,5%) пациентов, из которых у 109 (40,5%) был обнаружен РПЖ. Всего РПЖ был обнаружен у 159 из 503 пациентов. Средний возраст и уровень ПСА у пациентов с РПЖ были значительно выше, чем у пациентов, у которых рак не был диагностирован. Таким образом, средний объем предстательной железы у пациентов с раком оказался значительно ниже, чем у пациентов, у которых рак не был зафиксирован. Уровень выявления РПЖ снижается в зависимости от увеличения объема простаты. Пациенты с большим объемом предстательной железы были старше, отношение свободного ПСА к общему было выше, чем у пациентов с меньшим объемом простаты. Несмотря на то что уровень выявляемости рака из латеральной периферической зоны уменьшается от 38,5 до 12,7% с уменьшением объема простаты, это не было статистически зафиксировано. Латеральная середина железы и латеральная часть основания при биопсии простаты имеют наивысшей уровень выявляемости рака. 8-точечная биопсия из апекса, средней части, а также основания и средней части по боковой границе простаты дает наибольшую выявляемость рака среди всех 8-точечных схем биопсии у пациентов с объемом простаты от 14,9 до 50 см^3. Однако при этой схеме биопсии предстательной железы выявляемость рака на 1% ниже, чем при 10-точечной биопсии при объеме простаты от 14,9 до 35 см^3. Отмечается очевидное преимущество 10-точечной биопсии над секстантной в диагностике РПЖ у пациентов с объемом предстательной железы от 35,1 до 150 см^3. При 10-точечной биопсии простаты выявляемость РПЖ во всех группах выше, чем при классической секстантной. Результаты 10-точечной биопсии у пациентов с объемом простаты от 35,1 до 150 см^3 информативнее, чем при 8-точечной биопсии с разницей в 3–8% в диагностике РПЖ. У 92 (57,9%) из 159 индекс Глисона был ниже 7. Только у 7 пациентов были осложнения, требующие повторной госпитализации, и все 7 человек принимали антибиотики.

Впоследствии сообщалось, что 10, 12 и 13-точечные биопсии увеличили выявляемость РПЖ на 25,5; 22 и 35% соответственно. С тех пор как при секстантной биопсии под ТРУЗИ-контролем степень выявляемости РПЖ снизилась, особенно в латеральной и передней зоне, группа исследователей предприняла новую попытку поиска более эффективного метода биопсии. Математическая модель показывала, что большее количество вколов при биопсии простаты более информативно. Согласно компьютерной модели, выявление рака возрастает на 23% при модифицированной секстантной биопсии, только определяя узлы в наиболее латеральной части. У пациентов с объемом предстательной железы меньше 50 см^3 выявляемость рака выше (38%), чем у пациентов с большим объемом предстательной железы (23%). 10-точечная биопсия эффективнее в диагностике РПЖ во всех группах пациентов. У пациентов с объемом простаты от 14,9 до 35 см^3 может быть применена 8-точечная биопсия. У пациентов с большим объемом простаты шансы на выявление рака ниже. При использовании 10-точеченой биопсии под ТРУЗИ можно избежать осложнений. Классическая секстантная биопсия неадекватна вне зависимости от объема простаты.

Ординатор кафедры урологии
и оперативной андрологии РМАПО
А.М. **Сысоев**

АстраЗенека
ОНКОЛОГИЯ



Метастатический рак предстательной железы

Касодекс бикалутамид 50мг

МАКСИМАЛЬНОЕ УДОБСТВО В МАКСИМАЛЬНОЙ АНДРОГЕННОЙ БЛОКАДЕ

Антиандроген с режимом дозирования 1 раз в день

Золадекс® гозерелин 3.6/10.8мг

РАЗУМНЫЙ ВЫБОР ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КАСТРАЦИИ

Шприц-аппликатор готовый к использованию

CAS2026

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании «АстраЗенека ЮК Лтд»
119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д.11 стр. 2-5
тел. (495) 799-5699, факс (495) 799 -5698
www.astrazeneca.com

«Касодекс» и «Золадекс» – торговые марки, собственность компании АстраЗенека

Диферелин® 3,75

трипторелин

Новое качество жизни

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

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

СОСТАВ
В каждом флаконе содержится:
Трипторелин. . . . . 3,75 мг
Сополимер DL-молочной
и гликолиевой кислот. . . . . 170 мг
Маннит . . . . . 85 мг
Кармелоза натрия . . . . . 30 мг
Полисорбат-80 . . . . . 2 мг

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

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Препарат относится к группе Антигормонов (G: Генитально-уретральная система и половые гормоны).

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

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата имеет место начальная стадия высвобождения лекарственного вещества с последующим обычным высвобождением (Cm=0,32+0,12 нг/мл), при котором среднее значение высвобождения трипторелина составляет 46,6±7,1 мкг/день. Биодоступность препарата составляет около 53% за один месяц.

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

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

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
а) Начальная стадия лечения. В некоторых случаях возможно ухудшение клинических признаков и симптомов (в частности, появление болей в костях). Иногда возможно прогрессирование уже существующей гематурии или нарушения мочеиспускания, ощущение слабости или парестезии ног. Подобные проявления обычно непостоянны и исчезают через 1-2 недели после начала лечения. б) В ходе лечения. В ходе лечения могут отмечаться следующие побочные эффекты: приливы жара, боль в месте инъекции, импотенция, временные приступы артериальной гипертензии.

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

ФОРМА ВЫПУСКА
Порошок 3,75 мг для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения во флаконах в комплекте с растворителем в ампулах, одноразовыми шприцем и 2 иглами.

Условия хранения: при температуре 15–25°C.
Срок годности: 2 года.
Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

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