

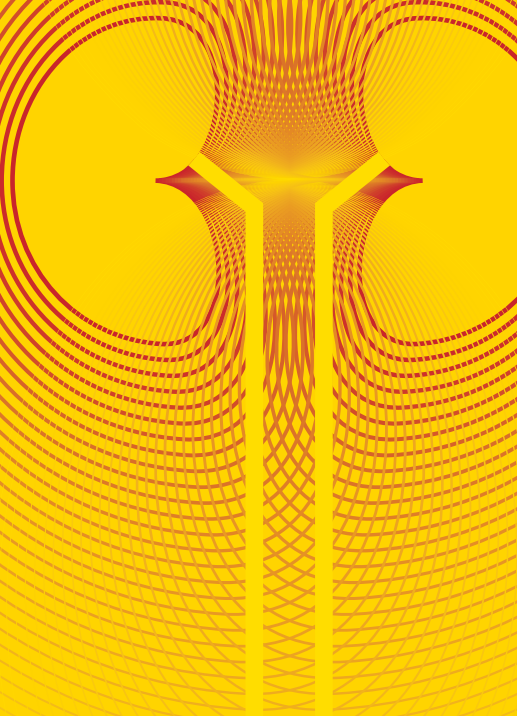
# №3 ОНКОУРОЛОГИЯ (2006)

■ Цитогенетические исследования при двустороннем раке почек

■ Лечение больных раком мочевого пузыря в стадии T1G3

■ Результаты комбинированного и лучевого лечения рака уретры

■ Материалы XXI конгресса Европейской ассоциации урологов



 NOVARTIS

**ЗОМЕТА<sup>®</sup>**   
золедроновая кислота

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

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

Основан в 2005 г.

# ОНКОУРОЛОГИЯ

## 3 ' 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.В. Бухаркин

### Редакторы от стран СНГ:

Д.Т. Гоцадзе (Грузия)

И.А. Клименко (Украина)

А.С. Переверзев (Украина)

О.Г. Суконко (Беларусь)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Б.Я. Алексеев (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 Л.В. Вечёркина

Редактор-координатор

Б.Ш. Камолов

Корректор

Т.А. Афанасьева

Дизайн и верстка

А.В. Амаспур

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.

Каждое мгновение жизни бесценно...



**ТАКСОТЕР®**  
ДОЦЕТАКСЕЛ  
От исследований к практике

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ЛЕКЦИЯ

|                                                                                                        |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <i>С.И. Ткачев, К.М. Фигурин, С.В. Медведев</i><br>Лучевая терапия больных раком мочевого пузыря ..... | 5 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

### Рак почки

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>В.Б. Матвеев, Т.В. Марилов, К. Юнкер</i><br>Цитогенетические исследования при двустороннем раке почек ..... | 14 |
| <i>И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский</i><br>Лимфаденэктомия у больных раком почки .....             | 19 |

### Рак мочевого пузыря

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>С.П. Даренков, Ю.В. Самсонов, И.В. Чернышев, В.А. Ковалев, А.А. Григорьев</i><br>Качество жизни больных инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии ..... | 25 |
| <i>А.Д. Панахов, К.М. Фигурин, Б.Ш. Камолов, И.В. Серегин, И.Н. Соколова</i><br>Лечение больных раком мочевого пузыря в стадии T1G3 .....                                       | 30 |

### Рак предстательной железы

|                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Е.И. Велиев, С.Б. Петров, М.И. Катибов</i><br>Информативность предоперационных показателей ПСА в определении вероятности<br>возникновения рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии ..... | 34 |
| <i>С.Б. Петров, Е.И. Велиев, Р.А. Елов, И.С. Лысенко</i><br>Интегральная оценка параметров повторной трансректальной мультифокальной биопсии<br>в диагностике рака предстательной железы .....                          | 37 |

### Рак уретры и полового члена

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>В.Б. Матвеев, Я.В. Гриднева</i><br>Результаты комбинированного и лучевого лечения рака уретры ..... | 40 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## ИЗ ПРАКТИКИ

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>С.Ж. Саллум, Д.А. Роцин, К.М. Фигурин</i><br>Первичная остеосаркома почки: описание клинического случая .....                        | 45 |
| <i>А.А. Митин, М.И. Волкова, Я.В. Гриднева, М.Н. Сеницина</i><br>Нефрогенная метоплазия с субтотальным поражением мочевого пузыря ..... | 46 |
| <i>С.А. Калинин</i><br>Эффективность химиотерапии при лечении гормонорезистентного рака предстательной железы .....                     | 48 |

## ОБЗОРЫ

|                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>С.В. Башкатов, М.В. Немцова, О.Б. Карякин</i><br>Клиническое значение молекулярно-генетических изменений в клетках уротелия при раке мочевого пузыря ..... | 54 |
| <i>К.М. Фигурин</i><br>Внутрипузырная химиотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря:<br>возможности повышения эффективности и перспективы .....    | 60 |

## РЕФЕРАТЫ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>М. Kuczyk, G. Wegener, U. Jonas</i><br>Лечебное значение адреналэктомии при солитарных метастазах почечно-клеточного рака в надпочечник .....                                                                                                                                   | 67 |
| <i>М. Johansen, M. Sachs, J. Roigas, A. Hinke, A. Staack, S.A. Loening, D. Schnorr, A.H. Wille</i><br>Вторая фаза исследования по проведению недельного цикла химиотерапии<br>с использованием паклитаксела и карбоплатина у больных с метастатическим раком мочевого пузыря ..... | 67 |

## СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>М.И. Волкова</i><br>Обзор материалов XXI конгресса Европейской ассоциации урологов ..... | 69 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|

---

# C O N T E N T S

---

## LECTURE

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

|                                                    |   |
|----------------------------------------------------|---|
| Radiotherapy in patients with bladder cancer ..... | 5 |
|----------------------------------------------------|---|

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY TRACT TUMORS

### Renal Cancer

*V.B. Matveyev, T.V. Marilov, K. Junker*

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| Cytogenetic studies of bilateral renal cell carcinoma ..... | 14 |
|-------------------------------------------------------------|----|

*I.G. Rusakov, B.Ya. Alekseyev, A.S. Kalpinsky*

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| Lymphadenectomy in patients with renal-cell carcinoma ..... | 19 |
|-------------------------------------------------------------|----|

### Bladder Cancer

*S.P. Darenkov, Yu.V. Samsonov, I.V. Chernyshev, V.A. Kovalev, A.A. Grigoryev*

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quality of life in patients with invasive bladder cancer after radical cystectomy ..... | 25 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|

*A.D. Panakhov, K.M. Figurin, B.Sh. Kamolov, I.V. Seregin, I.N. Sokolova*

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| Management of patients with urinary bladder cancer at T1G3 stage ..... | 30 |
|------------------------------------------------------------------------|----|

### Prostate Cancer

*Ye.I. Veliyev, S.B. Petrov, M.I. Katibov*

|                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| The informative value of preoperative prostate-specific antigen in determination of the likelihood of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy ..... | 34 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*S.B. Petrov, Ye.I. Veliyev, R.A. Yeloyev, I.S. Lysenko*

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Integral estimate of the parameters of transrectal multifocal rebiopsy in the diagnosis of prostate cancer ..... | 37 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### Cancer of the Urethra and Penis

*V.B. Matveyev, Ya.V. Gridneva*

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Results of combined and radiation therapy for cancer of the urethra ..... | 40 |
|---------------------------------------------------------------------------|----|

## CASE REPORTS

*S.Zh. Sallum, D.A. Roshchin, K.M. Figurin*

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Primary renal osteosarcoma: description of a case ..... | 45 |
|---------------------------------------------------------|----|

*A.A. Mitin, M.I. Volkova, Ya.V. Gridneva, M.N. Sinitsina*

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Nephrogenic metaplasia with subtotal bladder lesion ..... | 46 |
|-----------------------------------------------------------|----|

*S.A. Kalinin*

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Efficiency of chemotherapy in the treatment of hormone-resistant prostate cancer ..... | 48 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|

## REVIEWS

*S.V. Bashkatov, M.V. Nemtsova, O.B. Karyakin*

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Clinical value of chromosomal genetic changes in urothelial cells in urinary bladder cancer ..... | 54 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*K.M. Figurin*

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Intravesicular chemotherapy in patients with superficial bladder cancer: possibilities of efficiency enhancement and prospects ..... | 60 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## ABSTRACTS

*M. Kuczyk, G. Wegener, U. Jonas*

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Therapeutic significance of adrenalectomy in solitary adrenal metastases of renal-cell carcinoma ..... | 67 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*M. Johansen, M. Sachs, J. Roigas, A. Hinke, A. Staack, S.A. Loening, D. Schnorr, A.H. Wille*

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Phase 1 study of one-week chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic bladder cancer ..... | 67 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## CONGRESSES, CONFERENCES

*M.I. Volkova*

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Review of the Proceedings of the 21 <sup>st</sup> Congress of the European Association of Urology ..... | 69 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

---

# ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

## RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER

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

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

*Radiotherapy alone ranks below radical cystectomy in results; but the latter of multimodality organ-preserving therapy are comparable with those of radical cystectomy in patients with the same stage of the disease and of the same age. The development of current radiotherapy technologies, the advent of new effective chemotherapy regimens, and the integration of these methods with organ-preserving surgery offer hope to longer survival and urinary bladder preservation in patients with invasive bladder cancer.*

Имеющиеся в настоящее время статистические сведения свидетельствуют о росте онкоурологической заболеваемости как в России, так и за рубежом. В частности, рак мочевого пузыря (РМП) в структуре онкологических заболеваний США вышел на 4–5-е место.

В России с 1993 по 2003 г. отмечен рост числа заболевших РМП — у мужчин на 26,2% и у женщин на 24%. Число больных с впервые выявленным РМП в России в 2003 г. составило 12 483 человека, при этом половина случаев приходится на III и IV клиническую стадию заболевания. В Москве в 2003 г. заболело 835, а умерло 547 человек. Средний возраст больных составил 67,5 года.

Лечение больных с поверхностным РМП, как правило, начинается с трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. Эта операция носит лечебно-диагностический характер и определяет тактику дальнейшего ведения пациента. После ТУР мочевого пузыря проводится внутривезикулярная иммунно- или химиотерапия. Лучевая терапия пациентам с поверхностной формой заболевания проводится крайне редко. Имеются отдельные работы, в которых показано положительное влияние радиотерапии на исход заболевания. Так, по данным V. Weef-Messing и соавт. [2], при проведении брахитерапии (Ra-226, СОД 60 Гр) длительной стойкой ремиссии при поверхностном РМП удалось добиться в 90% случаев. Роль лучевой терапии при поверхностном РМП остается до конца не выясненной.

Лучевая терапия в основном используется для лечения больных инвазивным РМП (ИРМП) — T2–T4a. Однако до последнего времени стандартом радикального лечения ИРМП остается радикальная цистэктомия. По данным многочисленных публикаций, после радикальной цистэктомии общая 5-летняя выживаемость составляет 40–60%. В то же время у большинства больных, перенесших цистэктомию, отмечается

ухудшение качества жизни, связанное с проблемами отведения мочи и сексуальной дисфункцией [3].

Частота локорегионарных рецидивов после радикальной цистэктомии ниже, чем после всех видов органосохраняющего лечения, однако после радикальной цистэктомии по поводу ИРМП у 50% больных могут развиваться отдаленные метастазы [4].

Следует отметить, что РМП — болезнь пожилого возраста, и не всем больным возможно выполнение этой операции из-за сопутствующей патологии, а часть пациентов отказывается от полного удаления органа. Все вышесказанное, а также неполное удовлетворение качеством жизни после удаления мочевого пузыря диктует необходимость поиска альтернативных вариантов лечения.

Результаты радикальной цистэктомии за последние 20 лет значительно улучшились (табл. 1), что связано с совершенствованием техники оператив-

Таблица 1. Результаты радикальной цистэктомии (по данным [5–7])

| Клиническая стадия (Т) | 5-летняя общая выживаемость, % до 1980 г. | после 1980 г. |
|------------------------|-------------------------------------------|---------------|
| T2                     | 17–36                                     | 50–88         |
| T3a                    | 18–35                                     | 36–69         |
| T3b                    | 20–25                                     | 11–47         |

ного вмешательства, достижениями в анестезиологии и реаниматологии, улучшением технического оснащения операционных.

Отдаленные результаты лечения и качество последующей жизни пациентов являются основным критерием оценки целесообразности проведения больным ИРМП того или иного вида лечения — цистэктомии или органосохраняющего лечения.

Лучевая терапия является базисным методом органосохраняющего лечения ИРМП. Она начала применяться в начале XX в., после открытия рентгеновских лучей и радиоактивности. Однако только

внедрение в лечебную практику мегавольтных источников излучения — дистанционной гамма-терапии в середине 1950-х годов, а затем тормозного рентгеновского излучения линейных ускорителей электронов — сделало лучевую терапию реальным методом лечения больных ИРМП и позволило повысить выживаемость больных за счет избирательного увеличения поглощенной дозы радиации в опухоли. Так, 5-летняя общая выживаемость при РМП после киловольтного (рентгеновского) облучения составляла 0,5%, а применение мегавольтного облучения позволило увеличить этот показатель до 25–35%. Постоянный технический прогресс лучевой терапии — совершенствование аппаратуры для планирования и проведения облучения — позволяет на 20–30% увеличить поглощенную дозу радиации в опухоли, не увеличивая нагрузку на критические органы, и следовательно, повысить эффективность лечения [8].

В настоящее время существует несколько вариантов использования лучевой терапии у больных ИРМП:

- дистанционная лучевая терапия применяется наиболее часто (статическое многопольное, ротационное, конвергентное, конформное, с модуляцией интенсивности и др.);
- контактная (брахитерапия) применяется довольно редко, ее место в клинической практике в настоящий момент не определено;
- сочетанная лучевая терапия (дистанционная + брахитерапия);
- дистанционная лучевая терапия как часть мультимодального органосохраняющего лечения в комбинации или комплексе с химиотерапией и экономными операциями.

Объем лучевого воздействия при ИРМП зависит от разных причин, главной из которых является степень распространения опухоли внутри стенки и за пределы мочевого пузыря, а также от поражения регионарных лимфатических узлов.

Представленные в табл. 2 данные о вероятности поражения регионарных лимфатических узлов

Таблица 2. Вероятность поражения регионарных лимфатических узлов в зависимости от стадии опухолевого процесса (по данным [9])

| Клиническая стадия | Количество больных | N+  | %  |
|--------------------|--------------------|-----|----|
| pT1                | 421                | 19  | 5  |
| pT2                | 115                | 21  | 18 |
| pT3a               | 133                | 35  | 27 |
| pT3b               | 248                | 113 | 45 |
| pT4                | 137                | 58  | 43 |
| Всего              | 1054               | 246 | 23 |

указывают на целесообразность включения в зону облучения регионарных лимфатических узлов у больных ИРМП.

### Выбор объема облучения

Величина объема облучения является компромиссом между вероятностью адекватного включения в клинический объем облучения (CTV) опухоли и зон регионарного метастазирования при каждой фракции облучения и возможностью повреждения нормальных тканей. Тонкая и прямая кишка — основные органы риска при радиотерапии больных РМП.

Особенностью лучевой терапии при РМП является постоянное изменение объема этого органа. Движения стенок мочевого пузыря происходят вследствие акта дыхания, несолидного строения органа и постоянного выброса в него мочи, что оказывает влияние на изменение формы и объема облучения первичной опухоли (GTV).

Установлено, что наибольшей подвижностью обладают краниальная и передняя стенки мочевого пузыря, к которым рекомендовано прибавлять 20 мм, для остальных четырех стенок добавочный объем облучения не должен превышать 15 мм [10].

CTV включает мочевой пузырь и зоны регионарного метастазирования (рис. 1), при конвенци-

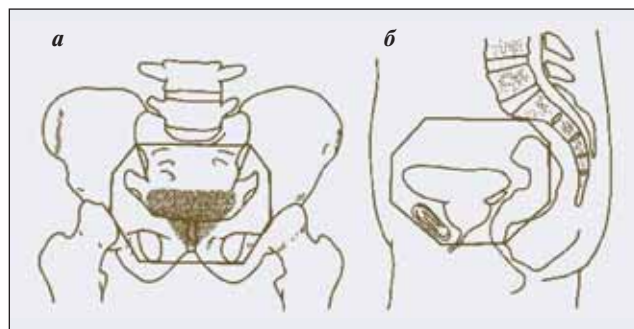


Рис. 1. Объем облучения на I этапе, 4-польная методика: а — переднее и заднее поле, б — боковые поля

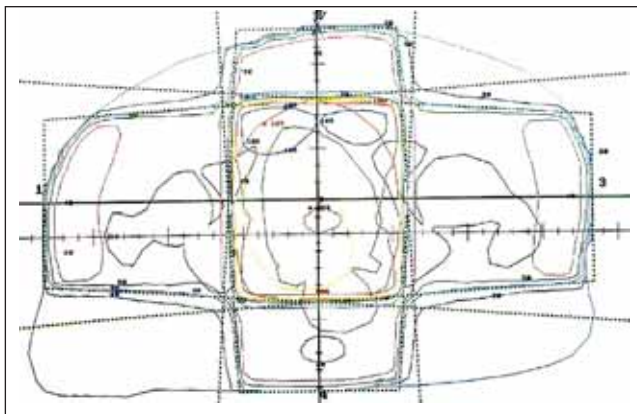
альной мелкофракционной мегавольтной лучевой терапии СОД составляет 40–44 Гр. Облучение осуществляется с 4 полей (переднего, заднего и двух боковых).

Границы переднего и заднего поля:

- верхняя граница S1 — S2;
- нижняя граница — 1 см ниже нижнего края запирающего отверстия;
- боковые границы — 1–1,5 см снаружи от тазового кольца (в наибольшем измерении).

Границы боковых полей:

- передняя граница — 2 см кпереди от передней поверхности мочевого пузыря;



**Рис. 2.** Изодозное распределение СТВ в облучаемом объеме на уровне центра мочевого пузыря

- задняя граница — 1,5 см кзади от задней стенки мочевого пузыря [11].

Изодозное распределение должно быть равномерным, предел колебаний не должен превышать 95–107% (рис. 2) [12].

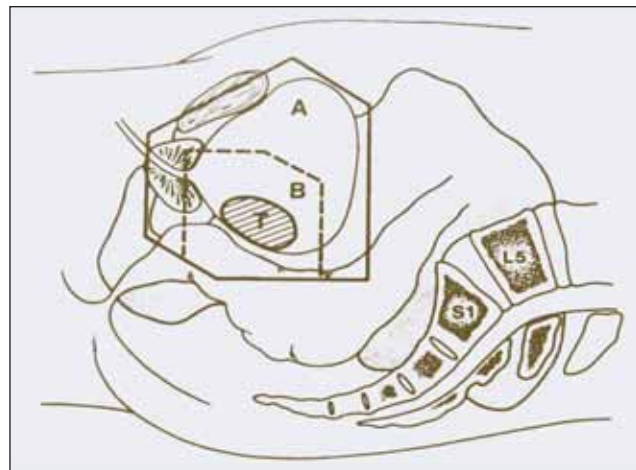
На II этапе в зону локального облучения (GTV), учитывая мультицентрический и инфильтративный характер опухоли, включают мочевой пузырь + 2 см за его пределами от верхней и передней стенки и 1,5 см от остальных четырех стенок. Непосредственно перед каждым сеансом облучения больной освобождает мочевой пузырь. Облучение проводят с четырех полей, до СОД 60 Гр (рис. 3, А). Затем объем облучения уменьшают до величины опухоли + 2 см от ее границ, а СОД увеличивают до 66 Гр (рис. 3, В).

Использование некоторыми авторами при выраженных ранних лучевых повреждениях (лучевом цистите, ректите) расщепленного курса с перерывом в 2 нед позволяет избежать тяжелых токсических реакций. Окружающие опухоль нормальные ткани восстанавливаются во время перерыва в лучевом лечении, но в опухоли также происходят процессы репарации и репопуляции, что диктует необходимость увеличивать СОД.

#### **Особенности предлучевой подготовки больных ИРМП**

Больной находится в положении лежа на спине, с зафиксированными нижними конечностями (при наличии индивидуальных фиксирующих матрацев фиксируют туловище). Следует обязательно учитывать информацию, полученную при УЗКТ, КТ, МРТ до начала специфического лечения (экономных операций и химиотерапии).

Для выбора объема облучения выполняют серию компьютерных томограмм с шагом в несколько миллиметров в положении пациента, идентичном его положению на столе линейного ускорителя электронов, с опорожненным мочевым пузырем и свободной контрастированной прямой кишкой. На планирующей ЭВМ-системе выполняют расчет дозного распределения, затем на рентгеновском симу-



**Рис. 3.** Объем облучения GTV на II этапе лучевой терапии, боковые поля, 4-польная методика. А — в объем облучения включены мочевой пузырь и паравезикальная клетчатка; В — облучению подвергается локально опухоль мочевого пузыря (Т) [11]

ляторе проводится верификация выбранной методики облучения с коррекцией выявленных нарушений объема облучения и расположения формирующих приспособлений — блоков и компенсаторов (при отсутствии многолепесткового коллибратора).

Перед первым сеансом лучевого лечения в прямом пучке линейного ускорителя электронов проводится гаммаграфия и вновь при необходимости вносятся коррекция в объем лучевого воздействия.

Все перечисленные процедуры повторяются при каждом изменении объема облучения.

Тщательное выполнение всех этапов предлучевой подготовки и лучевой терапии, многоступенчатый контроль во многом определяют эффективность лучевой терапии.

Результаты лучевого лечения больных ИРМП (табл. 3) наиболее высокие в стадии Т2 — 5-летняя выживаемость составляет 25–59%. При более распространенных процессах (стадия Т3) этот показатель снижается до 10–38%, а при Т4 он еще ниже. Сравнивая результаты одной радиотерапии и цистэктомии у больных ИРМП, надо признать, что результаты радикальной цистэктомии лучше. Лучевая терапия в самостоятельном варианте должна быть рекомендована только при невозможности выполнения радикальной цистэктомии из-за наличия сопутствующих заболеваний или отказе больных от ее выполнения.

Можно выделить ряд основных факторов прогноза, влияющих на результаты лучевого лечения больных ИРМП:

- размер опухоли;
- глубина опухолевой инвазии;
- степень дифференцировки опухолевых клеток;

Таблица 3. *Общая 5-летняя выживаемость при лучевом лечении больных инвазивным переходноклеточным РМП [13]*

| Источник                           | Число больных | Возрастная медиана, годы | Стадия заболевания (Т) | Общая 5-летняя выживаемость, % |
|------------------------------------|---------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| W. Duncan, P.M. Quilty (1986)      | 963           | 66                       | T1–T4                  | 30                             |
| I.P. Blandy и соавт. (1988)        | 704           | 68                       | T1–T4                  | 40                             |
| D.R. Coffinet и соавт. (1993)      | 384           | 60                       | T1–T4                  | 30                             |
| H. Goodman и соавт. (1981)         | 470           | 66                       | T2–T3                  | 38                             |
| P.M. Quilty, W. Duncan (1986)      | 333           | 67                       | T3                     | 26                             |
| M.K. Gospodarowicz и соавт. (1991) | 121           | 70                       | T2–T4b                 | 32                             |
| C.R. Hayter и соавт. (1999)        | 1372          | 70                       | T2–T4                  | 28                             |
| S. Jahnson и соавт. (1991)         | 319           | 70                       | T1–T4                  | 28                             |
| L. Daehlin и соавт. (1999)         | 90            | 71                       | T1–T4                  | 29                             |
| C.R. Bell и соавт. (1990)          | 120           | 70                       | T2–T4                  | 50                             |
| L. Moonen и соавт. (1998)          | 379           | 73                       | T2–T3                  | 22                             |

Таблица 4. *Влияние режима фракционирования дозы радиации на результаты лучевой терапии ИРМП T2–4a [16]*

| Количество больных | РОД, Гр | Режим фракционирования      | СОД, Гр | 5-летняя выживаемость, % |
|--------------------|---------|-----------------------------|---------|--------------------------|
| 168                | 2       | 1 раз в день                | 64      | 16                       |
| 168                | 1       | 3 раза в день, интервал 4 ч | 84      | 37                       |

- уровень гемоглобина;
- наличие остаточной опухоли после ТУР мочевого пузыря;
- опухолевая обструкция мочеточников с гидронефрозом;
- величина СОД;
- режим фракционирования дозы радиации.

D. Cole и соавт. [14] при однофакторном анализе установили достоверное влияние степени дифференцировки опухолевых клеток на эффективность лучевой терапии больных ИРМП. Лучшие показатели 5-летней общей выживаемости — 43% — оказались у больных с высокой (G1–2) степенью клеточной дифференцировки опухоли. У больных с низкодифференцированным переходноклеточным и недифференцированным раком 5-летняя общая выживаемость составила только 27%.

Важным фактором прогноза радиотерапии является величина суммарной очаговой дозы и режим фракционирования. L. Moonen и соавт. [15] проанализировали результаты дистанционной лучевой терапии 379 больных инвазивным РМП и выявили повышение эффективности терапии при увеличении СОД более 57,5 Гр.

Предпосылкой к изучению режимов мультифракционирования дозы радиации являются различия в скорости репарации сублетальных лучевых повреждений в опухоли и в нормальных тканях. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что режим мультифракционирования дозы радиации с

дроблением суточной дозы на 2–3 фракции и интервалом в 4–6 ч позволяет щадить нормальные ткани и одновременно увеличить дозу радиации в опухоли.

Приводим две из большого числа работ по изучению режима мультифракционирования у больных ИРМП. F. Edsyt и соавт. [16] (табл. 4) установили, что при использовании трехкратного дробления суточной дозы 3 Гр на 3 равные фракции с интервалом 4 ч общая 5-летняя выживаемость существенно увеличивается по сравнению с таковой при ежедневном облучении РОД 2 Гр.

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, использование режимов мультифракционирования с дроблением суточной дозы радиации на 2 фракции с интервалом в 4 ч (1,2 Гр + 1,2 Гр) и (1 Гр + 1 Гр) по сравнению с однократным облучением РОД 2 Гр позволило в результате увеличения СОД с 60 Гр до 67,2 и 70 Гр увеличить 3-летнюю общую выживаемость с 44% до 66 и 69% соответственно (табл. 5) [17]. При этом частота постлучевых осложнений III и IV степени по RTOG/EORTC не увеличилась.

Построение плана лучевой терапии при различных режимах фракционирования дозы осуществляется

Таблица 5. Сравнительная эффективность различных режимов фракционирования дозы радиации у больных ИРМП [1]

| Количество больных | РОД, Гр | Режим фракционирования      | СОД, Гр | Частота осложнений III–IV степени, % | 3-летняя выживаемость, % |
|--------------------|---------|-----------------------------|---------|--------------------------------------|--------------------------|
| 37                 | 2       | 1 раз в день                | 60      | 15                                   | 44                       |
| 47                 | 1,2     | 2 раза в день, интервал 4 ч | 67,2    | 15                                   | 66                       |
| 57                 | 1       | 2 раза в день, интервал 4 ч | 70      | 7                                    | 69                       |

с учетом толерантности тканей мочевого пузыря и окружающих его структур к ионизирующему излучению, по таблицам время – доза – фракционирование (ВДФ).

Показанием к паллиативной лучевой терапии является стадия заболевания T4bN1–3. Обычно используются меньшие дозы облучения (40 изоГр) с РОД 2–4 Гр.

Симптоматическая лучевая терапия при РМП применяется для облегчения отдельных проявлений заболевания (болевого синдром, гематурия), что улучшает общее состояние больного.

#### Осложнения лучевой терапии ИРМП

При подведении СОД 65 Гр на весь мочевой пузырь вероятность возникновения поздних радиационных повреждений мочевого пузыря составляет не более 5%. При облучении не более 2/3 мочевого пузыря толерантность нормальных тканей возрастает, что дает возможность повышения СОД до 70 Гр [18–20].

Частота поздних лучевых осложнений III–IV степени мочевого пузыря и толстой кишки при СОД 66 Гр, по данным ряда авторов, достигает 12% [21, 22].

Противопоказаниями к лучевой терапии являются:

- выраженная кахексия, вызванная распространенностью опухолевого процесса;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- профузная гематурия с резко выраженной анемией.

Относительными противопоказаниями к проведению лучевой терапии являются:

- двусторонняя уретеропиелозктазия, вызванная опухолевой инфильтрацией устьев мочеточников;
- емкость мочевого пузыря менее 100 мл, обусловленная как самой опухолью, так и вторичным воспалительным процессом;

На современном этапе развития онкоурологии лучевая терапия в самостоятельном варианте у больных ИРМП применяется редко, только при наличии противопоказаний к оперативному лечению и химиотерапии. Используется преимущественно как этап органосохраняющего мультимодального комбинированного или комплексного лечения.

Таблица 6. Сравнительная эффективность органосохраняющего лечения и радикальной цистэктомии [24]

| Количество больных | Вид лечения               | 5-летняя выживаемость, %<br>общая | 5-летняя выживаемость, %<br>безрецидивная |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|
| 22                 | Цистэктомия               | 94,5                              | 66,7                                      |
| 40                 | Органосохраняющее лечение | 76,2                              | 73,3                                      |

Таблица 7. Эффективность органосохраняющего лечения ИРМП с использованием на первом этапе полного курса лучевой терапии [25]

| Количество больных | Вид лечения                | 5-летняя выживаемость, % |
|--------------------|----------------------------|--------------------------|
| 78                 | Лучевая терапия            | 27                       |
| 53                 | Лучевая терапия + ТУР      | 62,8                     |
| 49                 | Лучевая терапия + резекция | 79                       |

Существует три наиболее часто используемых варианта органосохраняющего комбинированного и комплексного лечения больных ИРМП:

- предоперационная лучевая терапия крупными фракциями и органосохраняющая операция;
- мелкофракционная лучевая терапия (полный курс) с последующей органосохраняющей операцией;
- ТУР с последующей адъювантной лучевой и химиотерапией.

В первом из рассматриваемых вариантов органосохраняющего комбинированного лечения ИРМП целями предоперационной лучевой терапии крупными фракциями являются:

- гибель наиболее оксигенированных и активных опухолевых клеток в периферической зоне опухоли;
- разрушение клинически не определяемых микроочагов опухоли;
- обеспечение проведения органосохраняющей операции в абластичных условиях.

Использование перед проведением органосохраняющей операции интенсивного курса предоперационного лучевого лечения (РОД 4 Гр, ежедневно,

Таблица 8. Отдаленные результаты трехмодальной органосохраняющей тактики лечения ИРМП [26]

| Стадия | Количество больных | В ы ж и в а е м о с т ь , % |           |          |           |
|--------|--------------------|-----------------------------|-----------|----------|-----------|
|        |                    | 5-летняя                    | 10-летняя | 5-летняя | 10-летняя |
| T2     | 97                 | 62                          | 41        | 57       | 50%       |
| T3–4a  | 93                 | 47                          | 31        | 35       | 34        |

5 раз в неделю, СОД 20 Гр) у больных ИРМП в стадии T2–4a позволило получить отдаленные результаты, сопоставимые с таковыми после радикальной цистэктомии (табл. 6). У 92% больных в стадии T2NXM0 сохранен мочевой пузырь.

Во втором рассматриваемом варианте органосохраняющего лечения ИРМП задачами полного курса лучевого лечения являются:

- полная регрессия опухоли и микроочагов заболевания в мочевом пузыре и зонах регионарного метастазирования;
- частичная регрессия опухоли и снижение степени инвазии до возможности выполнения ТУР или резекции мочевого пузыря в абластичных условиях.

В табл. 7 представлены результаты органосохраняющего лечения больных ИРМП стадии T2–3в, когда лечение начинается с полного курса конвенциональной лучевой терапии (РОД 2 Гр, СОД 58–68 Гр). Одно из важных заключений этого исследования – больные должны тщательно, с определенной регулярностью наблюдаться после проведения органосохраняющего лечения вне зависимости от степени регрессии опухоли [25]. Пациентам с остаточной или рецидивной опухолью выполняют ТУР или открытую резекцию мочевого пузыря. При невозможности органосохраняющей операции выполняли радикальную цистэктомию. Функционирующий мочевой пузырь удалось сохранить у 78,5% больных. Если больные не являлись на регулярные контрольные осмотры, 5-летняя выживаемость составила только 27%.

Рекомендовать представленный вариант органосохраняющего лечения с применением на I этапе полного курса лучевой терапии целесообразно больным ИРМП с наличием противопоказаний к использованию противоопухолевых препаратов, размером опухоли более 5 см, имеющим противопоказания к выполнению радикальной цистэктомии или отказавшимся от ее выполнения.

Наибольший интерес сегодня представляет третий вариант органосохраняющего лечения ИРМП, который заключается в последовательном проведении ТУР мочевого пузыря с удалением видимой опухоли, а затем химиолучевой терапии. Эффективность местного противоопухолевого действия химиолучевой терапии повышается за счет вза-

имного усиливающего влияния, производимого цитостатиками и облучением. Помимо этого, химиотерапия как системный вид лечения обеспечивает эрадикацию возможных микрометастазов, так называемый феномен пространственной кооперации.

Наличие остаточной или появление рецидивной опухоли предполагает выполнение резекции мочевого пузыря или радикальной цистэктомии. При установлении полной регрессии новообразования за пациентами ведется активное наблюдение.

W. Shipley и соавт. [26] представили отдаленные результаты нескольких протоколов (табл. 8) органосохраняющего лечения 190 больных ИРМП, которым последовательно выполняли ТУР и несколько вариантов одновременного или последовательного применения лучевого и лекарственного лечения. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных не уступала таковой после радикальной цистэктомии.

Вероятность локального контроля при химиолучевом лечении выше, чем при лучевом или лекарственном в отдельности. Лекарственные препараты оказывают выраженное радиосенсибилизирующее влияние, а совместный эффект химиолучевого лечения зависит от использования моно- или полихимиотерапии, противоопухолевого и радиосенсибилизирующего механизма ее действия, последовательного или одновременного применения лучевого и лекарственного лечения. Полная регрессия опухоли после окончания органосохраняющего лечения, по данным многочисленных клинических исследований, указывает на благоприятный прогноз, в отличие от частичной ее регрессии или при отсутствии эффекта.

Подтверждением вышеизложенного служит исследование С. Roedel и соавт. [27], в котором после ТУР и лучевой терапии (54 Гр) одной группе больных проводилась химиотерапия, а другой не проводилась. Показатели полной регрессии опухоли при химиолучевом лечении больных ИРМП были выше, чем после одной лучевой терапии (табл. 9). Наиболее высокая вероятность полной регрессии опухоли выявлена после одновременного применения 5-фторурацила и цисплатина по сравнению с использованием в монорежиме цисплатина или карбоплатина.

Без признаков опухоли в мочевом пузыре в течение 10 лет после химиолучевого лечения наблюдаются 64% больных; 10 -летняя опухолево-специфичная выживаемость составила 42% [27].

По данным А.М. Попова [28], органосохраняющее лечение с использованием ТУР мочевого пузыря и сочетанной химиолучевой терапии позволяет добиться 3- и 5-летней скорректированной выживаемости 63,7 и 62,9% больных ИРМП в стадии T2–4a. Мочевой пузырь без признаков опухоли сохранен у 58,4% пациентов при среднем сроке наблюдения 40 мес. Обструкция мочеточников

и наличие гидронефроза являются негативными факторами прогноза [4].

Изучение результатов многочисленных исследований различных вариантов органосохраняющего лечения с использованием на первом этапе ТУР и последующей химиолучевой терапии, оценка качества жизни после ее проведения позволили установить критерии отбора больных ИРМП, у которых онкологические результаты органосохраняющего лечения не уступают результатам радикальной цистэктомии:

- отсутствие регионарных и отдаленных метастазов;
- стадия T2–T3a, величина опухоли не более 5 см;
- возможность полного видимого удаления опухоли (ТУР или открытая резекция мочевого пузыря);
- отсутствие опухолевой обструкции мочеточников и гидронефроза.

Таблица 9.

*Частота полной регрессии опухоли при органосохраняющем лечении в зависимости от схемы химиотерапии [27]*

| Количество больных | Стадия заболевания | Химиотерапия           | Частота полной регрессии, % |
|--------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------|
| 160                | T2–4a              | Цисплатин+5-фторурацил | 87                          |
|                    |                    | Цисплатин              | 82                          |
|                    |                    | Карбоплатин            | 66                          |
| 129                | T2–4a              | Не проводилась         | 61                          |

Лучевая терапия в самостоятельном варианте уступает радикальной цистэктомии, но результаты мультимодального органосохраняющего лечения сопоставимы с результатами радикальной цистэктомии у больных такой же стадии заболевания и соответствующего возраста. Развитие современных технологий лучевой терапии, появление новых эффективных схем химиотерапии и интеграция этих методов с органосохраняющей хирургией позволяют надеяться на увеличение продолжительности жизни и сохранение мочевого пузыря у больных ИРМП.

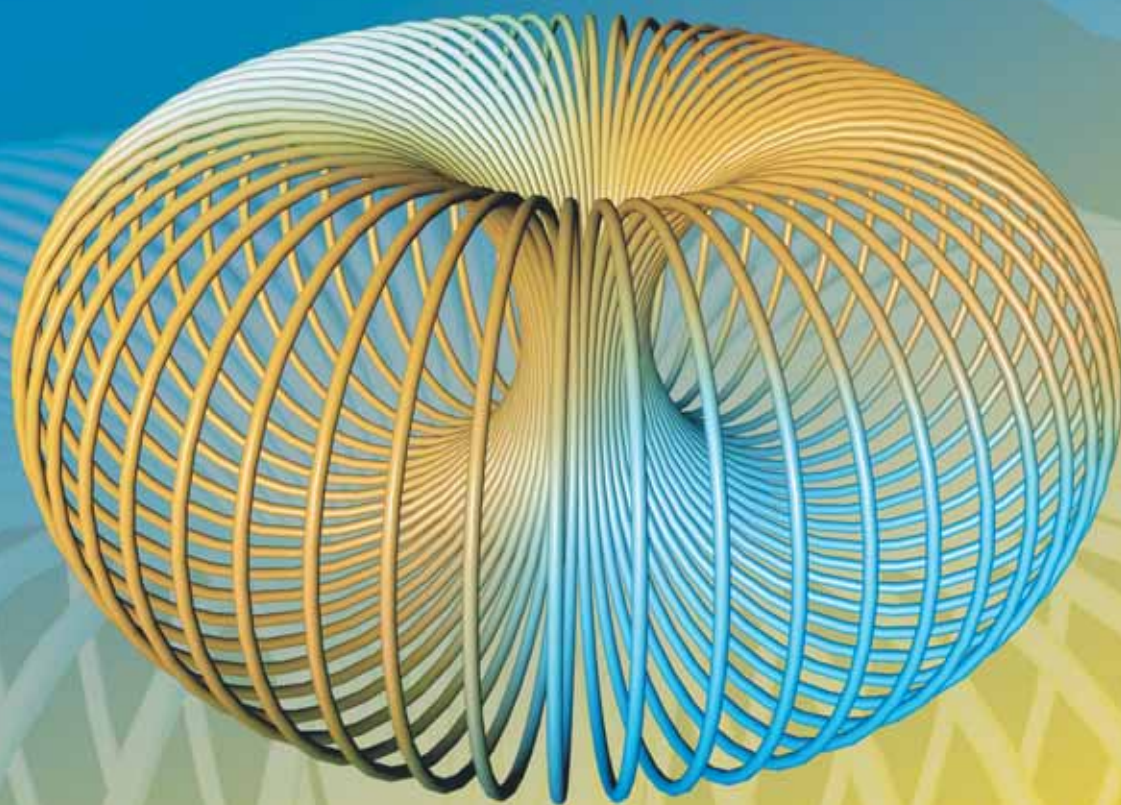
### Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М.; 2005.
2. Weef-Messing V., Menon R.S., Hop W.C.J. Cancer of the urinary bladder category T2, T3 (NxM0) treated by interstitial radium implant: Second report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 481–5.
3. Michaelson D., Zietman A. Invasive bladder cancer: The role of bladder –preserving therapy. ASCO 2003; 457–65.
4. Sternberg C.N. The treatment of advanced bladder cancer. Ann Oncol 1995; 6:113–26.
5. Wang C.C. Clinical Radiation Oncology. Indications, Techniques, and Results. Littleton; 1988. p. 273.
6. Freiha F. Open bladder surgery. In Walsh P., ed Campbells Urologi, 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992; 2750.
7. Herr H. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder outcomes after radical cystectomy. Urology 2003; 61: 105.
8. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.; 2004.
9. Stein J.P., Skinner D.G., Montie J.E. Radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy in the treatment of infiltrative bladder cancer. Droller MJ 2001: 267–304.
10. Mure L. P., Smaaland R., Dahl O. Organ motion, set- up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. Radiother Oncol 2003; 69: 291–305.
11. Clifford K.S., Perez K.A., Brady L.W. Radiation oncology management decisions. 2-nd edition. Philadelphia USA; 2002.
12. 50 доклад МКРЭ; 1993.
13. Petrovich Z., Stein J.P., Jozsef G., Formenti S.C. Principles and Practice of radiation oncology, 4th ed. Philadelphia, USA; 2004.
14. Cole D., Durrant R., Roberts J. et al. A pilot study of accelerated fractionation in the radiotherapy of invasive carcinoma of the bladder. Br J Radiol 1992; 65(777):792–8.
15. Moonen L., vd Voet H., de Nijs R. et al. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiation: influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. Int J Rad Oncol Biol Phys 1998; 42(3):525–30.
16. Edsmyr F., Andersson L., Esposti P.L. et al. Irradiation therapy with multiple small fractions per day in urinary bladder cancer. Radiother Oncol 1985; 4(3), 197–203.
17. Голдобенко Г.В., Матвеев Б.П., Шипилов В.И. Лучевое лечение рака мочевого пузыря при различных режимах фракционирования. Мед радиол 1991; (5): 41–8.
18. Emami B., Lyman J., Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21(1): 109–22.
19. Milosevic M.F., Gospodarowicz M.K. The Urinal Bladder. Radiation Oncology: Rational, Technique, and Results, 8-th ed. Eds. By COX J.D. and Ang K.K. Mosby, 2002. p. 575–602.
20. Zietman A.L., Shipley W.U., Kaufman D.S. et al. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. Ann Med 2000; 32(1): 34–42.
21. Miralbell R., Nouet P., Rouzaud M. et al. Radiotherapy of bladder cancer: relevance of bladder volume changes in planning boost treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 741–6.
22. Polak A., Zagars G.K., Swanson D.A. Muscle-invasive bladder cancer treat with external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30:267–77.
23. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Токтомушев А.Т. Результаты органосохраняющей терапии инвазивного рака мочевого пузыря. Урология 2002; (3):3–5.
24. Токтомушев А.Т. Возможности и перспективы органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря. Автореф. дис... докт. мед. наук. М.; 2000.
25. Чернышев И.В. Консервативное лечение местнораспространенного рака мочевого пузыря. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 1998.
26. Shipley W.U., Kaufman D.S., Zehr E. et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. Urology 2002; 60: 62–8.
27. Roedel C., Grabenbauer G.G., Kuhn R. et al. Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. Int J Rad Oncol Biol Phys 2002; 52(5): 1303–9.
28. Попов А.М. Органосохранное лечение инвазивного рака мочевого пузыря. Автореф. дис... канд. мед. наук. Обнинск; 2004.

# Бондронат®

Roche

## Очевидные преимущества



Единственный бисфосфонат 3-го поколения, имеющий таблетированную форму

- **БЕЗОПАСНОСТЬ:**

Наименьшая среди бисфосфонатов частота побочных эффектов и отсутствие нефротоксичности<sup>1,2</sup>

- **ЭФФЕКТИВНОСТЬ:**

Снижение риска развития тяжелых костных осложнений более, чем на 40% ( $p=0.0001$ )<sup>3</sup>

Снижение смертности от костных поражений на 20% ( $p=0.004$ )<sup>4</sup>

Быстрое и пролонгированное снижение интенсивности болевого синдрома и достоверное улучшение качества жизни онкологических больных

- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:**

Равноэффективная инъекционная и таблетированная формы

<sup>1</sup> Dirk Henrich, Raoul Bergner et al, 2005

<sup>2</sup> Bengt Bergstrom, Mikhail Lichinitser et al, 2005

<sup>3</sup> Kanis J., Diel LJ et al, 2003;

<sup>4</sup> Body JJ, Lichinitser MR, et al, 2003; Scott M. et al, 2003

# Бондронат® (Bondronat®)

## Ибандроновая кислота

Химическое название: [1-гидрокси-3-(метилпентиламино)пропилиден] бисфосфоновая кислота (в виде натриевой соли)

Препарат, подавляющий остеолиз

Регистрационный номер 007952 (13.11.96)

### Состав

Одна ампула с 1 мл концентрата для приготовления разведенного раствора для внутривенной инфузии содержит ибандроновой кислоты 1 мг (в виде натрия моногидроибандроната 1,125 мг).

Одна таблетка содержит:

ибандроновой кислоты 50 мг.

Наполнители: натрия хлорид, уксусная кислота, натрия ацетат, вода для инъекций.

### Показания

Метастатическая костная болезнь при опухолевых заболеваниях.

Гиперкальциемия при опухолевых заболеваниях (с метастазами или без).

### Формула для расчета кальция, скорректированного по альбумину

Концентрация кальция в сыворотке с поправкой на альбумин (ммоль/л) равна: кальций сыворотки (ммоль/л) —  $[0,02 \times \text{альбумин (г/л)}] + 0,8$ .  
Для пересчета концентрации в мг/дл полученный показатель умножают на 4.

### Противопоказания

Гиперчувствительность к препарату; тяжелая почечная недостаточность (креатинин сыворотки > 5 мг/дл, или 442 мкмоль/л).

Ибандронат не следует назначать детям в связи с отсутствием клинического опыта, а также при беременности и лактации.

### Побочные действия

**Организм в целом:** чаще всего — повышение температуры тела, иногда — гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах, которые в большинстве случаев специфического лечения не требуют, эти симптомы исчезают через несколько часов или дней); гиперчувствительность к препарату.

**Желудочно-кишечный тракт:** отдельные случаи желудочно-кишечной непереносимости препарата.

**Лабораторные изменения:** часто снижение экскреции кальция почками сопровождается уменьшением концентрации фосфатов в сыворотке, не требующим терапевтического вмешательства; иногда — гипокальциемия.

**Органы дыхания:** прием других бифосфонатов вызывал бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, чувствительных к аспирину.

### Лекарственные взаимодействия

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении бифосфонатов с аминогликозидами, поскольку препараты обоих типов уменьшают уровень кальция в сыворотке на длительное время. Следует помнить о возможности гипомагниемии.

### Срок и условия хранения

2 года. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Приготовленный раствор для инфузии стабилен в течение 24 часов при 2—8°C.

# Цитогенетические исследования при двустороннем раке почек

В.Б. Матвеев<sup>1</sup>, Т.В. Марилов<sup>1</sup>, К. Юнкер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, <sup>2</sup>Урологическая клиника Йенского университета, Германия

## CYTOGENETIC STUDIES OF BILATERAL RENAL CELL CARCINOMA

V.B. Matveyev, T.V. Marilov, K. Junker

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Jena University Urology Clinic, Germany

**Aim.** To study chromosomal abnormalities in bilateral renal cell carcinoma (RCC).

**Materials and methods.** Paraffin-embedded specimens from 8 patients with bilateral RCC were examined by comparative genomic hybridization.

**Results.** 1 to 6 chromosomal aberrations were found in each sample. The same chromosomal aberrations in both tumors in 7 (87.5%) cases chromosomal changes were different in one (12.5%) case.

**Conclusion.** Further genetic studies of bilateral RCC may give a better insight into the biology, diagnosis, and treatment of bilateral RCC.

### Введение

На сегодняшний день очевидно, что субстратом инициации, развития и прогрессирования опухолевого процесса являются разнообразные генетические нарушения. Идентификация генов, вовлеченных в опухолевый процесс, качественная и количественная оценка генетических нарушений и их клинического значения представляют огромный интерес с точки зрения как фундаментальной, так и прикладной онкологии [1–4]. В этой связи билатеральный рак почек является интереснейшим объектом генетических исследований. Появление и широкое внедрение разнообразных молекулярных технологий, таких, как сравнительная геномная гибридизация (СГГ), флюоресцентная *in situ* гибридизация (FISH), микросателлитные исследования и пр., позволяют значительно расширить границы наших познаний в области данной патологии [6–11].

### Материалы и методы

Впервые в отечественной онкоурологии применялась методика СГГ – молекулярная цитогенетическая технология, позволяющая с использованием ДНК, меченной флюорохромами, показать амплификацию и делецию в клетках с различными хромосомными нарушениями. Применение методики СГГ для анализа солидных опухолей впервые было предложено А. Kallioniemi и соавт. [5] в 1992 г. Метод позволяет провести полный анализ структурных хромосомных аномалий всего генома в пределах одного эксперимента. Он основан на сравнении тестируемой и контрольной ДНК, меченной разными флюорохромами, которые смешивают в соотношении 1:1 и гибридизируют на метафазных кариотипически здоровых хромосомах. Хромосомный дисбаланс в исследуемом образце оценивают по разнице в интенсивности флюоресценции двух разных флюорохромов с помощью вычисления коэффициента флюоресценции (КФ). Изменение КФ вдоль длины хромосомы отражает изменение относительного со-

держания числа копий ДНК (делеция, амплификация) в исследуемом участке хромосомы по сравнению с контролем.

Материалом для проведения СГГ являлись парафиновые блоки, содержащие удаленную опухолевую ткань 8 пациентов с синхронным ненаследственным билатеральным раком почек, оперированных в отделении урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2000–2002 гг. Гистологически во всех случаях был верифицирован светлоклеточный почечноклеточный рак различных степеней клеточной анаплазии. Первичный отбор блоков произведен в отделении патоморфологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Исследование было проведено совместно с медико-генетической лабораторией отделения урологии Йенского университета Фридриха Шиллера (зав. клиникой проф. Г. Шуберт, зав. лабораторией докт. биол. наук К. Юнкер).

Этапы исследования представлены на рис. 1.

Первым этапом была выполнена селекция и изоляция опухолевой и нормальной ДНК с использованием коммерческого набора (Qiagen, Eurogentec, Serang, Бельгия) с добавлением 30–50 мкл раствора протеиназы К. Обработанный таким образом материал помещали в инкубатор минимум на 2 ч при температуре 50°C. Далее в полученном растворе оценивали концентрацию ДНК, она должна быть не менее 100 нг/мкл.

Вторым этапом (2а) проводили амплификацию исследуемой ДНК (как опухолевой, так и нормальной) по стандартному протоколу DOP-полимеразной цепной реакции (DOP-PCR) с включением секвеназы (sequenase) на первых 8 циклах и ТАQ-полимеразы (Stoffel fragment) на последующих 30 циклах. Таким образом достигалось количество ДНК, достаточное для последующих процедур. Следует отметить одно из несомненных достоинств методики – возможность проведения эксперимента даже при весьма незначительном исходном количестве исследуемой ДНК.

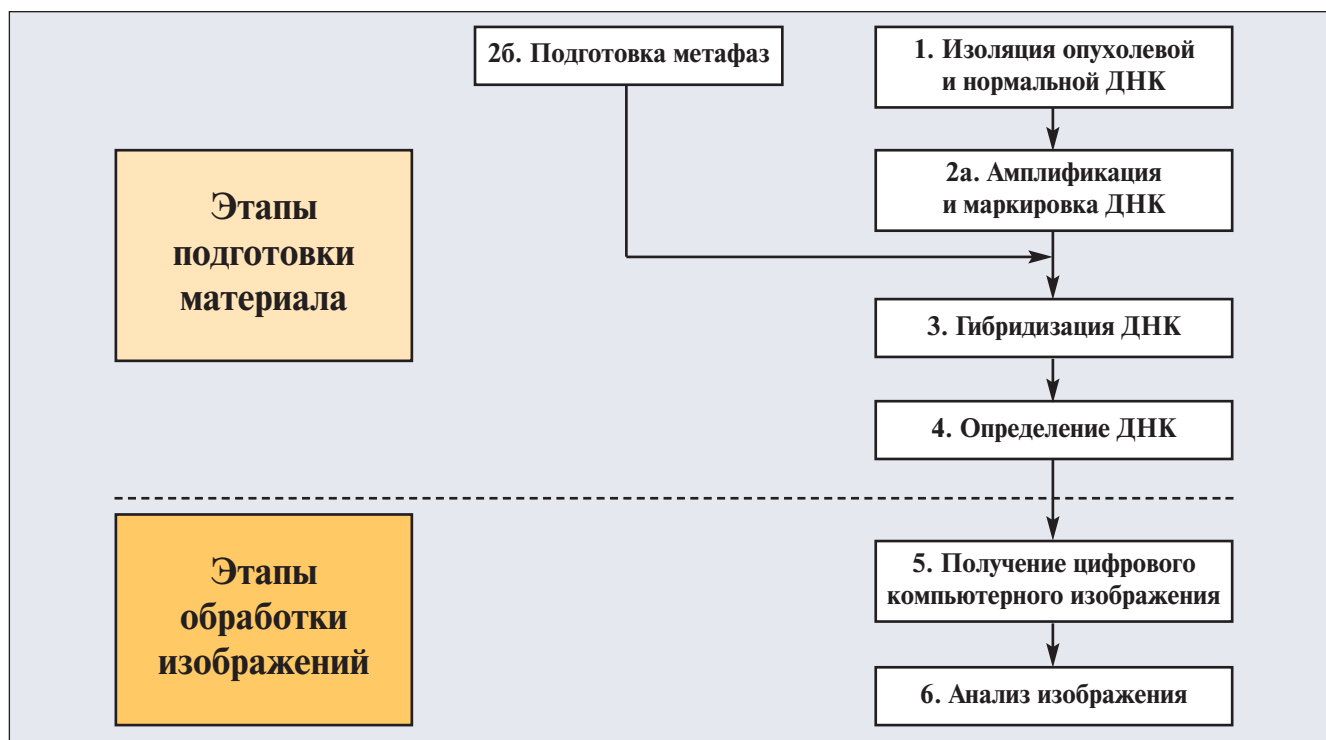


Рис. 1. Этапы исследования

Отфильтрованный и центрифугированный раствор маркировали, используя следующие нуклеотиды гаптены — Biotin-16-dUTP для опухолевой ДНК и Digoxigenin-11-dUTP для нормальной ДНК. В настоящее время стали доступны нуклеотидные аналоги, напрямую конъюгирующие с флюорохромами, — FITC-dUTP и TRITC-dUTP.

Параллельно (этап 26) производили подбор и подготовку метафазных кариотипически здоровых хромосом. Критерием отбора служит достаточное количество (не менее 15) качественных метафазных хромосом.

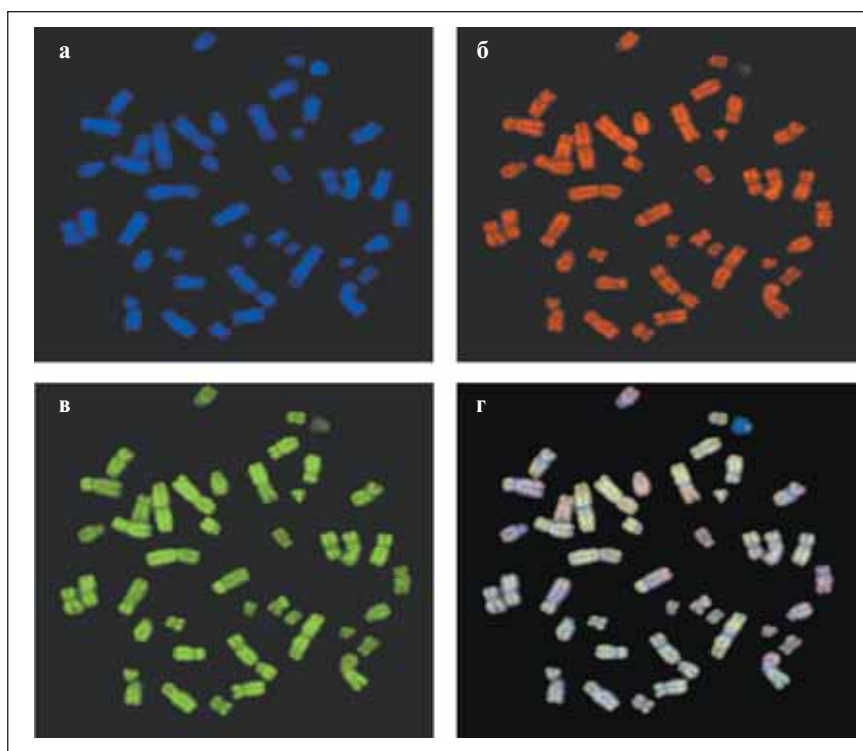
Третьим этапом была гибридизация опухолевой и нормальной ДНК (по 1 мкл) с 50 мкл Cot1-фракцией ДНК человека (для снижения риска кросс-гибридизации часто повторяющихся последовательностей ДНК в геномах) на отобранных нормальных метафазных хромосомах в течение 2–4 сут при температуре 37°C.

Четвертым этапом является определение ДНК. С этой целью гибридизованные ДНК обрабатывали раствором флюоресцента Avidin-FITC (1 мг/мл) и флюорохрома Anti-Digoxigenin-Rhodamine (200 мг/мл) в соотношении 10 мкл anti-Dig-Rhodamin + 5 мкл Fluorescein-Avidin в 1000 мкл 3% BSA/4xSSC/0,1% Tween. Для контрокрашивания хромосом применяли 0,2 мг/мл раствор 4,6-диамино-2-фенилиндолдигидрохлорида (DAPI), разведенный дистиллированной водой в соотношении 1:5000.

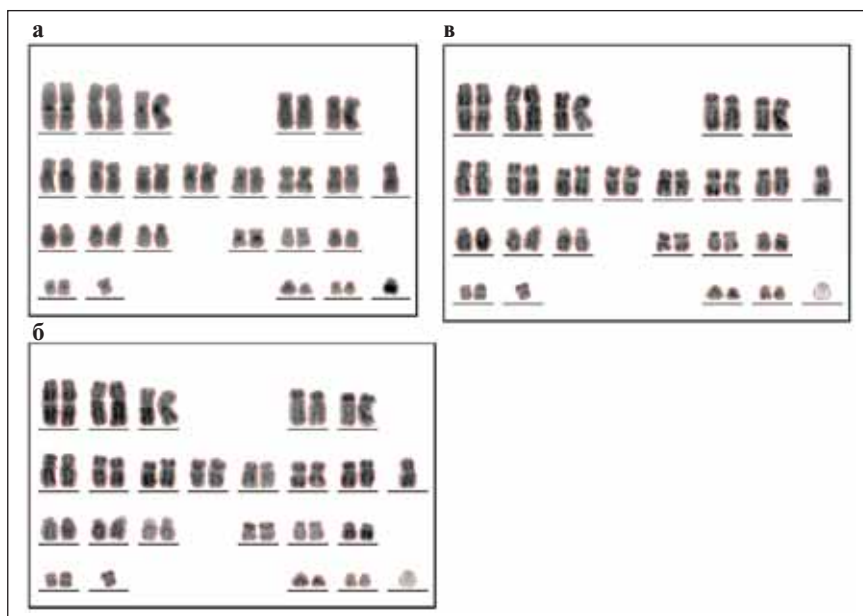


Рис. 2. Метафазное монохромное цифровое изображение

Цифровые изображения (5-й этап) получали на базе компьютерной системы «Metasystems» (Германия), оборудованной цифровой камерой, при помощи микроскопа Axioplan (Zeiss, Германия) с применением объектива NEOFLUAR x63, N.A. 1.25 (Zeiss, Oberkochen, Германия), оборудованного набором фильтров для DAPI (Zeiss 02), FITC (Zeiss 10) и TRITC (хромофильтр HQ Cy3+). В каждом исследовании оценивали не менее 15 метафаз.



**Рис. 3.** Метафазные флуоресцентные цифровые изображения. Здесь и на рис. 4 и 5: а – DAPI, б – FITC, в – TRITC, г – DAPI + FITC + TRITC



**Рис. 4.** Монохромные изображения кариограмм

Анализ (6-й этап) полученных изображений (рис. 2–5) с автоматическим построением кариограммы и вывод в ней стандартных идиограмм хромосом соответствующих идиограмм позволял создать суммарную модель хромосомных нарушений для каждого случая (рис. 6).

Используя полученные модели, можно, рассчитав КФ, отражающий отношение интенсивности зеленого свечения (исследуемая ДНК) к красному (контрольная ДНК), получить цветокодированное изображение по рассчитанному коэффициенту.

Нормальное содержание ДНК: отношение FITC/TRITC от 0,75 до 1,25 (синие участки хромосом).

Амплификация: отношение FITC/TRITC более 1,25 (зеленые участки хромосом).

Делеция: отношение FITC/TRITC менее 0,75 (красные участки хромосом).

#### Результаты

В данной работе исследовано 16 экземпляров ДНК, получено 240 метафазных профилей. По окончании компьютерной обработки были получены следующие данные (см. таблицу).

Количество выявленных хромосомных aberrаций – от 1 до 6 (в среднем от 2,5 до 4,5 aberrации в опухолевой ткани с каждой стороны). В 7 (87,5%) случаях из 8 имели место сходные мутации с обеих сторон, что позволяет предполагать единую природу опухолей обеих почек.

#### Обсуждение

Рак почек в целом и двусторонний рак, в частности, является весьма значимым объектом цитогенетических и молекулярно-генетических исследований последних лет.

Изучение характерных генетических изменений, свойственных различным типам рака почек, помогает глубже оценить природу этого заболевания, что позволит в будущем устанавливать генетический диагноз заболевания, создать методики ранней диагностики

и скрининга локализованного и двустороннего рака почек; разработать схемы и препараты молекулярно-генетической, иммунологической терапии данной патологии.

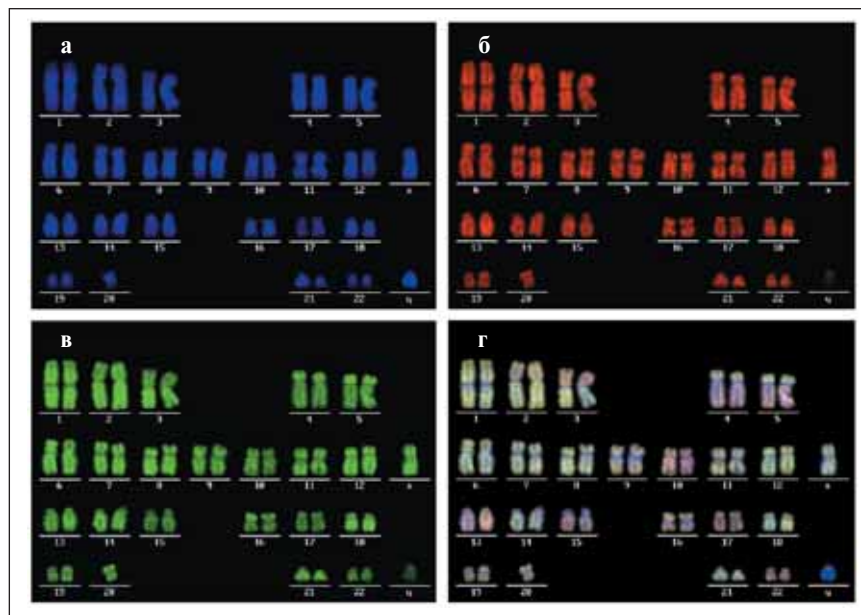
На данный момент генетические исследования выявили корреляцию между определенными хромо-

сомными нарушениями и blastomatosными изменениями в клетке, доказали, что специфические хромосомные аберрации характеризуют определенные этапы канцерогенеза рака почки. Молекулярно-генетические исследования двустороннего рака почек и патоморфологические и клинические исследования дополняют друг друга, открывая наиболее многообещающие перспективы решения данной проблемы. Молекулярно-генетический анализ групп пациентов с асинхронным (1-я группа) и синхронным (2-я) раком почки, проведенный Н. Kito и соавт. [6], выявил наличие единых совпадающих хромосомных мутаций в образцах опухолей у больных 1-й группы и несовпадающих — 2-й. Результаты данного исследования подтверждают теорию единой клональности асинхронного рака почки.

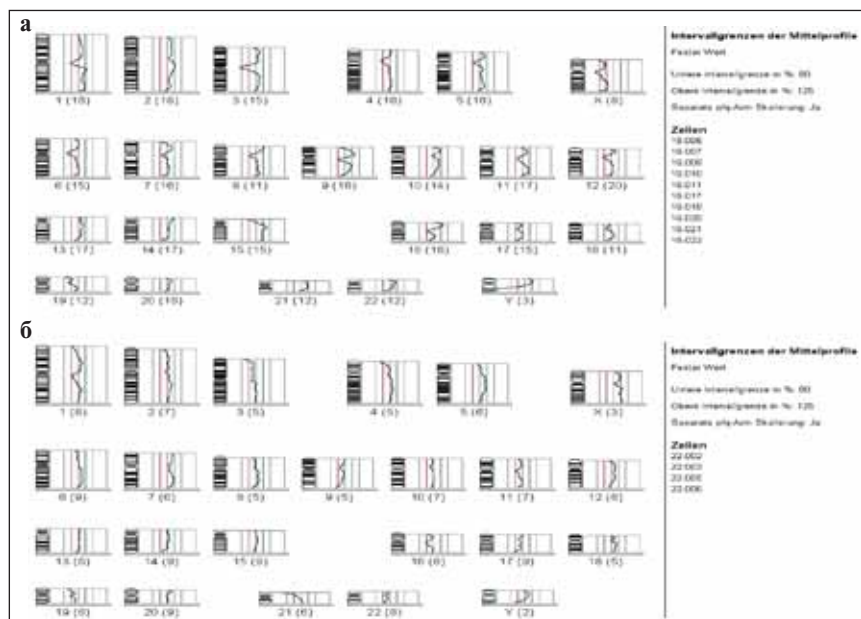
В нашем исследовании в 1 (12,5%) случае диагностированы хромосомные aberrации различной локализации, что говорит в пользу различной клональности опухолей.

При анализе клинических данных исследуемой группы больных следует отметить, что именно у пациента с различными хромосомными аберрациями имело место бурное прогрессирование процесса в виде множественного метастатического поражения легких и костей скелета, несмотря на радикально проведенное билатеральное хирургическое лечение. Пациент умер спустя 14 мес после начала оперативного лечения, в то время как остальные 7 больных живы по настоящее время без признаков прогрессирования заболевания.

При сравнении кариотипа пациентов при двустороннем раке почек с таковым при одностороннем процессе выявляется сходность генетических нарушений, что может говорить в пользу единого характера возникновения новообразований. Так, по данным большинства авторов, для стандартного светлоклеточного рака почки наиболее характерны мутации (делеции) 3р хромосомы — до 70% всех случаев [1, 3, 6, 8]. В нашем исследовании мутации 3р хромосомы



**Рис. 5. Цветные изображения кариограмм**



**Рис. 6.** Суммарные CGH-картиграммы для двух случаев (а, б)

имели место в 62,5% случаев. Данное наблюдение в очередной раз подтверждает теорию о ключевой, базисной роли мутации короткого плеча 3-й хромосомы в канцерогенезе почечноклеточного рака. В то же время для светлоклеточного одностороннего рака почки не характерно повреждение 10, 13, 14, 15, 16 и 18-й хромосом.

Вовлеченные нами хромосомные aberrации, вероятно, требуют пересмотра отношения к билатеральному раку почек как к метастатическому процессу, несмотря на полученные данные о еди-

Сводные данные выявленных хромосомных нарушений

| Пациент | Пол | Н а р у ш е н и я |                         | Общая |
|---------|-----|-------------------|-------------------------|-------|
|         |     | справа            | слева                   |       |
| 1       | М   | 4q,5q,8p,15p, 18q | 18q                     | 18q   |
| 2       | М   | 3p, 18p           | 16p, 18p                | 18p   |
| 3       | М   | 2q18p             | 2q7q18p                 | 2q18p |
| 4       | М   | 11p               | 3p, 9q                  | —     |
| 5       | М   | 3p, 9q            | 3p, 9q                  | 3p9q  |
| 6       | М   | 3p,7q             | 1q, 2p, 4p, 5q, 7q, 11q | 7q    |
| 7       | М   | 12q, 8p           | 8p                      | 8p    |
| 8       | Ж   | 3p, 10,14q,16q    | 3p, 13q, 16q            | 3p16q |

ной клональности опухоли. Результаты контрольных обследований этой группы больных демонстрируют высокую 5-, 10-летнюю выживаемость, значительно превышающую таковую при метастатическом процессе. Более вероятно, что в данном случае мы имеем подтверждение теории о единстве опухолевого процесса с одномоментным и, что наиболее важно, однотипным поражением парного органа. Возможно, что развитие опухолей единой клональности идет интенсивно, т.е. происходит рост опухоли в пределах пораженного органа, в то время как разная клональность опухолевых узлов говорит в пользу экстенсивного, активно развивающегося процесса. И в этом случае, очевидно, необходим более тщательный диагностический поиск отдаленных метастатических узлов, возможно, целесообразно назначение профилактической иммунотерапии.

### Выводы

Применение генетических исследований в онкологии имеет огромный научный и, что наиболее важно, клинический потенциал. Такие особенности методики, как абсолютная точность верификации диагноза по характерным хромосомным aberrациям, небольшой объем опухолевой ткани, требуемый для исследования, позволяют использовать генетическое исследование как на предоперационном, так и на послеоперационном этапах. Безусловно, генетический анализ лишь 8 случаев не позволяет экстраполировать полученные результаты на всех больных с данной патологией, однако прослеживается интересная тенденция, которая может быть использована в практической медицине как для верификации характера онкологического процесса, так и для уточнения прогноза конкретного пациента, определения необходимости в проведении адъювантного лечения и др.

### Литература

1. Базов И.В., Казубская Т.П., Ермилова В.Д. и др. Картирование аллельных делеций на коротком плече хромосомы 3 человека в опухолях почки. Мол биол 2001;35(3):404–12.
2. Bentz M., Bergerheim U.S., Li C. et al. Chromosome imbalance in papillary renal cell carcinoma and first cytogenetic data of familial cases analyzed by comparative genomic hybridization. Cytogenet Cell Genet 1996;75:17–21.
3. Cohen A.J., Li P.B., Berg S. et al. Hereditary renal cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. N Engl J Med 1979;301:592–5.
4. Costello J.F., Plass Ch. Methylation matters. J Med Genet 2001;38:285–303.
5. Kallioniemi A., Kallioniemi O., Sudar D. et al. Comparative genomic hybridization: a powerful new method for cytogenetic analysis of solid tumors. Science 1992;258:818–21.
6. Kito H., Suzuki H., Igarashi T. et al. Distinct patterns of chromosomal losses in clinically synchronous and asynchronous bilateral renal cell carcinoma. J Urol 2002;168:2637–40.
7. Kovacs G., Tory K., Kovacs A. Development of papillary renal cell tumours is associated with loss of Y-chromosome-specific DNA sequences. J Pathol 1994;173:39.
8. Miyazaki T., Yamashita Y., Yoshimatsu S. et al. Renal cell carcinomas in von Hippel-Lindau disease; tumor detection and management. Comput Med Imaging Graph 2000;24(2):105–13.
9. Speicher M.R., Schoell B., du Manoir S. et al. Specific loss of chromosomes 1,2,6,10,13,17 and 21 in chromophobe renal cell carcinoma revealed by comparative genomic hybridization. Am J Pathol 1994;145:356–64.
10. van den Berg A., Buys C.H. Involvement of multiple loci on chromosome 3 in renal cell cancer development. Genes Chromosome Cancer 1997;19(2):59–76.
11. Zambrano N.R., Lubensky I.A., Merino M.J. et al. Histopathologic and molecular genetics of renal tumors: towards unification of classification system. J Urol 1999;162:1246–58.

## Лимфаденэктомия у больных раком почки

И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский

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

### LYMPHADENECTOMY IN PATIENTS WITH RENAL-CELL CARCINOMA

I.G. Rusakov, B.Ya. Alekseyev, A.S. Kalpinsky

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

*Sixty hundred and twenty-six case histories of patients with renal-cell carcinoma, who underwent nephrectomy at the Department of Oncourology, P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute, in November 1992 to November 2005, have been retrospectively analyzed.*

**Results.** Metastatic lymph nodal lesion was identified in 23 (6.49%) patients of 354 patients with renal-cell carcinoma without distant metastasis, who had undergone regional lymphadenectomy. Metastatic regional lymph nodal lesions were found in 9 (2.54%) patients on preoperative examination (as verified by ultrasound study and computed tomography). Metastatic lymph nodal lesion was intraoperatively suspected in 3 (0.85%) patients. This was revealed in 11 (3.11%) patients after planned histological study.

**Conclusion.** The frequency of metastatic regional lymph nodal lesions is 3.11% in patients with early renal-cell carcinoma with unaltered regional lymph nodes, as shown by preoperative and operative examinations. In renal-cell carcinoma, the probability of metastasis into the regional lymph nodes increases in patients with a more 5-cm renal tumor, in those with non-clear or mixed carcinoma, and or those with a locally advanced tumorous process.

#### Введение

В 2004 г. в России выявлено 15 397 больных со злокачественными новообразованиями почки, их доля среди всех злокачественных новообразований составила 3,95% у мужчин и 2,71% у женщин. Прирост абсолютного числа заболевших с 1994 по 2004 г. составил 59,57%. Средний возраст больных раком почки — 61 год. Ежегодно в России от рака почки умирают 7999 человек, что составляет 2,79% в структуре смертности от злокачественных новообразований. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки — 7,54 [1].

Основным методом лечения рака почки является хирургический. Принципы выполнения радикальной нефрэктомии включают раннюю перевязку почечной артерии и вены, удаление почки вместе с окружающей паранефральной клетчаткой, удаление ипсилатерального надпочечника и выполнение регионарной лимфаденэктомии [2].

Объем лимфодиссекции при почечно-клеточном раке определяется особенностями лимфатической системы и частотой развития метастазов в различных группах лимфатических узлов. При наличии опухоли правой почки метастазы выявляются в ретрокавальных, аортокавальных, латерокавальных и прекавальных лимфатических узлах. Перекрестное метастазирование отмечается редко и практически всегда сочетается с наличием гомолатеральных лимфогенных метастазов. Метастазы опухолей левой почки преимущественно локализируются в парааортальных лимфоузлах, поражение аортокавальных и контралатеральных лимфатических узлов отмечается редко. Верхней границей лимфаденэктомии является уровень ножек диафрагмы, нижней границей — бифуркация аорты и нижней полой вены [2–6].

Наличие метастазов рака почки в лимфатические узлы является одним из наиболее значимых неблагоприят-

ных факторов прогноза. Выявление регионарных метастазов снижает выживаемость больных до 5–30% [5].

Рак почки может метастазировать гематогенным и лимфогенным путем, причем с одинаковой частотой. По данным клинических исследований и аутопсий, большинство метастазов в регионарных лимфатических узлах сопровождается отдаленными метастазами. При отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах возможно поражение отдаленных лимфатических узлов [6, 7].

Целесообразность выполнения лимфаденэктомии при почечно-клеточном раке всем больным остается спорной.

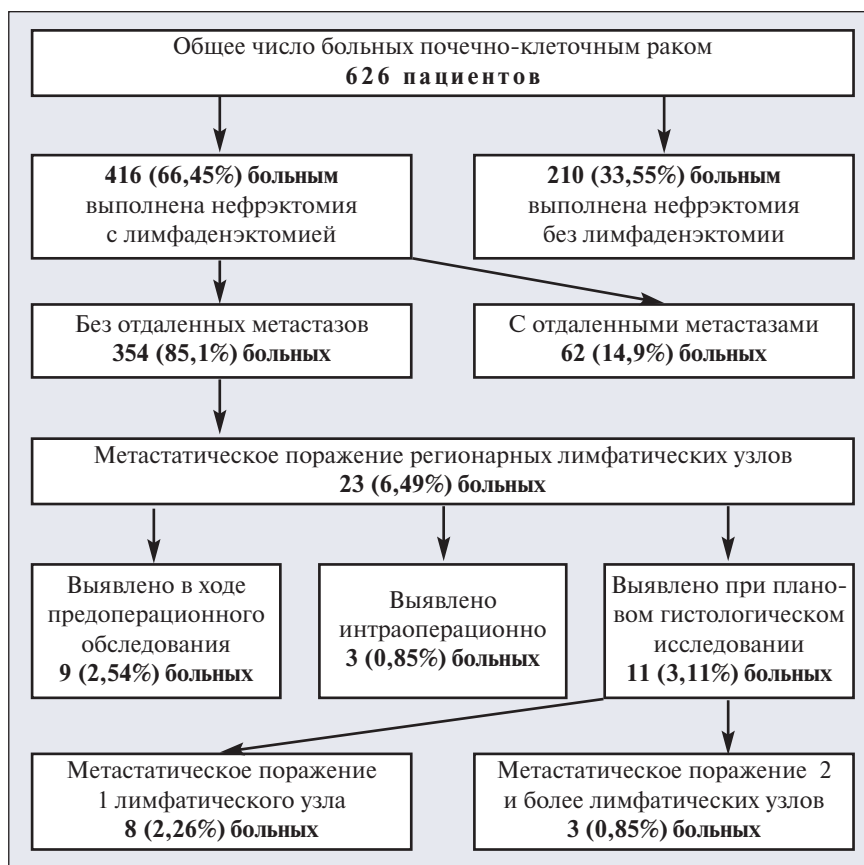
Необходимость выполнения лимфаденэктомии при распространенном раке почки не вызывает сомнений и выполняется как с целью точного стадирования, так и с целью снижения частоты местных рецидивов и увеличения выживаемости больных.

В настоящее время все больше авторов как в нашей стране, так и за рубежом ставят под сомнение необходимость выполнения лимфаденэктомии у больных раком почки I–II стадий при визуально неизмененных лимфоузлах, обосновывая это низкой частотой обнаружения метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Целью настоящего исследования было оценить частоту выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах после нефрэктомии с лимфаденэктомией у больных раком почки без признаков опухолевого поражения лимфатических узлов по данным предоперационного обследования.

#### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 626 историй болезни больных почечно-клеточным раком, которым была выполнена нефрэктомия в отделении онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена в период с ноября 1992 г. по ноябрь 2005 г. В 416 (66,45%) случаях выполняли нефрэктомию в сочетании с парааортальной и парака-



Характеристика оперированных больных почечно-клеточным раком

вальной лимфаденэктомией и в 210 (33,55%) случаях — нефрэктомии без лимфаденэктомии. В группе больных с выполненной лимфаденэктомией по данным клинического обследования в 62 (14,9%) случаях выявлен генерализованный рак почки и в 354 (85,1%) случаях отдаленных метастазов не определялось (см. схему).

Средний возраст пациентов 55,67 ± 11,48 года (16–80 лет). Из 354 больных 190 (53,67%) мужчин и 164 (46,33%) женщины. Опухолевое поражение правой почки встречалось в 54%, левой почки в 46% случаев. Средний размер опухоли почки составил 7,12 ± 3,67 см (0,4–26 см), среднее количество удаленных лимфатических узлов 7,41

Таблица 1. Распределение по стадиям больных раком почки с выполненной нефрэктомией и параортальной/паракавадной лимфаденэктомией

| Клиническая стадия | Число больных<br>абс. | %     | Патоморфологическая стадия | Число больных<br>абс. | %     |
|--------------------|-----------------------|-------|----------------------------|-----------------------|-------|
| I (T1N0M0)         | 148                   | 41,81 | I (pT1N0M0)                | 140                   | 42,31 |
| II (T2N0M0)        | 112                   | 31,64 | II (pT2N0M0)               | 105                   | 31,72 |
| III (T3N0M0)       | 94                    | 26,55 | III (pT3N0M0)              | 82                    | 24,77 |
| IV (T4N0M0)        | 0                     | 0     | IV (pT4N0M0)               | 4                     | 1,2   |
| Всего:             | 354                   | 100   | Всего:                     | 331                   | 100   |

+ 4,83 (1–27). По данным планового патоморфологического исследования светлоклеточный почечно-клеточный рак диагностировали в 91,82 %, другие виды — в 4,83% и сочетание светлоклеточного вида с другими видами почечно-клеточного рака — в 3,35 % случаев.

По данным клинического обследования у 148 (41,81%) пациентов диагностирована I стадия (T1N0M0), у 112 (31,64%) больных — II стадия (T2N0M0), у 94 (26,55%) — III стадия (T3N0M0). По данным патоморфологического исследования удаленного препарата у 140 (42,31%) больных выявлена I стадия (pT1N0M0), у 105 (31,72%) больных — II стадия (pT2N0M0), у 82 (24,77%) — III (pT3N0M0), у 4 (1,2%) — IV (pT4N0M0); у 23 (6,49%) больных определялось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (табл. 1).

На предоперационном этапе всем больным выполняли ультразвуковое исследование и компьютерную томографию почек, забрюшинного пространства и брюшной полости.

Техника выполнения радикальной нефрэктомии. Оперативное вмеша-

тельство выполняли трансперитонеальным доступом посредством верхнесрединной или косой лапаротомии. После ревизии органов брюшной полости доступ в забрюшинное пространство осуществляли по линии Тольды в латеральном канале, в зависимости от стороны опухолевого поражения мобилизовали восходящий и нисходящий отделы ободочной кишки, двенадцатиперстную кишку. Производили мобилизацию медиальной поверхности почки, рассекали соединительную ткань над магистральными сосудами — аортой и нижней полой веной, выделяли почечную вену и артерию. Последовательно накладывали кровоостанавливающие зажимы на почечную артерию и вену, после чего производили их пересечение и перевязку.

Мочеточники мобилизовывали и пересекали в нижней трети. Выделяли яичковые или яичниковые сосуды, которые пересекали и перевязывали на зажимах. В случае выполнения нефроадреналэктомии пересекали и перевязывали сосуды надпочечников. Почки с паранефральной клетчаткой окончательно мобилизовывали по передней, задней и латеральной поверхностям и удаляли. При опухолях правой почки выполняли лимфа-

денэктомии с удалением латерокавальных, аортокавальных, ретрокавальных и прекавальных лимфатических узлов. При опухолях левой почки выполняли лимфодиссекцию с удалением латероаортальных, ретроаортальных и преаортальных лимфатических узлов. Верхней границей лимфаденэктомии считали ножки диафрагмы, нижней – бифуркацию аорты. Весь оперативный материал отправляли на плановое гистологическое исследование.

### Результаты

Из 354 больных раком почки без отдаленных метастазов, перенесших нефрэктомии с регионарной лимфаденэктомией, у 23 (6,49%) выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов. По данным клинического обследования у 5 (21,7%) больных диагностирована II стадия (T2N0M0), у 18 (78,3%) – III (T3N0M0) (табл. 2). Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака в этой группе выявлен у 18 (78,26%) больных, другие варианты – у 3 (13,04%) больных, сочетание светлоклеточного вида с другими видами почечно-клеточного рака – у 2 (8,7%) (см. схему).

У 9 (2,54%) больных метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов установлено на предоперационном этапе (данные УЗИ, КТ органов брюшинного пространства). В этой группе преобладали больные с множественным поражением лимфатических узлов (IV стадия, pT1–4N2M0) – 6 (66,67%) больных, у 3 (33,33%) пациентов отмечалось поражение 1 лимфатического узла (III стадия, pT3N1M0). Среди больных с лимфогенными метастазами, диагностированными до операции, у 1 (11,11%) пациента выявлена первичная опухоль pT1, у 6 (66,67%) больных – pT3, у 1 (11,11%) – pT2 и у 1 (11,11%) – pT4. Средний размер опухоли почки у больных этой группы составил 9,61 ± 5,18 см (5–20 см), среднее количество удаленных лимфатических узлов – 13 ± 4,24 (10–16), средний возраст больных этой группы – 55,4 ± 11,3 года (34–72 лет) (табл. 3).

У 14 (3,95%) больных метастатическое поражение лимфоузлов установлено при плановом гистологическом

исследовании препаратов. В 9 (64,28%) случаях метастазы почечно-клеточного рака были выявлены в 1 лимфатическом узле (III стадия, pT2–3N1M0) в виде микрофокуса или с полным замещением ткани лимфоузла, у 5 больных (35,72%) – в двух и более лимфатических узлах (IV стадия, pT1–4N2M0). Преобладали пациенты с pT3 – 7 (50%) и с pT2 – 5 (35,72%), реже с pT1 – 1 (7,14%) и pT4 – 1 (7,14%). У 3 (0,85%) из 14 больных интраоперационно было заподозрено метастатическое поражение лимфатических узлов, у 11 (3,11%) больных метастатическое поражение

Таблица 3. Средние показатели в группах

| Показатель                                       | Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов |                                                              | p    |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------|
|                                                  | установленное в ходе предоперационного обследования       | установленное в ходе планового гистологического исследования |      |
| Средний возраст больных, годы                    | 55,4                                                      | 57,85                                                        | 0,3  |
| Средний размер опухоли почки, см                 | 9,61                                                      | 10,82                                                        | 0,28 |
| Среднее количество удаленных лимфатических узлов | 13                                                        | 9                                                            | 0,23 |

лимфатических узлов было выявлено только после планового гистологического исследования (см. схему). Размер опухоли почки у пациентов этой группы варьировал от 6 до 25 см (средний – 10,82 ± 4,78 см). Среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 9,33 ± 6,26 (3–24), средний возраст больных этой группы – 57,85 ± 10,58 года (43–76 лет). Количество выявленных лимфатических узлов с метастазами почечно-клеточного рака варьировало от 1 до 8 (среднее – 2; табл. 4).

При проведении многофакторного регрессионного нелинейного анализа выявлена статистически достоверная корреляция между наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах и размером опухоли почки ( $p < 0,01$ ), а также клинической стадией заболевания ( $p < 0,01$ ). Корреляция между наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах и количеством удаленных лимфатических узлов статистически недостоверна ( $p > 0,09$ ), зависимость от возраста и степени дифференцировки клеток почечно-клеточного рака также статистически незначима. Проведен статистический анализ данных частоты метастазирования в регионарные лимфатические узлы в зависимости от патоморфологического вида почечно-клеточного рака. Метастазы чаще выявляли при сочетании светлоклеточного вида с другими видами почечно-клеточного рака, чем только при светлоклеточном виде рака почки (точный критерий Фишера,  $p = 0,03$ ).

Больные раком почки с выполненной нефрэктомией и параортальной/паракавальной лимфаденэктомией были разделены на группы в зависимости от размера опухоли и метастатического поражения регионар-

Таблица 2. Распределение по клиническим стадиям больных раком почки с метастатическим поражением лимфатических узлов

| Клиническая стадия | Число больных |      |
|--------------------|---------------|------|
|                    | абс.          | %    |
| I (T1N0M0)         | 0             | 0    |
| II (T2N0M0)        | 5             | 21,7 |
| III (T3N0M0)       | 18            | 78,3 |
| Всего:             | 23            | 100  |

Таблица 4. Распределение по стадиям pT больных раком почки с метастазами в лимфатических узлах

| Стадия pT | Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов |       |                                                              |       |
|-----------|-----------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------|-------|
|           | установленное в ходе предоперационного обследования       |       | установленное в ходе планового гистологического исследования |       |
|           | абс.                                                      | %     | абс.                                                         | %     |
| pT1       | 1                                                         | 11,11 | 1                                                            | 7,14  |
| pT2       | 1                                                         | 11,11 | 5                                                            | 35,72 |
| pT3       | 6                                                         | 66,67 | 7                                                            | 50    |
| pT4       | 1                                                         | 11,11 | 1                                                            | 7,14  |
| Всего:    | 9                                                         | 100   | 14                                                           | 100   |

ных лимфатических узлов (табл. 5). Выделяли 6 групп: с размером опухоли почки от 0 до 5 см (1-я группа), от 5,1 до 10 см (2-я), от 10,1 до 15 см (3-я), от 15,1 до 20 см (4-я), от 20,1 до 25 см (5-я), от 25,1 до 26 см (6-я), частота выявления метастазов почечно-клеточного рака в регионарных лимфатических узлах составила 0,8; 7,97; 25; 33,3, 50 и 0% соответственно. При статистическом анализе данных по методу Пирсона отмечено статистически достоверное увеличение частоты метастазирования в регионарные лимфатические узлы при размере опухоли более 5 см в диаметре ( $p < 0,007$ ).

#### Обсуждение

По результатам проведенного нами ретроспективного анализа, частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных почечно-клеточным раком на ранних стадиях с неизменными по данным предоперационного обследования и интраоперационно регионарными лимфатическими узлами невысока и составляет 3,11 %. Отмечена высокая статистически достоверная корреляция ( $p < 0,01$ ) между частотой метастазирования в регионарные лимфатические узлы, размером опухоли почки и клинической стадией заболевания (чем выше клиническая стадия заболевания и больше размер опухоли почки, тем выше вероятность метастатического поражения регионарных лимфатических узлов). Также выявлено статистически достоверное различие частоты метастазирования в регионарные лимфатические узлы в зависимости от патоморфологического вида почечно-клеточного рака; метастазы в регионарных лимфатических узлах чаще выявляли при смешанном виде почечно-клеточного рака ( $p = 0,03$ ). При размере опухоли более 5 см в диаметре отмечено высокое статистически достоверное увеличение частоты метастазирования в регионарные лимфатические узлы ( $p < 0,007$ ).

В мировой литературе широко дискутируется вопрос целесообразности лимфаденэктомии при раке почки ранних стадий. Множество исследований посвящено изучению частоты метастазирования в зависимости от размера опухоли почки, уровня дифференциров-

ки ее клеток, а также патоморфологического вида опухоли.

M.L. Blute и соавт. [8] из клиники Мейо изучали патоморфологические особенности почечно-клеточного рака с целью определения вероятности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при выполнении радикальной нефрэктомии. Из 1652 больных раком почки без отдаленных метастазов 697 (42%) пациентам не выполняли лимфаденэктомию (pNx), у 887 (54%) пациентов не обнаружено метастазов в регионарных лимфатических узлах, у 57 (3%) больных выявлено метастати-

ческое поражение одного регионарного лимфатического узла (pN1), у 11 (1%) больных – два и более пораженных лимфатических узла (pN2). Авторы провели многофакторный регрессионный анализ и выявили статистически значимую корреляцию между наличием метастазов почечно-клеточного рака в регионарных лимфатических узлах и такими факторами, как уровень дифференцировки клеток опухоли почки 3 и 4 ( $p < 0,001$ ), присутствие в опухоли саркоматоидного компонента ( $p < 0,001$ ), размеры опухоли почки 10 см и более ( $p = 0,005$ ), патоморфологическая стадия опухоли pT3 или pT4 ( $p = 0,017$ ) и распад опухоли ( $p = 0,051$ ) [8].

В исследовании P. Ditunno и соавт. [9] проведен ретроспективный анализ данных 97 пациентов с почечно-клеточным раком, наблюдавшихся с 1983 по 1989 г. Всем больным выполняли радикальную нефрэктомию, дополненную расширенной забрюшинной лимфаденэктомией, включающей удаление лимфатических узлов в воротах почки, паракавальных, парааортальных и межаortoкавальных лимфоузлов. Метастазы в лимфатических узлах выявлены в 6,2% случаев. Авторы установили статистически достоверную корреляцию между стадией, уровнем дифференцировки опухоли и частотой метастазирования в лимфатические узлы ( $p < 0,01$ ) [9].

A. Minervini и соавт. [10] считают выполнение регионарной лимфаденэктомии нецелесообразным при отсутствии измененных лимфатических узлов по данным предоперационного обследования и интраоперационной ревизии. 167 больных раком почки на различных стадиях подвергали хирургическому лечению: 108 больным выполнена нефрэктомия без регионарной лимфаденэктомии, у 59 она дополнена лимфаденэктомией. У 49 больных не было макроскопических признаков поражения лимфоузлов как до, так и во время операции. При гистологическом исследовании материала лишь у 1 (2%) человека из 49 микроскопически было обнаружено метастатическое поражение лимфатических узлов [10].

В работе S.E. Canfield и соавт. [11] у 40 (1,5%) из 2643 больных раком почки выявлено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов без отдален-

ленных метастазов. При этом средний размер опухоли составил 11 см. Патоморфологическая стадия T1 выявлена в 3% случаев, T2 – в 17%, T3a – в 30%, T3b – в 47% и T4 – в 3%. Выход в паранефральную клетчатку верифицирован у 77% пациентов, а положительные края идентифицированы у 17% больных. Патоморфологическая стадия N1 установлена у 30% пациентов, N2 – у 70%. При гистологическом исследовании в 63% случаев выявлен светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака, а в 17% – папиллярный вариант. У 20 % пациентов определялся саркоматоидный вариант рака почки. Распространение метастазов за пределы капсулы лимфатического узла установлено в 70% случаев [11].

Исследователи обсуждают не только вопросы целесообразности выполнения лимфаденэктомии при раке почки ранних стадий, но и ее объем.

Несколько иные результаты получили А. Herrlinger и соавт. [12], которые провели проспективное наблюдение 511 больных, 320 из которых была выполнена расширенная лимфаденэктомия и 191 – избирательное удаление лимфатических узлов (лимфатические узлы или не были удалены, или только немногие из них были взяты с целью правильного стадирования заболевания). В анализ включали пациентов без отдаленных метастазов и не старше 72 лет. Частота выявления метастатически пораженных лимфатических узлов у больных в группе с выполненной расширенной лимфаденэктомией составила 17,5%, в группе больных с селективным удалением лимфатических узлов – 10% [12].

В другом исследовании С. Terrone и соавт. [13] провели ретроспективный анализ 725 случаев заболевания почечно-клеточным раком. Лимфаденэктомия была выполнена 608 (83,8%) больным, метастазы в лимфатических узлах обнаружены у 83 (13,6%) больных. Авторы проследили прямую корреляционную взаимосвязь между количеством удаленных лимфатических узлов и процентом выявления метастазов в них. Количество удаляемых лимфоузлов при выполнении лимфаденэктомии в случае почечно-клеточного рака должно быть более 12 [13].

Важным прогностическим фактором частоты метастазирования в регионарные лимфатические узлы является размер опухоли почки. По данным большинства исследователей, с увеличением диаметра опухоли возрастает частота как регионарного, так и отдаленного метастазирования.

К. Hashimoto и соавт. [14] оценивали взаимосвязь между метастазами в регионарные лимфатические узлы и размером опухоли у пациентов с почечно-клеточным раком без отдаленных метастазов. В исследование включено 234 из 247 пациентов с локализованным ра-

Таблица 5. Распределение больных с выполненной нефрэктомией и параортальной/паракавальной лимфаденэктомией в зависимости от размера опухоли и метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

| Характеристика              | Размер опухоли, см |        |         |         |         |         |
|-----------------------------|--------------------|--------|---------|---------|---------|---------|
|                             | 0–5                | 5,1–10 | 10,1–15 | 15,1–20 | 20,1–25 | 25,1–26 |
| N0                          | 117                | 150    | 28      | 2       | 1       | 1       |
| N+                          | 1                  | 13     | 7       | 1       | 1       |         |
| Всего                       | 118                | 163    | 35      | 3       | 2       | 1       |
| Частота метастазирования, % | 0,8                | 7,97   | 25      | 33,3    | 50      | 0       |
| p                           |                    | 0,0067 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |         |

ком почки, которым выполнена радикальная нефрэктомия с лимфаденэктомией в период с 1985 по 1999 г. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от размера опухоли на основании данных КТ-исследования, выполненного до операции: 4,0 см и меньше (1-я группа), 4,1–7,0 см (2-я) и 7,1 см и больше (3-я). Частота метастазирования в лимфатические узлы была оценена в каждой группе. У 11 (4,7 %) из 234 пациентов были выявлены метастазы в регионарные лимфоузлы. Частота метастатического поражения лимфатических узлов составила 4,0; 2,3 и 8,4% в 1, 2 и 3-й группах соответственно ( $p = 0,79$ ) [14].

По данным Н. Matsuyama и соавт. [15], из 100 больных, включенных в исследование, метастазы в лимфатические узлы были обнаружены у 7 (7%). Из 40 пациентов с опухолью почки pT1a (размер опухоли < 4 см), 1 (2,5%) больной имел метастаз в лимфатический узел. Пациенты с метастазами в регионарные лимфоузлы имели значительно большие по размеру опухоли, чем больные без регионарных метастазов (8,9 против 5,5 см;  $p < 0,05$ ). Авторы полагают, что размер опухоли – основной прогностический фактор опухолевой прогрессии. При опухолях почки T1a лимфаденэктомия может не выполняться [15].

По результатам исследования Ю.Г. Аляева и соавт. [4] из урологической клиники ММА им. И.М. Сеченова, у 12 (9,6%) из 125 больных, которым выполнялась лимфаденэктомия, обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах, причем у 8 из них эти метастазы были микроскопическими.

По данным А.Н. Wille и соавт. [16], при проведении лапароскопической нефрэктомии из 100 больных метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было обнаружено у 3 (3%) человек. Стадия pT1 верифицирована в 66 (66%) случаях, pT2 – в 11 (11%), pT3 – в 19 (19%).

По данным С. Terrone и соавт. [17], из 618 больных раком почки с выполненной радикальной нефрэктомией и лимфаденэктомией метастазы почечно-клеточного рака в регионарных лимфатических узлах выявлены у

14,2%. Среднее число удаленных лимфатических узлов — 13 (1–35), а среднее число метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов — 3 (1–18).

Таким образом, метастатическое поражение лимфатических узлов у больных раком почки I–II стадий остается невысоким и целесообразность выполнения лимфаденэктомии на ранних стадиях процесса сомнительна. Об этом говорят и предварительные данные единственного рандомизированного исследования по этой проблеме (EORTC 30881), начатого EORTC Genitourinary Group в 1988 г., целью которого было установить, какой метод является более эффективным при почечно-клеточном раке: лимфаденэктомия в сочетании с радикальной нефрэктомией или только радикальная нефрэктомия. Исследователи проводили предоперационное стадирование опухоли почки и обсуждение ее резектабельности. Больных рандомизировали на 2 группы: группу больных, которым выполняли радикальную нефрэктомию в сочетании с лимфаденэктомией, и группу, которой выполняли только радикальную нефрэктомию. После операции всех больных наблюдали до прогрессирования заболевания или смерти. Из 772 рандомизированных пациентов 41 был исключен, 383 пациентам выполнили радикальную нефрэктомию с лимфаденэктомией, 389 больным — только радикальную нефрэктомию. Частота осложнений в этих двух группах значительно не различалась. Из 336 пациентов, которым была выполнена лимфаденэктомия, у 325 отсутствовали метастазы в лимфатические узлы. Доля метастазов в незаподозренных лимфоузлах оказалась низкой и составила 3,3% [18].

В связи с улучшением ранней диагностики рака почки частота метастатического поражения неиз-

менных лимфоузлов уменьшилась с 30% в наблюдениях Робсона до 3,3% в группе больных, включенных в протокол EORTC 30881, изучающий роль лимфаденэктомии. Точных критериев отбора пациентов, которым показана лимфодиссекция, не существует. Основными аргументами в пользу выполнения лимфаденэктомии остаются точное стадирование и уменьшение частоты местных рецидивов [3, 19, 20].

### Выводы

Частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных почечно-клеточным раком, перенесших нефрэктомию с регионарной лимфаденэктомией, составила 6,49%, что соответствует данным мировой литературы (частота выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах составляет от 1,5 до 17,5% [8–20]). В 2,54% случаев метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было установлено на этапе предоперационного обследования, у 0,85% пациентов метастатическое поражение лимфатических узлов заподозрено интраоперационно и у 3,11% больных метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено после планового гистологического исследования. Учитывая низкую частоту метастазирования в регионарные лимфатические узлы на ранних стадиях почечно-клеточного рака, выполнение регионарной лимфаденэктомии всем больным нецелесообразно. Вероятность метастазирования в регионарные лимфатические узлы при раке почки возрастает у больных с опухолью почки размером более 5 см в диаметре, с несветлоклеточным или смешанным видом почечно-клеточного рака и у пациентов с местно-распространенным характером опухолевого процесса.

### Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2004 г. М., 2006.
2. Mickisch G., Carballido J., Hellsten S. et al. Guidelines on renal cell cancer. Eur Urol 2001; 40:252–5.
3. Mickisch G.H. Lymphatic metastases in renal cell carcinoma. What is the value of operation and adjuvant therapy? Urologe A 1999;38(4):326–31.
4. Aliaev Iu.G., Sapin M.R., Bocharov V.Ia. et al. Scope of lymphadenectomy in organ-sparing operations in kidney cancer patients. Urologija 2003; (2):3–7.
5. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003.
6. Patrick C., Walsh M.D. Campbell's Urology. 1998. 7th ed.
7. Shimazui T., Kawai K., Akaza H. Renal cell carcinoma. Gan To Kagaku Ryoho 2004; 31(12):2073–5.
8. Blute M.L., Leibovich B.C., Cheville J.C. et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2004; 172(2):465–9.
9. Ditunno P., Traficante A., Battaglia M. et al. Role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. Prog Clin Biol Res 1992; 378:169–74.
10. Minervini A., Lilas L., Morelli G. et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? BJU Int 2001; 88(3):169–72.
11. Canfield S.E., Kamat A.M., Sanchez-Ortiz R.F. et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1–2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. J Urol 2006; 175(3 Pt 1):864–9.
12. Herrlinger A., Schrott K.M., Schott G., Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. J Urol 1991; 146(5):1224–7.
13. Terrone C., Guercio S., De Luca S. et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. BJU Int 2003; 91(1):37–40.
14. Hashimoto K., Hisasue S., Yanase M. et al. Tumor size and regional lymph node metastasis in patients with M0 renal cell carcinoma: analysis in those having regional lymph node dissection. Hinyokika Kyo 2005; 51(9):621–5.
15. Matsuyama H., Hirata H., Korenaga Y. et al. Clinical significance of lymph node dissection in renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol 2005; 39(1):30–5.
16. Wille A.H., Roigas J., Deger S. et al. Laparoscopic radical nephrectomy: indications, techniques, and oncological outcome. Urologe A 2003; 42(2):205–10.
17. Terrone C., Cracco C., Porpiglia F. et al. Reassessing the Current TNM Lymph Node Staging for Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 2006; 49(2):324–31.
18. Blom J.H., van Poppel H., Marechal J.M. et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. Eur Urol 1999; 36(6):570–5.
19. Phillips C.K., Taneja S.S. The role of lymphadenectomy in the surgical management of renal cell carcinoma. Urol Oncology 2004; 22(3): 214–23.
20. Ebert T., Schnell D., Weissbach L. Lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma. Urologe A 2005; 44(6):635–7.

## Качество жизни больных инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии

С.П. Даренков, Ю.В. Самсонов, И.В. Чернышев, В.А. Ковалев, А.А. Григорьев

ФГУ НИИ урологии Росздрава, Москва

### QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH INVASIVE BLADDER CANCER AFTER RADICAL CYSTECTOMY

S.P. Darenkov, Yu.V. Samsonov, I.V. Chernyshev, V.A. Kovalev, A.A. Grigoryev

Institute of Urology, Russian Ministry of Health, Moscow

*Notwithstanding the fact that advances have been made in various urine derivations, the assessment of life quality in patients who have undergone this type of surgical treatment is still not only a medical problem, but, to a greater extent, a social one. Eighty-seven patients who had undergone radical cystectomy and urine derivation for invasive bladder cancer were examined. According to the type of urine derivation, the patients were divided into groups. Then early and late complications, survival rates, and quality of life were estimated. The latter was assessed by three components: physical, psychological, and urological health. Emphasis is laid on physical health component in assessing the quality of life. The special questionnaire applied to the assessment of life quality in patients undergoing urine derivation may be useful for this purpose in those after other urological operations.*

Проблема деривации мочи продолжает занимать одно из ведущих мест в реконструктивной урологии [1–4]. С 1898 г., когда впервые была произведена уретеросигмостомия, началось развитие важного направления реконструктивной урологии — кишечной деривации мочи. Это направление в урологии приобрело особую актуальность в последние годы [2–6].

Способы кишечной деривации мочи постоянно совершенствуются, обновляются методы замещения и восстановления емкости мочевого пузыря с использованием различных отделов желудочно-кишечного тракта. Однако несмотря на использование новых технологий в урологии, совершенствование хирургического оборудования, применение современных антибактериальных лекарственных средств и усовершенствование анестезиологических пособий, частота осложнений после операций кишечной деривации мочи высока и составляет от 10 до 22% [2–10].

В связи с этим проблема улучшения качества жизни больных после кишечной деривации мочи остается одной из важных в урологии [2–4, 7, 9, 11–13].

Качество жизни, связанное со здоровьем, является одним из ключевых понятий современной медицины, позволяющих дать глубокий многоплановый анализ важных составляющих здоровья, т.е. физиологических, психологических и социальных проблем больного человека [11, 12, 14].

Указанные данные свидетельствуют о том, что кишечное отведение мочи в урологической практике представляет не только серьезную медицинскую, но и большую социальную проблему [1–6, 8, 13, 15].

Целью нашего исследования было оценить качество жизни больных, перенесших различные виды кишечного отведения мочи, и выработать оптимальные количественные критерии прогнозирования нарушений качества жизни по клиническим и социально-психологическим показателям для повышения эффектив-

ности лечения и качества жизни больных после радикальной цистэктомии.

**Материалы и методы.** Под наблюдением в НИИ урологии МЗ РФ с 1997 по 2005 г. находятся 87 пациентов — 76 (87,3%) мужчин и 11 (12,7%) женщин — с инвазивным раком мочевого пузыря в возрасте от 16 до 78 лет, в среднем 53,18 года. Стадия T2bN0M0 выявлена у 19 (21,84%) из этих больных, T3aN0M0 — у 20 (22,99%), T3bN0M0 — у 32 (36,78%), T4N0M0 — у 5 (5,74%), T2bN1M0 — у 1 (1,15%), T3aN1M0 — у 3 (3,45%), T3bN1M0 — у 6 (6,90%), T4N1M0 — у 1 (1,15%) больного (согласно Международной классификации TNM онкологических заболеваний, 1997 г.).

У 85 больных морфологический тип опухоли представлен переходно-клеточным раком мочевого пузыря со степенью дифференцировки G1 у 2 больных, G2 — у 47, G3 — у 36 больных. В одном наблюдении выявлена лейомиофибросаркома (1,3%), в другом (1,3%) — аденокарцинома. Двум пациентам с раком мочевого пузыря в стадии T2bN0M0 ранее проводили лучевую терапию в дозе 60 Гр, у больных в последующем развивалась микроцистис.

Течение основного заболевания было осложнено у 75,2% больных. Чаще всего отмечались одно- и двусторонний уретерогидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс с одной или двух сторон, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность (латентная или интермиттирующая стадия), единственная или единственная функционирующая почка, цистостомический дренаж, нефростомический дренаж.

Сопутствующие интеркуррентные заболевания выявлены у 63,8% пациентов. Основные заболевания: ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, стенокардия, атеросклероз сосудов головного мозга, артериальная гипертензия, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.

Всем больным проводили обследование с использованием как общепринятых клинических, так и специальных методов: ультразвуковое, рентгеноконтрастное, эндоскопическое, радиоизотопное исследование всем пациентам; компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, цитологические и морфологические исследования — больным раком мочевого пузыря.

При физикальном осмотре оценивали общее соматическое состояние пациента, уровень физического и интеллектуального развития, состояние передней брюшной стенки, обращали внимание на наличие рубцовой деформации.

Для оперативного лечения больных были использованы все доступные в настоящее время апробированные методы, применяли оперативное лечение с использованием различных типов и видов кишечной деривации мочи. В послеоперационном периоде проводили антибактериальную и противогрибковую терапию.

При поражении простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря, выявлении опухолевых клеток в препарате, полученном при уретроскопии с биопсией, обнаружении опухолевых клеток при экспресс-биопсии из свободного края уретры, поражении шейки мочевого пузыря и треугольника Льюто в сочетании с низкой степенью дифференцировки рака у женщин, а также опухолевой инвазии передней стенки влагалища выполнялась уретрэктомия.

Неoadъювантную химиотерапию мы провели 16 больным по схемам CAP — циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + доксорубин (фарморубин, адриабластин) 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день и GC — гемзар (гемцитобин) 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 8 и 15-й дни + цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> внутривенно во 2-й день. Двум больным провели адъювантную химиотерапию. Лучевая терапия проводилась 3 больным коротким курсом курсовой дозой 60–70 Гр. Лечение оказалось эффективным у 2 больных; у 1 больного был обнаружен местный рецидив.

81 пациенту с инвазивным раком мочевого пузыря была произведена радикальная цистэктомия, 2 пациентам — субтотальная резекция мочевого пузыря. Деривация мочи выполнялась с использованием различных отделов кишечника. Ортотопическая пластика мочевого пузыря по Штудеру выполнена у 16 больных, по Хаутману — у 3 больных, сигмоцистопластика — 4 пациентам, гетеротопическая пластика мочевого пузыря по Майнц пауч I и Индиана пауч — 4 пациентам, уретеросигмостомия по Майнц пауч — II у 13 больных и ее модификация, операция Хасана, — у 6 пациентов. Операция Брикера выполнена 41 больному. Одномоментная уретрэктомия была выполнена 14 больным, страдающим раком мочевого пузыря.

Больные были разделены на 3 группы в зависимости от типа отведения мочи. 1-ю группу составил 41

больной, которым была выполнена инконтинентная форма деривации мочи — илеум конduit (операция Брикера). Во 2-ю группу были включены 19 больных с уретеросигмостомией по Майнц пауч II и в модификации Хасана. 3-ю группу составили 27 пациентов с континентными формами отведения мочи: 23 пациента с ортотопической пластикой мочевого пузыря в различных модификациях и 4 пациента с гетеротопической пластикой мочевого пузыря в различных модификациях.

Качество жизни оценивали при помощи общего опросника MOS-SF-36, хотя и не специфичного для кишечной деривации мочи, но признанного международным инструментом изучения качества жизни. Он содержит вопросы, касающиеся взглядов пациентов на свое здоровье. Для определения состояния здоровья после кишечной деривации мочи мы использовали составленную нами анкету. Она содержит вопросы, связанные с влиянием заболевания на осуществление повседневной деятельности, с возникновением дискомфорта, слабости, бессонницы, кишечных расстройств. Особое внимание в анкете уделялось пунктам, характеризующим влияние перенесенной операции на качество жизни (наличие или отсутствие гематурии, недержания и неудержания мочи, примеси крови к калу и т. д.).

Основным инструментом оценки качества жизни пациентов является Общий опросник MOS-SF-36. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 соответствует полному здоровью.

Градация отличий:

- 0–20 ..... плохое качество жизни;
- 21–40 ..... посредственное;
- 41–60 ..... хорошее;
- 61–80 ..... очень хорошее;
- 81–100 ..... отличное.

В опроснике MOS-SF-36 используются следующие шкалы.

1. Физическое функционирование (Physical Functioning — PF).
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role Physical Functioning — RP).
3. Интенсивность боли (Bodily pain — BP).
4. Общее состояние здоровья (General Health — GH).
5. Жизненная активность (Vitality — VT).
6. Социальное функционирование (Social Functioning — SF).

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE).

8. Психическое здоровье (Mental Health — MH).

Шкала PF (физическое функционирование) отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

Шкала RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием) отражает влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

С помощью шкалы BP оцениваются интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

Шкала GH (общее состояние здоровья) предполагает оценку больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

Шкала VT (жизненная активность) выявляет, чувствует ли себя больной полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении больного, снижении жизненной активности.

Оценка по шкале SF (социальное функционирование) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

Шкала RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

Шкала MH (психическое здоровье) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы группируются в два интегральных показателя: физический компонент здоровья (Physical health — PH1) и психологический компонент здоровья (Psychical health — PH2).

Кроме опросника SF-36 была использована разработанная нами анкета для оценки урологического компонента качества жизни. Урологический компонент здоровья характеризуется урологическим индексом, представленным суммой средних величин отдельных шкал вопросника, и функцией удержания мочи.

В данной анкете используется субъективная оценка возникновения симптомов: больной выбирает между категориями «часто», «нечасто», «редко»,

«очень редко», «не бывает», ориентируясь на временные интервалы (1 раз в неделю, 1 раз в месяц, 1 раз в полгода, 1 раз в год).

Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения и влияния различных методов отведения мочи на качество жизни.

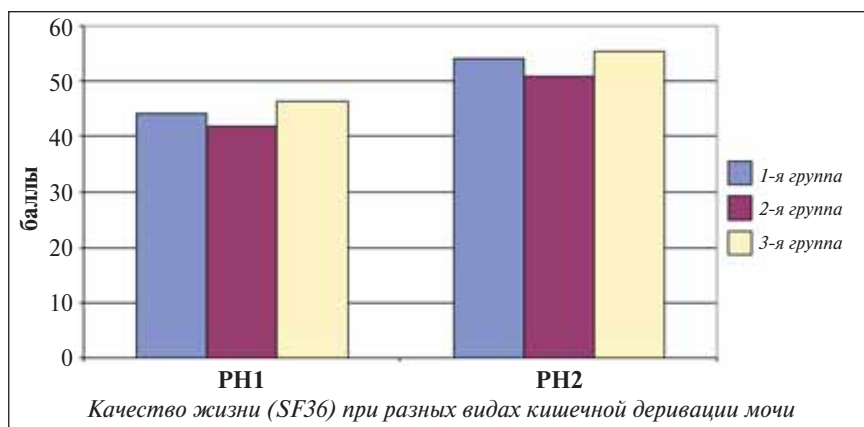
**Результаты.** Ранние послеоперационные осложнения выявлены у 19 больных, поздние — у 23. Среди ранних осложнений послеоперационного периода мы выделяли: несостоятельность энтероэнтероанастомоза (1 больной), раннюю спаечную болезнь, потребовавшую наложения колостомы (2), расхождение послеоперационных швов и заживление вторичным натяжением (6), острый пиелонефрит, возникший на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса (4), а также парез желудочно-кишечного тракта (6), который потребовал в 2 случаях повторного оперативного вмешательства.

Из поздних послеоперационных осложнений выявлены гиперхлоремический ацидоз — у 14 больных, перенесших уретеросигмостомию, обострение хронического пиелонефрита на фоне стриктур нижней трети мочеточника — у 3 пациентов, пузырно-мочеточниковый рефлюкс — у 11, интермиттирующая хроническая почечная недостаточность как следствие прогрессирующего пиелонефрита — у 8.

Функцию почек и функцию удержания мочи оценили у 77 больных. У большинства больных во всех группах по типу операций функция почек оставалась удовлетворительной. Снижение функции одной почки, не оказывающее существенного влияния на выведение шлаков почками, выявлено у 6 (8,23%) больных 1-й группы, 12 (16,14%) больных 2-й группы и 4 (5,51%) — 3-й группы. Снижение функций обеих почек отмечено только у двух больных 2-й группы. Прогрессирование хронической почечной недостаточности наблюдалось всего у одного больного. Повышение содержания мочевины и креатинина в крови выявлено у 9 (6,72%) больных.

Эффективность континентного отведения мочи оценивали в отношении функции удержания мочи и емкости искусственного резервуара.

Ночное недержание мочи наблюдалось у 3 (5,12%) пациентов с континентными формами отведения мочи и 3 (5,12%) пациентов после уретеросигмостомии. Недержание и недержание мочи у всех больных носило преимущественно ночной характер. Удержание мочи отмечено у 40 (89,76%) пациентов. Ночное недержание мочи выявлено у 12 больных. Емкость искусственного резервуара у большей части больных оказалась достаточной — более 300 мл. 21 (21,1%) больному по разным показаниям (рецидив опухоли, метастазы) проведена неоадьювантная противоопухолевая химиотерапия и лучевая терапия. Химиотерапия была эффективна у 17 больных, лучевая терапия — у 2 пациентов. Рецидив рака мочевого пузыря к концу периода динамического наблюдения возник у 15 (15%) больных. В процессе динамического наблюдения больным,



Качество жизни, баллы

перенесшим уретеросигмостомию, мы проводили уретроскопию с цитологическим исследованием, выявившим у 4 больных рецидив переходноклеточного рака мочевого пузыря с инвазией в дистальный отдел уретры. Всем пациентам была выполнена отсроченная уретрэктомия.

Двум больным с раком мочевого пузыря и произведенной ранее уретеросигмостомией в дальнейшем была выполнена конверсия в илеум-конduit в связи с некорректируемым декомпенсированным гиперхлоремическим ацидозом и газовым рефлюксом.

Эффективность оперативного лечения по поводу рака мочевого пузыря мы оценивали по 5-летней выживаемости. За время наблюдения всего умерли 12 (14,1%) больных. Основной причиной смерти при раке мочевого пузыря было прогрессирование онкологического заболевания. К сопутствующим заболеваниям, ставшими причиной смерти, относились атеросклероз сосудов головного мозга, осложнившийся острым нарушением мозгового кровообращения, и ИБС, осложнившаяся инфарктом миокарда. Чаще всего смерть больных по этой причине наступала на протяжении первого года наблюдения.

Наличие эрекции отмечено у 16 оперированных больных.

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение роли качества жизни у пациентов с различными видами кишечной деривации мочи. Нам представляется наиболее приемлемым определение качества жизни, предложенное в работе N.K. Aaronson [12]: «Качество жизни — интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на собственном восприятии». Это позволяет оценить результаты по параметрам, которые находятся на стыке научного подхода специалистов и субъективной точки зрения пациентов.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных качеству жизни больных, перенесших операции кишечной деривации мочи, ясности в этом вопросе пока не достигнуто. Объясняется это

различиями применяемых инструментов исследования (опросников и анкет), в ряде случаев — недостаточным количеством обследуемых, их не вполне удачной группировкой, но в первую очередь — отсутствием специализированных опросников для обследования урологических больных. Данный фактор вынуждает исследователей дополнять существующие опросники, в частности MOS SF-36, использованный нами в работе, анкетами, большая часть вопросов которых посвящена урологическим проблемам.

При оценке качества жизни с разными формами кишечного отведения мочи мы выделили 3 составляющие: физический, психологический и биологический компоненты здоровья. Выраженная симптоматика, встречающаяся у больных (частое болезненное мочеиспускание, боли внизу живота, цистостомический дренаж, периодическая примесь крови в моче), приводят к ухудшению их физического состояния, а хроническое прогрессирующее течение вызывает проблемы психологического характера и ограничивает социальную активность.

По нашему мнению, повышение точности оценки качества жизни предполагает отдельный анализ составляющих качества жизни по отдельным шкалам опросника.

Оценивая физический компонент здоровья в целом, мы выявили во всех исследованных группах «хорошее» качество жизни (см. рисунок). Однако при оценке по отдельным шкалам опросника отмечается статистически достоверное снижение качества жизни, в основном обусловленное категорией «интенсивность боли» (особенно у пациентов после деривации мочи в непрерывный кишечник — уретеросигмостомию), что, вероятно, связано с большим количеством различных послеоперационных осложнений, таких как гиперхлоремический ацидоз и «пузырно»-мочеточниковый, кишечный и газовый рефлюкс. Высокие баллы у пациентов с инконтинентной формой деривации мочи по шкале физического функционирования отражают «очень хорошее» качество жизни, что свидетельствует о хорошей социальной адаптации и адаптации к таким физическим нагрузкам, как ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей.

Анализ шкал психологического компонента здоровья в сравниваемых группах в целом показал достоверно хороший уровень качества жизни. У пациентов с континентными формами отведения мочи показатели ролевого функционирования достигли 90,3, что относится к категории «отлично» и, по результатам нашего исследования, вероятно, обусловлено относительно молодым возрастом больных и приближенностью ортотопического мочевого резервуара к физиологическому нижнему мочевому тракту. Низкие показатели у паци-

ентов с уретеросигмостомией могут быть связаны с психоэмоциональной нестабильностью больных за счет периодически возникающего дискомфорта в области ануса, недержания мочи, неприятного запаха от себя.

При изучении состояния биологического здоровья нами были выделены следующие понятия: биологический компонент качества жизни, урологический индекс и показатель функции удержания мочи, которые дают более полное представление о качестве жизни после кишечной деривации мочи.

При оценке урологического индекса нами выявлена зависимость, аналогичная таковой при анализе физического и психологического компонентов качества жизни. При сравнении количественных показателей в трех группах отмечен высокий балл у пациентов с континентной деривацией мочи, самый низкий — у пациентов после уретеросигмостомии (различия статистически достоверны). Это свидетельствует об уменьшении значимости урологического индекса в интегральной оценке качества жизни пациентов, перенесших различные виды кишечной деривации мочи.

Показатель функции удержания мочи мы оценили во 2-й и 3-й группах (см. таблицу), так как 1-я группа представлена пациентами с инконтинентной формой кишечной деривации мочи. Из полученных данных следует, что функция дневного и ночного удержания мочи несколько хуже у пациентов после уретеросигмостомии, у которых функцию удержания мочи осуществляет анальный сфинктер, функционально не предназначенный для удержания жидкости.

Таким образом, подводя итог исследования качества жизни у пациентов, перенесших различные виды кишечной деривации мочи, по опроснику MOS SF-36, можно сказать, что качество жизни пациентов всех групп «хорошее». Показатели психологического здоровья в целом лучше, чем физического.

#### Функция удержания мочи у пациентов с континентными формами удержания мочи

| Функция удержания мочи | 2-я группа | 3-я группа | p    |
|------------------------|------------|------------|------|
| Дневное удержание мочи | 1,24±0,44  | 1,16±0,51  | 0,58 |
| Ночное удержание мочи  | 1,82±0,72  | 1,5±0,72   | 0,14 |

В ходе проведенного исследования мы оценили качество жизни больных после различных форм кишечной деривации мочи, дополнив его разработанной нами анкетой, определив, что больше всего страдает физический компонент здоровья, на втором месте — психологический компонент, на третьем — биологический компонент здоровья.

Кроме того, представляется целесообразным разработать, испытать и утвердить специализированный опросник для исследований в области урологии, который позволит унифицировать метод исследования для любых урологических исследований качества жизни.

**Закключение.** Илеум кондуит (операции Брикера), выполненный у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом, обеспечивает «хорошее» качество жизни по физическому, психологическому и урологическому компонентам здоровья. Уретеросигмостомия с формированием резервуара, несмотря на техническую простоту выполнения, является наиболее отягощенной по количеству послеоперационных осложнений, что, вероятно, связано с особенностями деривации мочи в непрерывный кишечник. Качество жизни больных, перенесших уретеросигмостомию, — самое низкое по всем компонентам. Для пациентов с континентными формами отведения мочи по данным комплексного исследования физического, психологического и урологического компонентов здоровья характерны «очень хорошее» качество жизни и максимальная социальная адаптация трудоспособного контингента больных. Разработанный алгоритм исследования качества жизни обеспечивает достаточную точность результатов исследования качества жизни.

#### Литература

- Горячев И.А., Левковский И.С. Повреждения мочевого пузыря. В кн.: Руководство по урологии. Ред. Н.А. Лопаткин. М., Медицина; 1998. Т. 3. с. 34–53.
- Даренков С.П., Соколов А.Е., Гориловский М.Л. и соавт. Деривация мочи у больных с последствиями травм нижних мочевых путей. Материалы X Российского съезда урологов. Москва, 1–3 октября 2002 г. М., 2002. с. 550–1.
- Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., Вердана; 2002. с. 6–13.
- Руководство по онкоурологии. Под ред. Б.П. Матвеева. М., РОНЦ им. Н.Н. Блохина; 2003. с. 216.
- Abol-Enein H. Continent urinary diversion: an overview. Edited by Mansoura University (Mansoura — Egypt). 2003.
- Fisch M., Wammack R., Muller S.C. et al: The Mainz pouch II (sigma rectum pouch). J Urol 1993; 149 (2): 258–63.
- Golomb J., Klutke C.G., Raz S. Complications of bladder substitution and continent urinary diversion. Urol 1989; 34: 329–33.
- Hautmann R.E., Egghart G., Frohneberg D., Miller K. The ileal neobladder. J Urol 1988; 139: 39–43.
- Mansson A., Johnson G., Mansson W. Quality of life after cystectomy. Comparison between patients with conduit and those with continent caecal reservoir urinary diversion. Br J Urol 1988; 62: 240–5.
- Studer U., Furger P. Psycho-social reintegration of the urostoma patients. Schweiz Med Wochenschr 1981; 111: 1834–9.
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб., Нева; М., Олма-пресс Звездный мир; 2002.
- Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodological issues. Control Clin Trials 1989; 10: 195–208.
- Chadwick D.J., Stower M.J. Life with urostomy. Br J Urol 1990; 65: 189–91.
- Есипов А. В. Сравнительная оценка качества жизни больных, перенесших операции по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 2001.
- Вишневский Е.П. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. В кн.: Руководство по урологии. Ред. Н.А. Лопаткин. М., Медицина; 1998. Т. 2. с. 232–50.
- Карякин О.Б., Гришин Г.Н., Володина Т.В. Диагностика и лечение метастазов рака мочевого пузыря. Урол нефрол 1997; 2: 22–5.

# Лечение больных раком мочевого пузыря в стадии T1G3

А.Д. Панахов, К.М. Фигурин, Б.Ш. Камолов, И.В.Серегин, И.Н.Соколова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

## MANAGEMENT OF PATIENTS WITH URINARY BLADDER CANCER AT T1G3 STAGE

A.D. Panakhov, K.M. Figurin, B.Sh. Kamolov, I.V. Seregin, I.N. Sokolova

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

*In 1987 to 2002, the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, treated 167 patients with bladder cancer (BC) (T1N0M0 G3). Of them, 90 patients underwent transurethral resection (TUR) of the bladder without adjuvant therapy (Group 1) and 77 patients had TUR with subsequent intravesicular therapy with BCG vaccine (Group 2).*

*The frequency of relapses was significantly higher in Group 1 than in Group 2 ones (58.9 and 44.8%, respectively ( $p < 0.05$ ). In Group 1, tumor progression was observed significantly more frequently than in Group 2 (33.3 and 15.6, respectively ( $p < 0.05$ )). Five-year relapse-free survival was less in Group 1 (22.1%) than in Group 2 (40.3%) ( $p < 0.05$ ). Analysis of overall survival revealed no significant group differences.*

*Thus, In BC (T1G3), intravesicular therapy with BCG vaccine after TUR is an effective method for preventing recurrent and progressive BC. The use of adjuvant intravesicular BCG therapy caused a significant increase in 5- and 10-year relapse-free survival rates in the patients as compared with those receiving no additional therapy after TUR.*

С современных позиций рак мочевого пузыря (РМП) в стадии T1G3 принято рассматривать как агрессивную опухоль, обладающую высоким потенциалом прогрессии и требующую активных лечебных мероприятий. На долю опухолей T1G3 приходится около 10% от всех случаев поверхностного РМП [1]. Предполагается, что по крайней мере у трети этих больных со временем появится мышечно-инвазивный рак [2, 3]. Поэтому основной задачей лечения больных РМП T1G3 является предотвращение инвазивного рака и появления метастазов. Необходимость замедлить переход поверхностного РМП в инвазивный обусловлена еще и тем, что инвазия значительно ухудшает прогноз, выживаемость, качество жизни и коренным образом меняет тактику лечения [4].

Для лечения больных РМП T1G3 предложены различные методы и их комбинации, которые условно можно разделить на две группы: органосохраняющие и органорезецирующие (цистэктомия — ЦЭ).

Отношение к ранней ЦЭ до сих пор неоднозначно. Что касается органосохраняющего лечения, то, с одной стороны, у некоторых больных удается добиться длительной выживаемости, с другой стороны, эффект местного органосохраняющего лечения у больных РМП T1G3 исчезает при долгосрочном (более 10 лет) наблюдении [5]. Интересная закономерность («правило 30%») была выявлена для больных РМП T1G3: у 30% больных после трансуретральной резекции (ТУР) никогда не будет рецидива, 30% потребуются отсроченная ЦЭ, а остальные 30% умрут от метастазов [5]. Таким образом, несмотря на многообразие предлагаемых методов, до сих пор нет единого мнения о тактике лечения больных РМП T1G3, не говоря уже о единых стандартах лечения.

Результаты длительного наблюдения больных T1G3 после ТУР мочевого пузыря без дополнительного лечения показывают, что только ТУР для лечения данной категории больных недостаточна [6–8] и сопровождается высокой частотой рецидивов и прогрессии. Здесь и далее под термином «рецидив» имеется в виду наступление поверхностного рецидива. Прогрессия — развитие инвазивного рецидива ( $\geq T2$ ) РМП. Прогрессирование — появление регионарных или отдаленных метастазов РМП. При этом частота рецидивов (табл. 1) составляет 78–83%, а частота прогрессии — 33–50%. Высокая частота рецидивов и прогрессии обуславливает неудовлетворительную выживаемость больных РМП T1G3: 5-летняя выживаемость больных РМП T1G3 после применения ТУР мочевого пузыря без адъювантного лечения составляет, по данным различных исследований [6–9], 39–64%.

С целью снижения частоты рецидивов и прогрессии больным РМП T1G3 проводится адъювантное внутрипузырное лечение [3, 10–15]. Среди противоопухолевых агентов для внутрипузырной терапии наибольшей эффективностью обладает вакцина БЦЖ [3, 10–15]. Как видно из табл. 1, при применении вакцины БЦЖ после ТУР частота рецидивов составляет 24–40%, а частота прогрессии — 4–18%.

В нашем исследовании мы сравнили результаты ТУР и ТУР в сочетании с БЦЖ-терапией у больных РМП T1G3.

### Материалы и методы

С 1987 по 2002 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по поводу РМП стадии T1N0M0G3 проходили лечение 167 пациентов. Больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 90 больных РМП T1G3, которым выполняли только ТУР, 2-ю — 77

больных, которым после ТУР проводили внутривульварную иммунотерапию вакциной БЦЖ (табл. 2).

Обе группы были сопоставимы по таким параметрам, как пол, возраст, количество больных с рецидивами, размеры опухоли. Однако у больных, получавших внутривульварную иммунотерапию, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречались множественные опухоли мочевого пузыря (57,1 и 31,1% соответственно) по сравнению с больными, которым выполняли только ТУР мочевого пузыря.

На первом этапе лечения всем больным производили ТУР мочевого пузыря. Операцию выполняли по общепринятой методике. После осмотра уретры и мочевого пузыря последовательно удаляли экзофитную часть опухоли (-ей) и основание опухоли (-ей) с захватом мышечного слоя. Далее петлей резектоскопа производили биопсию из макроскопически неизменной глубже лежащей части мышечного слоя и из окружающей неизменной или измененной (например, гиперемизированной) слизистой. Резецированный и биопсийный материал в разных пробирках доставляли в патологоанатомическое отделение.

Перед началом иммунотерапии вакциной БЦЖ больным проводили внутрикожную пробу с туберкулином. Наличие резко положительной реакции считалось противопоказанием к БЦЖ-терапии. Использовали отечественный препарат вакцины БЦЖ имурон. Курс БЦЖ-терапии начинали через 3–4 нед после ТУР мочевого пузыря. Схема лечения включала 6 еженедельных внутривульварных инстилляций 100 мг вакцины БЦЖ, разведенной в 50 мл физиологического раствора. Больных просили удерживать препарат в течение 2 ч. Поддерживающую терапию не проводили. Всем больным удалось полностью провести курс иммунотерапии.

### Результаты

В 1-й группе частота рецидивов составила 58,9% (53 больных), во 2-й — 42,8% (33 больных). Различия в частоте рецидивов в указанных группах были статистически достоверны ( $p < 0,05$ ; см. рисунок). Использование вакцины БЦЖ позволило добиться дос-

Таблица 1. Рецидивы и прогрессия у больных РМП T1G3 при лечении только ТУР мочевого пузыря или ТУР в сочетании с внутривульварной иммунотерапией вакциной БЦЖ

| Автор                      | Число больных | Частота, % прогрессии | Частота, % рецидивов | Время наблюдения, мес |
|----------------------------|---------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>ТУР</b>                 |               |                       |                      |                       |
| N.M. Heney и соавт. [6]    | 27            | 48                    | 78                   | 36                    |
| G. Jakse и соавт. [7]      | 31            | 33                    | 80                   | 108                   |
| S. Kaubisch и соавт. [8]   | 18            | 50                    | 83                   | 36                    |
| <b>ТУР + БЦЖ</b>           |               |                       |                      |                       |
| J. Baniel и соавт. [10]    | 78            | 8                     | 28                   | 56                    |
| T. Lebet и соавт. [14]     | 35            | 12                    | 24                   | 45                    |
| R. Klän и соавт. [13]      | 109           | 13                    | 39                   | 78                    |
| R. Hurler и соавт. [3]     | 51            | 18                    | 25                   | 85                    |
| K. Gohji и соавт. [12]     | 25            | 4                     | 40                   | 63                    |
| M. Brake и соавт. [11]     | 44            | 16                    | 27                   | 43                    |
| V. Pansadoro и соавт. [15] | 81            | 15                    | 33                   | 76                    |

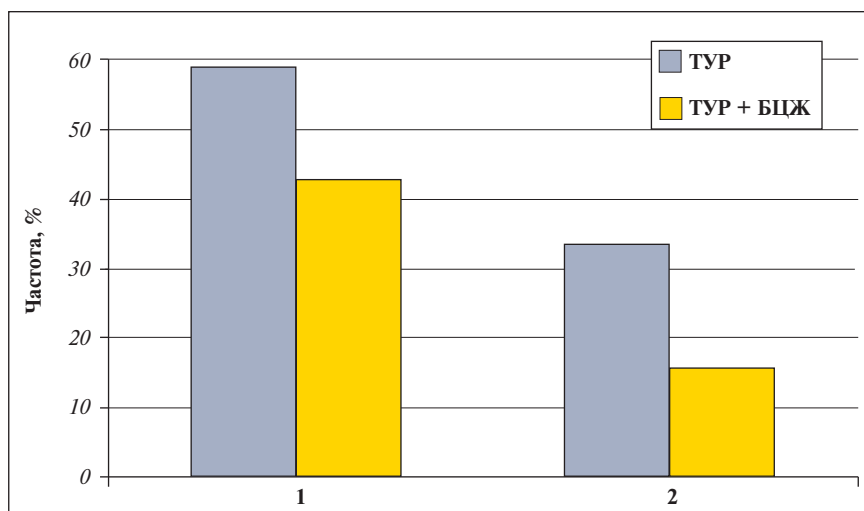
Таблица 2. Общая характеристика больных

| Показатель                                              | ТУР (1-я группа) | ТУР + БЦЖ (2-я группа) |
|---------------------------------------------------------|------------------|------------------------|
| Количество больных                                      | 90               | 77                     |
| Возраст, годы                                           | 61,4             | 60,5                   |
| Пол (%)                                                 |                  |                        |
| М                                                       | 69 (76,7)        | 64 (83,1)              |
| Ж                                                       | 21 (23,3)        | 13 (16,8)              |
| Количество больных с рецидивами рака в анамнезе (%)     | 36 (40)          | 30 (38,9)              |
| Количество множественных опухолей (%)                   | 28 (31,1)        | 44 (57,1)              |
| Количество опухолей с суммарным размером более 5 см (%) | 8 (8,9)          | 13 (16,8)              |

товерного снижения частоты рецидивов у этих больных, несмотря на то что в группе ТУР + БЦЖ мультифокальное поражение мочевого пузыря встречалось чаще.

Прогрессия заболевания выявлена у 30 (33,3%) из 90 больных 1-й группы, из них у 13 (43,3%) зафиксирована стадия T2, у 2 (6,6%) — стадия T3 и у 2 (6,6%) — T4. У остальных 13 пациентов диагностирован мышечно-инвазивный рак без определения глубины инвазии (стадия T не была оценена).

В группе больных, которым проводили адъювантную внутривульварную иммунотерапию вакциной



Частота рецидивов (1) и прогрессии (2) у больных РМП T1G3 в зависимости от вида лечения. Различия между группами по частоте прогрессии и рецидивов достоверны ( $p < 0,05$ )

БЦЖ, частота прогрессии была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) и составила 15,6% (12 пациентов). Наиболее часто прогрессия наступала до стадии T2 (7 больных; 63,6%), у 2 больных отмечены стадии T3 и T4. У остальных пациентов стадия T не была оценена, а отмечена лишь инвазия в мышечный слой.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных, не получавших дополнительного лечения после ТУР, составила 22,1% при медиане наблюдения 16,9 мес. В группе ТУР + БЦЖ 5-летняя безрецидивная выживаемость была достоверно (log rank test,  $p < 0,05$ ) лучше — 40,3% при медиане наблюдения 30 мес.

Таким образом, адъювантная внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ почти в 2 раза увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с таковой при проведении только ТУР мочевого пузыря.

Проведен анализ общей выживаемости в зависимости от вида лечения. В 1-й группе 5-летняя общая выживаемость составила 61,7%, во 2-й — 73%, однако полученные различия статистически недостоверны (log rank test,  $p = 0,3$ ). Общая 10-летняя выживаемость для 1-й и 2-й групп составила 42,1 и 65,3% соответственно, но различия в выживаемости также были статистически недостоверны (log rank test,  $p = 0,3$ ).

#### Обсуждение

Оптимальная тактика лечения больных РМП T1G3 до настоящего времени не выработана. Некоторые эксперты склоняются в пользу ранней ЦЭ [16], тогда как другие считают, что сочетая ТУР мочевого пузыря с консервативными мерами (внутрипузырная химиотерапия или БЦЖ-терапия), можно сохранить мочевой пузырь 50% больных [3, 12–14].

Среди используемых схем введения БЦЖ наиболее распространенным является курс из

6 еженедельных инстилляций. Мы применили такую же схему БЦЖ-профилактики у 77 больных РМП T1G3. Использовали отечественный препарат БЦЖ имурон в разовой дозе 100 мг. Поддерживающую иммунотерапию не проводили. В качестве контроля использовали данные 90 больных РМП T1G3, которым выполнялась только ТУР без дополнительной терапии.

По нашим данным, иммунотерапия снижала частоту рецидивов до 42,8% по сравнению с 58,9% в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). По данным других авторов, частота рецидивов при лечении вакциной БЦЖ составляла 24–40% [3, 10–15].

Для сравнения приводим данные 82 больных РМП стадии T1NXM0 и степени анаплазии опухоли G2. У 48 (58,5%) из 82 пациентов за время наблюдения рецидивов отмечено не было. В 34 (41,5%) наблюдениях отмечен рецидив рака, у 8 (9,8%) больных зафиксировано прогрессирование заболевания. Среднее время до наступления прогрессии составило 27,9 мес (от 1 до 69 мес).

54 больным РМП T1NXM0 G2 производили ТУР без адъювантного лечения. У 19 (35,2%) больных T1G2, которым выполняли только ТУР, диагностирована рецидивная опухоль(-и). Прогрессия зафиксирована у 5 (9,2%) из 54 больных РМП T1G2, которых наблюдали после ТУР. У всех больных с прогрессией отмечена стадия T2.

Из 54 больных жив 41 (76%) пациент, умерли 6 (11,1%) больных (3 от РМП), 17 (12,9%) пациентов выбыли из исследования.

5-летняя скорректированная выживаемость при медиане наблюдения 54,4 мес составила 85,7%, безрецидивная — 59,4%, 5-летняя выживаемость без прогрессии составила 87,0%.

ТУР с внутрипузырной БЦЖ-терапией проводили 19 больным РМП T1G2. У 11 (57,9%) больных диагностирована рецидивная опухоль после ТУР с внутрипузырной иммунотерапией. Из 19 больных прогрессия возникла у 2 (10,5%) пациентов. Из 19 больных живы 15 (79%) пациентов, умерли 2 (10,5%) больных от прогрессии рака мочевого пузыря. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 25,7%, выживаемость без прогрессии — 65,5%.

РМП T1G3 характеризуется высокой частотой прогрессии, которая составляет 33–50% при выполнении этим больным только ТУР мочевого пузыря [6–8]. В настоящем исследовании частота прогрессии составила 33,3% у больных РМП T1G3, которым выполня-

ли только ТУР. Таким образом, наши данные идентичны исследованиям других авторов. Основной задачей лечения больных T1G3 является замедление или предотвращение прогрессии, что позволит улучшить выживаемость. На сегодняшний день многочисленными исследованиями доказано, что единственным видом лечения, которое снижает частоту прогрессии у больных РМП T1G3, является внутрипузырное введение вакцины БЦЖ [3, 10–15]. По данным этих авторов, при проведении внутрипузырной терапии прогрессия составляет 4–18% [14]. Частота прогрессии, по нашим данным, у 77 больных РМП T1G3 составила 15,6% при проведении им БЦЖ-терапии после ТУР.

В последнее время появились данные о том, что поддерживающая внутрипузырная БЦЖ-терапия в виде 3-недельных циклов через 3, 6, 12, 18, 24, 36 мес достоверно уменьшает вероятность прогрессии, в связи с чем подобный подход рекомендован EAU в группе высокого риска. Мы также в последние годы у больных РМП T1G3 применили данную тактику.

В нашем исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных РМП T1G3 без дополнительного лечения после ТУР составила 22,1%. В группе ТУР + БЦЖ достигнуты лучшие результаты безрецидивной выживаемости – 40,3%, причем различия между указанными группами были статистически достоверны (log rank test,  $p < 0,05$ ). Таким образом, внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ почти в 2 раза увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с таковой больных, не получавших адъювантного лечения.

5-летняя общая выживаемость лучше для больных, которым проводили внутрипузырную

терапию вакциной БЦЖ (73%), по сравнению с лечением только ТУР (61,7%). Тем не менее различия между группами не достигают уровня статистической значимости (log rank test,  $p = 0,3$ ). При сроке наблюдения 10 лет выживаемость была несколько лучше в группе с БЦЖ-терапией (65,3%) по сравнению с таковой больных, которым выполняли только ТУР (42,1%), однако различия статистически недостоверны ( $p = 0,3$ ). Таким образом, вакцина БЦЖ уменьшает частоту рецидивов, прогрессии, улучшает безрецидивную выживаемость, но не влияет на общую выживаемость. Наши данные согласуются с исследованиями других авторов. Так, при исследовании 153 пациентов с РМП T1G3, которым проводили ТУР + иммунотерапию вакциной БЦЖ или только ТУР, 10-летняя общая выживаемость составила 42 и 48% соответственно [5]. Несколько лучшие результаты получены M.S. Cookson и соавт. [17] при долгосрочном наблюдении за 86 больными поверхностным РМП высокого риска (лечение включало ТУР в сочетании с внутрипузырной БЦЖ-терапией или без нее): 10-летняя выживаемость составила 70% независимо от вида лечения, а при сроке наблюдения 15 лет – 64%.

Таким образом, при РМП T1G3 дополнение ТУР мочевого пузыря внутрипузырной терапией вакциной БЦЖ позволяет снизить частоту рецидивов и прогрессии и улучшить безрецидивную выживаемость по сравнению с применением ТУР без адъювантного лечения. Более 60% больных, получавших адъювантную БЦЖ-терапию, живут более 10 лет.

## Литература

- Herr H.W., Jakse G., Sheinfeld J. The T1 bladder tumor. *Semin Urol* 1990; 8: 254.
- Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C. et al. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: A prospective cohort study. *J Urol* 1997; 157: 800.
- Hurle R., Losa A., Ranieri A. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin in stage T1, grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up. *Urology* 1999; 54: 258–63.
- Cheng L., Weaver A.L., Neumann R.M. et al. Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: a new proposal. *Cancer* 1999; 86: 1035.
- Shahin O., Thalmann G.N., Rentsch C. et al. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical BCG for primary stage T1 grade G3 bladder cancer: recurrence, progression, survival. *J Urol* 2003; 169: 96–100.
- Heney N.M., Ahmed S., Flanagan M.J. et al. National Bladder Cancer Collaborative Group A: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130: 1083.
- Jakse G., Loidl W., Seeber G., Hofstadter F. Stage T1, grade 3 transitional carcinoma of the bladder: an unfavourable tumour. *J Urol* 1984; 137: 39–43.
- Kaubisch S., Lum B.L., Reese J. et al. Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol* 1991; 146: 28–31.
- Lutzeyer W., Rübben H., Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 1982; 127: 250–2.
- Baniel J., Grauss D., Engelstein D. et al. Intravesical bacillus treatment for Stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1998; 52: 785–9.
- Brake M., Loertzer H., Horsch R. et al. Recurrence and progression of stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder following intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2000; 163: 1697–701.
- Gohji K., Nomi M., Okamoto M. et al. Conservative therapy for stage T1b, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1999; 53: 308.
- Klähn R., Steiner U., Sauter T. et al. Zystektomie beim schlecht differenzierten T1-Harnblasenkarzinom – oft zu früh? *Akt Urol* 1998; 29: 53.
- Lebret T., Gaudez F., Herve J.M. et al. Low-dose BCG instillations in the treatment of Stage T1 Grade 3 bladder tumors: recurrence, progression and success. *Eur Urol* 1998; 34: 67–72.
- Pansadoro V., Emiliozzi P., De Paula F. et al. Long-term follow-up of T1G3 Transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology* 2002; 59: 227–31.
- Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. The EAU Working group on Oncological Urology. European Association of Urology Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 105–12.
- Cookson M.S., Herr H.W., Zhang Z.F. et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997; 158: 62–7.

# Информативность предоперационных показателей ПСА в определении вероятности возникновения рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

Е.И. Велиев<sup>1</sup>, С.Б. Петров<sup>2</sup>, М.И. Катибов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия последипломного образования, Москва.

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

## THE INFORMATIVE VALUE OF PREOPERATIVE PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN DETERMINATION OF THE LIKELIHOOD OF RECURRENT PROSTATE CANCER AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Ye.I. Veliyev, S.B. Petrov, M.I. Katibov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

**Materials and Methods.** The results of examination and treatment of 163 males who had undergone radical retropubic prostatectomy (RRP) with bilateral pelvic lymphadenectomy for clinically locally advanced prostate cancer (PC) (T1aN0M0-to-cT2bN0M0) were studied. The patients' mean age was 63.5 years and ranged from 41 to 74 years. After RRP, the duration of a follow-up averaged  $46.6 \pm 2.7$  months and ranged from 24 to 81 months. Digital rectal study, determination of serum prostate-specific antigen (PSA) and its density, transrectal multifocal prostate biopsy under ultrasound guidance, and, if required (PSA more than 20 ng/ml or a total of above 7 Gleason scores), computed tomography and scintigraphy of skeletal bones were performed in all the patients. The postoperative examination involved postmortem examination and measurement of serum PSA levels over time.

**Results.** The study has revealed that there is a clear tendency for an increase in the frequency of other poor signs with elevated preoperative PSA levels.

**Conclusion.** The findings have indicated that there is a direct and statistically significant correlation between the preoperative values of total PSA, its density, and the possible outcomes of RRP.

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В США РПЖ находится на 1-м месте в структуре онкологической заболеваемости, является вторым по частоте летальных исходов среди онкологических заболеваний и занимает общее 4-е место среди всех причин смерти мужчин [1, 2]. В странах Европейского сообщества ежегодно выявляется более 85 000 новых случаев заболевания, которое становится причиной смерти 9% мужчин [3, 4]. Распространенность РПЖ высока и в России: он занимает 4-е место среди всех злокачественных новообразований мужчин и 3-е — в структуре смертности населения старше 70 лет [5]. В связи с успехами ранней диагностики РПЖ за последние два десятилетия, прежде всего за счет широкого внедрения в практику определения сывороточного простатического специфического антигена (ПСА) и трансректальной мультифокальной биопсии, изменился и подход к его лечению. Возросла частота выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ), которая является наиболее частым выбором в лечении локализованных форм РПЖ. Комбинированный анализ проведенных клинических исследований позволил J. Eastham и соавт. [6] сделать вывод, что частота рецидива РПЖ после операции, проявляющегося ростом уровня ПСА, составляет по прошествии 5 лет 20%, а 10 лет — 30%.

Раннее применение адъювантной терапии у больных с высоким риском прогрессирования заболевания

позволяет улучшить результаты лечения [7–9]. В настоящее время окончательно не выработаны критерии для идентификации больных, нуждающихся в адъювантной терапии после РПЭ. С целью изучения информативности различных параметров обследования в оценке исходов радикального хирургического лечения для их дальнейшего использования при отборе больных для раннего адъювантного лечения было выполнено настоящее исследование.

**Материалы и методы.** В основу работы легли материалы обследования и лечения 163 мужчин, которым в Клинике урологии Военно-медицинской академии с ноября 1997 г. по июль 2002 г. была выполнена позадилоная РПЭ с билатеральной тазовой лимфаденэктомией по поводу клинически локализованных форм РПЖ (сT1aN0M0 — сT2bN0M0). Средний возраст больных составил 63,5 года (от 41 до 74 лет), продолжительность наблюдения после РПЭ —  $46,6 \pm 2,7$  мес (от 24 до 81 мес). Пациентам проводили пальцевое ректальное исследование, определяли уровень сывороточного ПСА и его плотность, выполняли трансректальную мультифокальную биопсию предстательной железы под ультразвуковым наведением, а при необходимости (уровень ПСА более 20 нг/мл или сумма Глисона более 7) — компьютерную томографию и сцинтиграфию костей скелета. Послеоперационное патоморфологическое исследование включало в себя определение степени гистологической дифференцировки опухоли по шкале Глисона, объема опухолевого очага, наличия или

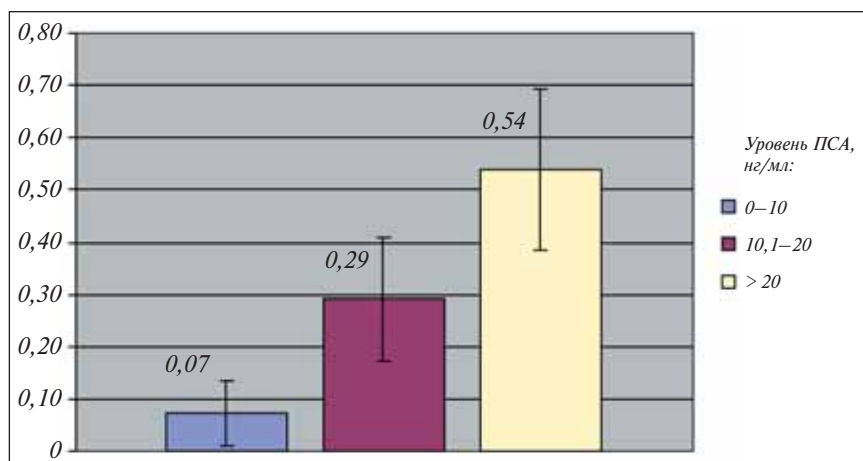


Рис. 1. Относительная частота возникновения рецидивов для групп больных с различным уровнем ПСА

отсутствия перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии, статуса хирургического края, взаимоотношений опухоли с капсулой предстательной железы, наличия или отсутствия экстракапсулярной экстензии, инвазии семенных пузырьков и поражения тазовых лимфоузлов. После РПЭ уровень сывороточного ПСА определяли через 1, 3, 6, 9 и 12 мес, а в дальнейшем каждые 6 мес. Такой кратности обследования придерживались в случаях, когда уровень ПСА составлял менее 0,2 нг/мл. Если уровень ПСА превышал 0,2 нг/мл, то тест проводили каждые 3 мес. Биохимический рецидив определяли как стойкое (в двух и более анализах подряд) повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл.

Анализировали взаимосвязь с частотой развития рецидива заболевания после операции предоперационного уровня ПСА и его плотности. Уровень ПСА определяли с помощью радиоиммунного теста IMX PSA Abbot Laboratories, нижний предел чувствительности которого составлял 0,01 нг/мл. Для вычисления плотности ПСА значение ПСА делили на объем предстательной железы, который определяли при трансректальном УЗИ, для чего использовался аппарат «Toshiba-220 А» с двухплоскостным датчиком частотой 7,5 МГц. При вычислении объема предстательной железы ее форму условно принимали за вытянутый эллипс и расчеты производили по формуле:  $V_{пж} = 4/3\pi \times D_1/2 \times D_2/2 \times D_3/2 = \pi/6 \times D_1 \times D_2 \times D_3$ ,

где  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  – сагиттальный, вертикальный и поперечный размеры железы.

**Результаты и обсуждение.** В среднем предоперационный уровень сывороточного ПСА в наблюдаемой группе больных был равен  $17,94 \pm 3,16$  нг/мл (медиана 14 нг/мл). В 50% случаев уровень ПСА находился в диапазоне 7,40–19,8 нг/мл.

В группе больных с отсутствием рецидива заболевания предоперационный уровень сывороточного ПСА в среднем был равен  $12,75 \pm 1,73$  нг/мл (от 1,1 до 58,3 нг/мл). В 50% случаев у данной группы этот показатель находился в промежутке 6,9–15 нг/мл.

В группе больных с наличием рецидива заболевания предоперационный уровень сывороточного ПСА в среднем был равен  $32,9 \pm 10,39$  нг/мл (3,8–150 нг/мл). В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 14–39,2 нг/мл.

Сравнительная характеристика данных (в относительных величинах частоты рецидива) групп больных по предоперационному уровню сывороточного ПСА представлена на рис. 1.

Полученные данные демонстрируют выраженную взаимосвязь высокого предоперационного уровня ПСА и повышенной частоты возникновения рецидива РПЖ после радикального хирургического лечения.

Кроме того, по результатам исследования было выявлено, что с повышением уровня ПСА отмечается явная тенденция к возрастанию частоты и других неблагоприятных признаков. Взаимосвязь предоперационного уровня сывороточного ПСА с другими прогностическими факторами представлена в табл. 1.

Показатель плотности ПСА в общей группе был равен  $0,56 \pm 0,14$  нг/мл/см<sup>3</sup> (0,04–9,4 нг/мл/см<sup>3</sup>; медиана – 0,3 нг/мл/см<sup>3</sup>). В 50% случаев плотность ПСА находилась в пределах 0,19–0,58 нг/мл/см<sup>3</sup>.

В группе больных с отсутствием рецидива заболевания плотность ПСА в среднем была равна  $0,35 \pm 0,06$  нг/мл/см<sup>3</sup> (0,04–2,2 нг/мл/см<sup>3</sup>). В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 0,17–0,41 нг/мл/см<sup>3</sup>.

В группе больных с наличием рецидива заболевания плотность ПСА в среднем была равна  $1,17 \pm 0,52$  нг/мл/см<sup>3</sup> (0,1–10,4 нг/мл/см<sup>3</sup>). В 50% случаев в данной группе этот показатель находился в промежутке 0,44–1,2 нг/мл/см<sup>3</sup>.

Сравнительная характеристика (в относительных величинах частоты рецидива) данных групп больных по плотности ПСА представлена на рис. 2.

Данные свидетельствуют об увеличении доли рецидивов при увеличении плотности ПСА.

Для оценки связи вышеуказанных признаков с вероятностью развития рецидива после операции выполнен корреляционный анализ. В расчетах были использованы коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона. Анализ показал, что между данными признаками и параметром-откликом «рецидив» существует прямая статистически значимая ( $p < 0,05$ ) корреляционная связь (табл. 2).

**Заключение.** Изучение результатов выполнения РПЭ 163 больным клинически локализованным РПЖ при медиане наблюдения  $46,6 \pm 2,7$  мес показало, что при

Таблица 1. Выраженность прогностических признаков в зависимости от уровня ПСА

| Уровень ПСА, нг/мл | Средний объем опухоли, см <sup>3</sup> | Средняя послеоперационная сумма Глисона, баллы | Доля случаев с положительным хирургическим краем, % | Доля случаев с экстракапсулярной экстензией, % | Доля случаев с инвазией семенных пузырьков, % | Доля случаев поражения лимфоузлов, % |
|--------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|
| ≤ 10               | 3,72±1,15                              | 4,57±0,42                                      | 21,7                                                | 7,2                                            | 5,8                                           | 1,5                                  |
| 10,1–20            | 7,12±2,16                              | 5,18±0,42                                      | 34,5                                                | 14,5                                           | 20                                            | 5,5                                  |
| 20,1–50            | 12,47±4,82                             | 5,36±0,59                                      | 39,4                                                | 30,3                                           | 30,3                                          | 9                                    |
| > 50               | 19,74±16,74                            | 6,0±1,32                                       | 66,7                                                | 50                                             | 66,7                                          | 33,3                                 |

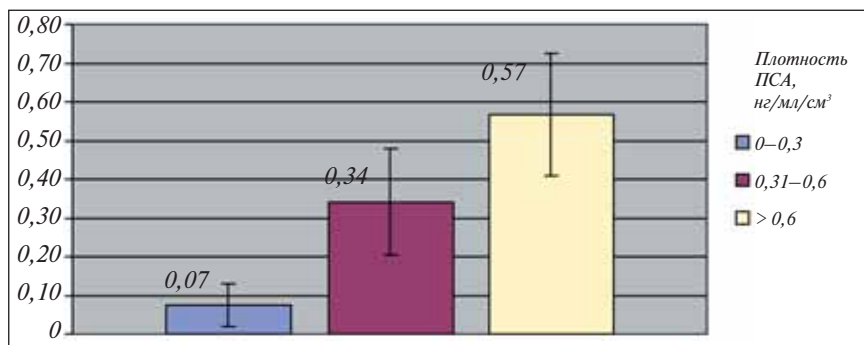


Рис. 2. Относительная частота возникновения рецидивов для групп больных с различной плотностью ПСА

Таблица 2. Результаты оценки корреляционной связи независимых факторов с признаком «рецидив»

| Признак       | Число наблюдений | Коэффициент корреляции Спирмена | <i>p</i> | Коэффициент корреляции Пирсона | <i>p</i> |
|---------------|------------------|---------------------------------|----------|--------------------------------|----------|
| ПСА           | 163              | 0,44                            | < 0,05   | 0,43                           | < 0,05   |
| Плотность ПСА | 163              | 0,46                            | < 0,05   | 0,38                           | < 0,05   |

предоперационном уровне сывороточного ПСА до 10 нг/мл вероятность рецидива РПЖ после радикального хирургического лечения составляет лишь 7%, при показателях от 10 до 20 нг/мл она возрастает в 4 раза (29%), а при уровне ПСА перед операцией свыше 20 нг/мл достигает 54%. При этом с нарастанием уровня ПСА отме-

чается отчетливая тенденция к увеличению количества сопутствующих неблагоприятных признаков (большой объем опухоли, высокая сумма Глисона, положительный хирургический край, экстракапсулярная экстензия, инвазия семенных пузырьков, поражение лимфоузлов). При плотности ПСА до 0,3 нг/мл/см<sup>3</sup> рецидив заболевания отмечался в 7%, от 0,31 до 0,6 нг/мл/см<sup>3</sup> – в 34% случаев, а при плотности ПСА более 0,6 нг/мл/см<sup>3</sup> рецидив опухоли после операции можно ожидать с вероятностью 57%.

Результаты исследования показали, что связь между предоперационными значениями общего ПСА, его плотностью и возможными исходами РПЭ является прямой и статистически значимой. Таким образом, информативность таких предоперационных показателей, как сывороточный уровень ПСА и

его плотность, в оценке вероятности развития рецидива РПЖ после РПЭ достаточно высока. Они могут быть успешно использованы при распределении больных на группы с различным риском возникновения рецидива заболевания, что служит основой для адекватного применения ранней адъювантной терапии.

## Литература

1. Brawer M.K., Benson M.C., Bostwick D.G. et al. Prostate-specific antigen and other serum markers: current concepts from the World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. Semin Urol Oncol 1999; 17:206–21.
2. Chang S.S., Gaudin P.B., Reuter V.E., Heston W.D.W. Prostate-specific membrane antigen: present and future applications. Urology 2000; 55: 622–9.
3. Jensen O.M., Esteve J., Moller H., Renard H. Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer 1990; 26: 1167–256.
4. Black R.J., Bray F., Ferlay J., Parkin D.M. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer 1997; 33:1075–107.
5. Данилова Т.В. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований предстательной железы в России. Тезисы докл. IX Всероссийской конференции онкологов «Гормонозависимые опухоли»: СПб., 2002. с. 35–6.
6. Eastham J.A., Scardino P.T. Radical prostatectomy. In: Campbell's Urology. Eds. P.S. Walsh et al. Philadelphia; 1999. p. 2547–64.
7. Gibbons R.P., Cole B.C., Richardson G. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: Results and complications. J Urol 1986; 135: 65–8.
8. Myers R.P., Larson-Keller J.J., Bergstralh E.J. et al. Hormonal treatment at time of radical retropubic prostatectomy for stage D1 prostate cancer: Results of long term follow-up. Urology 1992; 174: 910–5.
9. Kent E.C., Hussain M.H.A. The rationale for adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer. Curr Opin Urol 2003; 13:123–31.

## Интегральная оценка параметров повторной трансректальной мультифокальной биопсии в диагностике рака предстательной железы

С.Б. Петров<sup>1</sup>, Е.И. Велиев<sup>2</sup>, Р.А. Елов<sup>1</sup>, И.С. Лысенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Клиника урологии, Санкт-Петербург, <sup>2</sup>РМАПО, Москва

### INTEGRAL ESTIMATE OF THE PARAMETERS OF TRANSRECTAL MULTIFOCAL REBIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

S.B. Petrov, Ye.I. Veliyev, R.A. Yeloyev, I.S. Lysenko

Clinic of Urology, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

**Materials and Methods.** The results of transrectal multifocal prostatic rebiopsy made under ultrasound guidance at the Clinic of Urology, Military Medical Academy, in 1998 to 2004 were studied.

A total of 2352 males were examined; of them, 125 patients underwent rebiopsy. The patients' age was 54 to 87 years (mean age 60.3 years). The patients were divided into 4 age groups: 1) 51-60 years [11% (14/125)]; 2) 61-70 years [47% (59/125)]; 3) 71-80 years [35% (44/125)]; 4) > 81 years [0.3% (4/125)]. There were 6 to 14 biopsy probes.

**Results.** The study showed that rebiopsy of the prostate identified its cancer in 23% of the patients having a negative primary histological result. It was also established that the patients in whom primary biopsy revealed prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and/or an increase in PSA of > 0.75 ng/ml per year and its density > 0.15 ng/ml/cm<sup>3</sup> should be referred to a repeated histological study within 6 to 12 months. When these rules were observed, there were the most favorable prognostic signs: no capsular invasion, lower Gleason scores, and none metastasis.

**Conclusion.** The study has provided the following indications for rebiopsy:

- a continually elevating PSA level or its preservation after primary negative biopsy;
- abnormal findings on rectal examination and transrectal ultrasound study;
- high-grade PIN in the prior biopsy specimen.

**Введение.** Вопросы ранней диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) по-прежнему являются актуальными и представляют особый интерес для урологического сообщества. РПЖ является самым частым злокачественным новообразованием, встречающимся у мужчин США, и занимает второе место в списке смертей от рака. Он выявляется в 29% случаев всех диагностированных новообразований [1]. В России заболеваемость РПЖ составляет 9–10 на 100 000 человек в год при среднегодовом темпе прироста 5,7% [2]. Около 10% мужчин имеют или будут иметь клинически значимый РПЖ при жизни, а летальность при этом составит 3%. В то же время у трети мужчин диагноз РПЖ подтверждается лишь при аутопсии [3].

Несмотря на обилие скрининговых программ, биопсия предстательной железы под трансректальным ультразвуковым контролем остается самым важным диагностическим шагом, без которого невозможно поставить окончательный диагноз и определить клиническую стадию процесса [4]. Вместе с тем имеет место отсутствие единого мнения по вопросу о целесообразности выполнения повторной биопсии, ее информативности, а также установления четких показаний к ее проведению [5–7].

**Материалы и методы.** В Клинике урологии ВМА были изучены результаты повторной трансректальной мультифокальной биопсии предстательной

железы (ТБПЖ) под ультразвуковым наведением в период с 1998 по 2004 г.

Общее количество обследованных составило 2352, из них у 125 пациентов биопсии выполняли повторно. Средний возраст составил от 54 до 87 лет (60,3 года). Больные были разделены на четыре возрастные группы: 51–60 лет (11% ; 14/125), 61–70 лет (47%; 59/125), 71–80 лет (35%; 44/125) и > 81 года (0,3%; 4/125).

Стандартная подготовка пациента к биопсии предстательной железы состояла в проведении предварительной антибиотикопрофилактики пероральным приемом ципрофлоксацина (за 1 ч до биопсии в дозе 500 мг, в последующем в течение 5 дней в дозе 500 мг 2 раза в сутки). Накануне процедуры выполняли очистительную клизму. Антикоагулянты, ацетилсалициловую кислоту, а также нестероидные противовоспалительные средства отменяли за 7–10 дней до биопсии. Анестезию проводили 1% раствором лидокаина (5 мл) в капсулу предстательной железы под ультразвуковым контролем. В качестве дополнительной профилактики осложнений прямую кишку перед введением ректального ультразвукового датчика обрабатывали 40 мл 1% раствора повидон-йода. Биопсию выполняли пистолетом Magnum фирмы Bard иглой №18 под контролем ректального ультразвукового датчика.

Таблица 1. Количество биопсийных вколов при первичной и повторной биопсиях

| Группа больных | Число вколов (среднее) |                   |
|----------------|------------------------|-------------------|
|                | первичная биопсия      | повторная биопсия |
| РПЖ(-), n=96   | 6–14 (9)               | 5–15 (10)         |
| РПЖ(+), n=29   | 210 (8,5)              | 9–18 (12)         |

Таблица 2. Динамика уровня ПСА (нг/мл) при повторной биопсии

| Группа больных            | Диапазон | Среднее | Ме    |
|---------------------------|----------|---------|-------|
| РПЖ(-), n= 96             | 1,5–67,3 | 13,6    | 11,05 |
| РПЖ(+), n= 29             | 2,5–30   | 13,9    | 13,9  |
| Все обследованные, n= 125 | 1,5–67,3 | 13,6    | 11,05 |

Таблица 3. Изменение уровня ПСА (нг/мл) у лиц различных возрастных групп

| Группа больных | 51–60 лет<br>(норма до 3,5) | 61– 70 лет<br>(норма до 4,5) | 71–80 лет<br>(норма до 6,5) | > 81 лет |
|----------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------|
| РПЖ(-)         | 14,07                       | 13,5                         | 14,04                       | 6,9      |
| РПЖ(+)         | 23,3                        | 15,8                         | 15                          | —        |

Число биопсийных столбиков составляло от 6 до 14. Их количество зависело от года проведения биопсии, объема предстательной железы, клинической картины, результатов пальцевого ректального исследования, ультразвуковых находок и возраста пациента. При наличии у пациента гипоэхогенных очагов исследование дополняли прямой прицельной биопсией подозрительных участков (по два дополнительных вкола на каждый участок).

Критериями отбора кандидатов для выполнения повторного исследования служили: наличие простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени при первичной ТБПЖ, прогрессивный рост уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови или его персистенция после первичной биопсии, а также патологические находки при пальцевом и/или ультразвуковом ректальном исследовании. Наличие одного из этих критериев было достаточным основанием для выполнения повторной биопсии предстательной железы.

#### Результаты и обсуждение

Исследование показало, что в 23% случаев у пациентов, имеющих негативный результат первичного гистологического исследования, при повторной биопсии предстательной железы был выявлен рак. Средний возраст пациентов этой группы составил 68,4 года.

Мнение о том, что выбор методики выполнения повторной биопсии зависит от объема предстательной железы, нашло подтверждение во многих исследова-

ниях [6]. Большинство биопсийных игл способны осуществить забор 18 мм ткани. Таким образом, стандартная секстантная биопсия позволяла изучить 108 мм ткани. С увеличением объема предстательной железы шансы выявить рак уменьшаются. У пациентов, находящихся под наблюдением, в группе с отсутствием РПЖ – РПЖ(-) – объем предстательной железы составил 10–143 см<sup>3</sup> (в среднем 54,5 см<sup>3</sup>), а в группе пациентов с РПЖ – РПЖ(+)- был равен 16–82 см<sup>3</sup> (в среднем 43,08 см<sup>3</sup>).

Одной из важнейших диагностических находок при трансректальном УЗИ являлось наличие гипоэхогенных очагов в предстательной железе. В 50% случаев РПЖ при трансректальном УЗИ имеет гипоэхогенный характер (25% изоэхогенный и 25% гиперэхогенный) [8]. Количество вколов биопсийной иглы в группе пациентов с выявленным при повторной биопсии

РПЖ равнялось 9–18 (в среднем 12), что больше, чем во всех остальных группах (табл. 1). Число биопсийных столбиков при повторной биопсии было выше, чем при первичной, в том числе это правило касалось директивных вколов в участки повышенной гипоэхогенности.

Уровень ПСА у пациентов с повторной биопсией составлял 1,5–67,3 нг/мл (табл. 2). В случаях выявления РПЖ среднее значение ПСА равнялось 13,9 нг/мл (медиана 13,9 нг/мл). У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы среднее значение уровня ПСА составило 13,6 нг/мл (медиана 11,05 нг/мл).

Известно, что повышение уровня ПСА может быть связано с возрастными изменениями в предстательной железе [9]. При сравнении ПСА в различных возрастных группах были получены следующие результаты (табл. 3).

Помимо влияния возраста на уровень ПСА учитывался такой фактор, как размер железы. Плотность ПСА (ПСА / объем железы) у группы РПЖ(+) составила в среднем 0,39 нг/мл/см<sup>3</sup> (0,08–0,93 нг/мл/см<sup>3</sup>). Несмотря на неоднозначное отношение к диагностическим возможностям данного критерия, очевидно увеличение вероятности выявления рака при плотности ПСА больше 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>.

Большинство повторных биопсий выполняли в срок от 3 до 14 мес (табл. 4). Было установлено, что пациенты, у которых при первичной биопсии был выявлен ПИН и/или уровень прироста ПСА > 0,75 нг/мл

в год, а плотность ПСА  $> 0,15$  нг/мл/см<sup>3</sup>, должны направляться на повторное гистологическое исследование в период от 6 до 12 мес. В тех случаях, когда эти правила соблюдались, прогностические признаки были наиболее благоприятными: отсутствие капсулярной инвазии, более низкая степень шкалы Глисона и отсутствие метастазирования.

**Заключение.** Основным диагностическим инструментом, призванным подтвердить диагноз и определить степень распространенности местного процесса при РПЖ, является биопсия предстательной железы. На основании клинико-лабораторного исследования учитывались следующие показания к проведению повторной биопсии:

- продолжающийся рост или сохранение высокого уровня ПСА после первичной отрицательной биопсии;
- патологические находки при ректальном исследовании и трансректальном УЗИ;

Таблица 4. Временной интервал (мес) между первичной и повторной биопсиями

| Группа больных            | Диапазон | Среднее | Ме   |
|---------------------------|----------|---------|------|
| РПЖ(-), n= 96             | 3–48     | 16,6    | 13,5 |
| РПЖ(+), n = 29            | 3–51     | 19,08   | 12,5 |
| Все обследованные, n= 125 | 3–51     | 17      | 13   |

- присутствие ПИН высокой степени в предшествующем биопсийном материале.

В ходе исследования установлено, что у 23% пациентов, имеющих отрицательный результат первичной биопсии, при повторной биопсии был выявлен рак. Во всех исследуемых группах пациентов наблюдалось увеличение объема предстательной железы с момента выполнения первичной биопсии. Уровень ПСА у пациентов с повторной биопсией составлял 1,5–67,3 нг/мл. В случаях выявления РПЖ среднее значение ПСА равнялось 13,9 нг/мл. Большинство повторных биопсий выполнялось в срок от 3 до 14 мес.

#### Литература

1. Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999; 49: 31: 8–31.
2. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М.; 1999. с. 5.
3. Djavan B., Zlotta A.R., Remzi M. et al. Optimal predictors of prostate cancer in repeat prostate biopsy: a prospective study in 1051 men. J Urol 2000; 163(4): 1144–8.
4. Seidman H., Mushinski M.H., Gelb S.K., Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer in United States 1985. CA Cancer J Clin 1985; 35: 36–56.
5. Morgan T.O., McLeod D.G., Leifer E.S. et al. Prospective use of free prostate-specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total prostate-specific antigen. Urology 1996; 48: 76–80.
6. Djavan B., Remzi M., Marberger M. When and how a prostatic rebiopsy should be performed? Eur Urol Suppl 2002; 1 (6): 52–9.
7. Hendrikx A., Safarik L., Hammerer P. TRUS and biopsy: practical aspects. Eur Urol 2002; 41(6): 1–10.
8. Gretzer M.B., Partin A.W. PSA levels and the probability of prostate cancer on biopsy. Eur Urol Suppl 2002; 1 (6): 21–7.

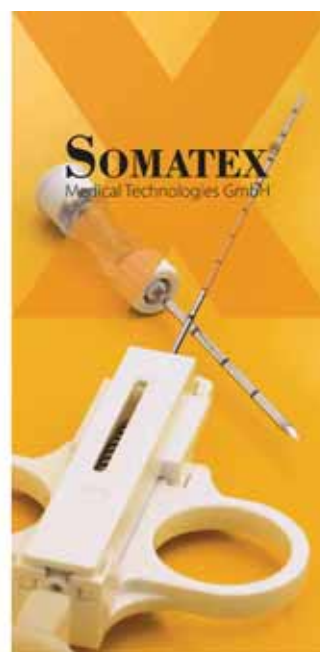
SOMATEX GmbH (Германия) предлагает на Российском рынке широчайший выбор инструментария для проведения биопсийной диагностики, маркирования, пренатальной диагностики, дренирования и лазерной деструкции новообразований.

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:



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](mailto:applecine@mail.ru),  
Сайт: [www.somatex.de](http://www.somatex.de)



# Результаты комбинированного и лучевого лечения рака уретры

В.Б. Матвеев, Я.В. Гриднева

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

## RESULTS OF COMBINED AND RADIOTHERAPY OF URETHRAL CANCER

V.B. Matveyev, YA.V. Gridneva

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

*Clinical course of primary urethral cancer is characterized in detail in 31 patients. Specific features in the disease course with consideration for tumor stage and patient's sex are analyzed. Urethral cancer is diagnosed only at stages III–IV in the majority (74.2%) of cases. The disease is more incident in women aged over 60 years with a history of chronic cystitis, urethritis, and urethral leukoplakia. The main clinical manifestations of primary urethral cancer are bloody discharge from the urethra, painful difficult urination, and palpated tumor. The symptoms persist for 12.06 months on average. The treatment efficiency depends on the stage of the process: complete effect is attained in 100% patients with stage I, in 75% with stage II, in 54.55% with stage III, and in 41.67% with stage IV. Local relapses are significantly more incident in men (50% vs. only 5.26% in women), 5-year uneventful survival is significantly better in women: 59.6%, vs. 31.2% in men. The median total survival of patients with primary urethral cancer is 61.3 months, total 5-year survival  $53 \pm 11.6\%$ . Evaluation of the results of different treatments for primary urethral cancer demonstrated the advantages of surgical and combined treatment vs. radiotherapy as a monotherapy. Radiotherapy should be carried out only when surgical removal of the tumor is impossible.*

Среди всей онкоурологической патологии рак уретры (РУ) составляет менее 1% и занимает по частоте одно из последних мест, поэтому большинство авторов за рубежом и в России располагают лишь единичными наблюдениями. Редкость опухоли создает объективные трудности в накоплении статистически достоверного материала, так как крайне сложно за приемлемый период провести лечение по аналогичной схеме достаточного числа больных со строго определенной стадией процесса. Как правило, больные поступают в стационары уже с запущенными формами РУ, что практически исключает возможность проведения рациональной терапии, и отсутствие стандартизованного подхода к ведению таких пациентов не позволяет рассчитывать на стойкий положительный эффект лечения.

### Материал и методы

В исследование включен 31 пациент, получавший комбинированное и лучевое лечение первичного РУ (ПРУ) в 1977–2003 гг. в отделении хирургической онкоурологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Российском научном центре рентгенорадиологии МЗ РФ, городской клинической больнице № 40 Москвы, в том числе 19 (61,29%) женщин и 12 (38,71%) мужчин (средний возраст  $63,5 \pm 12,2$  года). При первичной диагностике заболевания пациенты преимущественно предъявляли жалобы на кровянистые выделения из уретры (48,39%), жжение, боль и затрудненное мочеиспускание (32,25%), пальпируемую опухоль (22,58%), гнойные выделения из уретры (16,13%). Длительность симптомов в среднем составляла  $12,06 \pm 14,55$  мес. У большинства больных опухоль локализовалась в переднем (35,48%) и дистальном (22,58%) отделах уретры, имела инфильтративную (35,48%) и экзофитную (25,81%) форму.

Среди факторов риска развития ПРУ, выявленных у 27 (87,1%) больных, преобладали лейкоплакия (45,2%) и уретрит (41,9%). Стадия T1 диагностирована у 4% больных, T2 — у 21%, T3 — у 54%, T4 — у 21%. Метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле не более 2 см (N1) диагностированы у 30% больных; более 2 см или множественное поражение лимфатических узлов (N2) — у 35%. Отдаленные метастазы в мягких тканях промежности выявлены у 9% больных. У оперированных учитывали стадию pTNM ПРУ. По гистологическому строению преобладал плоскоклеточный рак: неороговевающий — у 35% пациентов и ороговевающий — у 15%. Переходноклеточный рак встречался в 17% случаев, аденокарцинома — в 26%.

Лечение ПРУ включало комбинированную терапию у 20 (64,52%) из 31 больного и лучевую — у 11 (35,48%). У 20 пациентов хирургическое лечение выполнено в следующем объеме: трансуретральная резекция (ТУР) и резекция уретры; уретрэктомия с паховой лимфаденэктомией; уретропростатэктомия с резекцией шейки мочевого пузыря, тазовой, паховой лимфаденэктомией; уретрэктомия с резекцией влагалища, тазовой, паховой лимфаденэктомией, резекцией шейки мочевого пузыря. Радикальные хирургические вмешательства выполнены 17 (85%) больным, нерадикальные — 3 (15%).

Неоадьювантное лечение проведено у 4 (20%) больных: у 2 — дистанционная лучевая терапия — ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 30 Гр) и у 2 — ДЛТ и полихимиотерапия по схеме PFL (фторурацил — 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 2, 3-й день, цисплатин — 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день, лейковорин — 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 2, 3-й день). Адьювантное лечение получали 13 (65%) больных: 5 (25%) — полихимиотера-

Таблица 1. Частота прогрессирования ПРУ в зависимости от общей стадии заболевания

| Вид прогрессирования       | Общая стадия заболевания |    |          |    |            |       |           |       |
|----------------------------|--------------------------|----|----------|----|------------|-------|-----------|-------|
|                            | I (n=4)                  |    | II (n=4) |    | III (n=11) |       | IV (n=12) |       |
|                            | абс.                     | %  | абс.     | %  | абс.       | %     | абс.      | %     |
| Местно-регионарный рецидив | 1                        | 25 | 2        | 50 | 1          | 9,09  | 3         | 25    |
| Отдаленные метастазы       | 1                        | 25 | 2        | 50 | 6          | 54,55 | 10        | 83,33 |
| Продолженный рост опухоли  | —                        | —  | 1        | 25 | 4          | 36,36 | 6         | 50    |

Таблица 2. Значимые прогностические факторы выживаемости больных ПРУ (результаты однофакторного анализа)

| Прогностический фактор               | Уровень значимости (p) |                                |                         |                |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------|----------------|
|                                      | общая                  | без признаков прогрессирования | без локального рецидива | без метастазов |
| Пол                                  | —                      | —                              | 0,04                    | —              |
| Общая стадия ПРУ                     | —                      | —                              | —                       | 0,04           |
| Проведенное лечение                  | —                      | —                              | —                       | 0,02           |
| Эффективность проведенного лечения   | 0,03                   | 0,003                          | —                       | 0,0004         |
| Дополнительное лечение оперированных | —                      | 0,007                          | —                       | 0,02           |

пию и 8 (40%) — лучевую терапию. 2 больных лечили по схеме CMV (цисплатин — 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно во 2-й день, метотрексат — 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й день, винбластин — 4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й день), 1 больной — по схеме PFL и 2 пациента получали гемзар (1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й день) + цисплатин (80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день). ДЛТ на область первичной опухоли (СОД 28–60 Гр) и/или паховую область (СОД 20–56 Гр) проведена 7 пациентам, внутривисочная (РОД 7 Гр, СОД 28 Гр) — 1 больному.

Из 11 больных, у которых лучевая терапия была самостоятельным методом лечения ПРУ, 5 (55,45%) получили дистанционное облучение (РОД 2 Гр, СОД 30–58 Гр), 2 (9,09%) — внутривисочное (РОД 2 Гр, СОД 60 Гр) и 4 (45,45%) — сочетанное (РОД 2 Гр, СОДДЛТ 38–56 Гр, СОДбрахитерапия 26–72 Гр).

### Результаты

Средний срок наблюдения больных от начала лечения до последнего контакта или смерти составил 44 мес (1,6–174,8 мес). 8 пациентам с I и II стадией ПРУ было проведено хирургическое и химиотерапевтическое лечение, из 11 больных с III стадией заболевания 6 (54,55%) получили комбинированное и 5 (54,45%) — самостоятельное лучевое лечение, из 12 больных с IV стадией — по 6 (50%) человек соответственно. У всех больных с I стадией был достигнут полный эффект, со II стадией — полный (75% случаев) и частичный (25%) эффект,

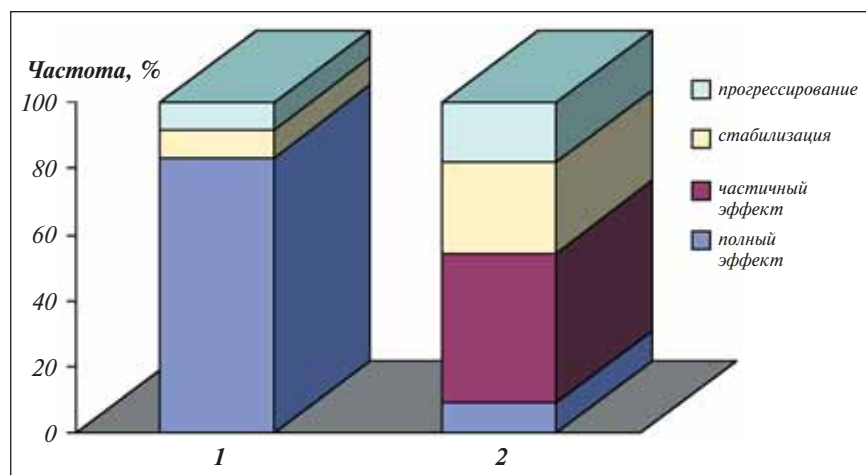
с III стадией — полный эффект отмечен более чем в половине случаев (54,55%), с IV стадией — у 41,67% больных. Прогрессирование заболевания сразу после лечения диагностировано только у 2 (18,18%) из 11 больных с III стадией и у 1 (8,33%) из 12 больных с IV стадией. Виды прогрессирования ПРУ у больных с различными его стадиями представлены в табл. 1.

Регионарные и/или отдаленные метастазы после лечения ПРУ I стадии возникали достоверно в более поздние сроки (через 146,9 мес), чем при других стадиях (при II стадии — через 40,75±10,0 мес, при III стадии — через 13,12±10,1 мес, при IV стадии — через 34,9±43,37 мес), у всех пациентов с рецидивами заболевания в различные сроки диагностированы регионарные и/или отдаленные метастазы.

Медиана общей выживаемости всех больных ПРУ составила 61,31 мес, 1-летняя общая выживаемость — 89,65±5,6%, 3-летняя — 66,01±10,0%, 5-летняя — 52,96±11,6%, 10-летняя — 21,87±11,7%; показатели выживаемости без признаков прогрессирования заболевания составили соответственно: 21 мес, 66,10±8,7; 22,03±8,4; 15,11±8,2 и 1,6±2,4%.

Значимые прогностические факторы выживаемости больных ПРУ, выявленные при регрессионном анализе (по Cox), приведены в табл. 2

Для объективизации результатов комбинированного и лучевого лечения провели их сравнение на основе общей стадии ПРУ. Учитывая, что



Эффективность комбинированного (1) и лучевого (2) лечения больных ПРУ

облучение как самостоятельный вид лечения получили только больные с III и IV стадией ( $n=11$ ), его результаты сравнивали с таковыми комбинированного лечения больных только с аналогичными стадиями заболевания ( $n=12$ ). Из 12 больных, получавших комбинированную терапию, III стадия имела место у 6 больных и IV стадия — у 6; из 11 больных, получавших лучевую терапию, — у 5 и 6 пациентов соответственно. Как показал анализ, эффективность комбинированного лечения была достоверно более высокой: полный эффект зарегистрирован у 10 (83,33%) из 12 пациентов, после облучения — лишь у 1 (9,09%) из 11.

Прогрессирование заболевания после лечения первичной опухоли у больных, получавших комбинированную терапию, отмечали достоверно более редко: у 8 (66,67%) из 12, в то время как после облучения оно констатировано у всех 11 (100%) пациентов. Средний срок до начала прогрессирования не зависел от вида лечения и составил 29,15 мес после операции и 22,52 мес — после лучевой терапии. Следует отметить, что у всех пациентов с IV стадией независимо от вида лечения заболевание прогрессировало. У больных с III стадией ПРУ его прогрессирование достоверно реже наблюдалось после операции

13,35 мес — после лучевой терапии. Необходимо отметить, что у 1 (8,33%) оперированного и у 6 (54,55%) пациентов, перенесших облучение, продолженный рост опухоли сочетался с регионарными и/или отдаленными метастазами, диагностированными в различные сроки. Частота прогрессирования заболевания после лечения первичной опухоли в зависимости от стадии заболевания и вида лечения представлена в табл. 3. У больных с III стадией ПРУ достоверных различий в развитии рецидива, продолженного роста опухоли и ее метастазов в зависимости от вида проведенного лечения не наблюдалось, хотя частота метастазирования и продолженного роста после лучевой терапии была более высокой. В то же время у больных с IV стадией продолженный рост опухоли после облучения встречался достоверно более часто: у 5 (83,33%) из 6 по сравнению с 1 (16,67%) из 6 оперированных.

Отдаленные и регионарные метастазы у пациентов с III стадией, получавших комбинированное лечение, возникали реже: у 2 (33,33%) из 6, однако различия с показателями при лучевой терапии — 4 (80%) человека из 5 — не достигали статистической значимости. Не отмечено и достоверных различий в сроках появления метастазов в зависимости от стадии заболевания и вида лечения: у 12 оперированных средний

Таблица 3. Частота прогрессирования ПРУ в зависимости от стадии заболевания и вида лечения

| Вид прогрессирования         | III стадия                |       |                   |    | IV стадия                 |        |                   |       |
|------------------------------|---------------------------|-------|-------------------|----|---------------------------|--------|-------------------|-------|
|                              | комбинированное ( $n=6$ ) |       | лучевое ( $n=5$ ) |    | комбинированное ( $n=6$ ) |        | лучевое ( $n=6$ ) |       |
|                              | абс.                      | %     | абс.              | %  | абс.                      | %      | абс.              | %     |
| Локально-регионарный рецидив | 1                         | 16,67 | —                 |    | 2                         | 33,33  | 1                 | 16,67 |
| Отдаленные метастазы         | 2                         | 33,33 | 4                 | 80 | 5                         | 83,33  | 5                 | 83,33 |
| Продолженный рост опухоли    | 1                         | 16,67 | 3                 | 60 | 1                         | 16,67* | 5                 | 83,33 |

Примечание. \*  $p < 0,05$  по сравнению с показателями оперированных.

Таблица 4. *Выживаемость больных после комбинированного (n=12) и лучевого (n=11) лечения ПРУ*

| Вид лечения                      | Медиана длительности<br>выживания, мес | В ы ж и в а е м о с т ь , % |             |             |
|----------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|-------------|-------------|
|                                  |                                        | 1-летняя                    | 3-летняя    | 5-летняя    |
| Общая выживаемость               |                                        |                             |             |             |
| Комбинированное                  | 38,02**                                | 90,47±9,0                   | 62,20±16,08 | 37,32±16,69 |
| Лучевое                          | 30,45                                  | 81,81±11,62                 | 39,39±18,41 | 22,15±16,46 |
| Без прогрессирования заболевания |                                        |                             |             |             |
| Комбинированное                  | 25,21*                                 | 63,63±14,5                  | 26,51±14,16 | 13,25±11,74 |
| Лучевое                          | 12,72***                               | 63,63±14,5                  | 9,09±8,66   | 2,27±3,87   |
| Без рецидива заболевания         |                                        |                             |             |             |
| Комбинированное                  | Нет                                    | 80,12±12,64                 | 60,11±17,02 | 41,14±19,65 |
| Лучевое                          | Нет                                    | 95,05±6,89                  | 75,61±19,10 | 42,53±26,8  |
| Без метастазов                   |                                        |                             |             |             |
| Комбинированное                  | 24,88                                  | 72,72±13,42                 | 39,66±15,95 | 21,15±16,32 |
| Лучевое                          | 15,71                                  | 63,63±14,5                  | 20,55±13,79 | 5,13±8,04   |

**Примечание.** \* Медиана не определяется, так как более 50% больных живы; \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем оперированных больных; \*\*\*  $p = 0,09$  по сравнению с показателем оперированных (тенденция к достоверности различий).

срок до развития метастазов составил 30,83 мес, у 11 больных, получавших облучение, — 23,49 мес.

Частота рецидива заболевания не зависела от вида лечения: после комбинированного лечения рецидив возник у 3 (25%) из 12 больных в среднем через 11,36 мес и после лучевой терапии — у 1 (9,09%) из 11 больных в среднем через 108,13 мес (различия по срокам статистически достоверны). Следует отметить, что у всех пациентов с рецидивом ПРУ в разные сроки диагностированы регионарные и/или отдаленные метастазы.

После комбинированного лечения от ПРУ умерли 5 (41,67%) больных, после лучевого — 6 (54,55%). Еще 1 (8,33%) пациент из группы комбинированной терапии умер по причине, не связанной с этим заболеванием.

Показатели различных видов выживаемости больных после комбинированного и лучевого лече-

ния представлены в табл. 4. Отмечена тенденция к достоверности различий выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания. Так, медиана длительности выживания после комбинированного лечения составила 25,21 мес, после лучевого — 12,72 мес, 1-летняя выживаемость больных, получавших комбинированную терапию, составила 90,47±9,05%, 3-летняя — 62,20±16,08%, 5-летняя — 37,32±16,69%; после лучевого лечения — 81,81±11,62, 39,39±18,41 и 22,15±16,46% соответственно.

### Обсуждение

В настоящее время стандарты лечения РУ еще не разработаны, что связано, вероятно, в первую очередь с объективными трудностями в накоплении статистически достоверного материала вследствие низкой распространенности этого заболевания (менее 1%).

В 1998 г. E. Gheiler и соавт. [1] обобщили 16-летний опыт лечения ПРУ у 21 больного в возрасте от 32 до 80 лет и оценили эффективность различных терапевтических подходов в зависимости от локализации и стадии злокачественного процесса. У 18 больных проведено хирургическое лечение в различном объеме (от ТУР и дистальной уретрэктомии до тазовой экзентерации), сочетавшееся в 10 случаях с неoadъювантной или адъювантной химио- и лучевой терапией, у 3 больных — только химиолучевое лечение. Как сообщают авторы, в среднем через 42,1 мес без признаков болезни были живы 62% больных: со стадией рака T1–2N0M0 — 89%, со стадией T3–4N0–2M0 — лишь 42% ( $p = 0,03$ ). Результаты ле-

чения ПРУ у 21 больного в возрасте от 32 до 80 лет и оценили эффективность различных терапевтических подходов в зависимости от локализации и стадии злокачественного процесса. У 18 больных проведено хирургическое лечение в различном объеме (от ТУР и дистальной уретрэктомии до тазовой экзентерации), сочетавшееся в 10 случаях с неoadъювантной или адъювантной химио- и лучевой терапией, у 3 больных — только химиолучевое лечение. Как сообщают авторы, в среднем через 42,1 мес без признаков болезни были живы 62% больных: со стадией рака T1–2N0M0 — 89%, со стадией T3–4N0–2M0 — лишь 42% ( $p = 0,03$ ). Результаты ле-

Таблица 5. *5-летняя выживаемость (%) мужчин (n=6) [5] и женщин (n=72) [4], больных ПРУ, в зависимости от его локализации и стадии*

| Выживаемость, %                         | Локализация процесса |               | Стадия болезни |          |
|-----------------------------------------|----------------------|---------------|----------------|----------|
|                                         | передняя уретра      | задняя уретра | T1–2N0         | T3–4N0–2 |
| <b>Общая:</b>                           |                      |               |                |          |
| мужчины                                 | 69                   | 26            | 83             | 36       |
| женщины                                 | 54                   | 25            | 78             | 22       |
| <b>Опухолеспецифическая:</b>            |                      |               |                |          |
| мужчины                                 | 39                   | 14            | 83             | 45       |
| женщины                                 | 69                   | 46            | 89             | 33       |
| <b>Без признаков местного рецидива:</b> |                      |               |                |          |
| мужчины                                 | —                    | —             | —              | —        |
| женщины                                 | 53                   | 42            | 83             | 33       |
| <b>Без признаков метастазирования:</b>  |                      |               |                |          |
| мужчины                                 | —                    | —             | —              | —        |
| женщины                                 | 71                   | 48            | 88             | 36       |

чения ПРУ в стадии T3–4N0–2M0 были лучше при комбинированной терапии (неoadъювантное химио- и лучевое лечение с хирургическим вмешательством или без него), в этих случаях уровень опухолеспецифической выживаемости составил 60%. При опухолях в стадии Ta–2N0M0 необходимости в такой терапии не было. Полученные E. Gheiler и соавт. [1] данные сходны с результатами других исследований, опубликованных ранее. Так, у мужчин 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость при локализации рака начальной стадии в дистальном отделе составила 40%, а при инвазивном раке бульбомембранозного отдела — лишь 5% [2], у женщин при локализации рака в передней уретре — 50%, в задней — только 10–20% [3]. G. Dalbagni и соавт. [4, 5], оценившие более чем 30-летний опыт лечения ПРУ, приводят несколько иные данные (табл. 5).

В исследование [4] были включены 72 женщины в возрасте от 21 до 84 лет, средний период наблюдения составил 7 лет. У 2/3 пациенток опухолевый процесс был распространенным. ДЛТ, брахитерапию или их комбинацию получали 35% больных, остальные — хирургическое лечение. Авторы не обнаружили значимых различий между результатами лучевого и оперативного лечения инвазивного РУ и показали, что неoadъювантное облучение не влияет на выживаемость больных, а лишь снижает частоту локального рецидивирования. Авторы предлагают проводить комбинированное лечение распространенного РУ у женщин, включающее химиотерапию и хирургическое вмешательство, что позволит уменьшить частоту развития как местного рецидива, так и отдаленных метастазов. При комплексном лечении химиотерапия играет роль радиосенсибилизатора и препятствует репарации клеток после сублетальных доз облучения. Такую терапию с успехом применяют при раке прямой кишки, опухолях области головы и шеи и др. [6].

Проведенные нами исследования показали, что при III–IV стадии заболевания эффективность комбинированной терапии, включающей и хирургическое лечение, достоверно более высокая по сравнению с лучевым лечением: полный эффект зарегистрирован у 83% пациентов, в то время как после облучения — лишь у 9%. Прогрессирование забо-

левания после самостоятельного лучевого лечения констатировано у всех пациентов в среднем через 22,5 мес: продолженный рост опухоли — у 73% больных, метастазы — у 64%, рецидив опухоли — у 9%. Медиана длительности выживания больных составила 30,5 мес, общая 5-летняя выживаемость — 22%. Медиана длительности выживания больных без признаков прогрессирования заболевания после самостоятельного лучевого лечения составила 13 мес, 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования болезни — 2%.

Прогрессирование заболевания после комбинированного лечения выявлено у 67% больных: продолженный рост опухоли — у 17%, регионарные и отдаленные метастазы — у 58%, рецидив опухоли — у 25%. Средний срок до прогрессирования заболевания составил 29 мес. Медиана длительности выживания больных составила 38 мес, общая 5-летняя выживаемость — 37%. Длительность выживания больных без признаков прогрессирования заболевания после комбинированного лечения составила 25 мес, 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования опухоли — 13%.

Таким образом, результаты комбинированного лечения ПРУ III–IV стадии достоверно превосходят результаты лучевой терапии как самостоятельного метода лечения. Органосохраняющее лучевое лечение в монорежиме в большинстве случаев ассоциировано с высокой частотой рецидивов и низкой выживаемостью. Применение только хирургического метода также недостаточно эффективно. В последнее время наилучшие результаты получены при применении комбинированного лечения, включающего проведение неoadъювантной химиолучевой терапии с последующим хирургическим вмешательством. Разработка новых режимов предоперационной химиотерапии с включением гемзара, паклитаксела и других препаратов позволяет надеяться на увеличение доли радикальных органосохраняющих хирургических вмешательств, что улучшит качество жизни больных РУ. При отсутствии возможности хирургического удаления опухоли лучевая терапия обеспечивает увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных РУ.

#### Литература

1. Gheiler E.L., Tefilli M.V., Tiguert R. et al. Management of primary urethral cancer. *Urology* 1998;52(3): 487–93.
2. Anderson K., McAninch J. Primary squamous cell carcinoma of anterior male urethral. *Urology* 1984, 23: 134–40.
3. Klein F.A., Whitmore W.F., Herr H.W. et al. Inferior pubic rami resection with en bloc radical excision of invasive proximal urethral carcinoma. *Cancer* 1983; 51:1238–42.
4. Dalbagni G., Zhang Z.F., Lacombe L., Herr H.W. Female urethral carcinoma: analysis of treatment outcome and plea for a standardized management strategy. *BJU Int* 1998; 82(6): 835–8.
5. Dalbagni G., Zhang Z.F., Lacombe L., Herr H.W. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology* 1999; 53(6): 1126–32.
6. Goodman M., Tarnoff M., Kain M., Slotman G. and the Southern New Jersey Head and Neck Cancer Treatment Group. Interactions between outcomes and response to preoperative cisplatin-sensitized radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1997;174:527–31.

## Первичная остеосаркома почки: описание клинического случая

С.Ж. Саллум, Д.А. Рошин, К.М. Фигурин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Первичная остеосаркома почки (ОП) является чрезвычайно редкой опухолью. В доступной литературе с 1936 г. мы обнаружили описание 24 случаев данного заболевания, преимущественно у пациентов преклонного возраста [1]. В абсолютном большинстве наблюдений ОП диагностируется на поздних стадиях. Клиническая картина неспецифична [2, 3]. Патогномоничным признаком данной опухоли является наличие очагов кальцификации в ткани опухоли, визуализирующихся при ультразвуковом (УЗИ) и компьютерно-томографическом (КТ) исследованиях [2–7]. Ряд авторов описывают повышение уровня костной фракции щелочной фосфатазы сыворотки крови при отсутствии поражения костей у больных первичной ОП [8, 9].

В связи с крайне низкой частотой этого заболевания в настоящее время не разработан алгоритм его лечения. Диагноз остеосаркомы, как правило, устанавливается после операции, при патоморфологическом исследовании удаленного материала. При подозрении на первичную ОП рутинные световая и электронная микроскопия должны быть дополнены иммуногистохимическим исследованием, позволяющим исключить саркоматоидный вариант почечно-клеточного рака [10–13]. Решающую роль в морфологической диагностике ОП играют наличие признаков прямого атипичного остеогенеза, экспрессии виментина и остеобластический характер опухолевых клеток [14].

В большинстве описанных наблюдений на первом этапе лечения выполнялась нефрэктомия. В одном случае проведение неоадьювантной полихимиотерапии привело к уменьшению размеров опухоли и умеренному лечебному патоморфозу в оставшейся ткани новообразования [3]. Оценить роль адьювантного и послеоперационного цитотоксического лечения, основываясь на скудном литературном материале, не представляется возможным. Большинство авторов указывают на агрессивный местно-деструктивный характер роста ОП и высокий риск развития местных рецидивов через 2–3 мес после радикального хирургического вмешательства [5, 15].

Прогноз больных, страдающих данным заболеванием, плохой [7, 9, 16, 17].

### Представляем описание клинического случая.

Пациент Т., 38 лет, обратился с жалобами на боль в поясничной области слева. При физикальном обследовании в левом подреберье пальпируется малоподвижное безболезненное новообразование до 8 см в диаметре, каменистой плотности, деформирующее переднюю брюшную стенку. При УЗИ и КТ выявлено солидно-кистозное новообразование, исходящее из задних отделов левой почки, размерами 19,0 × 18,0 × 20,0 см, сдавливающее нижнюю полую вену и тесно прилежащее к поджелудочной железе. По данным экскреторной урографии, функция левой почки отсутствовала, при этом в ее проекции определялись тени известковой плотности с нечеткими контурами максимальным размером 0,3 × 0,5 см. Данных, свидетельствующих о наличии регионарных и отдаленных метастазов, получено не было. Больному выполнена радикальная нефрэктомия слева, спленэктомия. При интраоперационной ревизии макроскопически опухоль представляла собой обширное солидное образование каменистой плотности, покрытое псевдокапсулой, тесно прилежавшее к петлям кишечника, поджелудочной железе, селезенке. Послеоперационный период протекал без особенностей. При исследовании гистологических препаратов обнаружено, что опухоль по своей структуре соответствует первичной остеосаркоме, представленной веретеновидными и гигантскими многоядерными клетками с очагами некрозов, с выраженными признаками прямого остеогенеза и эндохондрального костеобразования. При иммуногистохимическом анализе отмечена экспрессия виментина. По краям резекции, а также в удаленном надпочечнике и лимфатических узлах элементов опухоли выявлено не было. В настоящее время больной жив без признаков рецидива в течение 30 мес.

Данное клиническое наблюдение подтверждает сложность дооперационной диагностики первичной ОП. В нашем случае радикальное хирургическое лечение позволило добиться удовлетворительных отдаленных результатов. Для определения оптимальной тактики лечения данной категории пациентов необходимо дальнейшее накопление и обобщение многоцентрового клинического материала.

### Литература

1. Leventis A.K., Stathopoulos G.P., Boussiotis A. et al. Acta Oncol 1997; 36(7): 775–7.
2. Axelrod R., Naidech H.J., Myers J., Steinberg A. Primary osteosarcoma of the kidney. Cancer 1978;41(2):724–7.
3. Weingartner K., Gerharz E.W., Neumann K. et al. Primary osteosarcoma of the kidney. Case report and review of literature. Eur Urol 1995;28(1):81–4.
4. Biggers R., Stewart J. Primary renal osteosarcoma. Urology 1979;13(6):674–6.
5. Ito K., Tanomogi H., Hasegawa S. A case of primary osteogenic sarcoma of the kidney. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1997; 88(4):507–10.
6. Saw K.C., Ball R.Y., Khan N.H. et al. Renal cell carcinoma with osteosarcoma-

tous differentiation simulating staghorn calculus: a case report and literature review. J Urol 1994;151(6):1607–9.

7. Zagoria R.J., Dyer R.B. Computed tomography of primary renal osteosarcoma. J Comput Assist Tomogr 1991;15(1):146–8.

8. Муравьев Г.Н., Грес А.А., Баранов И.А., Зуев В.С. Урол и нефрол 1983;(1):60–1.

9. Watson R., Kanowski P., Ades C. Primary osteogenic sarcoma of the kidney. Aust N Z J Surg. 1995;65(8):622–3.

10. Macke R.A., Hussain M.B., Imray T.J. et al. Osteogenic and sarcomatoid differentiation of a renal cell carcinoma. Cancer 1985;56(10):2452–7.

11. Handoo A., Pai R.R., Rao V.S., Sanjeeva V.B. Sarcomatoid renal cell carcinoma with osteosarcomatous differentiation – a case report. Indian J Pathol Microbiol 2004;47(4):528–9.

12. Itoh T., Chikai K., Ota S. et al. Chromophobe renal cell carcinoma with osteosarcoma-like differentiation. Am J Surg Pathol 2002; 26(10):1358–62.

13. O'Malley F.P., Grignon D.J., Shepherd R.R., Harker L.A. Primary osteosarcoma of the kidney. Report of a case studied by immunohistochemistry, electron microscopy, and DNA flow cytometry. Arch Pathol Lab Med

1991;115(12):1262–5.

14. Sokolova I.N., Solovyev Yu.N., Ushakova N.L., Ataev A.A. Primary renal osteosarcoma. Ark Patol 2004;(5):42–4.

15. Acha P.M., Llaena I.R., Albisu T.A. et al. Exceptional tumor: primary renal osteosarcoma. Review of 18 cases and report of a new one. Arch Esp Urol 1993;46(4):284–7.

16. Miccolonghi T.S., Liang D., Schwartz S. Primary osteogenic sarcoma of the kidney. J Urol 1984;131(6):1164–6.

17. Mortensen P.H. Primary osteogenic sarcoma of the kidney. Br J Urol 1989;63(1):101–2.

## Нефрогенная метаплазия с субтотальным поражением мочевого пузыря

А.А. Митин, М.И. Волкова, Я.В. Гриднева, М.Н. Сеницина

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Нефрогенная метаплазия (нефрогенная аденома, аденоматозная метаплазия, мезонефроидная метаплазия) мочевого пузыря – редкая доброкачественная опухоль, развивающаяся из клеток уротелия и напоминающая по строению дистальный извитой каналец нефрона [1, 2]. В мировой литературе описано более 100 случаев нефрогенной метаплазии мочевыводящих путей. Мужчины болеют чаще, чем женщины. Больные после пересадки почки, получающие иммунодепрессанты, и дети имеют больший риск появления нефрогенной аденомы [1, 3]. Развитию нефрогенной метаплазии способствует травматизация слизистой мочевого пузыря, особенно длительно стоявшими цистостомическими дренажами. Отмечена предрасположенность к появлению нефрогенной метаплазии мочевого пузыря у больных с длительно существующими неспецифическими воспалительными изменениями слизистой, простой язвой мочевого пузыря, стенозом уретры [1, 4–6]. Имеются единичные наблюдения развития данной опухоли при туберкулезе мочевого пузыря. Нередко нефрогенная метаплазия развивается у больных после пересадки почки [3, 7]. Описаны случаи этой опухоли после проведения внутривезикулярной химиотерапии (тиотеф) [8], иммунотерапии вакциной БЦЖ [6, 9], лучевой терапии на область таза. Ряд авторов указывают на этиологическую значимость цитомегаловирусной инфекции в развитии нефрогенной аденомы [10]. В литературе приводятся данные о том, что терминальная стадия почечной недостаточности, ведущая к отсутствию поступления мочи в мочевой пузырь, сопряжена с увеличением риска развития нефрогенной метаплазии последнего [1].

Патогенез нефрогенной метаплазии неизвестен. В ретроспективном исследовании G.X. Tong и соавт. [7], включившем 39 пациентов с нефрогенной метаплазией мочевого пузыря, иммуногистохимическое исследование позволило выявить фактор почечной транскрипции (PAX2) во всех случаях, что подтверждает неметапластическую природу опухоли. При хромосомном анализе клеток больных после трансплантации почки, у которых развилась нефрогенная метаплазия, показано наличие аберраций хромосом 7 и 9, что позволяет предполагать значение наследственности в развитии данного заболевания [1].

Нефрогенная метаплазия может поражать любой участок мочевыводящих путей (мочевой пузырь – 72%, лоханочно-мочеточниковый сегмент – 19%, уретра – 9%). В литературе имеется описание нефрогенной метаплазии слизистой кишечника, использованного для формирования искусственного мочевого пузыря после цистэктомии. Гистологически нефрогенная аденома состоит из кистозных и трубчатых структур, выстланных однослойным кубическим или цилиндрическим эпителием, имеющих морфологическое сходство с дистальными отделами нефрона [1, 4].

Клиническая, цистоскопическая, ультразвуковая (рис.1) и рентгенологическая картины опухоли неспецифичны и сходны с таковыми при переходноклеточном раке мочевого пузыря [11]. При цитологическом исследовании мочи, как правило, выявляются клетки, подозрительные на переходноклеточный рак. Единственным методом, позволяющим однозначно подтвердить наличие нефрогенной ме-

таплазии, является биопсия с последующим гистологическим исследованием.

Для данной опухоли характерно длительное доброкачественное течение. В случаях бессимптомного течения рекомендуется длительное динамическое наблюдение. При наличии клинических проявлений методом выбора является трансуретральная резекция опухоли. Местные рецидивы наблюдаются в 37–60% случаев. Методов специфического консервативного лечения не разработано. Прогноз больных нефрогенной метаплазией хороший. Мы нашли в литературе единственный случай перерождения нефрогенной метаплазии, по поводу чего была выполнена цистэктомия [12].

#### Приводим собственные клинические наблюдения.

**Больной Ц.,** 16 лет, в 1996 г. перенес травму с переломом костей таза, разрывом задней уретры. Пациенту выполнена цистостомия с последующей пластикой уретры. В июле 1997 г. отметил появление учащенного мочеиспускания, с августа 1998 г. было несколько кратковременных эпизодов тотальной безболевого макрогематурии с бесформенными кровяными сгустками.

По данным ультразвукового исследования, 2/3 объема мочевого пузыря занимает опухоль неоднородной ячеистой структуры, растущая в пределах слизистой. На цистограммах определяется дефект заполнения мочевого пузыря с четким фестончатым контуром, обусловленный опухолью, исходящей из его левой боковой стенки. Больному выполнена цистотомия. Пациент направлен в ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. При цистоскопии на заднелевой стенке мочевого пузыря в области верхушки определяются 3 опухоли папиллярного строения с короткими круглыми ворсинками 4, 1 и 3 см в диаметре. Выполнена биопсия. При гистологическом исследовании опухоль имеет строение нефрогенной метаплазии. При цитологическом исследовании 3 порций мочи элементов опухоли не выявлено. Данных, свидетельствующих о наличии метастазов, не получено. В связи с протяженной стриктурой уретры от трансуретральной резекции решено отказаться, пациенту выполнена трансвезикальная резекция мочевого пузыря. При сроке наблюдения 10 лет данных за рецидив не выявлено.

**Больной Г.,** 23 лет, в 2002 г. перенес травму полового члена с разрывом уретры. Пациенту выполнена цистостомия с последующей уретропластикой. В апреле 2003 г. отметил появление тотальной безболевого макрогематурии со сгустками. При обследовании по месту жительства выявлена опухоль мочевого пузыря. При гистологическом исследовании биопсийного материала диагностирован переходноклеточный рак II–III степени анаплазии. В связи с гематурией пациенту произведены перевязка левой внутренней подвздошной артерии, повторная биопсия опухоли, цистосто-



Рис. 1. Ультразвуковая картина нефрогенной метаплазии мочевого пузыря в области стояния цистостомического дренажа у больного Ц.

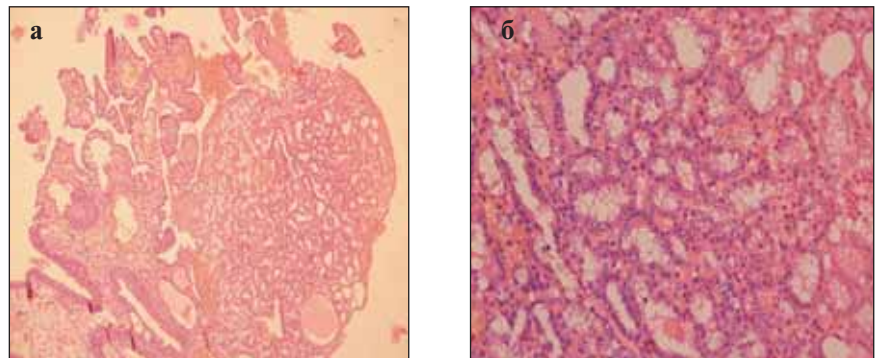


Рис. 2. Нефрогенная метаплазия мочевого пузыря у больного Г. Ув. 10 (а), 40 (б)

мия. При гистологическом исследовании заподозрена тератобластома. Пациент направлен в ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. При обследовании выявлено субтотальное поражение всех стенок мочевого пузыря сливающимися между собой опухолевыми образованиями на широких основаниях, от 1,5 до 4 см в диаметре, с круглыми нежными ворсинками. По данным ультразвукового исследования, все стенки мочевого пузыря заняты опухолями размерами от 1 до 3,5 см, растущими в пределах слизистой. При комплексном обследовании метастазов не выявлено. Больному выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. При гистологическом исследовании диагностирована нефрогенная метаплазия, хроническое воспаление с гнездами фон Бруна, образованием кист и гнойными эмболами (рис. 2). При сроке наблюдения 2 года больной жив без признаков рецидива опухоли.

Таким образом, следует учитывать возможность развития нефрогенной метаплазии уротелия у пациентов, перенесших травмы мочевыводящих путей. Правильная дооперационная диагностика возможна только после морфологической верификации. Несмотря на доброкачественную природу нефрогенной метаплазии, появление симптомов заболевания требует хирургического лечения. Необходимо длительное наблюдение за данной категорией больных.

## Литература

1. Husain A.N., Armin A.R., Schuster G.A. Nephrogenic metaplasia of urinary tract in children: report of the three cases and review of the literature. *Pediatr Pathol* 1988;8(3):293–300.
2. Perez C.G. Adenoma nefrogenico: Experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran. *Rev Mex Urol* 2002; 61(2): 37–9.
3. Pycha A., Mian C., Reiter W.J. et al. Nephrogenic adenoma in renal transplant recipients: a truly benign lesion? *Urology* 1998;52(5):756–61.
4. Ford T.F., Watson G.M., Cameron K.M. Adenomatous metaplasia (Nephrogenic adenoma) of urothelium. An analysis of 70 cases. *Br J Urol* 1985;57(4): 427–33.
5. Gonzalez J.A., Watts J.C., Alderson T.P. Nephrogenic adenoma of the bladder: report of 10 cases. *J Urol* 1988;139(1):45–7.
6. Okada Y., Arakaki R., Kitahara M. et al. Two cases of vesical nephrogenic adenoma. *Hinyokika Kiyo* 2005; 51(7):467–70.
7. Tong G.X., Melamed J., Mansukhani M. et al. PAX2: a reliable marker for nephrogenic adenoma. *Mod Pathol* 2006; 19(3):356–63.
8. Wood D.P., Streem S.B. Jr., Levin H.S. Nephrogenic adenoma in patients with transitional cell carcinoma of the bladder receiving intravesical thiotepa. *J Urol* 1988;139(1):130–1.
9. Tsurukawa H., Komura H., Sasaki H. et al. Two cases of vesical nephrogenic adenoma. *Hinyokika Kiyo* 2003; 49(5):285–90.
10. Hung S.Y., Tseng H.H., Chung H.M. Nephrogenic adenoma associated with cytomegalovirus infection of the ureter in a renal transplant patient: presentation as ureteral obstruction. *Transpl Int* 2001; 14(2):111–4.
11. Zingas A.P., Kling G.A., Crotte E. et al. Computed tomography of nephrogenic adenoma of the urinary bladder. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10(6):979–82.
12. Molland E.A., Trott P.A., Paris A.M., Blandy J.P. Nephrogenic adenoma: a form of adenomatous metaplasia of the bladder. A clinical and electron microscopical study.

## Эффективность химиотерапии при лечении гормонорезистентного рака предстательной железы

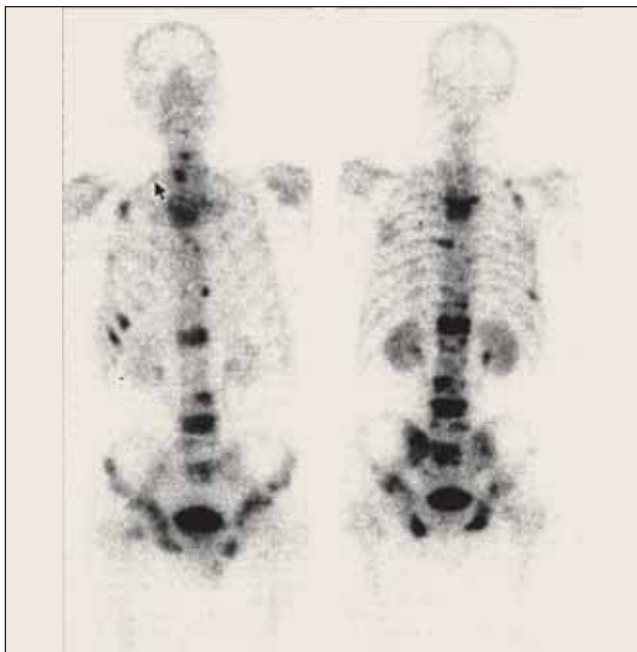
С.А. Калинин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Заболееваемость раком предстательной железы (РПЖ) с каждым годом увеличивается. Диагностика его за последнее время значительно улучшилась. Тем не менее 60–70% больных обращаются к врачу уже с явлениями распространенного метастатического процесса. Лечение подобных больных, особенно с костными метастазами, представляет большие сложности. Средняя продолжительность жизни таких больных примерно 1,5–2 года. Особые проблемы возникают при развитии гормональной резистентности РПЖ, когда все виды гормонального воздействия становятся неэффективными. Результаты химиотерапии пока еще достаточно скромные, но она позволяет значительно увеличить выживаемость отдельных больных. Мы приводим одно из наших наблюдений, когда в результате проводимого лечения различными химиопрепаратами удалось поддерживать в удовлетворительном состоянии в течение нескольких лет больного, страдающего гормонорезистентной формой РПЖ.

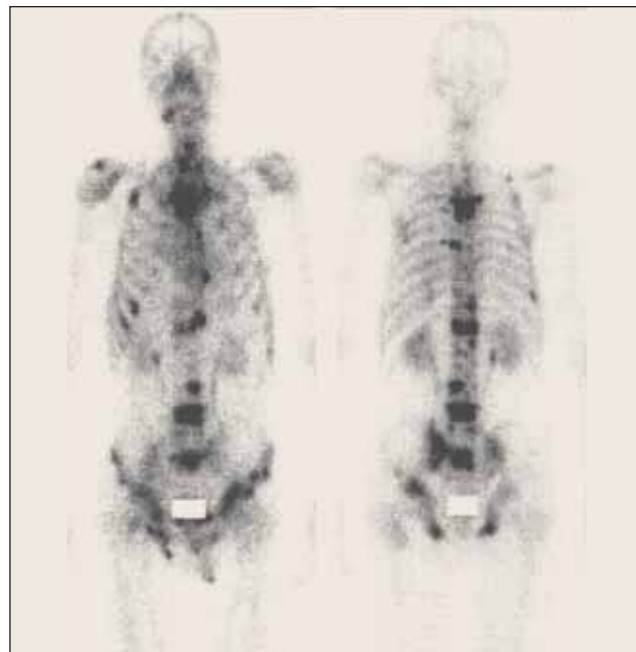
Больной И., 1940 г.р., обратился в РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина с жалобами на боли в костях в январе 2001 г. По данным гистологического исследования биоптата простаты (№18334/00) — аденокарцинома различной степени дифференцировки. Уровень ПСА от 12.01.01 — 1150 нг/мл. При скинтиграфии костей скелета —

очаги патологического накопления радиофармпрепарата в VIII–XI грудных позвонках, I поясничном позвонке и костях таза. 19.01.01 выполнена двусторонняя орхидэктомия. Начато лечение флутамидом в дозе 750 мг/сут. На фоне гормональной терапии уровень ПСА снизился до 24 нг/мл от 20.03.02. В конце мая 2002 г. отмечен подъем уровня ПСА до 57,42 нг/мл. Флутамид отменен. Через 1 мес (22.06.02), когда уровень ПСА повысился до 70,71 нг/мл, начато лечение касодексом в дозе 150 мг, при этом зафиксирована регрессия уровня ПСА > 50% (33,89 нг/мл от 11.09.02). Эффект сохранялся в течение 6 мес. Затем в течение 3 мес (с 14.12.02 по 22.03.03) проводилось лечение фитомиксом-40 с некоторым эффектом (снижение ПСА с 60,23 до 50,9 нг/мл). Уровень сывороточного тестостерона составил 2,0 нмоль/л от 19.02.03. В марте 2003 г. у больного появились боли в области поясничного отдела позвоночника, уровень ПСА от 21.03.03 — 90,29 нг/мл. При скинтиграфии костей скелета 21.02.03 обнаружено увеличение числа метастазов в костях. В метастатический процесс вовлечены все отделы позвоночника, кости таза, грудина, правые плечевая и бедренная кости, правая лопатка, отдельные ребра. 01.04.03 больному проведен курс химиотерапии по схеме митоксантрон 12 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, преднизолон



**Рис. 1.** Сцинтиграфия скелета больного И. до лечения по схеме ДЕКАР. Множественные метастазы во всех отделах позвоночника, в костях таза, в правой лопатке, в ребрах

10 мг/сут ежедневно длительно. С 03.04.03 начато лечение бифосфонатом зомета в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней, которое продолжается и в настоящее время. Затем проведен курс паллиативной лучевой терапии на область поясничного отдела позвоночника (СОД – 20 Гр). Лечение сопровождалось кратковременной лейкопенией II степени. Боли в поясничном отделе позвоночника уменьшились. Уровень ПСА от 21.04.03 увеличился до 421,48 нг/мл. Результаты сцинтиграфии костей скелета от 22.04.03: по сравнению с предыдущим исследованием увеличились уровень и площадь накопления радиофармпрепарата в отдельных позвонках грудного отдела, в костях таза, в правой лопатке, в ребрах. В некоторых ребрах появились новые очаги (рис. 1). С 30.04.03 больному начато лечение по схеме: доксорубицин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 1, 3 и 5-й недели, кетоконазол 1200 мг ежедневно в течение 1, 3 и 5-й недели, доцетаксел 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 2, 4 и 6-й недели, эстрамустин 420 мг ежедневно в течение 2, 4 и 6-й недели, преднизолон 10 мг/сут ежедневно длительно (ДЕКАР). Уровень ПСА от 10.06.03 снизился до 51 нг/мл. При сцинтиграфии костей скелета от 11.06.03 – без существенной динамики по сравнению с предыдущим исследованием по количеству очагов и уровню накопления радиофармпрепарата. Проведен второй курс химиотерапии по прежней схеме, после которого сцинтиграфическая картина костных метастазов также не изменилась. При этом уровень ПСА снизился



**Рис. 2.** Сцинтиграфия скелета больного И. на фоне лечения по схеме ДЕКАР. Отмечается значительное уменьшение накопления радиофармпрепарата во всех отделах)

до 12 нг/мл (от 13.08.03). Проведены 3-й и 4-й курсы химиотерапии по этой же схеме. Уровень ПСА снизился до 6,99 нг/мл (28.10.03). Заключительная сцинтиграфия от 13.01.04 – уменьшение уровня накопления радиофармпрепарата на 60% в костях таза, правой бедренной кости, в правой лопатке и в плечевой кости справа (рис. 2). Уровень ПСА от 30.03.04 – 7,18 нг/мл. При рентгенографии костей скелета от 30.03.04 – картина без отрицательной динамики. Уровень ПСА от 11.05.04 после пятого курса химиотерапии – 5,07 нг/мл. Контрольная сцинтиграфия от 18.05.04 – сцинтиграфическая картина (по уровню накопления радиофармпрепарата и по количеству очагов) без динамики по сравнению с предыдущим исследованием. Новых очагов нет. Больному проведен 6-й курс химиотерапии. ПСА от 15.11.04 – 9,29 нг/мл. Признаков прогрессирования по данным сцинтиграфии костей скелета от 13.10.04 нет. С 24.11.04 по 4.01.05 больному проведен 7-й курс химиотерапии по вышеописанной схеме. ПСА от 11.01.05 – 19,3 нг/мл. При контрольной сцинтиграфии костей скелета от 18.01.05 – без существенной динамики. ПСА от 10.02.05 – 13,2 нг/мл. При повторном анализе ПСА от 01.04.05 – 36,05 нг/мл. С 21.04.05 по 1.05.05 больному проведен 8-й курс химиотерапии по «альтернирующей» схеме. У больного отмечен выраженный гнойный флебит вен обоих предплечий. При контроле ПСА от 03.06.05 – 42,82 нг/мл. По данным контрольной сцинтиграфии костей скелета от

04.07.05 — без отрицательной динамики. В дальнейшем отмечен рост ПСА до 100,4 нг/мл (от 05.10.05). С 10.10.05 по 22.11.05 проведен 9-й курс химиотерапии по прежней схеме. Курс химиотерапии сопровождался рецидивом двустороннего гнойного флебита вен обоих предплечий. ПСА от 23.11.05 — 71,02 нг/мл. После 1,5-месячного перерыва 12.01.06 больному проведен очередной, 10-й курс химиотерапии. Лечение продолжается.

Сопутствующие осложнения: кратковременная тромбоцитопения I степени после 1-го

курса химиотерапии. Гнойный флебит правого предплечья после 7-го курса химиотерапии. В дальнейшем при проведении 8-го и 9-го курсов химиотерапии у больного отмечались двусторонние рецидивы гнойного флебита в области вен предплечий.

Таким образом, вторая линия химиотерапии по схеме ДЕКАР была эффективной. Длительность ремиссии равна 34 мес. Срок наблюдения за пациентом с момента развития гормональной резистентности составляет 60 мес.

## Г л у б о к о у в а ж а е м ы е   к о л л е г и !

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, раскрывали социальные вопросы, оказывали психологическую поддержку. К сожалению, не всегда врачи имеют возможность уделить достаточно времени каждому пациенту, чтобы разъяснить, успо-

коить, 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**

Шприц-тюбик или шприц-ручка

# роферон<sup>®</sup>-А

## Интерферон альфа-2а

### «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» современной иммунотерапии

Роферон А – стандарт ВОЗ для человеческих интерферонов-альфа

Роферон А – длительный опыт применения и достоверная эффективность

Роферон А – безопасен, не содержит компонентов крови человека

Роферон А – высокое качество производства, выпускается в виде готового раствора

Роферон А – шприц-тюбик и шприц-ручка – максимальное удобство подбора и модификации дозы, возможность применения в любых условиях

#### Роферон А:

- Регрессия меланомы кожной и висцеральной локализации достигнута более чем в 25% случаев.
- Продemonстрировано достоверное увеличение безрецидивной выживаемости у больных локальной меланомой толщиной более 1.5 мм, перенесших хирургическое лечение.
- Гематологическая ремиссия достигнута у 60% больных в хронической стадии ХМЛ, независимо от предшествующей терапии. У 2/3 больных полная гематологическая ремиссия сохраняется минимум 18 мес. после начала лечения.
- Объективный ответ на иммунотерапию Рофероном А получен более чем у 20% больных диссеминированным почечноклеточным раком.



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

## Выдержка из ИНСТРУКЦИИ по применению препарата РОФЕРОН-А (ROFERON®-А)

### Противовирусное и противоопухолевое средство

Регистрационный номер: флаконы и шприц-тюбики П № 014755/01-2003 от 28.01.2003  
картриджи П № 013073/01-2001 от 18.06.2001; РОФЕРОН-А, ROFERON®-А, Интерферон альфа-2а

#### Состав и формы выпуска

1. Один флакон с 1 мл готового раствора для в/м или п/к введения (Роферон-А РБА, или “раствор без альбумина”), а также один шприц-тюбик с 0,5 мл готового раствора для п/к введения (Роферон-А РБА, или “раствор без альбумина”), не содержащие сывороточного альбумина человека, содержат: Интерферона  $\alpha$ -2а: 3 млн МЕ, 4,5 млн МЕ, 6 млн МЕ, 9 млн МЕ, 18 млн МЕ (только для раствора).

2. Один флакон с 3 мл готового раствора для в/м или п/к введения, не содержащего сывороточного альбумина человека (Роферон-А РБА, или “раствор без альбумина”), содержит: Интерферона  $\alpha$ -2а 18 млн МЕ.

3. Один картридж с 0,6 мл готового раствора для п/к введения, не содержащего сывороточного альбумина человека, предназначенный для использования с Роферон-Пеном (шприц-ручкой), содержит: Интерферона  $\alpha$ -2а 18 млн МЕ.

Наполнители готового раствора: аммония ацетат, натрия хлорид, спирт бензиловый, полисорбат 80, кислота уксусная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание. Прозрачная жидкость, практически не содержащая частиц, слегка желтоватого цвета.

#### Показания:

Новообразования лимфатической системы и системы кроветворения: волосатоклеточный лейкоз, миеломная болезнь, кожная Т-клеточная лимфома, хронический миелолейкоз, тромбоцитоз при миелопролиферативных заболеваниях, неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности.

Солитарные опухоли: саркома Капоши у больных СПИДом без анамnestических указаний на оппортунистические инфекции, запущенная почечноклеточная карцинома, метастазирующая меланома, меланома после хирургической резекции (толщина опухоли > 1,5 мм) в отсутствие поражения лимфоузлов и отдаленных метастазов.

Вирусные заболевания: хронический активный гепатит В у взрослых, имеющих маркеры вирусной репликации, то есть положительных по HBV-ДНК, ДНК-полимеразе или HBeAg; хронический активный гепатит С (гепатит “ни А, ни В”) у взрослых, имеющих антитела к вирусу гепатита С или HCV РНК в сыворотке и повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) без признаков печеночной декомпенсации (класс А по Чайлд-Пью); остроконечные кондиломы.

**Способ применения:** Роферон-А следует вводить подкожно или внутримышечно. Подкожное введение особенно рекомендуется больным с тромбоцитопенией (число тромбоцитов менее 50000 в 1 мкл) или больным с риском кровотечений.

**Волосатоклеточный лейкоз.** Начальная доза: 3 млн МЕ п/к или в/м ежедневно в течение 16—24 нед. При непереносимости суточную дозу уменьшают до 1,5 млн МЕ и/или снижают кратность введения до 3 раз в неделю. Поддерживающая доза: 3 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю. При непереносимости дозу уменьшают до 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю. Продолжительность лечения 6 мес, после чего врач должен решить, следует ли продолжить терапию (при наличии положительного эффекта) или прекратить ее (при его отсутствии). Лечение проводилось до 20 мес подряд. Оптимальная продолжительность терапии Рофероном-А при волосатоклеточном лейкозе не установлена.

**Примечание:** Больным с тромбоцитопенией (число тромбоцитов менее 50000 в 1 мкл) и больным с угрозой кровотечений рекомендуется подкожное введение препарата. Минимальная эффективная доза Роферона-А при волосатоклеточном лейкозе не определена.

**Миеломная болезнь.** По 3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к или в/м. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу можно еженедельно увеличивать до достижения максимальной переносимой дозы (9—18 млн МЕ) 3 раза в неделю. Лечение по этой схеме можно продолжать неопределенно долго, если болезнь не прогрессирует или не развивается выраженная непереносимость препарата.

**Кожная Т-клеточная лимфома (КТКЛ).** Роферон-А может оказывать эффект у больных прогрессирующей кожной Т-клеточной лимфомой, в

том числе рефрактерных к традиционной терапии или не подходящих для ее проведения. Начальная доза: больным, начиная с 18 лет, следует вводить Роферон-А п/к или в/м в течение 12 нед, постепенно увеличивая суточную дозу до 18 млн МЕ. Рекомендуется увеличивать дозу по следующей схеме: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—6-й день — 9 млн МЕ/сут, 7—84-й день — 18 млн МЕ/сут. Поддерживающая доза: п/к или в/м 3 раза в неделю в максимальной дозе, переносимой больным, но не превышающей 18 млн МЕ. Продолжительность лечения не менее 8 нед, предпочтительно — 12 нед, после чего врач должен решить, следует ли продолжить терапию (при наличии положительного эффекта) или прекратить ее (при его отсутствии). Лечение проводилось до 40 мес подряд. Оптимальная продолжительность лечения Рофероном-А при КТКЛ не установлена. У больных, значительно реагирующих на лечение, его надо продолжать не менее 12 мес, чтобы максимально увеличить вероятность достижения полной ремиссии и повысить вероятность длительной ремиссии. Внимание: примерно у 40% больных с КТКЛ объективного противоопухолевого эффекта добиться не удастся. Частичная ремиссия наблюдается обычно в пределах 3 мес лечения, а полная — в пределах 6 мес, хотя иногда для достижения наилучшего эффекта требуется 12 мес терапии.

**Хронический миелолейкоз (ХМЛ).** Роферон-А показан для лечения больных в хронической стадии ХМЛ, положительных по филадельфийской хромосоме. Можно ли считать Роферон-А препаратом, излечивающим данное заболевание, пока неясно. Роферон-А приводит к гематологической ремиссии у 60% больных в хронической стадии ХМЛ, независимо от предшествующей терапии. У двух третей этих больных полная гематологическая ремиссия сохраняется через 18 мес после начала лечения. В отличие от цитотоксической химиотерапии интерферон  $\alpha$ -2а может привести к стабильной цитогенетической ремиссии, продолжающейся более 40 мес. Рекомендации по дозированию: больным в возрасте 18 лет или старше Роферон-А следует вводить п/к или в/м на протяжении 8—12 нед. Рекомендуется следующая схема постепенного увеличения дозы: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—6-й день — 6 млн МЕ/сут, 7—84-й день — 9 млн МЕ/сут. Продолжительность лечения: не менее 8 нед, предпочтительно — 12 нед, после чего врач должен решить, следует ли продолжить терапию (при наличии эффекта) или прекратить ее (при отсутствии динамики гематологических показателей). При наличии клинического эффекта лечение продолжается до достижения полной гематологической ремиссии, но не дольше 18 мес. Всем больным с полной гематологической ремиссией следует продолжать лечение по 9 млн МЕ ежедневно (оптимальная доза) или 9 млн МЕ 3 раза в неделю (минимальная доза), чтобы как можно скорее достичь цитогенетической ремиссии. Оптимальная продолжительность лечения хронического миелолейкоза Рофероном-А не установлена, хотя есть наблюдения цитогенетических ремиссий длительностью 2 года после начала лечения. Эффективность, безопасность и оптимальные дозы Роферона-А для детей с ХМЛ не установлены.

**Тромбоцитоз, связанный с миелопролиферативными заболеваниями.** Тромбоцитоз часто сопровождает ХМЛ и является основным признаком эссенциальной тромбоцитемии. Клинически тяжелый тромбоцитоз проявляется большой частотой тяжелого тромботического диатеза. Роферон-А за несколько дней снижает число тромбоцитов, уменьшает частоту сопутствующих тромбгеморрагических осложнений и не обладает лейкозогенным потенциалом. Поэтому при лечении больных с чрезмерным тромбоцитозом при ХМЛ и других миелопролиферативных заболеваниях рекомендуется применять нелейкозогенную терапию Рофероном-А. В случае тромбоцитоза при ХМЛ рекомендуется следующая схема повышения дозы: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—6-й день — 6 млн МЕ/сут, 7—84-й день — 9 млн МЕ/сут. Продолжительность лечения не менее 8 недель, предпочтительно — не менее 12 нед, после чего врач должен решить, следует ли продолжать лечение (при наличии эффекта) или прекратить его (при отсутствии динамики гематологических показателей). В случае тромбоцитоза при миелопролиферативных заболеваниях (кроме ХМЛ) рекомендуется следующая схема повышения дозы: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—30-й день — 6 млн МЕ/сут.

Продолжительность лечения: чтобы поддерживать число тромбоцитов в пределах нормы, обычно бывает достаточной хорошо переносимая суточная доза в 1—3 млн МЕ 2—3 раза в неделю. Каждому больному следует, однако, индивидуально подбирать максимальную переносимую дозу.

**Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности.** При назначении дополнительно к химиотерапии (с лучевой терапией или без нее) Роферон-А удлиняет безрецидивную выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Рекомендации по дозированию: Роферон-А следует назначать как поддерживающую терапию после стандартной химиотерапии (с лучевой терапией или без нее) в дозе 3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение не менее 12 мес. Лечение Рофероном-А нужно начинать как можно раньше при улучшении состояния больного, обычно через 4—6 нед после химио- и лучевой терапии. Роферон-А можно также назначать одновременно с традиционными схемами химиотерапии (например, с комбинацией циклофосфамида, преднизона, винкристина и доксорубина), по 6 млн МЕ/м<sup>2</sup> п/к или в/м с 22-го по 26-й день каждого 28-дневного цикла. В таком случае лечение Рофероном-А можно начинать одновременно с химиотерапией.

**Саркома Капоши на фоне СПИДа.** Оптимальный режим дозирования Роферона-А для лечения саркомы Капоши на фоне СПИДа не установлен. Вероятность того, что больные саркомой Капоши на фоне СПИДа положительно отреагируют на терапию, выше в том случае, если в анамнезе у них нет оппортунистических инфекций, симптомов группы В (потеря массы тела более 10%, температура выше 38°C при отсутствии известного очага инфекции, ночная потливость), а исходное число Т<sub>4</sub>-лимфоцитов превышает 200 клеток в 1 мкл. Начальная доза: больным в возрасте 18 лет и старше Роферон-А следует вводить п/к или в/м в течение 10—12 нед, постепенно доводя суточную дозу не менее чем до 18 млн МЕ, а по возможности — до 36 млн МЕ. Рекомендуется повышать дозу по следующей схеме: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—6-й день — 9 млн МЕ/сут, 7—9-й день — 18 млн МЕ/сут, при переносимости увеличивая дозу на 10—84-й день до 36 млн МЕ/сут. Поддерживающая доза: п/к или в/м 3 раза в неделю в максимальной дозе, переносимой больным, но не превышающей 36 млн МЕ. Частота ремиссии у больных с саркомой Капоши на фоне СПИДа, получавших Роферон-А в суточной дозе 3 млн МЕ, была меньше, чем при назначении рекомендованных доз. Продолжительность лечения: для определения реакции на лечение следует документировать динамику опухоли. Больные должны получать препарат не менее 10 нед, предпочтительно — 12 нед, после чего врач должен решить, следует ли продолжить терапию (при наличии положительного эффекта) или прекратить ее (при его отсутствии). Обычно эффект начинает проявляться через 3 мес лечения. Лечение проводилось до 20 мес подряд. Оптимальная продолжительность лечения Рофероном-А саркомы Капоши на фоне СПИДа не установлена. При наличии клинического эффекта лечение нужно продолжать, по крайней мере, до исчезновения опухоли. Примечание: после прекращения терапии Рофероном-А саркома Капоши часто рецидивирует.

**Запущенный почечноклеточный рак.** У больных с рецидивом опухоли или метастазами при назначении больших доз Роферона-А (36 млн МЕ/сут) в качестве монотерапии или умеренных доз Роферона-А (18 млн МЕ 3 раза в неделю) в комбинации с винбластином терапевтический эффект лучше, чем при монотерапии умеренными дозами Роферона 3 раза в неделю. У больных, получавших небольшие дозы Роферона-А (2 млн МЕ на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки), никакого эффекта от лечения не наблюдалось. Сочетание Роферона-А с винбластином приводит лишь к небольшому увеличению частоты легкой и умеренной лейкопении и гранулоцитопении по сравнению с монотерапией.

**Монотерапия Рофероном-А.** Начальная доза: п/к или в/м в течение 8—12 нед, постепенно доводя суточную дозу до 18 млн МЕ, а по возможности — до 36 млн МЕ. Дозу в 36 млн МЕ рекомендуется вводить внутримышечно. Рекомендуется повышать дозу по следующей схеме: 1—3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4—6-й день — 9 млн МЕ/сут, 7—9-й день — 18 млн МЕ/сут, при переносимости увеличивая дозу на 10—84-й день до 36 млн МЕ/сут. Поддерживающая доза: п/к или в/м 3 раза в неделю в максимальной дозе, переносимой больным, но не превышающей 36 млн МЕ. Продолжительность лечения не менее 8 нед, предпочтительно — не менее 12 нед, после чего врач должен решить, следует ли продолжить терапию (при наличии эффекта) или прекратить ее (при его отсутствии). Лечение проводилось до 16 мес подряд. Оптимальная продолжительность лечения запущенной почечноклеточной карциномы Рофероном-А не установлена.

**Роферон-А + винбластин.** Лечение Рофероном-А в комбинации с винбластином дает общую частоту ремиссии около 20%, замедляет прогрессирование заболевания и удлиняет общую выживаемость больных с запущен-

ным раком почки. В 1-ю неделю Роферон-А следует назначать в дозе 3 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю, во 2-ю — по 9 млн МЕ 3 раза в неделю, затем — по 18 млн МЕ 3 раза в неделю. В течение этого периода винбластин следует вводить внутривенно согласно указаниям фирмы-производителя в дозе 0,1 мг/кг массы тела 1 раз в 3 недели. Если больной не переносит дозу 18 млн МЕ, ее можно уменьшить до 9 млн МЕ 3 раза в неделю. Продолжительность лечения не менее 3 мес, максимум — до 12 мес или до начала прогрессирования заболевания. В случае полной ремиссии лечение можно прекратить через 3 мес после ее наступления.

**Меланома.** У 10—25% больных с запущенной злокачественной меланомой лечение Рофероном-А приводило к объективной регрессии опухолей кожной и висцеральной локализации. При использовании доз менее 18 млн МЕ 3 раза в неделю терапевтический эффект наблюдался реже. У больных, реагировавших на лечение, отмечался более длительный срок выживания, чем у не реагировавших. Начальная доза: по 18 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю в течение 8—12 нед. Поддерживающая доза: по 18 млн МЕ (или в максимальной переносимой дозе) п/к или в/м 3 раза в неделю. Продолжительность лечения не менее 8 нед, предпочтительно — не менее 12 нед, после чего врач должен решить, следует ли продолжить терапию (при наличии терапевтического эффекта) или прекратить ее (при его отсутствии). Лечение проводилось до 17 мес подряд. Оптимальная продолжительность лечения запущенной меланомы не установлена.

**Меланома после хирургической резекции.** Аджьювантная терапия малыми дозами Роферона-А увеличивает продолжительность времени без рецидива заболевания у больных без поражения лимфоузлов и отдаленных метастазов после резекции меланомы (толщина опухоли > 1,5 мм). Доза: 3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к или в/м. Продолжительность лечения — 18 мес, причем лечение должно быть начато не позднее чем через 6 нед после операции.

**Хронический вирусный гепатит В.** Оптимальный режим дозирования еще не установлен. Обычно назначают по 4,5 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю в течение 6 мес. Если содержание маркеров вирусной репликации или HBe-антигена после 1 мес лечения не уменьшилось, дозу можно увеличить. Дальнейшую коррекцию дозы проводят в зависимости от переносимости препарата. Если через 3—4 мес улучшения не наблюдается, следует рассмотреть вопрос о прерывании терапии. **Дети.** У детей с хроническим гепатитом В введение Роферона-А в дозах до 10 млн МЕ/м<sup>2</sup> вполне безопасно, однако эффективность этой терапии не доказана. **Предупреждение.** Эффективность Роферона-А у больных с хроническим гепатитом В, одновременно инфицированных ВИЧ, не доказана.

**Хронический вирусный гепатит С.** Комбинированная терапия Рофероном-А и рибавирином при рецидиве у взрослых больных, у которых предшествующая монотерапия интерфероном-альфа дала временный эффект. Режим дозирования Роферона-А: по 4,5 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю в течение 6 мес. Режим дозирования рибавирина: по 1000—1200 мг/сут в 2 приема (во время завтрака и ужина; см. инструкцию к применению рибавирина). **Комбинированная терапия Рофероном-А и рибавирином ранее нелеченных больных хроническим гепатитом С.** Режим дозирования Роферона-А: по 3 — 4,5 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю в течение не менее 6 мес. Режим дозирования рибавирина: см. выше. Если через 6 мес терапии HCV РНК отсутствует, а больной был инфицирован вирусом генотипа 1 и до лечения имел высокую вирусную нагрузку, то лечение должно продолжаться еще в течение 6 мес. При решении вопроса о продолжении лечения до 12 мес следует учитывать и другие отрицательные прогностические факторы (возраст старше 40 лет, мужской пол, мостовидный фиброз). Если через первые 6 мес терапии вирусологической ремиссии (HCV РНК ниже предела определения) достичь не удастся, то в дальнейшем стойкая вирусологическая ремиссия (HCV РНК ниже предела определения через 6 мес после отмены препаратов) маловероятна. **Монотерапия Рофероном-А** должна проводиться главным образом при переносимости рибавирина или при наличии противопоказаний к его приему. Начальная доза: по 6 млн МЕ п/к или в/м 3 раза в неделю в течение 3 мес. Поддерживающая доза: для закрепления полной ремиссии больным с нормализовавшимся уровнем АлАТ в сыворотке требуется поддерживающая доза в 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение еще 3—9 мес. Если через 3 мес лечения уровень АлАТ в сыворотке не нормализовался, терапию следует прекратить. **Примечание.** Большинство случаев рецидива заболевания после адекватной терапии возникает не позже, чем через 4 мес после окончания лечения.

**Остроконечные кондиломы.** 1—3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к или в/м в течение 1—2 мес.

## Клиническое значение молекулярно-генетических изменений в клетках уротелия при раке мочевого пузыря

С.В.Башкатов<sup>1</sup>, М.В.Немцова<sup>2,3</sup>, О.Б.Карякин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск; <sup>2</sup>НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова;

<sup>3</sup>Медико-генетический научный центр РАМН

Ежегодно в России раком мочевого пузыря (РМП) заболевают 12,5 тыс. человек, что составляет 2,7% всех случаев злокачественных опухолей в Российской Федерации. Доля больных с I–II стадией РМП на 2003 г. в нашей стране составила 50,8% [1]. По данным зарубежных авторов, наиболее распространенной клинической формой заболевания является поверхностный РМП (70–80% больных).

Классификация переходноклеточного РМП по системе TNM, предложенная Международным противораковым союзом, не позволяет объективно прогнозировать течение заболевания. Доказано, что ведущую роль в определении выживаемости больных играют глубина инвазии новообразования, степень дифференцировки опухолевых клеток, поражение региональных лимфоузлов, наличие карциномы *in situ* (CIS) уротелия, размер и количество первичных новообразований, а также продолжительность безрецидивного периода. Отдаленные результаты лечения пациентов с новообразованиями, составляющими одну классификационную подгруппу, существенно различаются, что особенно заметно у больных поверхностным РМП, поэтому в последние годы предпринимаются попытки выявить дополнительные прогностические факторы, которые позволили бы отличать опухоли с высоким риском рецидивирования и прогрессирования от менее агрессивных новообразований и применять дифференцированный лечебный подход.

Поверхностный РМП является гетерогенной группой злокачественных новообразований, которая включает [2]:

- папиллярные новообразования, ограниченные слизистой мочевого пузыря (Ta);
- опухоли, прорастающие в подслизистый слой или собственную пластинку слизистой (T1);
- интраэпителиальные новообразования с низкой степенью дифференцировки (CIS).

Из всех поверхностных опухолей мочевого пузыря 70% составляют новообразования, находящиеся в стадии Ta, и 30% — новообразования в стадии T1 [3]. Общая 5-летняя выживаемость больных РМП составляет более 70% [4].

В связи с этим было предложено деление поверхностных переходноклеточных карцином на три группы риска [5]. К первой группе относятся опухоли с низким риском рецидивирования, единичные,

Ta, G1, менее 3 см в диаметре. Ко второй группе можно отнести опухоли с высоким риском рецидивирования, T1, G3, мультифокальные или часто рецидивирующие, имеющие сопутствующую CIS уротелия. Третью группу составляют опухоли с промежуточным риском: Ta, T1, G1-2, мультифокальные, более 3 см в диаметре.

Под прогрессированием поверхностного РМП понимают развитие инвазивного рецидива опухоли (критерий T), возрастание степени клеточной анаплазии (критерий G) или наличие метастатического процесса (критерий M) [6, 7].

Высокодифференцированные опухоли pTa обладают меньшим потенциалом к прогрессированию, чем pT1, вероятность мышечной инвазии 9 и 18% соответственно. Опухоли G1 прогрессируют в 6% случаев, в то время как у G2 потенциал прогрессирования в 5 раз больше и составляет 30% [8].

По данным зарубежных и отечественных исследователей, частота рецидивов поверхностного РМП после ТУР 60–90% [9]. Помимо высокой частоты рецидивов отмечается риск возможного прогрессирования заболевания в виде инвазивного роста опухоли (T) или снижения степени ее дифференцировки (G), что является неблагоприятным прогностическим признаком развития РМП. В целом частота прогрессирования в течение 3–5 лет после различных видов лечения для стадии Ta составляет 2–4%, T1 — 29–30%, для CIS около 54% [10].

В странах Западной Европы цитологическое исследование мочи является наиболее часто используемым методом совместно с цистоскопией для диагностики новых опухолей мочевого пузыря и рецидивов. Сочетание этих методов является «золотым стандартом». Цитологическое исследование мочи имеет ряд недостатков: при высокой чувствительности в определении низкодифференцированных опухолей (G3) и опухолей высоких стадий (pT1–T4) — 94,7 и 90,4% соответственно, чувствительность для обнаружения высокодифференцированных опухолей составляет 25%, результаты исследования находятся в зависимости от квалификации цитолога [11].

В России выполняется преимущественно гистологическое исследование опухолевого материала, которое позволяет сделать заключение о степени клеточной анаплазии, глубине прорастания, лимфогенной инвазии.

Эти неудовлетворительные данные послужили предпосылками для разработки новых методов и новых систем маркеров для диагностики РМП.

Данные молекулярной биологии убедительно доказывают роль генетических факторов в инициации злокачественного процесса и развития опухоли. Однако закономерности функционирования генома раковой клетки далеки от понимания [12].

Возникновение опухолевой клетки происходит в результате накопления в наследственном аппарате нормальной клетки некоторого количества молекулярных событий, приводящих к активации или инактивации генов, контролирующих клеточный цикл. Каждое такое событие само по себе не ведет к необратимым повреждениям клетки, но их накопление может нарушать регуляцию клеточного цикла и, как следствие, приводить к образованию устойчивого патологического клеточного клона с такими свойствами, как неконтролируемый рост, независимость от регулирующих воздействий клеточного окружения, способность к инвазивному росту, метастазированию.

На каждом этапе развития опухоли в геноме клетки происходят различные молекулярные нарушения, которые могут свидетельствовать о стадии заболевания, определять скорость злокачественного процесса, инвазивность и метастатический потенциал опухоли, возможность рецидивирования и эффективность лечения. Подобные нарушения можно назвать «маркерами злокачественной трансформации» и использовать для характеристики опухолевого процесса. Среди них можно выделить несколько групп, имеющих различную диагностическую ценность. Маркерами канцерогенеза могут служить хромосомные аномалии: делеции хромосомных районов, содержащих гены-супрессоры, вплоть до потери целой хромосомы (моносомии) или, наоборот, увеличение копийности хромосомных районов, т. е. гиперамплификация протоонкогенов. Это крупные повреждения генетического аппарата клетки, которые связывают с генерализованным развитым необратимым опухолевым процессом. Подобные изменения проявляются обычно на последних стадиях развития опухоли или свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания. Также маркерами злокачественной трансформации могут служить точечные мутации в определенных генах, приводящие к изменению или отсутствию их белкового продукта или, наоборот, к их активации и гиперэкспрессии, а также микросателлитная нестабильность. Делеции и мутации связаны с изменением нуклеотидной последовательности гена, поэтому их относят к структурным необратимым молекулярно-генетическим повреждениям. Однако в последнее время в опухоли выявлены изменения, которые не приводят к повре-

ждению последовательности ДНК, но значительно влияют на его экспрессию гена, вплоть до полного отсутствия белкового продукта. Такие изменения называют эпигенетическими, они считаются обратимыми и определяются на ранних стадиях развития опухоли. Механизмом подобных изменений является обратимое присоединение метильной группы к цитозину в CG-динуклеотидах, расположенных в регуляторных участках генов. Это явление получило название аномального метилирования генов в опухоли. Анализ современной литературы показывает, что практически все варианты молекулярной патологии задействованы в генезе РМП.

Основным структурным повреждением, определяемым в опухолях мочевого пузыря, можно считать потерю гетерозиготности, при которой происходит потеря одной из родительских копий гена. Возможности молекулярной генетики для выявления подобных повреждений в настоящее время велики. Потерю гетерозиготности можно определять с помощью ДНК-анализа микросателлитных повторов или используя гибридизацию *in situ*.

При РМП выявлены потери разных хромосомных локусов 13q, 3p, 4, 5q, 8, 14q, 18q [13–15]. Однако одним из самых распространенных событий при инвазивном РМП является потеря материала хромосомы 9. На сегодня известны две области хромосомы 9p21 и 9q, которые преимущественно теряются при РМП, что может рассматриваться как ключевое событие для развития опухоли [16]. В области 9p21 располагается кластер генов-супрессоров опухолевого роста p14(ARF), p15, p16. Инактивация этих генов в результате делеции приводит к нарушению регуляторных путей RB1-p16-cyclinD и ARF-MDM2-p53, в результате чего клетка получает способность к злокачественному росту. Показано, что примерно 50% опухолей мочевого пузыря имеют гомозиготные делеции локуса 9p21, приводящие к полной потере генов p16 и p14(ARF) на обеих хромосомах [17]. Другой распространенной аллельной потерей при инвазивном РМП считается 17p, где располагается ген-супрессор p53. Инактивация этого гена приводит к нарушению регуляторного пути ARF-MDM2-p53. Делеции хромосом 9 и 17 являются наиболее частыми при РМП, они и определяют прогноз заболевания [18].

Второй группой структурных маркеров, характерных для злокачественных опухолей, являются мутации. Мутации можно разделить на две группы — активирующие и инактивирующие. Активирующие имеют место в онкогенах или их рецепторах и приводят к увеличению генной экспрессии. Инактивирующие обнаруживаются в генах, негативно регулирующих клеточный цикл, в супрессорах опухолевого роста, в генах, отвечающих за систему репарации.

Такие мутации приводят к изменению или отсутствию белкового продукта.

Для большинства типов клеток в целом, и уротелиальных в частности, наиболее мощными стимуляторами размножения являются цитокины, принадлежащие к группе факторов роста (фактор роста фибробластов — FGF, эпителиальный — EGF, инсулиноподобный — IGF, сосудистоэндотелиальный — VEGF и др.). Их связывание со специфическими рецепторами индуцирует каскадные механизмы, повышает активность циклинзависимых киназ, в результате инициируются синтез ДНК и деление клетки. Опухолевые клетки сами приобретают способность генерировать пролиферативные сигналы, которые в норме исходят извне. Это происходит в результате генетических изменений, способствующих повышению секреции факторов роста самими злокачественными клетками, либо при резком увеличении количества рецепторов для факторов роста. Нарушение структуры и усиление функции рецепторных тирозинкиназ является характерным молекулярным изменением для РМП.

Активирующие мутации в 7 и 10 экзонах гена FGFR3, кодирующего рецептор FGF, показаны для РМП, причем такие мутации редки для низкодифференцированных и инвазивных форм РМП [19]. B.W. van Rhijn и соавт. [19] изучили ген FGFR3 у 72 пациентов. Мутации обнаружены у 34 из 53 пациентов со стадией pTa. Частота встречаемости мутаций для неинвазивных папиллярных карцином составила 64%, остальные 19 больных с более высокой стадией заболевания и менее дифференцированными опухолями указанной мутации не имели ( $p < 0,0001$ ). При дальнейшем наблюдении в течение 12 мес было установлено, что рецидивы чаще возникают у пациентов с нормальным FGFR3. Авторы предположили, что статус FGFR3 являлся более значимым предиктором рецидива, чем клинико-морфологические характеристики. Другая группа ученых исследовала мутации FGFR3 в 132 опухолях мочевого пузыря разной стадии злокачественности, частота мутаций оказалась наибольшей в неинвазивных папиллярных опухолях pTa (74%), причем в CIS-подобных мутаций вообще не нашли. В результате этих исследований был сделан вывод о различных путях прогрессии неинвазивных папиллярных опухолей и CIS [20].

В качестве примера инактивирующих мутаций можно рассмотреть мутации гена p53. Белок p53 играет важную роль хранителя генома, в ответ на повреждение ДНК он запускает механизмы, блокирующие клеточный цикл, и механизмы апоптоза для удаления поврежденной клетки. Высокий уровень экспрессии этого белка удерживает клетку в G0/G1-фазе клеточного цикла до исправления поврежде-

ния ДНК с помощью систем репарации. Благодаря этому значительно уменьшается вероятность накопления в организме потенциально опасных клеток, способных сформировать злокачественную опухоль. Мутации этого гена присутствуют примерно в 50% всех опухолей человека.

D. Esrig и соавт. [21] оценили статус гена p53 в опухолевых образцах 243 пациентов с инвазивным РМП, полученных в результате радикальной цистэктомии. Пациенты с поврежденным геном p53 имели значительно больший риск рецидивирования заболевания и характеризовались снижением общей выживаемости. Эта взаимосвязь была наиболее отчетливой у пациентов, опухоль которых ограничивалась органом (pT1, pT2, pT3a) [21]. Существует ряд других работ, в которых уровень мутантного p53 определяется иммуногистохимически, причем накопление измененного белка происходит в ядре клетки. В случае ядерной локализации белка мутации в гене подтверждались секвенированием, т.е. определением нуклеотидной последовательности [3, 22]. Показано, что увеличение концентрации мутантного белка такой локализации ассоциировано с опухолевой прогрессией, увеличением частоты рецидивирования, уменьшением общей выживаемости, ухудшением ответа на химиотерапию [21]. Таким образом, определение мутации в гене p53 является важным прогностическим маркером прогрессирования РМП [21, 23, 24].

Высокая частота встречаемости мутаций гена FGFR3 при поверхностном папиллярном раке, а гена p53 в инвазивном РМП позволила A. Bakkar и соавт. [25] изучить эти мутации у пациентов с впервые диагностированным РМП всех стадий и степеней дифференцировки, чтобы использовать полученные данные для молекулярной классификации опухолей. Было определено, что сочетание мутаций FGFR3 и p53 у одного пациента встречается крайне редко. Мутации FGFR3 были характерны для поверхностных опухолей pTa (71%) и достоверно реже встречались при pT2–T4 (5%;  $p < 0,0001$ ). Мутации же p53, наоборот, достоверно чаще обнаружены при pT2–T4 (47%;  $p < 0,003$ ). Полученные результаты позволили разделить опухоли на две группы с различным злокачественным потенциалом [25].

Проведенные исследования позволили использовать данные о молекулярно-генетических повреждениях в клетках уротелия в качестве системы молекулярных маркеров. Исследуя делеции хромосомы 9 и мутации и делеции гена p53 в опухолях мочевого пузыря, A. Hartmann и соавт. [26] предложили схему развития опухолей мочевого пузыря с учетом молекулярно-генетических повреждений. Авторы предположили, что развитие папиллярного рака с низким злокачественным потенциа-

лом происходит при появлении и накоплении в клетках делеций 9p/9q. Если в процессе развития опухоли, на стадии гиперплазии или дисплазии произойдет повреждение гена p53 в результате делеции 17p или мутации, то в этом случае опухоль трансформируется в CIS или приобретет более высокую степень злокачественности [26].

К эпигенетическим маркерам злокачественного роста сегодня относят аномальное метилирование регуляторных районов генов-супрессоров. Считается, что эпигенетические нарушения являются наиболее ранними и могут иметь место задолго до клинической манифестации заболевания [27]. Инактивация генов, регулирующих клеточный цикл, посредством аномального метилирования широко представлена при РМП. Для многих генов-супрессоров показано аномальное метилирование в опухоли мочевого пузыря, но с различной интенсивностью. Интересно, однако, что при РМП достаточно редко происходит аномальное метилирование гена p16, его инактивация в опухоли этого типа чаще результат потери фрагмента 9p21 [28].

Клетки уротелия, как и другие клетки организма, находятся в клеточном пласте, каждый элемент которого занимает определенное положение. Клетки контактируют между собой и межклеточным матриксом с помощью адгезивных молекул — кадгеринов. Е-кадгерин, представитель этого семейства, обеспечивает образование адгезионных межклеточных контактов в эпителиальных клетках. Для злокачественных опухолей характерна потеря экспрессии Е-кадгерина, что связывают с эпителиально-мезенхимальным переходом, обеспечивающим инвазивный рост опухоли. Прогрессирование РМП отчасти можно объяснить способностью опухолевых клеток терять межклеточную адгезию и проникать в окружающие ткани. Снижение уровня Е-кадгерина приводит к трансформации поверхностных переходноклеточных карцином мочевого пузыря в инвазивный рак, что подтверждает гипотезу о значимости гена CDH1, кодирующего этот белок, в канцерогенезе РМП [29]. S.F. Shariat и соавт. [30] обнаружили связь между уровнем экспрессии Е-кадгерина, определенного иммуногистохимически, и степенью дифференцировки опухоли. Наиболее низкое содержание белка в клетке обнаруживается у больных с CIS, что определяет потерю межклеточных связей и объясняет высокую частоту обнаружения злокачественных клеток при цитологическом исследовании мочи у больных этой группы [30]. Изменение количества белка напрямую связано с инактивацией гена CDH1 в результате его аномального метилирования. Однако другие гены-супрессоры опухолевого роста также демонстрируют гиперметилирование в опухолях мочевого пузыря. W.Y. Michael и соавт. [31] про-

анализировали 7 генов (RAR $\beta$ , DAPK, CDH1, p16, p15, GSTP1, MGMT), участвующих в канцерогенезе, в 98 опухолях мочевого пузыря. Оказалось, что частота метилирования генов RAR $\beta$ , DAPK, CDH1 в опухолях очень высока — 87, 60 и 63% соответственно. Это позволило использовать метилирование этих генов в качестве системы маркеров для диагностики опухолевых клеток в моче. Используя набор из 4 генов (DAPK, RAR $\beta$ , CDH1, p16), авторы выявили, что метилирование хотя бы одного из них можно определить в моче пациентов в 90,9% случаев, в то время как цитология мочи при этом была информативна только в 45,5%. Таким образом, сочетание применения двух методов повышает точность диагностики, особенно для высокодифференцированных опухолей [31]. Кроме указанных генов высокий уровень гиперметилирования при РМП отмечен для гена p14(ARF). Аномальное метилирование этого гена достоверно связано с большим размером опухоли, наличием мышечной инвазии и более высокой стадией развития опухоли, что позволяет рассматривать эпигенетические изменения этого гена как маркер плохого прогноза [32].

Из представленного обзора литературы становится ясно, что молекулярно-генетические исследования играют центральную роль в изучении механизмов канцерогенеза при РМП. Существуют три основных направления клинического использования полученных данных.

1. Использование генетических маркеров в качестве прогностических факторов.

2. Разработка и применение систем для ранней неинвазивной диагностики РМП, мониторинга эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Ярким примером служат тест-системы «UroVysion», «ImmunoCyt+» и др.

3. Самым перспективным и клинически важным направлением является разработка «таргетных» лекарственных препаратов, для которых характерно воздействие на определенный механизм канцерогенеза. Для лечения метастатического рака почки в настоящее время применяются сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб, которые доказали свою эффективность у больных, считавшихся ранее инкурабельными. Указанные препараты блокируют цитоплазматическую часть рецепторов к факторам роста, снижают пролиферативную активность опухолевых клеток. Бевацизумаб является человеческим рекомбинантным антителом против VEGF, подавляет образование сети капилляров, которые кровоснабжают вторичные опухолевые очаги.

РМП является распространенным заболеванием. Продолжительность жизни больных с отдаленными метастазами составляет около 12 мес. Достижения в области молекулярной биологии

имеют не только фундаментальное, но и практическое значение для создания противоопухолевых препаратов, эффективных при диссеминирован-

ных злокачественных процессах, что в конечном итоге улучшит перспективы выживания больных этими формами РМП.

## Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М.; 2005.
2. Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo R. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; 163:68–7.
3. Vet J.A., Bringuier P.P., Schaafsma H.E. et al. Comparison of P53 protein overexpression with P53 mutation in bladder cancer: clinical and biologic aspects. *Lab Invest* 1995;73(6):837–43.
4. Лопаткин Н.А., Мартон Б.М. и соавт. Современные подходы в лечении поверхностного рака мочевого пузыря. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. М.; 2002. с. 50–1.
5. Allard P., Bernard P., Fradet Y. et al. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer. *Europ Urol* 1998;8(1):692–8.
6. Fleming F. et. al. Urinary bladder. In: Cancer staging manual. Philadelphia, Lippincot-Raven;1997. p. 241–24.
7. Malmstrom P., Busch C., Norlen B.J. Recurrences, progression and survival in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21(2):185.
8. Kurt K. et al. The nature history and prognosis of tread superficial bladder cancer. EORTC GU Group. *Prog Clin Biol Res* 1992;378:1.
9. Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C., Johansson S.L. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995;153(16):1823–6; discussion 1826–7.
10. Witjes J.A., Kiemeny L.A., Schaafsma H.E., Debruyn F.M. The influence of review pathology on study outcome of a randomized multicentre superficial bladder cancer trial. Members of the Dutch Sought East cooperative Urological Group. *Br J Urol* 1994; 73(2): 172–6.
11. Placer J. et al. Clinical utility of a multiprobe FISH assay in voided urine specimens for detection of bladder cancer and its recurrences, compared with urinary cytology. *Eur Urol* 2002;42:547–52.
12. Vogelstein B., Kinzler K.W. Cancer genes and the pathways they control. *Nature Med* 2004; 10: 789–99.
13. Spruk C.H. 3 rd., Ohneseit P.F., Gonzalez-Zulueta M. et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994; 54(3):784–8.
14. Dalbagni S., Presti J.C. Jr., Reuter V.E. et al. Molecular genetic alterations of chromosome 17 and p53 nuclear overexpression in human bladder cancer. *Diagn Mol Pathol* 1993; 2(1):4–13.
15. von Knobloch R. et al. Allelic imbalance at chromosomes 5q,8p and 17p as progression markers for bladder cancer. *Aktuel Urol* 2000, 31: 83–6.
16. Vogelstein B., Kinzler K.W. The genetic basis of human cancer. McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2002. p. 697–702.
17. Cairns P., Polascik T.J., Eby Y. et al. Frequency of homozygous deletions at p16/CDKN2 in primary human tumors. *Nat Genet* 1995;11(2):210–2.
18. Prat E., Bernues M., Caballin M.R. et al. Detection of chromosomal imbalances in papillary bladder tumors by comparative genomic hybridization. *Urology* 2001; 57(5):986–92.
19. van Rhijn B.W. Lurkin I., Radvanyi F. et al. The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res* 2001; 61(14):1265–8.
20. Billerey C., Chopin D., Aubriot-Lorton M.H. et al. Frequent FGFR3 mutation in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol* 2001;158(6):1955–9.
21. Esrig D., Elmajian D., Groshen S. et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994;331(19):1259–64.
22. Esrig D., Spruck C.H. 3 rd., Nichols P.W. et al. p53 nuclear protein accumulation correlates with mutation in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. *Am J Pathol* 1993;143(5):1389–97.
23. Cordon-Cardo C., Dalbagni G., Saez G.T. et al. P53 mutation in human bladder cancer: Genotypic vs phenotypic patterns. *Int J Cancer* 1994;56(3):347–53.
24. Sarkis A.S., Dalbagni G., Cordon-Cardo C. et al. Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: A marker for disease progression. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(1): 53–9.
25. Bakkar A., Wallerand H., Radvanyi F. et al. FGFR3 and TP53 gene mutation two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 2003; 63(23):8108–12.
26. Hartmann A., Schlake G., Zaak D. et al. Occurrence of chromosome 9 and p53 alteration in multifocal dysplasia and carcinoma in situ of human urinary bladder. *Cancer Res* 2002;62:809–18.
27. Belinsky S.A., Nikula K.J., Palmisano W.A. et al. Aberrant methylation of p16 (INK4a) is an early event in lung cancer and potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(20):11891–6.
28. Obermann E.C., Meyer S., Hellge D. et al. Fluorescence in situ hybridization detects frequent chromosome 9 deletions and aneuploidy in histologically normal urothelium of bladder cancer patients. *Oncol Rep* 2004; 11(4): 745–51.
29. Perl A.K., Wilgenbus P., Dahl U. et al. A casual role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 1998;392(6672):190–3.
30. Shariat S.F., Matsumoto K., Casella R. et al. Urinary levels of soluble e-cadherin in the detection of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* 2005;48(1):69–76.
31. Michael W.Y. et al. Hypermethylation of multiple genes in tumor tissues and voided urine in urinary bladder cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8:464–70.
32. Domingues G. et al. p14ARF promoter hypermethylation in plasma DNA as indicator of disease recurrence in bladder cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8:980–5.



## К цели с Гемзаром

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

ONC-PM-36-200304

**ЭЛИ ЛИЛЛИ ВОСТОК С.А.**

Москва, 123317

Краснопресненская наб., 18, стр.1

тел.: 7 (095) 258 5001

факс: 7 (095) 258 5005

*Lilly*

Answers That Matter.

## Внутрипузырная химиотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря: возможности повышения эффективности и перспективы

К.М. Фигурин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает первое место среди новообразований мочевыделительной системы. Более половины больных с впервые установленным диагнозом имеют поверхностную опухоль: папиллярную — Ta, T1 — или плоскую, часто невидимую — cancer *in situ* (CIS).

Среди поверхностных новообразований мочевого пузыря (МП) около 70% приходится на папиллярные опухоли, ограниченные слизистой оболочкой стенки МП. Как правило, это высокодифференцированные новообразования, которые редко рецидивируют и прогрессируют. Напротив, CIS, который составляет 1–4% первичных опухолей, а в 5% случаев сопутствует поверхностным новообразованиям, является агрессивной опухолью и, если его не лечить, прогрессирует в 54% случаев в течение 5 лет [1].

Особенностями течения поверхностного РМП после хирургического удаления опухоли являются частые рецидивы и склонность к прогрессии, т. е. к переходу в инвазивный рак или уменьшению степени дифференцировки опухолевых клеток (G). Рецидивы поверхностного РМП после трансуретральной резекции МП (ТУР) развиваются в среднем у 60–70% больных в течение 5 лет, а частота прогрессии составляет около 15–20%.

В качестве причин рецидивирования рассматриваются диффузный характер неопластических изменений уротелия, наличие очагов CIS, сопутствующих папиллярной опухоли; возможность имплантации опухолевых клеток во время операции; пропущенные во время ТУР небольшие опухоли. При цистоскопии через 2–6 нед после ТУР у 32–64% больных выявляются новообразования, не удаленные во время трансуретральной резекции [2, 3].

Факторами, оказывающими влияние на рецидивирование, прогрессию опухоли и результаты лечения, являются: количество опухолей к моменту ТУР; частота рецидивов в анамнезе, рецидив в течение 3 мес; размер опухоли — чем больше опухоль, тем выше риск рецидива; дифференцировка опухолевых клеток (G).

Основываясь на прогностических факторах, выделяют несколько групп риска: опухоли малого риска (стадия Ta, дифференцировка G1, единичная

опухоль, размеры менее 3 см); опухоли высокого риска (стадия T1, степень дифференцировки G3, множественные или часто рецидивирующие опухоли, CIS); опухоли средней степени риска (все другие опухоли, Ta–1, G1–2, множественные, более 3 см в диаметре) [4].

Проведение повторной ТУР в ранние сроки значительно снижает частоту рецидивов в последующем. Радикальность ТУР повышается при проведении операции с применением флюоресцентного контроля. Тем не менее при поверхностном РМП только хирургического лечения недостаточно. Наряду с оперативным удалением опухоли необходимо проводить лечение, направленное на профилактику рецидивов и предупреждение прогрессии. С этой целью применяется внутрипузырная химиотерапия (ВПХТ) или иммунотерапия.

Наиболее эффективными препаратами при поверхностном РМП являются адриамицин (доксорубицин), фармарубицин (эпирубицин), митомицин С, тиофосфамид. Кроме того, применяют этоглюцид (эподил) и валрубицин.

В настоящее время ВПХТ как самостоятельный метод лечения применяется редко, главным образом при CIS в тех случаях, когда не показано проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии. По данным L. Vossion-Gibod (1999), частота полных регрессий составляет 38–53% в зависимости от применяемого химиопрепарата. В целом эффективность ВПХТ при CIS уступает эффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии, при применении которой полная регрессия достигается у 70% пациентов [5].

Опубликован метаанализ результатов лечения 700 больных CIS. У 444 пациентов были сопутствующие папиллярные опухоли. В 9 рандомизированных исследованиях сравнили эффективность БЦЖ с таковой при лечении митомицином С (347 больных), эпирубицином (168 больных), адриамицином (143 больных), комбинацией адриабластина и митомицина С (42 больных). Использовали 5 различных штаммов БЦЖ. Полная регрессия опухоли отмечена у 68,1% больных в группе БЦЖ и у 51,5% в группе ВПХТ. В отдаленные сроки (среднее время наблюдения 3,6 года) безрецидивное течение заболевания отмечалось у 46,7% в группе БЦЖ и у

26,2% в группе ВПХТ. Долговременное преимущество БЦЖ было меньше при сравнении с группой митомицина С, однако если применялась поддерживающая БЦЖ-терапия, то это различие становилось достоверным ( $p=0,04$ ). В группе БЦЖ отмечено уменьшение риска прогрессии на 26%. Авторы заключили, что при лечении CIS препаратом выбора является БЦЖ [6].

При папиллярных образованиях ВПХТ назначают преимущественно как адъювантное лечение после ТУР мочевого пузыря. В 1992 г. D.L. Lamm [7] проанализировал опубликованные данные об эффективности адъювантного применения тиофосамида, доксорубина и митомицина С при поверхностном РМП. Оказалось, что применение после ТУР внутрипузырной химиотерапии приводит к снижению частоты рецидивов в среднем на 15–18%. Адъювантная ВПХТ не влияла на частоту прогрессии поверхностного РМП. Существенных различий в эффективности того или иного препарата не отмечено.

Более поздние рандомизированные исследования, охватывающие значительное количество больных, также подтвердили положительное влияние адъювантной ВПХТ на снижение частоты рецидивов поверхностного РМП, не выявили достоверных различий в частоте прогрессии опухоли и не отметили различий в отдаленных результатах лечения между больными, получавшими профилактическое лечение, и подвергнутыми только ТУР [8–10].

Преимущество в отношении частоты рецидивов в группе больных, получающих адъювантную ВПХТ, уменьшается с увеличением времени наблюдения. Проведенное EORTC и MRC совместное контролируемое исследование, посвященное профилактической химиотерапии при поверхностном РМП, охватывающее около 2500 больных, показало уменьшение частоты рецидивов за 5-летний период лишь на 7% [9].

Подходы к выбору химиопрепарата и режима ВПХТ, целесообразность и вид поддерживающего лечения определяются врачом в зависимости от его опыта; часто эти решения субъективны. Тем не менее существует ряд положений, подтвердивших свое значение и рекомендуемых для широкого применения.

В ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность однократной инстилляции химиопрепарата в МП в течение ближайшего времени после ТУР. Так, D.A. Tolley и соавт. [10] изучили частоту рецидивов РМП в 3 группах больных: в 1-й группе применялась однократная внутрипузырная инстилляция 40 мг митомицина в течение 24 ч после ТУР; во 2-й группе введение митомицина после ТУР дополнялось ежеквартальными про-

филактическими инстилляциями в течение 1 года; в 3-й группе адъювантная химиотерапия не проводилась. В результате риск рецидива в 1-й группе уменьшился на 34% ( $p=0,01$ ), а во 2-й — на 50% ( $p=0,001$ ) по сравнению с больными, не получавшими ВПХТ.

Е. Solsona и соавт. [11] опубликовали данные рандомизированного исследования по однократному применению 30 мг митомицина С в течение 6 ч после ТУР у больных с низким риском рецидива. Оценены 57 пациентов в группе митомицина С (1-я группа) и 64 в группе наблюдения (2-я группа). Ранний рецидив был отмечен в 15,8% случаев в 1-й группе и в 34,3% — во 2-й ( $p<0,05$ ). Однако различия в частоте поздних рецидивов и общей частоте рецидивов были недостоверными: соответственно 33,3 и 40,3% в 1-й группе и 34,3 и 54,1% во 2-й. Только у 1 пациента в каждой группе зарегистрирована прогрессия. Побочные эффекты митомицина С были минимальными. Авторы заключили, что разовое введение митомицина С после ТУР увеличивает безрецидивный интервал и снижает частоту ранних рецидивов, но не влияет на частоту поздних и общее число рецидивов. Раннее введение химиопрепарата позволяет контролировать имплантацию опухолевых клеток.

В настоящее время Европейская урологическая ассоциация рекомендует однократную раннюю инстилляцию химиопрепарата всем больным поверхностным РМП после ТУР. Дополнительное лечение в группе низкого риска рецидива может не проводиться, в группе средней степени риска химиотерапию следует продолжить [12], а в группе высокого риска показана внутрипузырная БЦЖ-терапия.

Вопрос о продолжительности ВПХТ, необходимости поддерживающего лечения не решен. Так, опубликованы данные о более высокой эффективности 1-годовой профилактической ВПХТ эпирубицином по сравнению с 3-месячным курсом: частота рецидивов составила соответственно 13 и 31,5% [13]. Имеются сообщения, в которых эффективность поддерживающего лечения не подтвердилась [14]. Европейская урологическая ассоциация рекомендует проведение поддерживающей ВПХТ на протяжении 6–12 мес.

Результаты применения стандартной ВПХТ в целом уступают результатам внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ. Однако из-за высокой токсичности внутрипузырная БЦЖ-терапия рекомендуется главным образом при высокозлокачественных опухолях, когда риск прогрессирования заболевания перевешивает риск развития осложнений. При опухолях низкого и промежуточного риска предпочтение отдается ВПХТ. Ведутся исследования, направленные на повышение эффек-

ктивности ВПХТ и приближение ее результатов к результатам БЦЖ-терапии. Одновременно изучаются возможности применения новых противоопухолевых препаратов.

Проведен ряд исследований по сочетанному применению химиопрепаратов и вакцины БЦЖ [15–19]. Е. Rintala и соавт. [17] изучили эффективность ВПХТ митомицином С (1-я группа) и чередованием митомицина С и БЦЖ (2-я группа) в рандомизированном исследовании у 188 больных с быстрым рецидивом РМП Та и Т1 после ТУР. Лечение проводили в течение 2 лет. Рецидивы в течение периода инстилляций выявлены у 64 и 62% больных 1-й и 2-й групп соответственно. Среднее время до 1-го рецидива составило 12 мес в 1-й группе и 7 мес — во 2-й. В обеих группах достоверно снижалась частота рецидивов по сравнению с таковой у этих же больных до начала профилактического лечения (после выполнения только ТУР). Авторы не обнаружили различий в эффективности обоих методов лечения.

J.A. Witjes и соавт. [19] после ТУР рандомизировали больных со средним и высоким риском рецидива на 2 группы: 90 больных 1-й группы получали 4 еженедельные инстилляции 40 мг митомицина С и затем 6 еженедельных инстилляций БЦЖ (Tice); 92 пациента 2-й группы получали 10 еженедельных инстилляций митомицина С по 40 мг. Частота бактериального и химического цистита была одинаковой в обеих группах. Аллергические реакции, включая кожную сыпь, были чаще в группе митомицина С ( $p=0,08$ ). Системные реакции чаще встречались в 1-й группе ( $p=0,07$ ). При среднем времени наблюдения 32 мес рецидивы возникли у 35 и 42 больных ( $p=0,36$ ), а прогрессия — у 5 и 4 ( $p=0,70$ ) 1-й и 2-й групп соответственно. Таким образом, различий в эффективности и токсичности между двумя группами не выявлено.

Оценены результаты лечения 304 больных CIS, которые получали терапию в 2 группах: 1-я группа — 6 еженедельных инстилляций 40 мг митомицина С с последующими разовыми ежемесячными введениями поочередно БЦЖ (120 мг) и митомицина С; 2-я группа — только внутрипузырная БЦЖ-терапия по 120 мг по той же схеме. Продолжительность лечения составила 1 год, среднее время наблюдения — 56 мес. Полная регрессия опухоли по окончании лечения наблюдалась в 78,9 и 77,9% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно. Средний безрецидивный период составил 39,1 мес в 1-й группе, во второй — не достигнут ( $p=0,03$ ). Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 40,7 и 53,8% соответственно. Имелась тенденция к улучшению выживаемости без прогрессии во 2-й группе ( $p=0,07$ ). Авторы сделали вывод, что применение монотерапии БЦЖ было бо-

лее эффективным, но чередующееся лечение обладало лучшей переносимостью [1].

Изучена эффективность адъювантной ВПХТ чередующимися введениями 150 мг вакцины БЦЖ и 50 мг эпирубина (1-я группа) и только 150 мг БЦЖ (2-я группа) [16]. Инстилляции проводили еженедельно в течение 6 нед, затем ежемесячно на протяжении 10 мес. Оценены 124 больных, среднее время наблюдения составило 30,4 мес. Различия в частоте рецидивов и прогрессии РМП между двумя группами не достигало уровня статистической значимости. Интервал до 1-го рецидива в 1-й группе был больше, чем во второй ( $p=0,05$ ). Частота развития токсичности и осложнений была значительно ниже при чередующемся лечении (27,3%), чем при применении только БЦЖ (70,7%;  $p=0,001$ ). Было сделано заключение, что последовательная терапия БЦЖ/эпирубином сравнима с только БЦЖ по эффективности и превосходит ее в отношении токсичности.

Предпринимаются попытки применения ВПХТ на фоне назначения иммуномодуляторов. Так, профилактическая ВПХТ эпирубином (8 еженедельных инстилляций 30 мг эпирубина в 30 мл физиологического раствора в течение 12 нед после ТУР) в сочетании с оральным применением *Lactobacillus Casey Preparation* оказалась более эффективной, чем только применение эпирубина по той же схеме: при среднем сроке наблюдения 24,5 мес 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 71,1 и 58,4% соответственно. Проявления токсичности ВПХТ в обеих группах не различались [20].

Ранее были опубликованы результаты нескольких исследований сочетанного применения химиопрепарата и интерферона- $\alpha$ . U. Ungelmann и соавт. [21] в рандомизированном исследовании в 3 группах больных изучили эффективность адъювантного внутрипузырного применения митомицина С, интерферона- $\alpha$  и сочетания этих препаратов. Рецидивы заболевания развились в 21,7, 18,2 и 0% случаев соответственно. Авторы пришли к заключению, что комбинация митомицина С и интерферона более эффективна, чем каждый препарат в отдельности.

Проводится изучение сочетанного применения нескольких химиопрепаратов, а также более высоких разовых и суммарных доз химиопрепаратов.

Эффективность последовательного применения митомицина С и доксорубина была изучена Н. Sekine и соавт. [14] у 43 пациентов, страдающих CIS. Полная регрессия опухоли была достигнута у 32 (74%) больных. У 13 (41%) пациентов с полной регрессией в дальнейшем развился рецидив заболевания. Из 11 больных, не ответивших на лечение, у 2 пол-

ная регрессия была получена после повторного такого же курса. 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с полной регрессией составила 63 и 57% соответственно. У 8 пациентов отмечалась прогрессия заболевания. Химический цистит был у большинства больных, из них у 18 — выраженный, требовавший лечения.

Опубликованы результаты применения высокой дозы эпирубицина в адъювантном лечении РМП T1G2 [22]. Эпирубицин вводили по 80 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед и затем 1 раз в месяц в течение 11 мес. Среднее время наблюдения 38 мес. Рецидивы заболевания выявлены у 52 (43,3%) больных, среднее время до рецидива 44 мес.

В другом исследовании, где авторы применяли низкие разовые дозы эпирубицина (30 мг), показано, что интенсификация лечения и тем самым увеличение суммарной дозы химиопрепарата до 360 мг за 10–12 нед (по сравнению со 180 мг за 6–12 нед) также приводит к увеличению безрецидивной выживаемости [23].

Интересными представляются исследования, нацеленные на повышение эффективности ВПХТ при помощи увеличения концентрации химиопрепарата в МП. Так, М. Kuroda и соавт. [24] в мультицентровом исследовании, включавшем 622 пациента с РМП Ta–T1, G1–G2, изучили эффективность ВПХТ эпирубицином. Больные рандомизировались в 3 группы. Разовая доза эпирубицина в 1, 2 и 3-й группах составляла соответственно 20, 30 и 40 мг. Каждый раз препарат растворяли в одном и том же количестве физиологического раствора — 40 мл. Больным 1-й группы проведено 17 инстилляций в течение года, 2-й — 12 инстилляций в течение 7 мес, 3-й — 9 инстилляций в течение 4 мес. График первых 9 инстилляций был одинаков во всех 3 группах. Суммарно больные получили 340, 360 и 360 мг эпирубицина соответственно. Время, за которое развился рецидив заболевания у 50% больных, составило 688, 1007 и 1186 дней соответственно. Таким образом, авторы показали, что наибольший противоопухолевый эффект получен при применении большей концентрации эпирубицина, несмотря на более короткий профилактический курс. Побочные реакции в виде поллакиирии и болезненного мочеиспускания также достоверно чаще развивались при повышении концентрации химиопрепарата. Не было статистически достоверных различий в частоте развития дизурии, гематурии и контрактированного МП.

Попытка улучшения результатов ВПХТ за счет повышения концентрации препарата предпринята в другом мультицентровом исследовании [25]. Больные получали адъювантную химиотерапию митомицином С в 2 группах. Больных основной группы инструктировали воздерживаться от питья

за 8 ч до введения митомицина С и во время удержания препарата (2 ч); они получали внутрь 1,3 г бикарбоната натрия накануне ночью, утром в день ВПХТ и за 30 мин до инстилляций. Непосредственно перед инстилляцией катетером эвакуировали всю мочу под ультразвуковым контролем (оставалось менее 10 мл) и внутривезикулярно вводили по катетеру самотеком 40 мг митомицина С в 20 мл стерильной воды. Больные контрольной группы не получали инструкций и бикарбоната натрия, у них не добивались полного опорожнения МП и им вводили 20 мг митомицина С в 20 мл стерильной воды. Адъювантную ВПХТ начинали в течение 28 дней после ТУР. В протокол включены 230 больных, оценены по окончании лечения 201: 99 пациентов в контрольной группе и 102 — в основной. Безрецидивное течение у закончивших лечение больных в основной и контрольной группах в течение 5 лет зафиксировано в 41,0 и 24,6% случаев, а время до рецидива составило 29,1 и 11,8 мес соответственно ( $p=0,005$ ). Гематологической токсичности не отмечалось. Дизурия чаще встречалась в основной группе (33,3%), чем в стандартной (17,9%). Дизурия III степени была у 4 пациентов в основной группе и ни у одного в контрольной. По одному больному в каждой группе прекратили лечение из-за дизурии.

Ряд авторов видят возможность оптимизации ВПХТ в комбинации ее с локальной гипертермией. Предполагается, что под воздействием гипертермии повышается проницаемость клеточной мембраны для лекарственных препаратов, усиливается реакция препарата с ДНК, а процессы репарации ДНК угнетаются.

Опубликованы предварительные результаты мультицентрового Европейского исследования по комбинированному применению ВПХТ и локальной гипертермии [26]. В исследование включены 115 больных РМП Ta–T1, относящиеся к группам высокого и промежуточного риска, из которых 41 пациент был резистентен к БЦЖ-терапии. Всем произведена ТУР, опухоли удалены. Лечение заключалось в инстилляциях в МП 20 мг митомицина С в 50 мл физиологического раствора. Для поддержания постоянной концентрации препарата через 30 мин раствор митомицина С, разбавленный мочой, заменяли на новый. Химиотерапия проводилась на фоне локальной гипертермии 41–44°C. Продолжительность сеанса 60 мин. Проводили 6–8 еженедельных, а затем 4–6 ежемесячных сеансов. Оценены 90 больных, среднее время наблюдения 18 мес. Риск рецидива в течение 1 года — 14,3%, по окончании 2 лет наблюдения — 24,6%. Для больных с рецидивами после БЦЖ-терапии риск рецидива составил 23,1 и 41,2% через 1 и 2 года соответственно. Побочное действие отмечалось у 65 пациентов и заключалось в

термическом изменении задней стенки МП. Как правило, эти повреждения не сопровождались симптомами и проходили самостоятельно. Тканевая реакция на гипертермию наблюдалась у 24% больных. Во время лечения больные отмечали умеренно выраженную дизурию, императивные позывы. Системных реакций не было, так как несмотря на увеличение абсорбции митомицина С в условиях локальной гипертермии концентрация в плазме при используемых дозах химиопрепарата значительно ниже токсической [27].

Относительно низкая эффективность ВПХТ при РМП в значительной степени обусловлена устойчивостью опухолевых клеток к лекарственным препаратам. Некоторые клетки обладают первичной резистентностью, некоторые приобретают ее в процессе химиотерапии. Существует несколько механизмов, обуславливающих множественную лекарственную устойчивость. Что касается антрациклинов, то механизм резистентности к ним заключается в активном выбросе препарата из клетки специальными гликопротеинами (p-GP), расположенными в ядерной и цитоплазматической мембранах и выполняющими роль помп. В 1990-х годах было установлено, что верапамил ингибирует действие p-GP, препятствует выбросу антрациклинов из клетки и тем самым усиливает цитотоксическое действие химиопрепаратов. Кроме того, имеются данные, что рН среды, в которой находится химиопрепарат, влияет на его эффективность [25, 28].

N.M. Harris и соавт. [29] провели исследование по определению цитотоксической активности эпирубицина в зависимости от рН среды и присутствия верапамила. Работа проводилась *in vitro* на линии клеток РМП, чувствительных и резистентных к химиопрепаратам. Исследование показало, что на изменение реакции среды в щелочную сторону (до рН 8,0) более выраженно отвечают (повышением внутриядерной концентрации эпирубицина) клетки, чувствительные к химиопрепарату, чем резистентные. Добавление верапамила возвращало резистентным клеткам чувствительность к эпирубицину. Особенно это проявлялось при повышении рН с 6,0 до 8,0.

Метод ионофореза — перемещения заряженных частиц в электрическом поле — давно применяется в медицине. В 1990-х годах было показано в исследовании *in vitro*, что проникновение митомицина С в стенку МП в электрическом поле в 4–7 раз больше, чем при пассивной диффузии [30]. В дальнейшем разработанный метод EMDA (electromotive drug administration) был применен в клинике, в том числе и для лечения поверхностного РМП. Аджьювантное использование метода с применением митомицина С позволило добиться безрецидивного течения за-

болевания у 56,6% больных при среднем сроке наблюдения 14,1 мес [31]. Частота побочных эффектов (боль над лоном, дизурия) была умеренной. В дальнейшем было показано, что в группе больных высокого риска метод EMDA с применением митомицина С не уступает по эффективности БЦЖ-терапии и превосходит почти в 2 раза стандартную ВПХТ митомицином С [32].

Недавно были опубликованы результаты применения электрофореза доксорубина при поверхностном РМП Тa–Т1 G1–G2 [33]. Основную группу составили 17 больных с маркерной или неудаленной опухолью. В контрольной группе (17 пациентов) применялась обычная ВПХТ доксорубицином. Полная регрессия опухоли достигнута у 64,7% больных в основной группе и у 35,5% — в контрольной. Частота осложнений не различалась. У 4 больных основной и 5 контрольной группы лечение было прервано из-за развившихся осложнений (химический цистит — 8, ожог дна мочевого пузыря — 1).

Большое количество исследований посвящено применению химиопрепаратов, не использовавшихся ранее для внутривезикулярного введения. Одним из них является гемцитабин, уже хорошо зарекомендовавший себя в системной химиотерапии. При метастатическом и инвазивном РМП комбинация гемцитабин + цисплатин является стандартной.

В ряде исследований I фазы [34–37] была изучена переносимость гемцитабина в дозах 500–2000 мг. Препарат растворяли в 50–100 мл физиологического раствора; экспозиция в мочевом пузыре составляла 60–120 мин. Концентрация гемцитабина в плазме была неопределяемой или низкой с пиком между 30-й и 60-й минутами. Уровень метаболита дифлюородооксиуридина достигал максимального уровня 5 мкМ, что указывало на очень низкий пассаж препарата в системную циркуляцию [37]. Местная токсичность была незначительной, проявлялась ургентным мочеиспусканием, дизурией I степени и не требовала специального лечения. Дизурия II степени наблюдалась редко. Описано язвенное поражение слизистой мочевого пузыря у 1 больного [38]. Системные побочные эффекты наблюдались редко. Описаны головная боль, утомляемость, тяжесть в ногах, головокружение и лихорадка менее 38°C в течение первых инстилляций. Гематологическая токсичность наблюдалась редко и, как правило, не превышала I степени. Отмечена печеночная токсичность в виде повышения активности АСТ и АЛТ.

В клинических исследованиях II фазы отмечена высокая эффективность гемцитабина. Так, P. Gontero и соавт. [39], изучавшие эффективность гемцитабина на маркерных опухолях у больных рецидивным РМП промежуточного риска, отметили полную регрессию опухоли у 22 (56%) из 39 пациен-

тов. У не ответивших на лечение 17 больных прогрессии заболевания не отмечалось.

Описаны результаты многоцентрового исследования, охватывающего 116 пациентов РМП промежуточного и высокого риска Та–Т1 или CIS [38]. Выполняли ТУР и адъювантно вводили гемцитабин (2000 мг в 50 мл физиологического раствора) на 1 ч 1 раз в неделю в течение 6 нед. Через 1 год после лечения у 29 (25,43%) больных отмечен рецидив заболевания (у 7 из них с прогрессией) в среднем через 7 мес после ТУР. Рецидивы развивались чаще у ранее леченных больных ( $p=0,0408$ ) и при Т1 чаще, чем при Та ( $p=0,0018$ ). В группе промежуточного риска рецидивы были у 25,92% больных (2 с прогрессией), а в группе высокого риска — у 77,14% (5 с прогрессией), однако различий в выживаемости этих больных не было. У БЦЖ-рефрактерных больных частота рецидивов составила 32,5%, в то время как у пациентов, не получавших ранее БЦЖ-терапию, — 21% ( $p=0,4863$ ).

В другом исследовании изучали эффективность ВПХТ гемцитабином на маркерных опухолях у 42 больных [40]. Лечение начинали через 7–15 дней после ТУР. Препарат (2000 мг) вводили 1 раз в неделю в течение 8 нед. Полной регрессии удалось добиться у 28 (66,6%) больных, 14 (33,3%) пациентов не ответили на лечение. Побочные эффекты (гематурия, дизурия) наблюдались у 6 больных.

И.В. Серегин и соавт. применяли гемцитабин у 14 больных РМП, резистентных к БЦЖ-терапии [41]. Препарат назначали через 2–3 нед после ТУР всех видимых опухолей по 1000 мг в 100 мл физиологического раствора с экспозицией 2 ч. Инстилляций производили 2 раза в неделю в течение 3 нед. После недельного перерыва подобный курс повторяли. Безрецидивное течение заболевания отмечено у 10 (71,5%) пациентов, средняя продолжительность безрецидивного периода — 11,3 мес. Рецидив развился у 4 больных, прогрессирования заболевания не наблюдалось.

Таким образом, гемцитабин показал себя эффективным препаратом при внутримпузырном применении у больных поверхностным РМП. Интересно, что при определении *in vitro* чувствительности новообразований МП к химиопрепаратам, применяющимся для ВПХТ, наибольшая обнаружена к гемцитабину, в то время как доксорубин и митомин С были эффективны только в 40% случаев [8]. Возможно, гемцитабин может быть препаратом выбора для ВПХТ второй линии, в частности, у больных с рецидивами после БЦЖ-терапии, не подходящих для цистэктомии. Необходимо продолжить исследования по III фазе для накопления данных.

Недавно были опубликованы результаты первого клинического исследования по внутримпузыр-

ному применению доцетаксела [43]. В протокол были включены больные РМП Та, Т1 и CIS с рецидивами после проведенной ранее внутримпузырной терапии. Проводили 6 еженедельных инстилляций доцетаксела, начиная с 5 мг, с повышением доз до достижения максимально переносимой. Эффективность оценивали с помощью цистоскопии с биопсией, цитологического исследования мочи и КТ. Закончили лечение 14 (78%) из 18 больных. Ни у одного пациента не отмечали абсорбции доцетаксела, ни одного случая токсичности III–IV степени не было. У 9 (64%) больных отмечалась токсичность I–II степени, наиболее частой была дизурия. У 8 (57%) пациентов признаки болезни по окончании лечения отсутствовали. При среднем сроке наблюдения 5,6 мес ни у одного больного, достигшего полной регрессии, не развился рецидив.

Таким образом, доцетаксел продемонстрировал минимальную токсичность и отсутствие системной абсорбции. Необходимы клинические исследования II фазы.

Опубликованы результаты исследования препарата EOquin™ [44]. В исследование были включены 46 больных с множественными рТа или рТ1-опухолями. Все опухоли, кроме одной — маркерной, были резецированы. Проводили 6 еженедельных инстилляций EOquin (apaziquone, EO9). Эффект оценивали через 2–4 нед после последней инстилляции. Один больной прервал лечение из-за побочных эффектов. Гистологически доказанный полный эффект наблюдали у 30 (65%) пациентов. Прогрессии до инвазивного РМП не отмечено. Местная токсичность была сравнима с таковой митомин С и эпирубицина, но наблюдалась реже и была менее выраженной, чем токсичность БЦЖ.

Таким образом, ВПХТ широко применяется при лечении больных поверхностным РМП. Она в целом уступает эффективности внутримпузырной БЦЖ-терапии. Проводятся многочисленные поисковые исследования с целью улучшения результатов ВПХТ. Комбинация химиопрепаратов с БЦЖ и другими иммуномодуляторами, сочетанное применение нескольких химиопрепаратов и создание условий для усиления их воздействия на опухоль (повышение концентрации, изменение pH среды и др.), дополнительное применение некоторых физических факторов (гипертермия, электрофорез) позволяют повысить эффективность ВПХТ и приблизить ее к эффективности БЦЖ при меньшем числе побочных эффектов. Дальнейшие перспективы связаны с разработкой и изучением новых лекарственных препаратов (уже зарекомендовавшие себя гемцитабин, доцетаксел, EOquin™ и др.), преодолением лекарственной устойчивости.

## Литература

1. Kaasinen E., Wijkström H., Malmström P.-U. et al. Alternating Mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. *Eur Urol* 2003; 43: 637–45.
2. Herr H. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *Urology* 1999; 162: 74–6.
3. Klan R., Loy V., Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1991; 146: 316–8.
4. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002; 41(2): 105–12.
5. Матвеев Б.П. Химиотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. В кн. Клиническая онкоурология. Под ред. проф. Б.П.Матвеева. М., 2003; с. 260–70.
6. Sylvester R., Van der Meijden A., Witjes J.A., Kurth K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy in the intravesical treatment of carcinoma in situ: a metaanalysis of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol Suppl* 2005; 4(3): 219.
7. Lamm D.L. Diagnosis and treatment of bladder cancer. *Anti-Cancer Drugs* 1992; 3(1): 39–47.
8. Kurth K., Tunn U., Ay R. et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European organization for research and treatment of cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997; 158(2): 378–84.
9. Pawinski A., Bouffloux C., Sylvester R. et al. Meta-analysis of EORTC/MRC random mixed clinical trials for prophylactic treatment of Ta, T1 bladder cancer. *J Urol* 1996; 155: 492A.
10. Tolley D.A., Parmar M.K.B., Grigor K.M., Lallemand G. and the Medical research council superficial bladder cancer working party. Effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of followup. *J Urol* 1996; 155(4): 1233–8.
11. Solsona E., Iborra I., Ricos J.V. et al. Effectiveness of a single immediate Mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long term followup. *J Urol* 1999; 161(4): 1120–3.
12. European Association of Urology. Guidelines. 2006; p. 1–17.
13. Koga H., Kuroiwa K., Yamaguchi A. et al. A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2004; 171(1): 153–7.
14. Sekine H., Fukui I., Yamada T. et al. Intravesical Mitomycin C and Doxorubicin sequential therapy for carcinoma in situ of the bladder: a longer followup result. *J Urol* 1994; 151(1): 27–30.
15. Юрченко А.Н., Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б. Лечение поверхностного рака мочевого пузыря у больных с неблагоприятным прогнозом. *Онкоурология* 2005; (2): 46–50.
16. Ali-El-Dein B., Nabeen A., Ismail E.-H., Ghoneim M. Sequential bacillus Calmette-Guerin and epirubicin versus bacillus Calmette-Guerin alone for superficial bladder tumors: a randomized prospective study. *J Urol* 1999; 162(2): 339–42.
17. Rintala E., Jauhiainen K., Kaasinen E. et al. Alternating Mitomycin C and Bacillus Calmette-Guerin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; 156(1): 56–60.
18. Wijkström H., Kaasinen E., Malmström P.-U. et al. A Nordic study comparing intravesical instillations of alternating Mitomycin C and BCG with BCG alone in carcinoma in situ of the urinary bladder. *J Urol* 1999; 161(4): 286.
19. Witjes J.A., Caris C.T.M., Mungan N.A. et al. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with Mitomycin C and Bacillus Calmette-Guerin versus Mitomycin C alone in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1998; 160(5): 1668–72.
20. Koga H., Hasui Y., Fujimoto N. et al. A randomized controlled trial of prophylactic intravesical instillation chemotherapy in combination with the oral administration of a Lactobacillus Casei preparation versus intravesical instillation chemotherapy alone for recurrence after a transurethral resection of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005; 173(4): 249.
21. Ungelmann U., Knopf H.J., Graff J. et al. Interferon- $\alpha$ 2b instillation prophylaxis in superficial bladder cancer – a prospective, controlled three-armed trial. *Anti-Cancer Drugs* 1992; 3 (Suppl 1): 3–7.
22. Torelli F., Catanzaro F. (Desio), Conti G. et al. High-dose Epirubicin in prophylactic treatment of T1G2 superficial bladder tumors. *Eur Urol* 2001; 39 (1 Suppl 2): 11–4.
23. Mitsumori K., Tsuchiya N., Habuchi T. et al. Early and large-dose intravesical instillation of epirubicin to prevent superficial bladder carcinoma recurrence after transurethral resection. *BJU Int* 2004; 94: 317–21.
24. Kuroda M., Nijima T., Kotake T. et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical Epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer – the 6th trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRC): a randomized trial of intravesical Epirubicin at dose of 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40ml. *Eur Urol* 2004; 45: 600–5.
25. Au J L.-S., Badalament R.A., Wientjes G. et al. Methods to improve efficacy of intravesical Mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8): 597–604.
26. Van der Heijden A.G., Kiemeny L.A., Gofrit O.N. et al. Preliminary European results of local Microwave Hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2004; 46(1): 65–72.
27. Paroni R., Salonia A., Lev A. et al. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Clin Pharmacol* 2001; 52: 273–8.
28. Malmström P.-U. Intravesical therapy of superficial bladder cancer. *Clin Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 109–26.
29. Harris N.M., Duffy P.M., Crook T.J. et al. Intravesical pH: a potentially important variable affecting efficacy and the further development of anthracycline chemotherapy for superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002; 90: 957–64.
30. Di Stasi S.M., Giannantoni A., Massoud R. et al. Electromotive versus passive diffusion of mitomycin C into human bladder wall: concentration-depth profiles studies. *Cancer Res* 1999; 59: 4912.
31. Riedl C.R., Knoll M., Plas E., Pfluger H. Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *J Urol* 1998; 159: 1851–6.
32. Di Stasi S.M., Giannantoni A., Stephen R.L. et al. Intravesical electromotive Mitomycin C versus passive transport Mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 2003; 170: 777–82.
33. Ролевич А.И., Суконко О.Г., Красный С.А., Жуковец А.Г. Внутрипузырный электрофорез доксорубина при поверхностном раке мочевого пузыря. Результаты проспективного рандомизированного исследования. *Онкоурология* 2005;(2): 34–40.
34. De Berardinis E., Antonini G., Peters G.J. et al. Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation. *BJU Int* 2004; 93(4) 491–4.
35. Palou J., Carca S. A., Segarra J. et al. Phase I pharmacokinetic study of a single intravesical instillation of Gemcitabine administered immediately after transurethral resection plus multiple random biopsies in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 2004; 172: 485–8.
36. Laufer M., Ramalingam S., Schoenberg M.P. et al. Intravesical Gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 697–703.
37. Witjes J.A., van der Heijden A.G., Vriesema J.L.J. et al. Intravesical Gemcitabine: a phase I and pharmacokinetic study. *Eur Urol* 2004; 45:182–6.
38. Bartoletti R., Cai T., Gacci M. et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a phase II prospective multicenter study. *Urology* 2005; 66(4): 726–31.
39. Gontero P., Casetta G., Maso G. et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of Gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol* 2004; 46: 339–43.
40. Calais da Silva F.M., Calais da Silva F.E. Phase 2 study 2000 mg of intravesical gemcitabine in marker lesions. *Eur Urol Suppl* 2005; 4(3): 222.
41. Серегин И.В., Самойленко В.М., Фигурин К.М. Внутрипузырное применение гемцитабина у больных поверхностным раком мочевого пузыря, резистентным к внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ. *Онкоурология* 2005; (2): 32–4.
42. Büttner M., Strohmaier W.I., Heidecke H. Testing of chemosensitivity in patients with transitional cancer of the bladder. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(2): 187.
43. McKiernan J.M., Murphy A.M., Goetzel M. et al. Phase I trial of intravesical docetaxel in the treatment of superficial bladder cancer resistant to standard intravesical therapy. *J Urol* 2005; 173(4): 247.
44. Van der Heijden A.G., Moonen P.M.J., Cornel E.B. et al. Phase II marker lesion study with intravesical instillation of EOQuin™ in superficial bladder cancer, toxicity and marker response – the final results. *Eur Urol Suppl* 2006; 5(2): 188.

## Лечебное значение адреналэктомии при солитарных метастазах почечно-клеточного рака в надпочечник

**M. Kuczyk, G. Wegener, U. Jonas**

*Department of Urology, Eberhard Karls University, Tübingen, FRG,  
Hoppe-Seyler-Strasse 3, 72076 Tübingen, Germany  
Clinical Cancer Registry, Hannover University Medical School, FRG,  
Germany*

*Department of Urology, Hannover University Medical School, FRG,  
Germany*

**Eur Urol 2005;48: 252–3**

**Цель исследования.** Солитарные метастазы в надпочечник наблюдаются примерно у 1,2–10% больных почечно-клеточным раком. В связи с широким внедрением современных методов визуализации большинство метастазов в надпочечник выявляются до операции. Формально рутинное выполнение адреналэктомии во время радикальной нефрэктомии всем больным раком почки не показано. Однако при наличии поражения надпочечника прогноз ухудшается. В то время как некоторые авторы в подобных случаях признают адреналэктомию как потенциально радикальный метод лечения, противники сравнивают клиническое значение адреналэктомии с полной лимфаденэктомией.

**Материалы и методы.** С 1981 по 2000 г. нефрэктомия в комбинации с адреналэктомией по поводу рака почки выполнена 648 пациентам (мужчин – 440, женщин – 208). Средний возраст мужчин на момент первичного диагноза составил 59 (38–84), женщин – 60 (20–85) лет. Медиана послеоперационного наблюдения – 2,4 (0,2–18) года. Согласно классификации TNM (2003), стадия опухоли была расценена как T1 у 228 (37%), T2 – у 70 (11%), T3 – у 287 (46%), T4 – у 37 (6%) пациентов. Регионарные или отдаленные метастазы к моменту операции выявлены в 339 наблюдениях. Метастазы в надпочечник диагностированы у 48 больных, однако солитарные поражения данной локализации без других признаков болезни имели место лишь в 13 случаях. При моно- и многофакторном статистическом анализе (регрессия Cox) некоторые характеристики больного и первичной опухоли коррелировали с общей выживаемостью (возраст, стадия и размер опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов, солитарный метастаз в надпочечник).

**Результаты.** Медиана выживаемости всех пациентов составила 4,8 года. Медиана выживаемости больных, не имевших метастазов, – 13,8 года, пациентов с метастазами в надпочечник – 11,7 года. Пяти- и 10-летняя выживаемость в группах соответствовала 66 и 50%, 51 и 51%. Разница результатов между группами недостоверна. Среди пациентов с поражением регионарных лимфоузлов или отдаленными метастазами в другие органы медиана отдаленной выживаемости была существенно меньше (метастазы в лимфатические узлы – 0,7 года, отдаленные метастазы – 1,2 года).

**Выводы.** У больных с солитарными метастазами рака почки в надпочечник адреналэктомия является потенциально излечивающей операцией. После выполнения радикального хирургического вмешательства выживаемость данной группы пациентов сравнима с результатами лечения больных с опухолью, ограниченной почкой, не имеющих метастазов. Этот факт требует отражения в классификации TNM.

## Вторая фаза исследования по проведению недельного цикла химиотерапии с использованием паклитаксела и карбоплатина у больных метастатическим раком мочевого пузыря

**M. Johansen, M. Sachs, J. Roigas, A. Hinke A. Staack,  
S.A. Loening, D. Schnorr, A.H. Wille**

*Department of Urology, Campus Mitte, Charité University Medicine,  
Schumannstr. 20/21,  
10117 Berlin, Germany*

*Wissenschaftlicher Service Pharma (WiSP) Dr. Axel Hinke, Langenfeld,  
Germany.*

**Eur Urol 2005;48:246–47**

**Цель исследования.** Изучить эффективность и токсичность комбинации первой линии химиотерапии с использованием паклитаксела и карбоплатина у больных диссеминированным переходноклеточным раком.

**Материалы и методы.** В исследование включены 33 больных с морфологически верифицированным диссеминированным переходноклеточным уротелиальным раком. Всем пациентам 1 раз в неделю в течение 6 нед проводили химиотерапию в режиме: паклитаксел (100 мг/м<sup>2</sup>), карбоплатин (AUC 2, согласно формуле Кальверта). После окончания 2 курсов химиотерапии выполняли повторное обследование для оценки эффекта.

**Результаты.** Частота объективных ответов составила 57,6% (полная ремиссия – 6 (18,2%), частичная ремиссия – 13 (39,4%); у 7 (21,2%) больных отмечена стабилизация, у 7 (21,2%) – прогрессирование на момент 1-го контрольного обследования. Медиана времени до прогрессирования составила 6,5 (1–35) мес, медиана выживаемости – 12 (2,5–58) мес. Токсичность лечения была умеренной. Нейтропения III–IV степени зарегистрирована у 8 (27%) больных. Фебрильной нейтропении не было ни в одном наблюдении. Другая гематологическая токсичность III степени наблюдалась в 9 (27%), периферическая нейропатия III степени – в 2 (6%). Смертей, связанных с лечением, не зафиксировано. Редукция дозы или перерыв в лечении потребовались в 3 случаях.

**Выводы.** Режим химиотерапии, основанный на паклитакселе и карбоплатине, эффективен у пациентов с диссеминированным переходноклеточным раком. Возможность применения недельного цикла, использованного в данной работе, в качестве альтернативной терапии 1-й линии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, низким соматическим статусом, а также в качестве 2-й линии терапии при диссеминированном уротелиальном раке требует проведения дальнейших исследований.

Мы не раз говорили о необходимости объединения онкологов, урологов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов, педиатров и других специалистов для выработки общих подходов к профилактике, диагностике и лечению онкоурологических заболеваний, а также для оперативного обмена профессиональным опытом. Не секрет, что информация о наиболее современных и актуальных методах не всегда доступна врачам, работающим вне крупных специализированных центров.

Первым шагом к такому объединению стал выпуск журнала «Онкоурология». В начале этого года был сделан и второй шаг — создано Российское общество онкоурологов, включающее 75 региональных отделений (президент проф. Б.П. Матвеев, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН).

Члены организации имеют возможность получать специальную литературу, научные фильмы, участвовать в программах по обмену опытом или проходить стажировку в ведущих онкологических учреждениях страны. Одно из важнейших направлений создаваемого общества — использование современных информационных и телекоммуникационных техно-

логий для дистанционного обмена медицинской информацией, посещение национальных и международных школ, семинаров, конференций, съездов, конгрессов по онкоурологии и близким к ней проблемам. Журнал «Онкоурология» бесплатно рассылается всем членам организации.

Благодарим всех, кто уже поддержал идею создания нового общества. Приглашаем врачей, чья деятельность связана с онкоурологией, к активному сотрудничеству. Специалисты из стран СНГ также могут вступать в организацию. Если вы заинтересованы во вступлении в общество, пожалуйста, пришлите заявление и заполненную анкету по адресу: 115478 Москва, Каширское ш., д. 24, отделение онкоурологии. Б.Ш. Камолу.

**По всем вопросам вы можете обращаться к члену правления общества канд. мед. наук Баходуру Шарифовичу Камолову. Телефоны для связи: (495) 324-92-35, +7 (903) 785-02-02, факс (495) 324-96-64. E-mail: oncurolog@netoncology.ru.**

Правление Общероссийской общественной  
организации онкоурологов России

## О Б Р А З Е Ц   З А Я В Л Е Н И Я

Правлению Общероссийской общественной организации онкоурологов России  
от

Ф.И.О. (полностью)

## ЗАЯВЛЕНИЕ

Прошу принять меня в члены Общероссийской общественной организации онкоурологов России. Устав и цели деятельности организации признаю.

---

*Ф.И.О.*

подпись

число, месяц, год

Сведения о вступающем в Общероссийскую общественную организацию онкоурологов России по \_\_\_\_\_ региональному отделению \_\_\_\_\_

[illegible]

# Обзор материалов ХХІ конгресса Европейской ассоциации урологов

М.И. Волкова

С 5 по 8 апреля 2006 г. в Париже проходил ХХІ конгресс Европейской ассоциации урологов (EAU). 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.

В настоящее время в клинической практике широко применяется резекция почки при опухолях небольших размеров, однако правомочность подобной лечебной тактики еще не доказана. С целью проведения сравнительного анализа непосредственных и отдаленных результатов радикальной нефрэктомии и органосохраняющего лечения European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) проводит рандомизированное исследование 30904, включившее 540 больных. Согласно данным предварительного анализа, при новообразованиях до 4 см в диаметре и отсутствии признаков диссеминации опухоли стандартный объем операции не имеет преимуществ по сравнению с резекцией почки. Результаты окончательного анализа ожидаются.

Необходимость рутинного выполнения лимфодиссекции во время нефрэктомии у больных раком почки при отсутствии увеличенных регионарных лимфатических узлов изучалась в протоколе EORTC 30881, включившем 776 пациентов: 383 из них была выполнена нефрэктомия с лимфаденэктомией, 389 — только нефрэктомия. Выполнение лимфодиссекции не приводило к статистически достоверному увеличению частоты осложнений. Метастазы в визуально неизмененных лимфатических узлах выявлены только в 3,3% наблюдений, что не позволяет рекомендовать регионарную лимфаденэктомию всем больным локализованным раком почки.

В настоящее время ни в одном исследовании не выявлено преимуществ адъювантного лечения после радикальной нефрэктомии по сравнению с наблюдением у больных раком почки группы высокого риска. Ожидаются результаты рандомизированного исследования EORTC 30955, целью которого является изучение влияния адъювантной иммунохимиотерапии (интерлейкин, интерферон, 5-фторурацил) на частоту и сроки возникновения рецидивов у пациентов с такими факторами риска, как категория рТ более чем рТ3а, категория N+, а также наличие микрососудистой инвазии.

В 2006 г. будет завершен протокол EORTC, сравнивающий результаты монотерапии интерфероном и иммунохимиотерапии (интерлейкин, интерферон, 5-фторурацил) при появлении метастазов у больных почечно-клеточным раком, подвергнутых радикальной нефрэктомии для определения оптимального вида лечения данной категории пациентов.

Метастатическое поражение лимфатических узлов при раке полового члена крайне неблагоприятно влияет на прогноз заболевания, снижая 5-летнюю выживаемость с 92,8 до 34,7%. Радикальное хирургическое удаление регионарных метастазов позволяет достоверно увеличить продолжительность жизни данной категории пациентов. Факторами хорошего прогноза у больных с категорией рN+ являются: минимальное число вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлов (< 3), одностороннее поражение, отсутствие метастазов в лимфатических узлах таза и отдаленных отсеков. Пятилетняя выживаемость пациентов с отсутствием перечисленных признаков достигает 80%.

Факторами, ассоциированными с высоким риском наличия регионарных микрометастазов при плоскоклеточном раке полового члена, являются категория рТ>2 (риск N+ 59%), а также ангиолимфатическая инвазия и низкая степень дифференцировки более 50% объема опухоли рТ1. С учетом данных признаков выделены группы риска наличия регионарных метастазов: высокий риск (рТ1G3, рТ>1), умеренный риск (рТаG3, рТ1G2) и низкий риск (рТis, рТаG1—2, рТ1G1). Операция Дюкена в принятом объеме ассоциирована с высокой частотой ранних (41,4%) и поздних (43,1%) осложнений. С целью предотвращения выполнения стандартных паховых лимфодиссекций больным без регионарных метастазов предложено выполнять ограниченную паховую лимфаденэктомию (частота ложно-отрицательных результатов — FN — 9—11%), биопсию сторожевого лимфатического узла (FN 25%), в том числе с лимфосцинтиграфическим и магнитно-резонансно-томографическим наведением (FN 16%). Обнаружение микрометастазов при срочном гистологическом исследовании служит показанием для расширения объема вмешательства до стандартной операции Дюкена с обеих сторон.

Наличие пальпируемых паховых лимфатических узлов при раке полового члена не является однозначным признаком их метастатического поражения. Адекватная клиническая оценка зон регионарного метастазирования возможна только после окон-

чания лечения первичного опухолевого очага и проведения 4–6-недельного курса антибактериальной терапии. Сохранение увеличенных паховых лимфатических узлов после лечения является показанием к пункционной биопсии. При отрицательных результатах пункции необходима ограниченная лимфодиссекция со срочным гистологическим исследованием. При наличии опухолевых клеток в биоптате необходимо выполнение радикальной операции Дюкена со стороны увеличения лимфатических узлов и стадирующей ограниченной лимфодиссекции с контралатеральной стороны. Показания к тазовой лимфаденэктомии в настоящее время не ясны, однако ряд исследователей считают необходимым удаление лимфатических узлов таза всем пациентам с метастазами в паховые лимфатические узлы.

Роль нео- и адьювантной химиотерапии у данной категории больных окончательно не определена. Наибольшую эффективность при диссеминированном плоскоклеточном раке продемонстрировали режимы, включающие винбластин, блеомицин, метотрексат (VBM); метотрексат, блеомицин, цисплатин (МБР); цисплатин, 5-фторурацил. Перспективными представляются исследования, направленные на изучение схем, основанных на паклитакселе и карбоплатине. Значение лучевой терапии в лечении метастазов рака полового члена изучено недостаточно.

Вопрос о необходимости лечения пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией (PIN), низкодифференцированной PIN (HGPIN) и атипичной мелкоацинарной пролиферацией (ASAP) в биоптате ткани предстательной железы является дискуссионным. ASAP представляет собой фокус атипичных желез, включающий не более 2 ацинусов, подозрительный в отношении аденокарциномы. В настоящее время ASAP не выделена в качестве самостоятельной патоморфологической категории. В связи с отсутствием четких гистологических критериев частота ASAP в разных сериях биопсий значительно колеблется и составляет от 0,4 до 23,4%. С целью повышения точности морфологической диагностики возможно выполнение иммуногистохимического исследования (ИГХ) экспрессии цитокератина-34-бета-E12, p63 и альфа-метилацилрацемазы. Следует иметь в виду возможность получения положительных результатов ИГХ при доброкачественной гиперплазии простаты. Наличие ASAP в биопсийном материале увеличивает вероятность обнаружения аденокарциномы при повторных биопсиях до 22–57%. В 50% случаев при отсутствии рака в ткани, полученной при мультифокальной биопсии, обнаруживаются патологические изменения, ассоциированные с высоким риском развития аденокарциномы простаты в дальнейшем (HGPIN, атипия). Несмотря на существующее мнение об отсутствии клинической значимости рака простаты у больных с ASAP, в серии наблюдений

M. Brausi, выявившего аденокарциному во всех случаях после радикальной простатэктомии при данной патологии (pT2–4N1), объем опухоли не превышал 0,5 см только у 12,8% пациентов. По мнению ряда исследователей, нервосберегающая радикальная простатэктомия является методом выбора в лечении больных данной группы, позволяющим добиться хороших онкологических и функциональных результатов (сохранение потенции — 78%, удержание мочи — 98%) при минимальной частоте послеоперационных осложнений (летальность 0,5%). Существует также радикально противоположная точка зрения, основанная на рекомендациях ВОЗ, согласно которой лечение мужчин, у которых диагноз аденокарциномы простаты не верифицирован, является неоправданным. Тщательное динамическое наблюдение, включающее регулярное определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) и повторные биопсии простаты, позволяет выявить клинически значимый рак предстательной железы и выполнить радикальную простатэктомию своевременно.

С целью выработки дифференцированного подхода к срокам начала гормонотерапии при местнораспространенном раке предстательной железы у больных, не являющихся кандидатами для радикальных видов лечения, проведен эксплоративный анализ данных 985 пациентов, включенных в протокол EORTC 30891, получавших кастрационную терапию сразу после установления диагноза ( $n=493$ ) или при появлении клинических проявлений заболевания ( $n=493$ ) согласно рандомизации. По данным этого исследования, летальность от рака простаты в группах была одинаковой (19,1 и 20,1% соответственно), несмотря на то что немедленная гормонотерапия приводила к увеличению общей выживаемости. Однако при дополнительном анализе смертности всех больных, включенных в исследование, выявлена зависимость летальности, ассоциированной с раком предстательной железы, от возраста и исходного уровня ПСА. На основании полученных данных исследователи делают вывод о необходимости взвешенного решения вопроса о сроках начала лечения с учетом весьма умеренного улучшения выживаемости на фоне явлений токсичности при назначении гормонотерапии. Немедленное начало гормонотерапии показано пациентам старше 70 лет с концентрацией ПСА более 50 нг/мл, а также больным моложе 70 лет с уровнем ПСА более 20 нг/мл. В группе отсроченного лечения среди пациентов старше 70 лет и уровнем ПСА менее 50 нг/мл назначение эндокринного лечения в связи с появлением симптомов заболевания потребовалось только в 40% наблюдений, а рак простаты являлся причиной смерти у 1 из 5 умерших. В связи с этим данной категории больных может быть рекомендовано отсроченное лечение. Следует отметить, что эксплоративный характер анализа, а также

отсутствие данных, касающихся влияния на результаты отсроченной терапии показателя Глисона, не позволяют безоговорочно экстраполировать эти результаты на клиническую практику и требуют проведения проспективных исследований.

Проведен анализ опубликованных исследований, посвященных новым направлениям в лечении рака предстательной железы у больных без признаков диссеминации опухоли, — высокоинтенсивному сфокусированному ультразвуку (HIFU) и криоабляции. Изучение обоих методов в контролируемых протоколах не проводилось. Срок наблюдения за пациентами, получавшими данные виды терапии, пока недостаточен для оценки отдаленных результатов. Преимуществом HIFU и криоабляции является возможность их повторного применения. В настоящее время показания к использованию данных методов включают локализованный рак простаты у больных с противопоказаниями к радикальной простатэктомии, а также неполный эффект или рецидив после лучевой терапии.

В последние годы отмечается всплеск внимания к использованию эстрогенов в качестве гормонотерапии первой линии при распространенном раке предстательной железы. В исследовании Scandinavian Prostatic Cancer Group, включившем 1000 больных, не выявлено достоверных различий общей выживаемости в группах длительной парентеральной терапии эстрогенами и максимальной андрогенной блокады. Преимуществом эстрогенотерапии является относительно низкая стоимость лечения, основным недостатком — более высокая частота кардиоваскулярной токсичности по сравнению с кастрацией и антиандрогенами. В настоящее время разработана лекарственная форма для трансдермального введения эстрогенов (пластырь) — TDE. При коротких сроках наблюдения при использовании TDE продемонстрировано улучшение липидного профиля сыворотки крови. Для окончательной оценки возможностей современной эстрогенотерапии при раке простаты необходима оценка частоты кардиоваскулярных осложнений и ассоциированной с ними летальности при длительных сроках наблюдения.

На основании анализа данных больных поверхностным раком мочевого пузыря, включенных в протоколы EORTC в течение последних 30 лет, разработана балльная шкала для оценки риска рецидива и прогрессии в зависимости от числа опухолей, размеров, категории T, степени анаплазии опухоли, наличия CIS и частоты предшествовавших рецидивов в течение 1 года. Расчет рисков производится по номограммам, составленным в соответствии с набранной суммой баллов (электронная версия — <http://www.eortc.be/tools/bladder-calculator/>). В зависимости от полученных результатов возможна индивидуальная коррекция лечебной тактики и периодичности наблюдения.

Рак мочевого пузыря T1G3 ассоциирован с высоким риском рецидивирования и опухолевой прогрессии. Сочетание опухолей T1G3 с CIS, встречающееся в 50% наблюдений, приводит к снижению 5-летней выживаемости с 83 до 30%. Проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии по поддерживающей схеме снижает частоту рецидивов и прогрессий новообразований T1G3, однако не влияет на выживаемость и летальность от рака мочевого пузыря. Выполнение радикальной цистэктомии сразу после установления диагноза у данной категории больных приводит к увеличению 5-летней выживаемости с 62 до 90% по сравнению с отсроченной операцией.

Радикальная цистэктомия у больных инвазивным раком мочевого пузыря старческого возраста является предметом оживленных дискуссий. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с инфильтративными опухолями, не получающих лечения, составляет около 2 лет. Выполнение радикальной цистэктомии приводит к снижению риска смерти от рака мочевого пузыря на 42%. Частота периоперационных осложнений в группе пациентов в возрасте 70 лет и старше достоверно выше, чем у больных моложе 70 лет (37,8 и 20,9% соответственно). При этом риск развития осложнений зависит от степени операционно-анестезиологического риска по шкале ASA. В связи с этим рекомендуется дифференцированный подход к выбору лечебной тактики у пациентов старческого возраста, основанный на ожидаемой продолжительности жизни и степени операционно-анестезиологического риска. Больным с клиническими проявлениями заболевания, имеющим противопоказания к радикальной цистэктомии, могут быть предложены радикальное облучение, симптоматическая лучевая терапия на область мочевого пузыря или паллиативная трансуретральная резекция мочевого пузыря.

Лапароскопическая радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря постепенно завоевывает все больше сторонников. В нескольких сериях наблюдений (максимальное число больных — 86) отмечено отсутствие достоверных различий длительности операции, объема кровопотери и частоты послеоперационных осложнений у больных, подвергнутых данному вмешательству лапароскопическим и лапаротомным доступами при меньших сроках госпитализации и реабилитации в первой группе. Средняя продолжительность лапароскопической цистэктомии составляет около 100 мин, операции Бриккера — 80 мин, формирования ортотопического искусственного мочевого пузыря — 260 мин. Для сравнительной оценки онкологических результатов хирургического лечения с использованием лапароскопического и лапаротомного доступов необходим длительный срок наблюдения.

В течение длительного времени стандартом системного лечения распространенного рака мочевого пузыря являлась схема M-VAC (метотрексат, винбла-

стин, адриамицин, цисплатин). В крупнейшем рандомизированном исследовании III фазы, включившем 405 больных из 99 центров 19 стран, сравнивавшем M-VAC с комбинацией GC (гемзар — цисплатин), было продемонстрировано отсутствие различий эффективности, времени до прогрессирования и выживаемости между группами при меньшей токсичности дуплетного режима. В связи с этим схема GC признана новым стандартом в лечении распространенного рака мочевого пузыря.

Достоверным влиянием на эффективность химиотерапии при распространенном раке мочевого пузыря обладают такие признаки, как соматический статус, наличие метастазов в печень, кости, легкие, а также гистологическое строение опухоли (не переходноклеточный рак). Наличие двух факторов риска приводит к снижению медианы продолжительности жизни с 33 до 9,3 мес.

Современные исследования системного лечения распространенного рака мочевого пузыря ведутся в двух основных направлениях: повышение эффективности лечения в группе больных с удовлетворительным соматическим статусом, хорошей функцией почек и отсутствием неблагоприятных факторов прогноза и снижение токсичности в группе пациентов с низким соматическим статусом, сниженной функцией почек, имеющих факторы неблагоприятного прогноза. Увеличение частоты объективных ответов ожидается при использовании триплетного режима гемцитабин — таксол — цисплатин (протокол EORTC 30987, сравнение результатов триплета и существующего стандарта, GC). Снижение токсичности химиотерапии возможно при замене цисплатина на карбоплатин (протокол EORTC 30986, сравнение результатов режима гемцитабин — карбоплатин и триплета MCV).

У 50% пациентов с клинически местно-распространенным раком мочевого пузыря, являющихся кандидатами для выполнения радикальной цистэктомии, имеются микрометастазы, в том числе в регионарные лимфатические узлы. Хирургическое удаление тазовых лимфатических узлов во время цистэктомии существенно влияет на результаты лечения: при выполнении стандартной лимфаденэктомии у больных со стадией T2 5-летняя выживаемость составляет 64%, что достоверно меньше, чем после расширенной лимфодиссекции (85%). При этом удаление более 15 лимфатических узлов увеличивает 5-летнюю выживаемость до 73% по сравнению с 56% после диссекции менее 15 лимфатических узлов.

Проводились многочисленные исследования роли дополнительного системного лечения у кандидатов для радикальной цистэктомии. Согласно данным двух крупных метаанализов, неоадьювантная химиотерапия при местно-распространенном раке мочевого пу-

зыря обеспечивает небольшое (5–6,5%), но достоверное увеличение выживаемости. Метаанализ 6 исследований, включивших 491 больного, показал недостоверное преимущество выживаемости в группе высокого риска рецидива, получавшей адьювантную химиотерапию (HR 0,75, CI 0,6–0,96,  $p=0,2$ ), что не позволяет рутинно рекомендовать немедленное проведение системного лечения данной категории больных. Ожидаются результаты рандомизированного исследования EORTC 30994, целью которого является сравнение немедленной и отсроченной химиотерапии после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря T3–4 и/или N+.

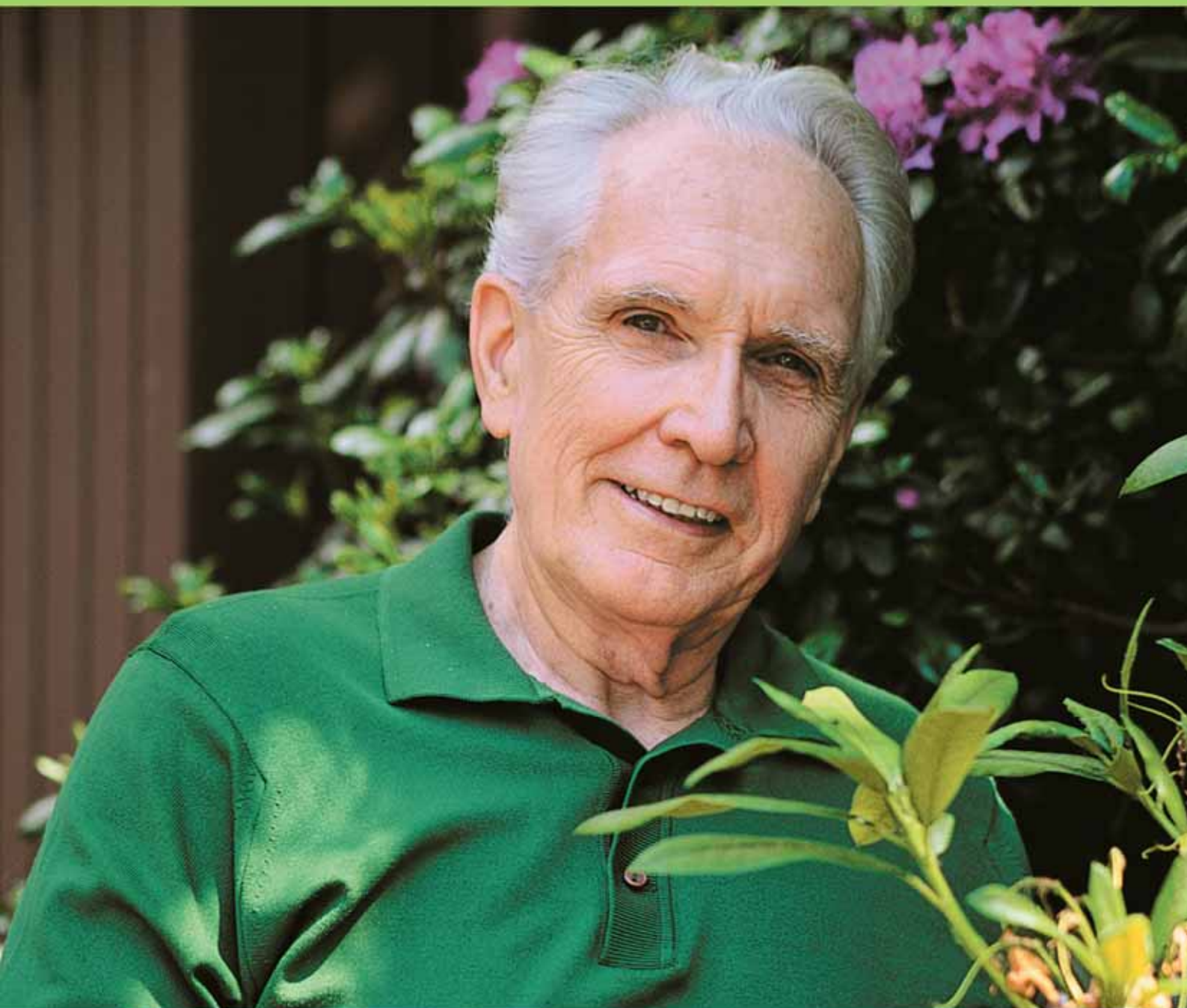
Органосохраняющее лечение при опухолях яичка утверждено в качестве стандарта у больных с двусторонним поражением при исходно нормальном уровне тестостерона и лютеинизирующего гормона, имеющих новообразование менее 20 мм в диаметре, не прорастающее влагалищную оболочку. Необходимым условием выполнения резекции яичка является срочное гистологическое исследование края резекции. Пациенты, подвергнутые органосохраняющему лечению, нуждаются в тщательном наблюдении.

Стандартом лечения герминогенных опухолей яичка I стадии остается терапия, соответствующая группам риска. В связи с этим до 70% больных семиномой, имеющих 0–1 фактор риска, и 50% пациентов с несеминомными опухолями, не имеющими сосудистой инвазии, могут находиться под тщательным динамическим наблюдением без лечения.

Завершен протокол, сравнивающий результаты профилактической лучевой терапии на область забрюшинных лимфатических узлов и I курс карбоплатина (AUC 7) после орхифуникулэктомии при семиноме I стадии, продемонстрировавший отсутствие различий отдаленной выживаемости между группами при более низкой частоте развития вторых герминогенных опухолей среди пациентов, получавших химиотерапию.

В многоцентровом рандомизированном исследовании GTC SG/AUO AN 01/94 не выявлено достоверных различий качества жизни больных несеминомными герминогенными опухолями яичка I стадии, подвергнутых забрюшинной лимфаденэктомии, и пациентов, получавших терапию соответственно группам риска.

Золотым стандартом химиотерапии при герминогенных опухолях яичка остается ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин). Ожидаются результаты исследований, направленных на повышение эффективности системного лечения в группах умеренного и плохого прогноза за счет введения в схему лечения таксанов (Т-ВЕР) и использования высоких доз препаратов в существующих режимах (высокодозные ВЕР и VIP — винбластин, ифосфамид, цисплатин).



Метастатический рак предстательной железы



50мг

**МАКСИМАЛЬНОЕ УДОБСТВО  
В МАКСИМАЛЬНОЙ  
АНДРОГЕННОЙ БЛОКАДЕ**

Антиандроген с режимом дозирования 1 раз в день

**Золадекс®** 3.6/10.8мг

**РАЗУМНЫЙ ВЫБОР  
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ  
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КАСТРАЦИИ**

Шприц-апликатор готовый к использованию



# Первая линия терапии гормонозависимого рака предстательной железы

## 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  
Кармеллоза 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, ответственно за высвобождение гонадотропинов.

##### ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата имеет место начальная стадия высвобождения лекарственного вещества с последующим обычным высвобождением ( $C_{10} = 0,32 \pm 0,12$  нг/мл), при котором среднее зна-

чение высвобождения трипторелина составляет  $46,6 \pm 7,1$  мкг/день. Биодоступность препарата составляет около 53% за один месяц.

##### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

##### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

##### ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ И ВВЕДЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Суспензия порошка в прилагаемом растворителе должна готовиться непосредственно перед инъекцией путем осторожного встряхивания флакона с целью получения однородной смеси. Вводит 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 следу-

ющие 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 шприцами и 2 иглами.

Условия хранения: при температуре 15–25°C.

Срок годности: 2 года.

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

