

№ 3

ОНКОУРОЛОГИЯ

(2005)

- **Лечение опухолей почек: роль лапароскопической хирургии**
- **Новые методы терапии поздних лучевых повреждений мочевого пузыря**
- **Отдаленные результаты консервативного лечения рака предстательной железы**

Диферелин 3,75 мг

трипторелин

**Оригинальный аналог
гонадотропного
рилизинг-фактора
в лечении
аденокарциномы
предстательной
железы**



- Надежная и безопасная альтернатива орхидэктомии
- Быстрый, постоянный и надежный уровень кастрации
- Сохранение психологического комфорта и физической активности
- Устойчивое клиническое улучшение
- Простой способ внутримышечного введения тонкой иглой
- Отсутствие специальных условий хранения

Одна внутримышечная инъекция каждые 28 дней

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

Основан в 2005 г.

ОНКОУРОЛОГИЯ

3 ' 2005

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 (Белорусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Б.Я. Алексеев (Москва)

Е.И. Велиев (Москва)

А.З. Винаров (Москва)

Р.Х. Галеев (Казань)

С.П. Даренков (Москва)

В.П. Изгейм (Тюмень)

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, а/я 35.

e-mail:

oncurolog@netoncology.ru
www.netoncology.ru

Редактор-координатор

Б.Ш. Камолов

Корректор

Т.А. Краснова

Дизайн и верстка

А.Н. Петров

Отпечатано в типографии
ЗАО «Д-графикс»

Тираж: 2 000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

*В.Б. Матвеев, И.Г. Комаров, Б.Я. Алексеев, В.Л. Медведев,
М.И. Коган, М.И. Волкова, В.А. Поляков, А.А. Гусев*

Роль лапароскопической хирургии в лечении опухолей почки5

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

*А.М. Гранов, М.И. Карелин, Д.В. Рыжкова, Н.А. Костеников,
М.И. Школьник, М.С. Глостанова, А.А. Станжевский, Д.Г. Прохоров*

Позитронная эмиссионная томография в онкоурологической практике10

Л. Геман, С. Жоньо, Х. ван Поппель

Иммунотерапия метастатического почечно-клеточного рака16

В.Б. Матвеев, Д.А. Роцин, М.И. Волкова

Нефробластома у взрослых21

*Т.П. Чуприк-Малиновская, Г.Г. Матякин, Е.В. Малофиевская,
Н.Н. Виноградова, М.В. Кислякова, В.Е. Калистов*

**Отдаленные результаты консервативного лечения
больных раком предстательной железы II—III стадии26**

*А.В. Печерский, В.Ф. Семглазов, О.Б. Лоран, В.И. Мазуров,
А.И. Карпищенко, А.М. Никифоров, Н.М. Калинина,
Л.Б. Дрыгина, Н.И. Давыдова, М.Г. Скоробогатых*

Влияние уровня тестостерона на развитие рака предстательной железы31

Б.П. Матвеев, В.А. Горбунова, Б.В. Бухаркин, С.А. Калинин

**Современные возможности химиотерапии
гормонорезистентного рака предстательной железы38**

Б.В. Бухаркин, А.А. Аксенов

**Применение антиандрогенов в монорежиме
при лечении рака предстательной железы43**

О.В. Терехов, М.С. Бардычев, О.Б. Карякин, В.В. Пасов

Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря47

С.П. Даренков, Д.В. Перлин, В.Н. Паршина, И.В. Чернышев

**Опухолевые маркеры при скрининге и мониторинге
больных раком мочевого пузыря51**

*Э.А. Халафьян, М.И. Волкова,
Л.Л. Гурарий, Т.И. Захарова, В.А. Романов*

Факторы прогноза при раке полового члена55

*С.А. Тюлядин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, К.М. Фигурин,
И.А. Файнштейн, Б.Е. Полоцкий, А.В. Митин, Т.И. Захарова, А.М. Гарин*

**Опыт Российского онкологического научного центра
в лечении пациентов с распространенными герминогенными опухолями60**

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

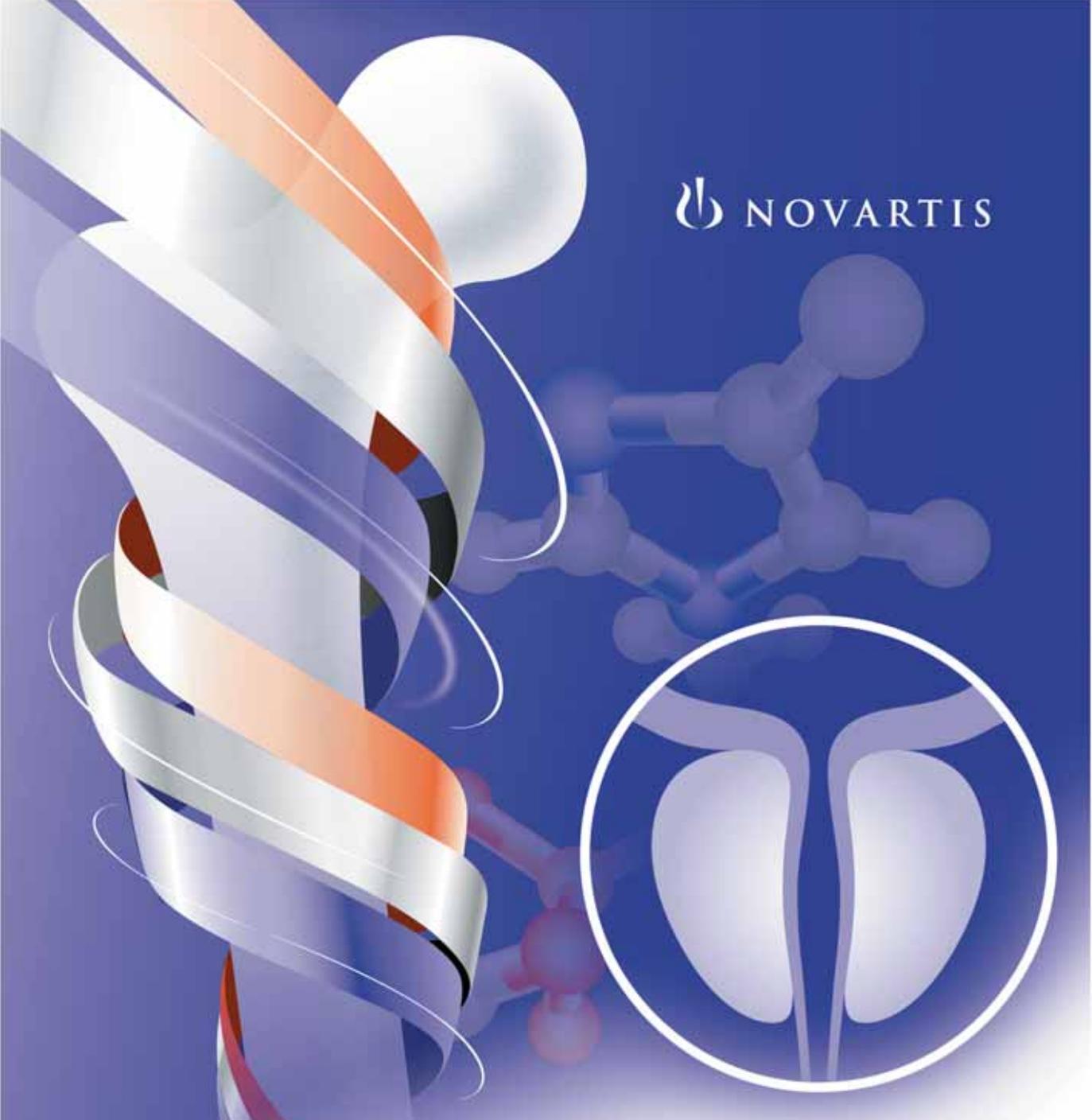
Я.В. Гриднева

Меланома уретры66

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

О.Б. Карякин

Конгресс Американской ассоциации урологов (AUA)71

The background features a blue gradient with a white and orange ribbon spiraling on the left, a white sphere at the top, and a faint molecular structure. The Novartis logo is in the upper right.

NOVARTIS

ЗОМЕТА[®] 
золедроновая кислота

**- единственный бисфосфонат,
эффективный в лечении
КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ
рака предстательной железы**

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

**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

КАФЕДРА УРОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ АНДРОЛОГИИ

123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, РМАПО

Тел: (095) 945-77-55, факс: (095) 252-20-55

E-mail: oleg_loran@mtu-net.ru

« 24 » сентября 2005 г.

Резолюция

**Экспертного совета ведущих Российских урологов и онкоурологов
по проблеме лечения больных раком предстательной железы
в Российской Федерации**

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в России постоянно возрастает и занимает первое место по темпам прироста. Ежегодно в России заболевают РПЖ более 14 000 человек. Из них у 67% диагностируется уже распространенная форма заболевания. Это ведет к инвалидизации мужского населения и сокращению продолжительности жизни.

Распространенные методы лечения (гормональная, лучевая терапия) уже через 6 месяцев после начала лечения, приводят к остеопатиям, остеопорозу, повышается риск метастазирования РПЖ и риск патологических переломов.

В многоцентровых международных и Российских исследованиях доказана клиническая эффективность препарата Зомета (золедроновая кислота), производимого компанией Новартис Фарма (Швейцария) по предотвращению развития костных метастазов, их лечению и профилактике осложнений у больных РПЖ.

Применение Зометы у больных РПЖ на ранних стадиях заболевания позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов, снизить частоту инвалидизации, продлить жизнь больных.

Препарат Зомета – единственный бисфосфонат, зарегистрированный в России, применяемый для лечения РПЖ.

Экспертный совет считает целесообразным внести препарат Зомета (золедроновая кислота) в список лекарственных средств ДЛО для льготных категорий граждан, а также в Федеральный список для лечения больных РПЖ как обязательный препарат комплексной терапии.

Чл.-корр. РАМН, проф. Лоран О.Б.

Чл.-корр. РАМН, проф. Аляев Ю.Г.

Проф. Матвеев Б.П.

Проф. Карякин О.Б.

Проф. Русаков И.Г.

Проф. Шаплыгин Л.В.

Проф. Велиев Е.И.

Роль лапароскопической хирургии в лечении опухолей почки

В.Б. Матвеев¹, И.Г. Комаров¹, Б.Я. Алексеев², В.Л. Медведев³, М.И. Коган³, М.И. Волкова¹, В.А. Поляков², А.А. Гусев³

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН¹, МНИОИ им. П.А. Герцена², РостГМУ³

Role of laparoscopic surgery in the treatment of renal tumors

V.B. Matveyev, I.G. Komarov, B.Ya. Alekseyev, V.L. Medvedev, M.I. Kogan, M.I. Volkova, V.A. Polyakov, A.A. Gusev

Laparoscopic access allows radical nephrectomy and renal resection to be performed in patients with small tumors, including in those with renal cancer of T1-2, by providing the immediate and early results comparable with those of open interventions. The advantages of the laparoscopic access are low traumatism, less length of stay, a good cosmetic effect, and shorter rehabilitation. At the same time simultaneous operations may be performed. The future role of laparoscopy shall be defined when the 5-year survival rates are assessed.

Хирургические методики при раке почки активно развиваются в нескольких направлениях: с одной стороны, расширяются показания к операциям при распространенных формах заболевания, с другой — к органосохраняющему лечению. Параллельно идут разработка и внедрение различных малоинвазивных подходов. После онкологической адекватности лечения наиболее весомым аргументом в пользу того или иного метода является качество жизни пациентов. Все это определяет стремительное развитие лапароскопической хирургии рака почки. В последнее десятилетие широко дискутируются онкологическая и экономическая целесообразность, функциональность и технологичность лапароскопических операций в различных областях урологии. Несмотря на настороженное отношение онкоурологов к малоинвазивным методикам, данная технология получила достаточно широкое, хотя и не повсеместное, применение. Растущее число публикаций, посвященных этому вопросу, свидетельствует о необходимости определения границ онкологических возможностей лапароскопической почечной хирургии, показаний и противопоказаний к ее использованию.

Материал и методы

В ретроспективное мультицентровое исследование включено 124 больных опухолями почки, подвергнутых хирургическому вмешательству лапароскопическим доступом в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, МНИОИ им. П.А. Герцена и РостГМУ с февраля 2002 по июнь 2005 г. Мужчины составили 56,1%, женщины — 43,9%, средний возраст пациентов — 53,7 лет (от 25 лет до 81 года). Поражение правой почки диагностировано у 52,7% больных, левой — у 47,3%. Средний диаметр опухоли — 4,1 см (1,5 — 9,5 см). Поражение верхнего полюса почки имело место у 28,0% больных, нижнего — у 38,3%, средней трети — у 33,6%. При комплексном обследовании у всех больных не выявлено данных в пользу инвазии опухоли в паранефральную клетчатку и поражения регионарных лимфатических узлов. У 1 (0,8%) пациента диагности-

рованы множественные метастазы в печень. В остальных 123 (99,2%) случаях диссеминации опухолевого процесса не выявлено. На момент установления диагноза опухоли почки 1 пациентка страдала лимфогранулематозом смешанно-клеточного типа (IVa стадия, стабилизация). У 1 больной диагностирован синхронный рак обеих почек; рак правой почки T3aN0M0, рак левой почки T1N0M0. За 2 мес до лапароскопической резекции левой почки пациентке выполнена нефрэктомия справа. У остальных 122 пациентов данных, свидетельствующих о наличии тяжелых интеркуррентных заболеваний, не получено.

95 (76,6%) из 124 больных выполнена лапароскопическая нефрэктомия, 29 (23,4%) — лапароскопическая резекция почки.

Техника лапароскопической нефрэктомии. Положение больного на боку под углом 45°. После создания пневмоперитонеума через переднюю брюшную стенку устанавливали троакары. При выполнении лапароскопической нефрэктомии использовали от 3 до 5 (в среднем — 4) троакаров. Порт №1 (периумбиликальный), устанавливали в месте пункции иглой Вереша и использовали для лапароскопа. Под контролем зрения устанавливали остальные порты: №2 — в область подреберья по среднеключичной линии; №3 — напротив порта №2 по среднеключичной линии на уровне spina iliaca superior anterior; №4, 5 — по передней аксиллярной линии параллельно портам №1, 2. После ревизии брюшной полости производили мобилизацию восходящей (при нефрэктомии справа) или нисходящей (при нефрэктомии слева) ободочной кишки путем рассечения париетальной брюшины в латеральном канале вдоль линии Тольда. Мобилизовали почечную вену. С левой стороны для доступа к почечной артерии клипировали поясничную, левую надпочечниковую и гонадную вены. Мобилизовали, клипировали, пересекали почечную артерию слева от аорты (при нефрэктомии слева) или в аортокавальном промежутке/ретрокавально (при нефрэктомии справа). Выделяли, клипировали и пересекали моче-

точник у нижнего полюса почки. Мобилизовали ипсилатеральные лимфатические узлы с окружающей клетчаткой и смещали их латерально. Почечную вену обрабатывали через 12-миллиметровый порт сосудистым степлером Endo-GIA-30. Почку мобилизовали экстрафасциально ножницами с использованием моно- и биполярного коагулятора. Полностью выделенную почку помещали в мешок-контейнер («LapSac») и удаляли единым блоком с паранефральной клетчаткой и регионарными лимфатическими узлами через небольшой разрез (5 — 7 см) в подвздошной области. Морцеляцию при нефрэктомии по поводу опухоли почки не выполняли, так как это не позволяет провести полноценное морфологическое исследование. В ложе удаленной почки устанавливали страховую дренаж через место стояния одного из портов. Рану в подвздошной области ушивали наглухо.

Техника лапароскопической резекции почки. Лапароскопическую резекцию почки начинали так же, как описано выше. После обнажения забрюшинного пространства мобилизовали элементы сосудистой ножки почки. В 11 (37,9%) из 29 наблюдений резекцию осуществляли в условиях тепловой ишемии. Почечную артерию пережимали мягким эндоскопическим зажимом. Средняя продолжительность тепловой ишемии — 12 мин. В 18 (62,1%) случаях резекция почки осуществлялась при сохраненном кровотоке по почечной артерии. С помощью моно- и биполярной коагуляции иссекали паранефральную клетчатку вокруг опухоли, клетчатку непосредственно над опухолью оставляли для осуществления тракции. Резекцию почки начинали с надреза почечной капсулы монополярным электродом. В 7 (24,1%) случаях резекцию производили с использованием моно- и биполярного коагулятора. Гемостаз осуществляли путем прошивания зоны резекции атравматическими швами. В 22 (65,9%) наблюдениях диссекцию паренхимы с одновременным гемостазом осуществляли с помощью биполярного 5-миллиметрового лапароскопического диссектора аппарата «Ligasure». Последовательно накладывая диссектор от периферии к центру почечной паренхимы и смещая опухоль, производили резекцию почки, отступив не менее 5 мм от краев новообразования. Из дна и краев раны после выполнения резекции брали биопсию для срочного интраоперационного морфологического исследования. Дно раны, образовавшейся после удаления препарата, коагулировали аргоновым коагулятором или монополярным шариковым электродом. В дефект почечной паренхимы помещали гемостатическую сетку «Surgicel» или фибриновую гемостатическую пленку «Tachcomb», над которой сшивали почечную паренхиму и паранефральную клетчатку атравматическими швами. Удаленный препарат помещали в пластиковый контейнер и удаляли через 2—3-сантиметровый

разрез. Заканчивали операцию дренированием брюшной полости и забрюшинного пространства.

В 2 (1,6%) случаях одновременно с нефрэктомией выполнена холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита и полипоза желчного пузыря.

Результаты

Одна нефрэктомия произведена с паллиативной целью пациенту с метастазами в печень. Остальные 123 (99,2%) операции выполнены радикально.

При гистологическом исследовании новообразования доброкачественной природы выявлены в 16 (12,9%) случаях: онкоцитомы — в 9 (7,3%), ангиомиолипому — в 3 (2,4%), ксантогранулема — в 1 (0,8%), киста — в 3 (2,4%); почечно-клеточный рак — в 108 (87,1%): светлоклеточный — в 96 (77,4%), папиллярный — в 4 (3,2%), зернистоклеточный — в 7 (5,6%), рак собирательных трубочек — в 1 (0,8%). Категория pT расценена как pT1 у 75,0%, pT2 — у 1,0%, pT3a — у 24,0% из 108 больных раком почки. Микрометастазы в регионарные лимфатические узлы (pN 1) выявлены в 1 (0,8%) наблюдении. Степень анаплазии опухоли G1 имела место в 38,8% случаях, GII — в 56,5%, G III — в 4,7%.

Медиана продолжительности лапароскопической нефрэктомии составила 180 мин (90—300 мин), резекции почки — 150 мин (100—250 мин). Меньшая длительность органосохраняющих операций ($p=0,023$) обусловлена тем, что они были внедрены после накопления опыта применения лапароскопической нефрэктомии.

Средний объем кровопотери был равен 317 мл (0 — 2000 мл) и 264 мл (0 — 1500 мл) соответственно ($p=0,309$). Переливание крови потребовалось 5 (4,0%) из 124 больных. Достоверных различий объема кровопотери в зависимости от пережатия почечной артерии во время резекции не выявлено ($p=0,912$).

Летальных исходов не было. Интраоперационные осложнения отмечены в 14 (11,3%) наблюдениях: ранение нижней полой вены — 5 (4,0%), ранение почечной вены — 3 (2,4%), ранение аорты — 1 (0,8%), ранение почечной артерии — 1 (0,8%), ранение селезенки — 2 (1,6%), ранение диафрагмы, пневмоторакс — 2 (1,6%). Конверсия потребовалась в 14 (11,3%) из 124 случаев: в 9 (7,3%) — с целью ушивания дефектов крупных сосудов, в 2 (1,6%) — для наложения гемостатических швов на зону резекции почки, в 3 (2,4%) — в связи с наличием выраженного склероза тканей забрюшинного пространства, не позволившего выполнить адекватную мобилизацию почки с окружающей клетчаткой лапароскопическим доступом (на ранних этапах освоения метода). В 1 (0,8%) наблюдении дефект нижней полой вены ушит интракорпорально. В 2 (1,6%) случаях при ранении селезенки при мобилизации левой почки с опухолью верхнего полюса произведена лапароскопическая спленэктомия. В 1 (0,8%) наблюдении при ранении диафрагмы, разви-

тии пневмоторакса выполнено ушивание, в 1 (0,8%) — клипирование дефекта диафрагмы, пункция и эвакуация воздуха из плевральной полости. Через 6 мес после клипирования в связи с появлением грыжи купола диафрагмы и пролабированием органов брюшной полости в грудную потребовалось повторное хирургическое вмешательство — ушивание дефекта. Это свидетельствует о несостоятельности клипирования как метода устранения данного осложнения и является доказательством необходимости выполнения пластики диафрагмы при ее ранении путем ушивания.

Сторона поражения, локализация, размеры, гистологическое строение и стадия опухоли статистически значимого влияния на длительность, объем кровопотери и частоту осложнений лапароскопических операций не оказывали ($p > 0,05$). Достоверных различий частоты осложнений ($p = 0,727$) и конверсий ($p = 0,367$) во время лапароскопической нефрэктомии и резекции почки не выявлено.

В 1 (2,4%) наблюдении в связи с ранним кровотечением из ложа удаленной почки выполнена экстренная операция лапароскопическим доступом — остановка кровотечения коагуляцией и прошиванием диффузно кровоточащих мягких тканей.

Осложнения раннего послеоперационного периода, потребовавшие консервативного лечения, отмечены у 13 (10,4%) больных: тромбоз эмболия субсегментарных ветвей легочной артерии — у 2 (1,6%), тромбоз глубоких вен нижних конечностей — у 1 (0,8%), подкожная эвентрация — у 1 (0,8%), нагноение раны — у 3 (2,4%), пневмония — у 6 (4,8%). В 3 (2,4%) случаях, в среднем на 21-е сутки после операции, в ложе удаленной почки (2 больных) и у зоны резекции почки (1 пациент) выявлена нагноившаяся гематома, потребовавшая чрезкожного пункционного дренирования.

Восстановление кишечной перистальтики происходило в среднем через 24 ч (от 12 до 48 ч), активизация больных — через 36 ч (от 24 до 48 ч) после операции. При оценке качества жизни в послеоперационном периоде лапароскопические вмешательства имели значительное преимущество по сравнению со стандартными пособиями.

Рецидив рака почки T3aN0M0 выявлен у 3 (2,4%) пациентов в среднем через 6,4 мес (3—12 мес) после операции, в связи с чем 1 (0,8%) больному выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция, 2 (1,6%) — забрюшинная лимфаденэктомия.

Все пациенты, включенные в исследование, живы: 123 (99,2%) — без признаков болезни, 1 (0,8%) — с метастазами; средний срок наблюдения — 9 мес (от 1 до 37 мес).

Обсуждение

В связи с существенными лечебными и экономическими преимуществами лапароскопического до-

ступа выполнение хирургических вмешательств с использованием данного метода постепенно становится стандартом в лечении ряда хирургических заболеваний, вытесняя традиционные операции [1—4].

Общепринятым показанием к лапароскопической нефрэктомии является рак почки T1—2N0. Однако в литературе вопрос о показаниях к выполнению данной операции постоянно дискутируется. Некоторые исследователи полагают, что малоинвазивные методики должны применяться только у пациентов с опухолями стадии T1a < 4 см [5]. Другие авторы считают возможным выполнение лапароскопических операций при новообразованиях значительных размеров с метастазами в забрюшинные лимфатические узлы [6]. Мы полагаем, что клиническая стадия T3a не является противопоказанием к малоинвазивной операции, однако требует максимально аккуратной мобилизации и удаления почки единым блоком с паранефральной клетчаткой в пределах собственной фасции. При лапароскопической нефрэктомии по поводу опухоли > 7 см в диаметре используют разрез большой протяженности, сравнимый по травматичности с лапаротомным доступом. Следовательно, использование малоинвазивной методики в подобных случаях не всегда оправдано. В двух крупных рандомизированных исследованиях EORTC 30947 и SWOG доказано, что выполнение паллиативной нефрэктомии обеспечивает достоверное преимущество в выживаемости больных диссеминированным раком почки, получающих иммунотерапию. Выполнение паллиативных операций лапароскопическим доступом позволяет сократить послеоперационный период и начать терапию модификаторами биологического ответа в более ранние сроки. При отборе пациентов для подобных вмешательств, несомненно, следует учитывать размеры первичной опухоли, наличие регионарных метастазов в области сосудистой ножки почки, которые могут значительно затруднить выполнение малоинвазивного вмешательства [6].

При лапароскопической нефрэктомии используют два доступа: трансперитонеальный и ретроперитонеальный. При наличии в анамнезе обширных вмешательств на органах брюшной полости, которые могут являться причиной выраженного спаечного процесса, внебрюшинный доступ предпочтительнее [1,5].

Использование лапароскопического доступа не препятствует соблюдению онкологических принципов радикальной нефрэктомии. По мнению многих авторов, адекватное выполнение методики и накопление опыта подобных операций позволяют выделять элементы сосудистой ножки почки без существенных технических сложностей. Раннее лигирование почечных артерии и вены снижает вероятность кровотечения при мобилизации почки, а также уменьшает риск интраоперационной гематогенной диссеминации опухоли

ли. Почечная артерия обычно клипруется с помощью титановых клипс. С целью лигирования и пересечения почечной вены используются аппарат «Endo-GIA» и/или титановые скрепки. В последнее время появились сообщения об успешном применении с этой целью полимерных клипс «Hem-o-Lok». Все описанные методы имеют примерно равную эффективность и позволяют достичь давления в 650—800 мм рт. ст., сравнимого с таковым при использовании ручного узла и достаточного для надежного гемостаза [7,8].

Клиническое занижение стадии T3a в наших наблюдениях имело место в 25% случаев. Все рецидивы в забрюшинном пространстве у больных, включенных в данное исследование, диагностированы при инвазии опухоли в паранефральную клетчатку. Это подчеркивает необходимость тщательной, максимально щадящей мобилизации и удаления почки в пределах фасции Герота при выполнении лапароскопической нефрэктомии [9].

Частота микрометастазов в неизмененном надпочечнике не превышает 0,14%. По нашему мнению, рутинная ипсилатеральная адреналэктомия не всегда целесообразна, за исключением случаев, когда опухоль находится в верхнем полюсе или имеет субтотальное поражение почки [10].

Согласно данным единственного большого рандомизированного исследования EORTC 30881, лимфаденэктомия играет лечебную роль только у 3,3% больных с неувеличенными лимфатическими узлами. Однако рутинное выполнение лимфодиссекции повышает точность стадирования при раке почки [11]. Мы выполняли стандартную лимфодиссекцию во всех наблюдениях, при этом регионарная лимфаденэктомия играла лечебную роль только у 1 (0,8%) пациента, но не вызвала увеличения частоты осложнений.

Показаниями к выполнению лапароскопической резекции почки большинство авторов считают небольшие (<2,5—3 см) опухоли с экстраорганным ростом [12—14]. С накоплением опыта некоторые хирурги расширяют показания к операции и считают возможным выполнение лапароскопических органосберегающих операций при новообразованиях ≥ 5 см, а также при опухолях с интрапаренхиматозным распространением, в том числе и инвазией чашечек [15].

Этапы и методология лапароскопической и «открытой» резекции почки принципиально не отличаются. Ряд авторов отмечает статистически значимое уменьшение среднего объема кровопотери и длительности операции при пережатии почечной артерии во время лапароскопической резекции почки [15—17]. Мы полагаем, что ишемия почечной паренхимы не является обязательным условием, позволяющим осуществить оперативное вмешательство, и пережимаем почечную артерию только при массивном интрааренальном распространении опухоли и ее

диаметре > 3 см. Для остановки кровотечения мы успешно использовали биполярную, аргоновую коагуляцию, а также комбинацию электрокоагуляции с фибриновой гемостатической пленкой «Tachcomb».

Оптимальным методом остановки кровотечения при лапароскопической резекции почки является заваривание сосудов аппаратом «Ligasure», принцип действия которого сходен с таковым биполярной коагуляции. Циклическая подача высокочастотного переменного тока чередуется с паузами, во время которых бранши инструмента механически сдавливают ткань и происходит ее денатурация и коагуляция. Электролигирование позволяет добиться высокой прочности заваривания сосудов диаметром до 7 мм, при этом не требуется их выделение из массива почечной паренхимы. Минимальное распространение тепла позволяет снизить объем поражения окружающей ткани почки.

В связи с тем, что электрокоагуляция способна вызвать глубокое термическое повреждение тканей с последующим развитием некроза паренхимы и формированием мочевых свищей, в ряде случаев при глубоком интрааренальном расположении опухоли мы накладывали гемостатические швы на зону резекции. Это согласуется с мнением некоторых исследователей [12].

Симультанные операции находят широкое распространение в лапароскопической хирургии [18]. Мы также располагаем опытом выполнения симультанной нефрэктомии, холецистэктомии. При этом значимого увеличения продолжительности операции и объема интраоперационной кровопотери не наблюдалось.

В большой серии наблюдений Gill I.S. и соавт. [19] осложнения диагностированы у 16% больных, подвергнутых лапароскопической нефрэктомии, при этом в 71% случаев — на этапе освоения метода. Структура осложнений в данном исследовании сравнима с нашими данными.

Высокая частота осложнений в нашем исследовании связана с накоплением опыта лапароскопических операций и постепенно снижается. Хорошая визуализация, тщательная мобилизация сосудистых структур и бережное обращение с тканями дают возможность избежать серьезных осложнений во время операции. Большинство интраоперационных осложнений в нашем исследовании связано с ранением крупных сосудов во время выделения элементов сосудистой ножки. Тщательная раздельная мобилизация почечных вены и артерии на 360°, позволяющая беспрепятственно провести под ними бранши инструмента под контролем зрения, в большинстве случаев предотвращает ранения сосудистой стенки. Выделение магистральных сосудов на достаточном протяжении во время лимфодиссекции дает возможность интракорпорального ушивания дефектов последних без существенной кровопотери. При ранении селезенки возможно

выполнение лапароскопической спленэктомии. Данный этап не приводит к значимому увеличению продолжительности операции. Травма диафрагмы является показанием к ушиванию дефекта. Восстановление мощного мышечного слоя клипированием может привести к образованию в дальнейшем диафрагмальной грыжи. Раннее послеоперационное кровотечение из тканей забрюшинного пространства может быть ликвидировано с использованием лапароскопического доступа.

Гиперкоагуляция, ассоциированная с опухолевыми заболеваниями, повышение внутрибрюшного давления при создании пневмоперитонеума и положение Тренделенбурга приводят к повышению риска развития глубокого венозного тромбоза (0,3—0,8%) и тромбозамболии ветвей легочной артерии (0,04—1,6%) при выполнении лапароскопических операций. Наличие варикозного расширения вен нижних конечностей и тромбозов в анамнезе должны рассматриваться как противопоказание к лапароскопическому вмешательству. Эффективными профилактическими мерами являются хирургическое лечение поверхностного венозного тромбоза, назначение низкомолекулярных гепаринов и ком-

прессионная терапия (эластичное бинтование нижних конечностей) [20,21].

Онкологические результаты операций у пациентов, подвергнутых хирургическому вмешательству лапароскопическим доступом, не уступают таковым при открытой операции. Общая и специфическая 5-летняя выживаемость пациентов после лапароскопической нефрэктомии в исследовании Portis J.A. и соавт. [5] составила 98 и 81% соответственно. Среди наших пациентов 99,2% живы без признаков болезни при среднем сроке наблюдения 9 мес.

Таким образом, лапароскопический доступ позволяет осуществлять радикальную нефрэктомию и резекцию почки у больных с опухолями небольших размеров, в том числе при раке почки T1—2N0M0, обеспечивая непосредственные и ближайшие результаты, сравнимые с результатами открытых вмешательств. Преимуществами лапароскопического доступа являются малая травматичность, сокращение сроков пребывания в стационаре и реабилитации, хороший косметический эффект. При этом возможно выполнение симультанных операций. Роль лапароскопии в лечении опухолей почек определится при оценке 5-летней специфической выживаемости.

Литература

1. Abbou C.C., Cicco A., Gasman D. et al. Retroperitoneal laparoscopy versus open radical nephrectomy // *J. Urol.* — 1999; 161: 1776—1780.
2. Rassweiler J., Fornara P., Weber M. et al. Laparoscopic nephrectomy: the experience of the laparoscopic working group of the German Urological Association // *J. Urol.* — 1998; 160: 18—21.
3. McDougall E.M., Claiman R.V., Elashry O.M. Laparoscopic radical nephrectomy for renal tumor: the Washington University experience // *J. Urol.* — 1996; 155:1180—1185.
4. McDougall E.M., Claiman R.V., Elashry O.M. Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell cancer: Washington University experience // *J. Urol.* — 1995; 154: 975—980.
5. Portis J.A., Yan Y., Landman J. et al. Long-term follow-up after laparoscopic radical nephrectomy // *J. Urol.* — 2002; Mar; 167(3): 1257—1262.
6. Baumert H., Khan F., Shah N. et al. Laparoscopic radical nephrectomy with lymph node dissection for advanced renal cell carcinoma (pT3aN2) // XX EAU Congress, Istanbul. — 2005. — Vol. 17.
7. Eswar C., Badillo F.L. Vascular control of the renal pedicle using the hem-o-lok polymer ligating clip in 50 consecutive hand-assisted laparoscopic nephrectomies // *J. Endourol.* — 2004. — Vol. 18 (5). — P. 459—461.
8. Joseph J., Leung Y.Y., Eichel L. et al. Comparison of the Ti-knot device and Hem-o-lok clips with other devices commonly used for laparoscopic renal-artery ligation // *J. Endourol.* — 2004. — Vol. 18 (2). — P. 163—166.
9. deKernion J.B., Belldegrin A. Renal tumors. // *Campbell's Urology.* — 6 ed. Edited by Walsh P.C., Retik A.B., Stamey T.A., Vaughan I.D. — USA: W.B. Saunders Company. — 1992. — Vol. 2. — P. 1074—1075.
10. Sagalowsky A.I., Kadesky K.T., Ewalt D.M. et al. Factors influencing adrenal metastasis in renal carcinoma // *J. Urol.* — 1994; 151: 1181—1184.
11. Blom J.H.M., van Poppel H., Mareshal J.M. et al. Radical nephrectomy with or without Lymph Node Dissection: preliminary Results of the EORTC Randomized Phase III Protocol 30881 // *Eur. Urol.* — 1999. — Vol. 36. — P. 565—569.
12. Winfield H.N., Donovan J.F., Lund G.O. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: initial experience and comparison to the open surgical approach // *J. Urol.* — 1995; 153: 1409—1414.
13. Rasweiler J., Abbou C., Janetschek G. et al. Laparoscopic partial nephrectomy, the European experience // *Urol. Clin. N. Am.* — 2000; 27: 721—736.
14. Jeschke K., Peschel R., Wakonig L. et al. Laparoscopic nephron-sparing surgery for renal tumors // *Urology.* — 2001; 58: 688—692.
15. Desai M.M., Gill I.S., Kaouk J.H. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with suture repair of the pelviciceal system // *Urology.* — 2003; 61: 99—104.
16. Guillonnet B., Bermudez H., Gholami S. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature // *J. Urol.* — 2003; 169: 483—486.
17. Wolf J.S. Laparoscopic partial nephrectomy // *J. Urol.* — 2002; 167: 475—476.
18. Esser G. Prophylaktische und simultane Operationen im abdomen // *Laugenbeks Arch. Chir.* — 1986. — Bd. 369. — P. 293—303.
19. Gill I.S., Matin S.F., Desai M.M. et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 64—68.
20. Holzheimer R.G. Laparoscopic procedures as a risk factor of deep venous thrombosis, superficial ascending thrombophlebitis and pulmonary embolism—case report and review of the literature // *Eur. J. Med. Res.* — 2004. — Vol. 29. — P. 417—422.
21. Catheline J.M., Capelluto E., Gaillard J.L. Thromboembolism prophylaxis and incidence of thromboembolic complications after laparoscopic surgery // *Int. J. Surg. Investig.* — 2000. — Vol. 2 (1). — P. 41—47.

Позитронная эмиссионная томография в онкоурологической практике

А.М. Гранов, М.И. Карелин, Д.В. Рыжкова, Н.А. Костеников, М.И. Школьник,
М.С. Тлостанова, А.А. Станжевский, Д.Г. Прохоров

Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт МЗ СО РФ, Санкт-Петербург

Clinical application of positron emission tomography in urologic oncology

A.M. Granov, M.I. Karelin, D.V. Ryjkova, N.A. Kostenikov, M.I. Shkolnik, M.S. Tlostanova, A.A. Stanzhevsky, D.G. Prokhorov

Central Research Institute of Roentgenology and Radiology, Saint-Petersburg

The positron emission tomography (PET) is a valuable in a clinical oncology as a highly sensitive method of diagnostics. However, PET possibilities in diagnostics of genitourinary tract tumors are less investigated. 61 patients with genitourinary lesions aged 18 to 78 years were examined. Diagnosis was verified by data of histological analysis in all cases. 18F-FDG PET («Ecat Exact 47» and «Ecat Exact HR +») was performed in whole body mode. Results of our studies show high diagnostic accuracy of 18F-FDG PET at abundance definition of neoplasms and coincident with literature data. Most perspective 18F-FDG PET application is a definition of tumors follow-up efficacy. However diagnostic possibilities show poor efficacy at a hypernephroid cancer determination due to low level of a glycolysis in kind tumors.

Неуклонное развитие ядерной медицины в последние годы обусловлено появлением нового поколения радиодиагностической техники и новых радиофармацевтических препаратов (РФП). В этой связи особое значение в онкологии приобретает метод лучевой диагностики — позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). В основе его лежат особенности метаболизма злокачественных клеток, что позволяет адекватно оценить происходящие в организме метаболические процессы в отличие от других способов визуализации — компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии. Радиофармацевтические препараты, используемые для ПЭТ-исследований в онкологии, предназначены для оценки различных путей метаболизма злокачественных клеток: 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) является маркером углеводного обмена, 11С-L-метионин и 11С-тирозин — отражают белковый обмен, 11С-тимидин — синтез нуклеиновых кислот, который пропорционален скорости пролиферации атипичных клеток. Злокачественные опухоли и метастазы при ПЭТ визуализируются на фоне здоровых тканей как «горячие» очаги. В доброкачественных новообразованиях, как и в неизмененных тканях, повышенного накопления вышеперечисленных РФП не наблюдается. Исключение составляют кора головного мозга и миокард, в которых в норме наблюдаются интенсивные обменные процессы.

Наиболее широко в онкологической практике применяется аналог нативной глюкозы — 18F-ФДГ. В основе захвата 18F-ФДГ опухолевой тканью лежит более интенсивный гликолиз в опухолевых клетках по сравнению с интактной тканью, обусловленный увеличением числа переносчиков глюкозы в клеточной мембране и активностью основных ферментов гликолитического каскада. Продолжительный период полураспада радионуклида 18F (109 мин) и длительная ретенция 18F-ФДГ в тканях позволяют проводить исследования всего тела («Whole body»). Ме-

тод исследования «Whole body» состоит в последовательном сканировании одинаковых по размеру анатомических зон с последующим соединением их в единое изображение всего тела. Эта методика дает возможность определять распространенность злокачественного процесса и имеет большое значение для корректного стадирования опухолей, выбора адекватного метода лечения. Проведение ПЭТ с 18F-ФДГ с этой целью возможно при любой локализации опухоли.

К настоящему времени накоплен большой опыт по применению ПЭТ с 18F-ФДГ для диагностики первичных опухолей различных локализаций, определения распространенности метастатического поражения и оценки эффективности проводимого лечения. Однако сведения об использовании ПЭТ с 18F-ФДГ в онкоурологической практике немногочисленны, а полученные результаты противоречивы [1—4].

Целью нашей работы является анализ результатов ПЭТ-исследований с 18F-ФДГ у онкоурологических больных, выполненных в нашем институте.

Материал и методы

Обследовано 65 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет с объемными образованиями мочевыделительной системы. Распределение больных в зависимости от диагноза представлено в таблице. Как видно из этой таблицы, ПЭТ выполняли пациентам со злокачественными опухолями и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, гипернефroidным раком почки, а также герминогенными опухолями и доброкачественными новообразованиями яичка. Во всех случаях диагноз был морфологически верифицирован.

ПЭТ выполнялась в режиме «Whole body» на томографах «Ecat Exact 47» и «Ecat Exact HR+» фирмы «Siemens» (Германия) с РФП 18F-ФДГ, которую вводили внутривенно струйно в дозе 200 МБк/м² (370-420 МБк на исследование) в зависимости от

площади поверхности тела пациента. С целью снижения уровня фоновой активности все исследования выполняли натощак (6-часовое голодание), с пероральной нагрузкой — 0,8—1,0 л воды в течение 1 ч после введения РФП. Сканирование проводили через 70—90 мин после введения РФП и начинали сразу после естественного опорожнения мочевого пузыря или после предварительной установки мочевого катетера с мочеиспусканием. Время сканирования составляло от 40 до 60 мин в зависимости от размеров исследуемой зоны и роста пациента (10 мин на 1 зону). Некоторым пациентам с подозрением на рак предстательной железы для улучшения качества визуализации органов малого таза дополнительно выполняли отсроченное сканирование через 4 ч после введения РФП с предварительным пероральным введением мочегонного средства (40 мг фуросемида). Обработка информации включала стандартную реконструкцию с Zoom=1,5 и Hanning-фильтром

0,5. Оценку полученных изображений проводили по срезам толщиной 0,75 см в трех проекциях. Для полуколичественной интерпретации результатов определяли коэффициент дифференциального накопления (КДН) РФП опухоль/фон (неизменная ткань). Статистическую обработку проводили с помощью стандартного пакета программы Statistica for Windows 95/NT v.577. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm m$) с использованием стандартного квадратичного отклонения (σ). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении выборок и z-критерию Манна—Уитни при отсутствии нормального распределения выборки. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Рак предстательной железы. По данным литературы, применение ПЭТ с 18F-ФДГ для ранней диагностики первичного опухолевого узла у больных раком предстательной железы (РПЖ) малоэффективно, в большинстве случаев в аденокарциноме предстательной железы наблюдается пониженный уровень углеводного обмена, что влечет за собой низкий захват 18F-ФДГ клетками новообразований

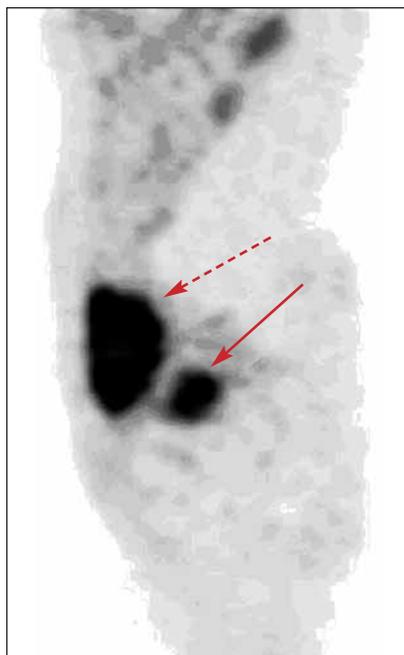


Рис. 1. ПЭТ с 18F-ФДГ (сагиттальный срез) у больного РПЖ Т3N0M0. В проекции предстательной железы выявляется однородный очаг гиперфиксации РФП неправильной формы размером 4,2 см (стрелка), КДН — 8,9. Физиологическое накопление РФП в мочевом пузыре (стрелка-пунктир)

в этом органе. Отмечено высокое накопление РФП в опухолях с высокой степенью градации по Глиссону, что дает возможность оценивать прогноз заболевания и подбирать адекватное лечение [5]. Еще одна из проблем визуализации новообразований в предстательной железе связана с экскрецией 18F-ФДГ почками и как следствие — высоким накоплением РФП в мочевом пузыре. Поэтому некоторые исследователи для улучшения визуализации первичного очага предлагают использовать катетеризацию мочевого пузыря во время исследования, а также прием мочегонных препаратов для быстрого выведения РФП [3]. Эта процедура усложняет исследование, но не устраняет основную проблему — низкий захват 18F-ФДГ в опухолях предстательной железы.

Ряд авторов отмечает высокую специфичность метода в диагностике регионарных и отдаленных метастазов РПЖ [6, 7]. Так, в исследовании Hellicapell R. и соавт. [6] 17 больным проводили предоперационную ПЭТ ма-

лого таза с последующей гистологической оценкой интраоперационного материала, при этом метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было выявлено у 4 из 6 пациентов. Ложноотрицательные результаты были обусловлены малым размером метастатического очага (< 5 мм). Ложноположительных результатов в исследовании не наблюдалось. В других работах, выполненных на многочисленных группах из 11—12 пациентов, чувствительность метода ПЭТ составляла не более 50%, а специфичность — до 90% [7].

В то же время сведения, касающиеся возможностей ПЭТ с 18F-ФДГ для диагностики отдаленных метастазов РПЖ, также противоречивы. Seltzer M. и соавт [8] исследовали 45 пациентов с повышенным титром простатспецифического антигена (ПСА). Всем больным проводили лечение первичного очага (оперативное, лучевое или криотерапия). Методом ПЭТ были выявлены отдаленные метастазы у 50% больных с уровнем ПСА > 4 нг/мл и только у 4% с низким уровнем ПСА. В более позднем исследовании Nunez R. и соавт. [9] сравнивали традиционные методы лучевой диагностики и ПЭТ для диагностики отдаленных метастазов у 12 пациентов с повышенным титром ПСА после проведенного лече-

ния. В исследовании Sung J. и соавт. [10] было обнаружено, что у пациентов, получающих специфическую гормональную терапию и имеющих низкий уровень ПСА, накопление 18F-ФДГ в опухолевых очагах отсутствует, что значительно снижает чувствительность метода. Авторы делают вывод, что ПЭТ с 18F-ФДГ имеет высокую диагностическую ценность лишь у пациентов с высоким уровнем ПСА в плазме крови, не получающих гормонотерапию. Чувствительность ПЭТ для определения органных метастазов составила 48%, костных — 34%. В то же время исследования Schirmer H. и соавт. [11] показали, что ПЭТ в 2 раза чаще выявляет костные метастазы малого размера по сравнению со скинтиграфией скелета.

В нашей клинике обследовано 26 пациентов с объемными образованиями предстательной железы. В 9 наблюдениях при гистологическом исследовании был диагностирован РПЖ, а в 17 — доброкачественная гиперплазия. У 8 из 9 пациентов с РПЖ при ПЭТ определялись очаги гиперфиксации

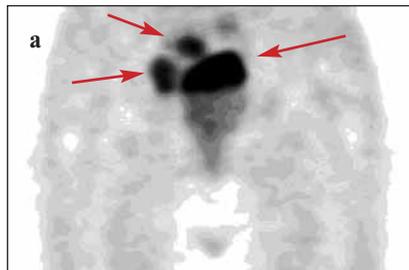


Рис. 2. Результаты ПЭТ с 18F-ФДГ (фронтальный срез) у больного РПЖ с метастатическим поражением костей (позвонки, подвздошные и седалищные кости). Повышенное накопление РФП в позвоночнике и костях таза КДН — 6,4—12,2

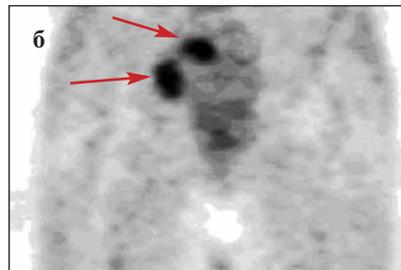


Рис. 3. Результаты раннего ПЭТ-сканирования, выполненного через 70—90 мин после введения 18F-ФДГ (а) и отсроченного ПЭТ-сканирования, выполненного через 4 ч после введения 18F-ФДГ (б) (фронтальные срезы), у больного РПЖ после простатэктомии с метастатическим поражением подвздошной группы лимфатических узлов. Повышенное накопление РФП в правых подвздошных лимфатических узлах, КДН — 6,2 — 7,3 (стрелка). Физиологическое накопление РФП в мочевом пузыре на раннем скане (стрелка-пунктир)

ции РФП (рис. 1), совпадающие по локализации с объемными образованиями, выявленными при проведении УЗИ. Анализ ПЭТ-данных показал, что среднее значение КДН опухоль/фон у пациентов с РПЖ составляло $9,66 \pm 2,78$. Один ложноотрицательный результат был обусловлен малыми размерами опухолевого очага (0,2 см), находящимися за пределами разрешающей способности метода.

При доброкачественных новообразованиях в области предстательной железы имело место фоновое накопление РФП с деформацией задней стенки мочевого пузыря за счет ее сдавления извне. В 1 наблюдении отмечен ложноположительный результат, связанный с репаративным процессом в предстательной железе после выполнения ее трансуретральной резекции по поводу доброкачественной гиперплазии.

Выполнение отсроченного сканирования после приема мочегонного препарата значительно улучшило качество визуализации опухолевых очагов вследствие устранения остаточной радиоактивной мочи из мочевого пузыря (рис. 2). У 4 из 8 больных РПЖ, помимо первичного очага, определялись регионарные и отдаленные метастазы, которые визуализировались при ПЭТ как зоны патологической гиперфиксации 18F-ФДГ (рис.3). У этих больных с отдаленными метастазами также визуализировались «горячие» очаги в губчатых костях и у 1 пациента — в легких. У 2 больных, обследованных после простатэктомии, выявлялись метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 1 — отдаленный метастаз в тело поясничного позвонка.

Таким образом, полученные результаты согласуются с данными литературы, что ПЭТ с 18F-ФДГ может применяться для определения первичного очага, но главным образом используется для диагностики регионарных и отдаленных метастазов.

Рак почки. Сведения литературы об информативности ПЭТ с 18F-ФДГ для диагностики рака почки немногочисленны и крайне противоречивы. Ряд авто-

ров [4, 12] отмечает высокую чувствительность и специфичность ПЭТ с 18F-ФДГ в выявлении первичного опухолевого очага и местного рецидива при гипернефроидном раке. Ramdave S. и соавт. [4] сопоставляли результаты ПЭТ с 18F-ФДГ и КТ при почечно-клеточном раке. Диагностическая точность ПЭТ с 18F-ФДГ и КТ была одинаковой и составляла 94%. В исследовании Vachor R. и соавт. [13] чувст-

вительность ПЭТ с 18F-ФДГ при этой патологии составила 77%. Ложноотрицательные результаты наблюдались в 6 случаях. Для выяснения причины ложноотрицательных результатов ПЭТ с 18F-ФДГ Wahl R. и соавт. [14] сопоставляли данные ПЭТ с морфологической и гистохимической структурой опухолей. Высокое накопление 18F-ФДГ наблюдалось лишь в низко дифференцированных опухолях с большой степенью экспрессии рецепторов GLUT-1, являющихся мембранными переносчиками глюкозы. К тому же из-за высокой концентрации 18F-ФДГ в моче визуализация первичного опухолевого очага, особенно малых размеров, была затруднена, а в ряде случаев невозможна. Поэтому большинство авторов [10] считают, что применение ПЭТ с 18F-ФДГ у больных раком почки мало информативно.

Но с другой стороны, необходимо отметить, что имеются данные о высокой диагностической точности ПЭТ с 18F-ФДГ для оценки распространенности рака почки [15–17]. В исследовании Safaei A. и соавт. [16] чувствительность метода для определения регионарных и отдаленных метастазов составила 87%, а специфичность — 100%. Кроме того, выявлено преимущество ПЭТ с 18F-ФДГ по сравнению с остеосцинтиграфией для диагностики костных метастазов [17].

В нашей клинике ПЭТ проведена 15 пациентам с различными стадиями почечно-клеточного рака (ПКР), из них 5 после нефрэктомии. У 5 (50%) из 10 пациентов с первичным опухолевым узлом визуализировались очаги гиперфиксации РФП в опухоли с высоким значением КДН — от 4 до 12 (рис. 4). У оставшихся 5 пациентов наблюдались ложноотрицательные результаты.

В 87,5% наблюдениях ПЭТ позволила выявить регионарные и отдаленные метастазы. Ложно-



Рис. 4. Результаты ПЭТ с 18F-ФДГ (фронтальный срез) у больной с гипернефроидным раком левой почки (стрелка), КДН — 7,4

отрицательный результат отмечен у пациента с одиночным метастазом ПКР в тело поджелудочной железы, верифицированного при гистологическом исследовании послеоперационного материала.

По нашим предварительным данным, диагностическая эффективность ПЭТ с 18F-ФДГ у больных раком почки недостаточна, так как только в 5 из 10 случаев был выявлен первичный опухолевый очаг, в то же время информативность метода для оценки распространенности метастатического процесса была высокой.

Рак яичка. По данным литературы [1, 18–20], наиболее эффективно ПЭТ с 18F-ФДГ применяется для выявления первичного опухолевого очага, оценки распространенности и эффективности лечения у больных ра-

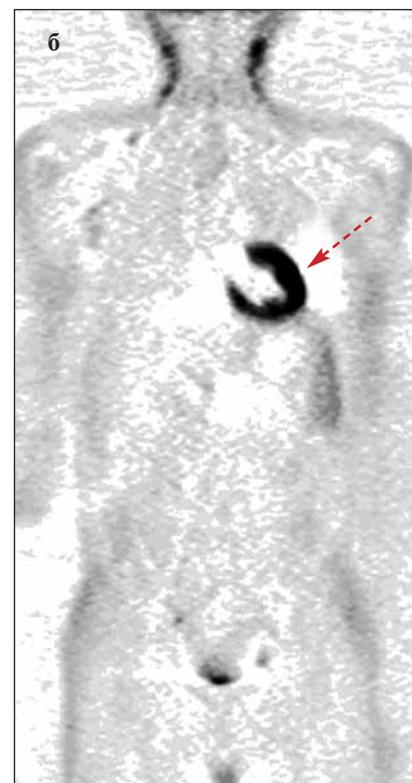
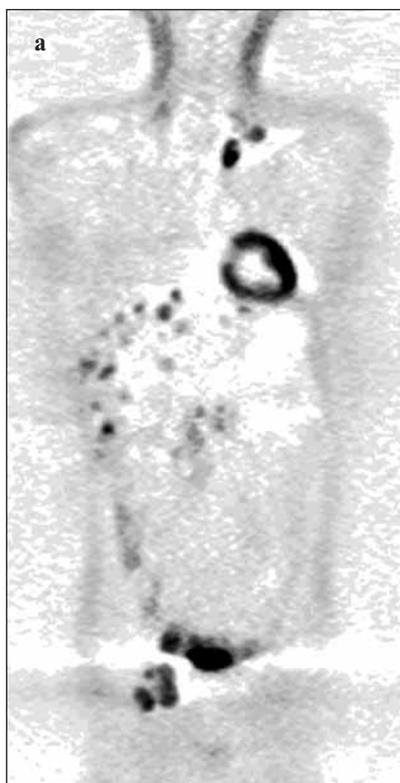


Рис. 5. Данные ПЭТ с 18F-ФДГ (фронтальные срезы). Множественные метастазы хорионэмбрионального рака яичка в печень, паховые, парааортальные и подключичные лимфатические узлы (КДН — 2,8–8,4) до лечения (а); после проведенного лечения метастазы в печени, левой подключичной, парааортальной и правой паховой областях не визуализируются. Физиологическое накопление РФП в миокарде левого желудочка (стрелка-пунктир; б)

Распределение обследованных пациентов в зависимости от диагноза

Нозологическая форма	Число больных абс.	%
РПЖ	9	13,8
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	17	26,1
Рак почки	15	23,6
Герминогенные опухоли яичка	20	30,7
Доброкачественные новообразования яичка	4	6,1
Всего	65	100

ком яичка. Более высокая информативность метода наблюдалась у пациентов с несеминомными опухолями яичка, тогда как для диагностики семинома и тератом чувствительность ПЭТ с 18F-ФДГ была значительно ниже [13]. ПЭТ с 18F-ФДГ успешно применяется для оценки распространенности метастатического поражения [1, 14, 18, 20]. Однако в исследовании Stemerius U. информативность ПЭТ с 18F-ФДГ и КТ в выявлении метастатического поражения лимфатических узлов оказалась одинаковой [1]. В многочисленных исследованиях было показано преимущество ПЭТ с 18F-ФДГ перед традиционными методами лучевой диагностики для оценки эффективности химиотерапевтического и лучевого лечения, потому что именно ПЭТ позволяет дифференцировать жизнеспособную опухолевую ткань от постлучевого фиброза или остаточной некротической ткани после химиотерапии [1, 21—24]. В исследовании Vadjorin D.F. и соавт. [19] более чем у 40% больных по данным КТ наблюдались ложноположительные результаты из-за сохраняющегося после лечения объемного образования, которое не содержит опухолевых элементов. Пациентам этой группы проводилось оперативное вмешательство для уточнения наличия резидуальной опухолевой ткани. Метод ПЭТ с 18F-ФДГ решает подобную задачу неинвазивным способом.

Нами выполнено ПЭТ-сканирование 24 пациентам (19—46 лет) с объемными образованиями яичка: у 11 (45,8%) был хорионэмбриональный рак яичка, у 9 (37,5%) — семинома и у 4 (16,7%) — воспалительные инфильтраты. У 2 пациентов из этой группы исследование было проведено уже после удаления первичного очага. Диагноз ставили на основании клинических данных, КТ или МРТ, а также гистологического исследования.

Исследования показали, что у всех 11 больных с хорионэмбриональным раком яичка и 7 больных с семиномой на ПЭТ-сканах выявлялись участки патологического накопления 18F-ФДГ (КДН опухоль/фон >2,5), соответствующие по расположению первичному опухолевому очагу. У 2 пациентов с се-

миномами и во всех наблюдениях с хроническими воспалительными заболеваниями яичка захват 18F-ФДГ соответствовал фоновому уровню (КДН $\leq 1,2$; $p < 0,05$). У 15 (62,5%) пациентов были обнаружены фокусы патологической гиперфиксации 18F-ФДГ (КДН опухоль/фон >2) в проекции увеличенных паховых, парааортальных лимфатических узлов и лимфатических узлов клетчатки малого таза, обнаруженных традиционными методами лучевой диагностики (КТ или МРТ). У 1 пациента, помимо поражения регионарных лимфатических узлов, определялись отдаленные метастазы в малом сальнике, легких и головном мозге.

Также нами изучены диагностические возможности ПЭТ с 18F-ФДГ в оценке эффективности полихимиотерапии (ПХТ) у пациентов со злокачественными опухолями яичка. С этой целью 18 больным с герминогенными опухолями яичка ПЭТ выполняли после оперативного удаления первичного опухолевого очага и 2—3 курсов полихимиотерапии. При повторной ПЭТ у 10 пациентов первичный очаг и метастазы не выявлялись (рис. 5). Фоновое накопление 18F-ФДГ в опухолевых узлах и метастазах при контрольной ПЭТ расценивали как отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток, что свидетельствовало об эффективности лечения.

Таким образом, ПЭТ с 18F-ФДГ оказалась высокочувствительным методом диагностики злокачественных несеминомных опухолей яичка, распространенности метастатического процесса, а также оценки эффективности лечения.

Выводы

Внедрение в клиническую практику новых методов лучевой диагностики во многом определяет успех раннего выявления злокачественных новообразований. ПЭТ с 18F-ФДГ позволяет не только определять первичные опухолевые очаги, но и оценивать распространенность метастатического поражения, проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными новообразованиями, в ранние сроки судить об эффективности лечения.

Ранее проведенные исследования [12, 25] показали, что ПЭТ с 18F-ФДГ не обладает высокой чувствительностью в диагностике злокачественных новообразований почек (77%) и предстательной железы (65%). Низкая плотность рецепторов-транспортеров глюкозы на мембранах клеток гипернефроидного рака обуславливает малый захват 18F-ФДГ, что в свою очередь ограничивает диагностические возможности метода [14]. По данным литературы, наиболее частой причиной получения ложноотрицательных результатов у больных РПЖ является пониженный уровень углеводного обмена в опухолевых клетках, что влечет за собой низкий уровень захвата 18F-ФДГ. Однако относительно высокое накопление РФП, которое наблюдается в опухолях с высокой степенью градиации по Глиссону, позволяет корректно оценивать прогноз заболевания и проводить адекватную терапию. Недовлетворительная визуализация новообразований предстательной железы также связана с экскрецией 18F-ФДГ почками и как следствие — с высоким накоплением РФП в мочеточниках, мочевом пузыре, мочеиспускательном канале. Сканирование с применением предварительного естественного опорожнения мочевого пузыря оказалось эффективным в плане определения опухолевых очагов, локализованных в области малого таза. Тем не менее исследования, проведенные без использования мочевыводящего катетера, также были информативными, особенно в оценке распространенности заболевания.

Нами была отмечена высокая информативность ПЭТ с 18F-ФДГ в диагностике первичного

очага при злокачественных несеминозных опухолях яичка, что полностью согласуется с данными зарубежной литературы [18, 20].

ПЭТ с 18F-ФДГ обладает высокой диагностической эффективностью в выявлении регионарных и отдаленных метастазов РПЖ, гипернефроидного рака и злокачественных опухолей яичка, что необходимо для правильного стадирования заболевания и оценки его прогноза.

Наиболее перспективным представляется применение метода ПЭТ в онкоурологии для оценки результатов лучевого, хирургического и химиотерапевтического лечения, особенно в сложных клинических ситуациях: высокий уровень опухолевых маркеров, трудности в дифференциальной диагностике между рубцовой тканью и продолженным ростом, постлучевым некрозом и рецидивом опухоли. Использование традиционных методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) основано на анатомической оценке объема опухоли, изменение которого происходит медленно, что вызывает трудности в определении чувствительности опухоли к лечению. ПЭТ с 18F-ФДГ уже через 2—3 нед после окончания лечения позволяет предсказать эффективность химиотерапии, т.е. задолго до того, как уменьшение объема новообразования будет выявлено другими методами. Это важно для раннего определения резистентности опухоли к проводимой терапии, исключения токсического воздействия химиопрепаратов и выбора другого метода лечения.

Литература

1. Cremerius U., Effert P.J., Adam G. et al. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumour // *J. Nucl. Med.* — 1998;39:815—822.
2. Hoh C.K., Seltzer M.A., Franklin F.J. et al. Positron emission tomography in urologic oncology // *J. Urol.* — 1998;159:347—356.
3. Liu I.J., Zafar M.B., Lai Y.H. et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer // *Urology.* — 2001;57:108—111.
4. Ramdave S., Thomas G.W., Berlangieri S.U. et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma // *J. Urol.* — 2001;166:825—830.
5. Oyama N., Akino H., Suzuki Y. et al. The increased accumulation of 18[F]fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 1999;29:623—629.
6. Heicappell R., Muller-Mattheis V., Reinhardt M. et al. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[(18)F]-2-deoxy-D-glucose // *Eur. Urol.* — 1999;36:582—587.
7. Sanz G., Robles J.E., Gimenez M. et al. Positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer // *Br. J. Urol.* — 1999;84:1028—1031.
8. Seltzer M.A., Barbaric Z., Belldregun A. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography, and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer // *J. Urol.* — 1999;162:1322—1328.
9. Nunez R., Macapinlac H.A., Yeung H.W. et al. Combined 18F-FDG and 11C-methionine PET Scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer // *J. Nucl. Med.* — 2002;43:46—55.
10. Sung J., Espiritu J.I., Segall G.M. et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically advanced prostate cancer // *BJU International.* — 2003; 92:24—27.
11. Schirmeister H., Guhlmann A., Elsner K. et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET // *J. Nucl. Med.* — 1999;40:1623—1629.
12. Hoh C.K., Figlin R., Belldregun A. Evaluation of renal cell carcinoma with whole body FDG PET // *J. Nucl. Med.* — 1996;37:141P.
13. Bachor R., Kotzerke J., Gottfried H.W. Positron emission tomography in diagnosis of renal cell carcinoma [German].— *Urologe A.* — 1996;35:146—150.
14. Weber W.A., Avril N., Schwaiger M. Relevance of Positron Emission Tomography (PET) in Oncology // *J. Strahlenther Onkol.* — 1999; № 8, Vol. 175. — P.356—373
15. Kocher F., Grimm S., Hautmann R. et al. Preoperative lymph node staging in patients with kidney and urinary bladder neoplasm // *J. Nucl. Med.* — 1994;35(suppl):233P.
16. Safaei A., Figlin R., Hoh C.K. et al. The usefulness of F-18 deoxyglucose

whole-body positron emission tomography (PET) for re-staging of renal cell cancer // Clin. Nephrol. — 2002;57:56—62.

17. Seto E., Segall G.M., Terris M.K. Positron emission tomography detection of osseous metastases of renal cell carcinoma not identified on bone scan // Urology. — 2000;55:286.

18. Albers P., Bender H., Yilmaz H. et al. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors // Urology. — 1999;53:808—811.

19. Badjorin D.F., Herr H., Motzer R.J. et al. Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors

Semin oncol 19. — 1992: P. 148—158.

20. Cremerius U., Wildberger J.E., Borchers H. et al. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients // Urology. — 1999;54:900—904.

21. Ganjoo K.N., Chan R.J., Sharma M. et al. Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma // J. Clin. Oncol. — 1999;17:3457—3460.

22. Nuutinen J., Leskinen S., Elomaa I. Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET. // Eur. J. Cancer. — 1997;33:1234—1241.

23. Puc H.S., Heelan R., Mazumdar M. et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center // J. Clin. Oncol. 1996;14: 454—460.

24. Schultz S.M., Einhorn L.H., Conces D.H. Jr. et al. Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience // J. Clin. Oncol. — 1989;7:1497—1503.

25. Shreve P.D., Grossman H.B., Gross M.D. et al. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose // Radiology. — 1996. — № 199. — P. 751—756.

Иммунотерапия метастатического почечно-клеточного рака

Л. Геман, С. Жоньо, Х. ван Поппель

Department of Urology
Leuven, Belgium

The use of immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma

L. Goeman, S. Joniau, H. Van Poppel

The incidence of renal cell carcinoma accounts for about 3% of all solid tumors. The incidence is increasing (1). The primary management of renal cell carcinoma is surgical. Most of the time metastases are already present at the time of diagnosis in more than half of the tumors. Once metastatic disease is present, the response rate of any treatment is low (15-20%) and the cure rate is only 6 to 8% (2-5). Factors which adversely influence prognosis are a high tumor stage, the histologic subtype, age, and co-morbidity factors. The histologic subtype of the tumor indeed plays an important role. It is well known that the conventional (clear cell) subtype is the only subtype that reacts to immunotherapy. The described spontaneous regression of metastases after nephrectomy or after an inflammatory syndrome, and the earlier successes with immunotherapy (and also due to the low success of chemotherapy) have resulted in an increased interest in the development of specific immunotherapy.

На долю почечно-клеточного рака (ПКР) приходится 3% всех новообразований, заболеваемость ПКР неуклонно увеличивается [1]. Первым этапом лечения ПКР является хирургическое вмешательство. В большинстве случаев к моменту установления диагноза более чем у половины больных уже имеются метастазы. Частота ответа метастазирующих опухолей на любую схему лечения низкая (15—20%), а показатель эффективности лечения — всего 6—8% [2—5]. На прогноз при ПКР влияют стадия болезни, гистологический тип опухоли, возраст больного и сопутствующие факторы. Очень большое значение имеет гистологический тип опухоли. Известно, что среди вариантов ПКР к иммунотерапевтическому воздействию чувствителен только обычный (светлоклеточный). Описанные случаи спонтанной регрессии метастазов после нефрэктомии или воспалительного синдрома, а также успехи иммунотерапии (равно как и низкая эффективность химиотерапии) обусловили повышенный интерес исследователей к специфической иммунотерапии.

ПКР как иммунологическая проблема

Если в организме возникает новообразование — это результат отсутствия иммунного ответа

на опухоль, т. е. толерантности иммунной системы к новообразованию. На поверхности опухолевых клеток имеются уникальные антигены, против которых теоретически может развиваться иммуноспецифическая реакция и на которые можно получить иммунологический ответ. Было изучено несколько иммунологических подходов к воздействию на опухоль. В основе одних из них лежит нарушение функции специфических Т-лимфоцитов [6—8], других — дисфункция дендритных клеток [9], третьих — поиск специфических опухолевых антигенов, против которых может быть направлена специфическая иммунотерапия [10]; есть также попытки создания вакцин для преодоления толерантности.

Нефрэктомия и ее роль в иммунотерапии

Опухоль отрицательно влияет на иммунную систему. Нефрэктомию можно считать первым этапом иммунотерапевтического воздействия. До применения иммунотерапии у больных метастатическим ПКР был очень плохой прогноз — 1-летняя выживаемость составляла 26%, а 3-летняя — 4% [11]. В этих случаях нефрэктомия не слишком улучшала прогноз

и, по общему мнению, считалась единственным показанием для паллиативного лечения больных с клиническими проявлениями заболевания и хорошим соматическим статусом [12]. Допускалось лишь одно исключение — пациенты с единичными метастазами, у которых после сочетанного применения нефрэктомии и хирургической резекции метастазов наблюдалась длительная выживаемость [13].

В дальнейшем такая схема лечения метастатического ПКР была пересмотрена, и сегодня нефрэктомия является общепризнанным методом лечения больных с метастазами и хорошим соматическим статусом. Имелось несколько причин для такого пересмотра:

- описание маловероятных случаев спонтанной регрессии метастазов после нефрэктомии;
- проведение двух аналогичных исследований — SWOG 8949 [14] и EORTC 30947 [15], в которых сравнивалась эффективность нефрэктомии + интерферон-а (ИФНа) и монотерапии ИФН у больных с метастазами. Исследования EORTC показали увеличение на 10 мес (с 7 до 17 мес) медианы выживаемости в смешанной группе пациентов; в исследованиях SWOG медиана выживаемости в смешанной группе увеличилась на 3 мес (с 8,1 до 11,1 мес);
- более глубокая изученность прогностических факторов у больных метастатическим ПКР, что позволило проводить более рациональный отбор пациентов и привело к повышению выживаемости после нефрэктомии [2, 16, 17];
- совершенствование методов хирургического лечения, в результате чего снизилась смертность после нефрэктомии. Это облегчило переход к системной терапии [18]. Недавние исследования показали, что больные с тромбозом vena cava могут успешно переносить нефрэктомию и 80% из них могут быть переведены на системную терапию. Доказано также, что новые хирургические методы (например, лапароскопическая нефрэктомия) могут служить успешной альтернативой открытой нефрэктомии [19];
- результаты исследований, в которых было установлено, что первичные опухоли редко реагируют на лечение на основе интерлейкина 2 (ИЛ2) [14, 20]. Еще более редки случаи успешной дооперационной циторедукции. Некоторые исследователи даже высказывают предположение, что проводить нефрэктомию после получения ответа труднее из-за обусловленных лечением фиброза и рубцевания;
- данные ряда клинических исследований in vivo, свидетельствующие о том, что первичная опухольная масса приводит к иммуносупрессии [21].

Терапия цитокинами

(неспецифическая иммунотерапия)

Наиболее важными цитокинами в лечении метастатического ПКР являются ИФНа и ИЛ2.

Применение цитокинов может вызывать побочные эффекты и оказывать влияние на дозы препаратов. Может возникнуть необходимость в госпитализации больного. ИЛ2 и ИФНа имеют перекрывающую токсичность. К числу их побочных эффектов относятся гриппоподобный синдром (усталость, лихорадка, анорексия, миалгия, артралгия и повышенное потоотделение), сухость кожи и слизистой, изменение психического статуса и депрессия. Частота побочных эффектов связана с дозой препаратов. В связи с этим было разработано несколько схем лечения, направленных на сохранение (но не улучшение) частоты ответов с одновременным снижением токсичности терапии. Цитокины оказывают весьма медленное действие на размер опухоли. Средняя продолжительность периода до получения частичного ответа при применении пролейкина (ИЛ2), по данным Управления по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США, составила 67 дней; латентный период до получения полного ответа был еще более длительным [22].

Внутривенное введение ИЛ2

ИЛ2 разрешен в качестве лекарственного средства для лечения метастатического ПКР Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США. Изучено несколько схем с использованием различных доз препарата [23 — 25]. Данные рандомизированных исследований дают основание полагать, что болюсное введение ИЛ2 приводит к таким же результатам, как и длительная его инфузия, при этом отмечена аналогичная токсичность. При применении высоких доз ИЛ2 целесообразна госпитализация больного с контролем АД и назначением допамина [26].

Подкожное введение ИЛ2

Подкожное введение малых доз ИЛ2 является интенсивно развивающимся направлением в онкоурологии. Эффективность такого лечения противоречива. Повышение переносимости такой терапии позволит успешно использовать ее у большего числа пациентов [27, 28].

ИФНа

ИФНа разрешен в Европе для лечения ПКР. Он вводится подкожно, в основном амбулаторно. Побочные эффекты зависят от применяемых доз. Препарат назначают в качестве монотерапии амбулаторно, а также в различных комбинациях [29].

Механизм действия цитокинов

Механизм действия цитокинов сложен и полностью не изучен, однако известно, что они оказывают опосредованное воздействие на раковые клетки. ИЛ2 является мощным стимулятором пролиферации Т-лимфоцитов и, если в организме присутствуют противоопухолевые Т-

лимфоциты, под действием препарата может происходить их стимуляция. В результате такой стимуляции наблюдается активация опухолеспецифичных цитотоксичных лимфоцитов (CTL), естественных клеток-киллеров (NK) и, возможно, локализованных внутри опухоли (проникающих в опухоль) Т-лимфоцитов, которые затем убивают раковые клетки, например, в результате лизиса. В свою очередь, клетки ПКР сами являются носителями рецепторов ИЛ2 и других цитокинов и могут выделять растворимые ИЛ2-рецепторы, влияющие на взаимодействие ИЛ2-рецептора с лимфоцитом-рецептором ИЛ2 [30].

В различных клинических ситуациях наблюдались также антиангиогенные эффекты ИФН (а, b, у) [31].

Основное преимущество иммунотерапии

Успехи иммунотерапии в излечении и улучшении выживаемости ограничена определенной группой больных [6, 17, 32]. Результаты ретроспективного анализа иммунотерапии в качестве прогностического показателя неуклонно демонстрируют, что иммунотерапия является независимым прогностическим фактором увеличения выживаемости [6, 16, 17, 32].

Комбинация препаратов

Испытано уже несколько комбинаций препаратов (малые дозы ИЛ2 в сочетании с ИФНа+/-5-фторурацилом/13-цис-ретиноевой кислотой и ИФНа/тамоксифен+/-ИФНа +/-ИЛ2/ИФНа+/-талидомид). Результаты этих исследований не согласуются между собой [26, 33, 34].

Варианты ИЛ2 и ИФН

Побочные эффекты системной терапии привели к разработке вариант-цитокинов. Эти вариант-молекулы основаны на ИФНа и ИЛ2, но имеют другое строение, что позволяет устранить или снизить сопутствующую лечению системную токсичность [35 — 39].

Другие цитокины

ИФНу вырабатывается антиген-стимулированными Т-лимфоцитами. Процесс выработки ИФНу может нарушаться при ПКР [6]. In vitro ИЛ2 и ИФНа, действуя совместно, вырабатывают лимфокин-активированные клетки-киллеры. Было испытано несколько комбинаций этих препаратов, при этом не получено преимущества комбинированной терапии перед обычной терапией ИЛ2 и ИФНа [40].

ИЛ2 — цитокин, уровень которого может быть повышен при прогрессировании ПКР. Было испытано сочетание ИЛ6 с GM-CSF, положительных результатов не получено [41].

ИЛ12 может индуцировать образование лимфоцитов, вырабатывающих ИФНу. Активность и синергизм с ИЛ2 и ИФНа изучали на мышах, при этом часто отмечалась стабилизация заболевания [42].

Иммуномодуляция вакцинами (специфическая иммунотерапия)

Если лечение цитокинами вызывает неспецифическую активизацию иммунной системы, то вакцинация направлена на специфическую стимуляцию иммунной системы для прицельного воздействия на опухолевую клетку. При правильной ориентации иммунной системы (особенно CTL) может повышаться эффективность сигнала неспецифической активации (цитокины). Первый этап клинической разработки вакцины заключается в том, чтобы продемонстрировать приобретение (или увеличение числа) цитотоксических лимфоцитов, обладающих противоопухолевой специфичностью. Критическим этапом в выработке лимфоцитов, ориентированных на специфические опухолевые антигены, является презентация антигенов. Следующий важнейший шаг состоит в том, чтобы заставить CTL воздействовать на опухоль.

Наличие опухоли свидетельствует о сбое в противоопухолевом иммунитете. Это может быть следствием общей иммуносупрессии или же отражением связанного с опухолью патологического иммунотолерантного анергического состояния опухолеспецифических клонов CTL [6—9]. Предполагают, что в тех редких случаях, когда после резекции первичной опухоли наблюдалась «спонтанная» регрессия отдаленных метастазов, иммунная система сохраняла свою способность воздействовать на метастазы, но эта способность подавлялась «чем-то», что было удалено вместе с первичной опухолью. Целью вакцинации является элиминация этой патологической анергии путем стимулирования перехода ингибированных клонов CTL в активное противоопухолевое состояние.

Все клетки, включая опухолевые, несут на своей поверхности антигены тканевой совместимости. Эти молекулы могут представлять пептиды для иммунной системы и процесса антитолерантности. Специальные антигенпрезентирующие клетки, особенно дендритные, могут представлять антигены в контексте с ко-стимулирующими молекулами, создавая тем самым активный противоопухолевый статус.

Пока еще не создана вакцина для лечения метастатического ПКР, которая была бы одобрена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США. Это говорит о том, что продемонстрировать в лабораторных условиях более высокую выживаемость или объективный ответ гораздо труднее, чем наличие опухолеспецифичных CTL. На рынке имеется несколько вакцин, например, вакцина на основе мутации Von Hippel-Landau [42, 43], Oncophage (Antigenics Inc.) [44] и Whole cell therapy [45].

Иммунотерапия моноклональными антителами (специфическая иммунотерапия)

Лечение цитокинами и вакцинотерапия — косвенные приемы стимулирования иммунной системы для воздействия на опухоль. Еще одним подходом является непосредственное введение естественного или измененного антитела против опухоли. Самый «простой» путь — это найти антитела, воздействующие на конкретный белок на поверхности клетки, например, антиген G250, который обнаруживается в 85% случаев ПКР [46]. Этот последний способ позволяет стабилизировать болезнь [47 — 50].

Экзогенная инфузия лимфоцитов (адоптивная клеточная иммунотерапия)

Инфильтрирующие в опухоль лимфоциты (TIL) представляют собой клоны, которые по меньшей мере оказывают прицельное воздействие. Увеличение количества лимфоцитов, полученных из первичной опухоли путем применения ИЛ2 ex-vivo, и реинфузия в сочетании с цитокинотерапией вызвали интерес исследователей, так как в серии исследований II фазы частота ответов составила 33%. В то же время рандомизированное контролируемое исследование III фазы с проведением нефрэктомии, слепой метод инфузии TIL/плацебо против ИЛ2 не выявили преимуществ такой терапии по сравнению с применением ИЛ2 [51, 52].

Аллогенная минитрансплантация (адоптивная клеточная иммунотерапия)

Если иммунную систему не удастся стимулировать, сенсibilизировать или усилить для борьбы с ПКР, нельзя ли использовать чужую иммунную систему? Метод аллогенной минитрансплантации состоит в использовании в качестве донора человека с похожей, но не идентичной иммунной системой. Этот метод предполагает, что иммунная система хозяина, которая не смогла воздействовать на раковую опухоль, подавляется химиотерапией с использованием иммунодепрессантов и слабых миелодепрессантов до такого уровня, когда

стволовые клетки донора можно будет ввести в трансплантат. Тем самым донорские лимфоциты получают возможность взаимодействовать с тканью хозяина («трансплантат против опухоли»). В результате такого аллогенно-иммунного воздействия вместо реакции «трансплантат против хозяина» происходит реакция «трансплантат против опухоли». Вызванное реакцией «трансплантат против хозяина» острое или хроническое состояние может представлять опасность для жизни, поэтому необходимо вести тщательный контроль и титрование иммунодепрессантов. Если эта реакция «трансплантат против хозяина» остается под контролем, возможно лечение заболевания. В настоящее время смертность при применении аллогенной минитрансплантации все еще превышает 10%. Было проведено две серии исследования данного метода. Childs R. и соавт. [53] описывают регрессию опухоли у 10 из 19 больных и полную ремиссию у 3. В недавних исследованиях Rini В.І. и соавт. [54] приводят более скромные результаты (регрессия в 4 из 15 случаев), летальность — 26%.

Выводы

Исследования в области иммунотерапии ПКР ведутся по многим направлениям. Ученые признают положительную роль удаления опухолевой массы (нефрэктомия). Однако механизм, обуславливающий улучшение после такого удаления, пока неясен. Эффективность обычно применяемых цитокинов — ИЛ2 и ИФНа — невысока, их побочные эффекты приемлемы. Низкая частота частичных и полных ответов на такое лечение и все еще значительная токсичность применяемых цитокинов вызвали необходимость интенсивного поиска новых лечебных подходов и методов, которые бы позволили повысить специфичность и снизить токсичность терапии. Создается впечатление, что окончательное решение этой проблемы лежит в области поиска новых лекарственных средств, а не новых лечебных схем с применением уже известных препаратов.

Литература

1. Hock L.M., Lynch J., Balaji K.C. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data // J. Urol. — 2002; 167: 57—60.
 2. Negrier S., Maral J., Drevon et al. Long term follow-up of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with intravenous recombinant IL-2 in Europe // Cancer J. Sci. Am. — 2000; 6(suppl 1): 93—98.
 3. Law T.M., Motzer R.J., Mazumdar M. et al. Phase III randomized trial of IL-2 with or without LAK cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma // Cancer. — 1995; 76: 824—832.
 4. Lee D.S., White D.E, Hurst R. et al. Patterns of relapse and response to retreatment in patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma who responded to IL-2-based immunotherapy // Cancer J. Sci. Am. — 1998; 4: 86—93.
 5. Fisher R.I., Rosenberg S.A., Fyfe G. et al. Longterm survival update for high-dose recombinant IL-2 in patients with renal cell carcinoma // Cancer J. Sci. Am. — 2000; 6 (suppl 1): 55—57.
 6. Ulchaker J., Panuto J., Rayman P. et al. IF-gamma production by T-lymphocytes from renal cell carcinoma patients: evidence of impaired secretion in response to IL-12 // J. Immunother. — 1999; 22: 71—79.
 7. Kudoh S., Redovan C., Rayman P. et al. Defective granzyme B gene expression and lytic response in T lymphocytes infiltrating human renal cell carcinoma // J. Immunother. — 1997; 20: 479—487.
 8. Lauerova L., Dusek L., Simickova M. et al. Renal cell carcinoma — associated immune impairment that may interfere with the response to cytokine therapy // Neoplasma. — 1999; 46: 141—149.
 9. Almand B., Clark J.I., Nikitina E. et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of

- immunosuppression in cancer // *J. Immunol.* — 2001; 166: 678—689.
10. Tso C.I., Zisman A., Pantuck A. et al. Induction of G 250- targeted and T- cell mediated antitumor activity against renal cell carcinoma using a chimeric fusion protein consisting of G250 and GM-CSF // *Cancer. Res.* — 2001; 61: 7925—7933.
11. Patel N.P., Lavengood R.W. Renal cell carcinoma; natural history and results of treatment // *J. Urol.* — 1978; 199: 722—726.
12. Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1996; 335: 865—875.
13. Piltz S., Meimarakis G., Wichmann M.W. et al. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases // *Ann. Thorac. Surg.* — 2002; 73: 1082—1087.
14. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2f alone for metastatic renal cell cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2001; 345: 1655—1659.
15. Mickisch G.H., Garin A., Van Poppel H. et al. Radical nephrectomy plus IF-alfa based immunotherapy compared with IF-alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomised trial // *Lancet.* — 2001; 358: 966—970.
16. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 1999; 17: 2530—2540.
17. Zisman A., Pantuck A.J., Dorey F. et al. Mathematical Model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2002; 1368—1374.
18. Naitoh J., Kaplan A., Dorey F. et al. Metastatic renal cell carcinoma with concurrent inferior vena caval invasion: long-term survival after combination therapy with radical nephrectomy, vena caval thrombectomy and postoperative immunotherapy // *J. Urol.* 1999; 162: 46—50.
19. Walther M.M., Lyne J.C., Libutti S.K. et al. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic IL-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study // *Urology.* — 1999; 53: 496—501.
20. Wagner J.R., Walther M.M., Linehan W.M. et al. IL-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place. // *J. Urol.* — 1999; 162: 43—45.
21. Whitney R.B., Levy J.G., Smith A.G. Influence of tumor size and surgical resection on cell-mediated immunity in mice // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1974; 53: 111—116.
22. Musselman D.L., Lawson D.H., Gummick J.F. et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon-alfa // *N. Engl. J. Med.* — 2001; 344: 961—966.
23. Schwartzentruber D.J. Guidelines for the safe administration of high-dose IL-2 // *J. Immunother.* — 2001; 24: 287—293.
24. Hoffman D., Gitlitz B., Moldawer N. et al. High dose bolus IL-2 in a non-intensive care unit setting for metastatic renal cell carcinoma: UCLA Kidney Cancer Program // *Proc. Annu Meet Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2000; 1357 Abstract.
25. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human IL-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie // *N. Engl. J. Med.* — 1998; 338 :1272—1278.
26. Weiss G.R., Margolin K.A., Aronson F.R. et al. A randomized phase II trial of continuous infusion IL-2 or bolus injection IL-2 plus LAK for advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 1992; 10: 275—281.
27. Ier S., Caty A., Lesimple T. et al. Treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma with a combination of subcutaneous IL-2 and IF-alfa with or without fluoro-uracil. Groupe Francais d'Immunotherapie. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre Le cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000; 18 : 4009—4015.
28. Atzpodiien J., Kirchner H., Illiger H.J. et al. IL-2 in combination with IF-alfa and 5-FU versus Tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomised clinical trial // *Br. J. Cancer.* — 2001; 85:1130—1136.
29. Fossa S.D. Interferon in metastatic renal cell carcinoma // *Semin. Oncol.* — 2000; 27: 187—193.
30. Pfeffer L.m., Wang C., Constantinescu S.N. et al. Human renal cancers resistant to IFN's antiproliferative action exhibit sensitivity to IFN's gene-inducing and antiviral actions // *J. Urol.* 1996; 156: 1867—1871.
31. Albini A., Marchisone C., Del Grosso F. et al. Inhibition of angiogenesis and vascular tumor growth by interferon-producing cells: a gene therapy approach // *Am. J. Pathol.* — 2000; 156: 1381—1393.
32. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. // *J. Clin. Oncol.* — 2000; 18: 1928—1935.
33. Pizzocaro G., Piva L., Colavita M. et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomised study // *J. Clin. Oncol.* — 2001; 19: 422—4231.
34. Henriksson R., Nilsson S., Colleen S. et al. Survival in renal cell carcinoma: a randomized evaluation of tamoxifen vs IL-2, IFN-alfa (Leucocyte) and tamoxifen // *Br. J. Cancer.* — 1998; 77: 1311—1317.
35. Daniels G.A., Galanis E. Immunotherapy of renal cell carcinoma by intratumoral administration of an IL-2 cDNA/DMRIE/DOPE lipid complex // *Curr. Opin. Mol. Ther.* — 2001; 3: 70—76.
36. Motzer R.J., Rakhit A., Ginsberg M. et al. Phase I trial of 40-kd branched pegylated interferon alfa-2a for patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2001; 19: 1312—1319.
37. Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J. et al. The use of polyethylene glycol-modified IL-2 (PEG-IL-2) in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma and melanoma. A phase I study and a randomized prospective study comparing IL-2 alone versus IL-2 combined with PEG-IL-2 // *Cancer.* — 1995; 76: 687—694.
38. Kedar E., Gur H. Babai I. et al. Delivery of cytokines by liposomes; hematopoietic and immunomodulatory activity of IL-2 encapsulated in conventional liposomes and in long-circulating liposomes // *J. Immunother.* 2000; 23: 131—145.
39. Shanafelt A.B., Lin Y., Shanafelt M.C. et al. A T-cell selective IL-2 mutein exhibits potent antitumor activity and is well tolerated in vivo // *Nat. Biotechnol.* — 2000; 18: 1197—1202.
40. Schwaab T., Heaney J.A., Schned A.R. et al. A randomised phase II trial comparing two different sequence combinations of autologous vaccine and human recombinant interferon-gamma and human recombinant alpha-2b therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: clinical outcome and analysis of immunological parameters // *J. Urol.* — 2000; 163: 1322—1327.
41. Tate J., Olencki T., Finke J. et al. Phase I trial of simultaneously administered GM-CSF and IL-6 in patients with renal cell carcinoma: clinical and laboratory effects // *Ann. Oncol.* — 2001; 12: 655—659.
42. Fishman M., Seigne J., Antonia S. Novel therapies for renal cell carcinoma // *Expert Opin. Investig. Drugs.* — 2001; 10 : 1033—1044.
43. Jiang F., Desper R., Papadimitriou C.H. et al. Construction of evolutionary tree models for renal cell carcinoma from comparative genomic hybridisation data // *Cancer Res.* — 2000; 60: 6503—6509.
44. Caudill M.M., Li Z. HSPPC-96: a personalised cancer vaccine // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2001; 1: 539—547.
45. Antonia S.J., Seigne J., Diaz J. et al. Phase I trial of a B7-1 (CD80) gene modified autologous tumor cell vaccine in combination with systemic IL-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma

noma // J. Urol. 2002; 167: 1995—2000.
 46. Wiseman G.A., Scott A.M., Lee F-T. et al. Chimeric G250 (cG250) monoclonal antibody Phase I dose escalation trial in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001; 1027. Abstract.
 47. Schwartz G., Dutcher J.P., Vogelzang N.J. et al. Phase II clinical trial evaluating the safety and effectiveness of ABX-EGF in renal cell cancer (RCC) // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2002; 91. Abstract.
 48. Yang J.C., Haworth L., Steinberg S.M. et al. A randomized double-blind placebo controlled trial of bevacizumab (anti-VEGF antibody) demonstrating a prolongation in time to progression in patients with metastatic renal cancer // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002; 15.
 49. Holden S.A., Lan Y., Pardo A.M. et al. Augmentation of antitumor activity of an antibody-IL-2 immunocytokine with chemotherapeutic agents // Clin. Cancer. Res. — 2001; 7: 2862—2869.
 50. Carnemolla B., Borsi L., Balza E. et al. Enhancement of

the antitumor properties of IL-2 by its targeted delivery to the tumor blood vessel extracellular matrix // Blood. — 2002; 99: 1659—1665.
 51. Figlin R.A., Thompson J.A., Bukowski R.M. et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant IL-2 in metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 1999; 17: 2521—2529.
 52. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C. et al. Prospective randomized trial of high-dose IL-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer // J. Natl. Cancer. Inst. — 1993; 85: 622—632.
 53. Childs R., Chernoff A., Contentin N. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation // N. Engl. J. Med. — 2000; 343:750—758.
 54. Rini B.I., Zimmerman T., Stadler W.M. et al. Allogeneic stem-cell transplantation of renal cell cancer after nonmyeloablative chemotherapy: feasibility, engraftment, and clinical results // J. Clin. Oncol. — 2002; 20: 2017—2024.v

Нефробластома у взрослых

В.Б. Матвеев, Д.А. Рошин, М.И. Волкова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Nephroblastoma in adults

V.B. Matveyev, D.A. Roshchin, M.I. Volkova

Nephroblastoma (NB), a childhood embryonic tumor, accounts for less than 1% of all neoplasms in adults. The algorithm of an examination of patients aged above 14 years who has suspected NB should include angiography in addition to ultrasound computed tomography and computed tomography. Verification of its diagnosis in adults before therapy requires fine-needle tumor biopsy. Treatment for NB in adults should be multimodality and include neoadjuvant chemotherapy, primary tumor removal, and subsequent chemoradiation therapy. The prognosis is fair in patients over 14 years of age who had a localized NB and poor in those with locally extended and disseminated tumors. It is necessary to perform multicenter studies in order to develop an optimal therapeutic algorithm and to improve the results of treatment for NB in adults.

Нефробластома (НБ, опухоль Вилмса) — самая распространенная опухоль почки у детей, на долю которой приходится менее 1% всех новообразований данной локализации во взрослой популяции. Учитывая крайне низкую распространенность НБ у взрослых, сведения о клинических проявлениях заболевания носят описательный характер, а диагностический алгоритм при данном заболевании не разработан. В связи с высокой чувствительностью опухоли Вилмса у детей к лекарственному лечению и облучению, комбинированное лечение, включающее химиолучевую терапию и удаление опухоли, позволяет добиться прекрасных отдаленных результатов. Напротив, согласно данным незначительного числа авторов, единственным эффективным методом лечения опухоли Вилмса у пациентов старше 14 лет является хирургический. В большинстве работ, посвященных данному вопросу, отмечается крайне низкая чувствительность НБ у взрослых к химио- и лучевой терапии. Наше исследование, основанное на собственных данных, направлено на разработку диагностического и лечебного алгоритмов при этом редком заболевании.

Материал и методы

С 1966 по 2005 г. в отделении урологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проходили обследование и лечение 28 взрослых больных с диагнозом НБ. Мужчин было 12 (42,9%), женщин — 16 (57,1%), средний возраст — 28,5 года (15 — 65 лет); моложе 20 лет было 13 (46,4%) больных, старше 20 лет — 15 (53,6%). Поражение правой почки диагностировано в 12 (42,9%) случаях, левой — в 16 (57,1%). Категория Т1 констатирована у 1 (3,6%) пациента, Т2 — у 7 (25,0%), Т3 — у 20 (71,4%). Опухолевый тромбоз почечной вены имел место в 2 (7,2%) случаях. Регионарные метастазы выявлены у 20 (71,4%) больных, отдаленные метастазы — у 12 (42,9%). Поражение легких имело место в 12 (42,9%) наблюдениях, печени — в 8 (28,6%), костей — в 3 (10,7%), головного мозга — в 2 (7,1%). Клиническая стадия I установлена у 1 (3,6%) больной, II — у 3 (10,6%), III — у 12 (42,9%), IVa — у 12 (42,9%).

В 12 наблюдениях выполнена ультразвуковая (УЗКТ) и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки и ренография, в 11 — аортография и селективная почеч-

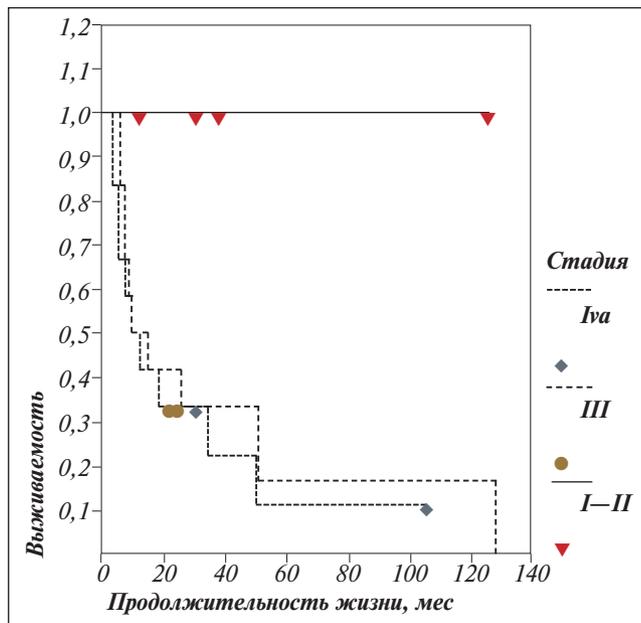


Рис. 1. Выживаемость больных старше 14 лет, страдающих НБ, в зависимости от стадии заболевания

ная ангиография (АГ), в 12 — сканирование, в 9 — рентгенография костей. Тонкоигольная биопсия опухоли потребовалась в 6 случаях, открытая биопсия — также в 6.

Нефрэктомия выполнена 27 (96,4%) из 28 пациентов: 10 (37,0 %) — радикально и 17 (63,0%) — нерадикально. В 2 случаях произведена тромбэктомия. Во время 2 операций отмечен разрыв капсулы опухоли. Хирургическое вмешательство на первом этапе лечения проведено в 18 (66,7%) из 27 случаев. Неoadьювантное лечение применяли у 9 (33,3%) из 27 пациентов: у 3 (11,1%) — химио- (ХТ), у 1 (3,7%) — лучевую (ЛТ), у 5 (18,5%) — химиолучевую терапию (ХЛТ). Дополнительное лечение после нефрэктомии проводили в 23 (85,2%) наблюдениях: в 15 (55,6%) — ХТ, в 3 (11,1%) — ЛТ, в 5 (18,5%) — ХЛТ; 1 (3,6%) из 28 больных получал только ХТ.

На первом этапе ЛТ осуществляли облучение всей брюшной полости до суммарной очаговой дозы (СОД) 20 Гр, на втором этапе — первичной опухоли или ложа удаленной почки до СОД 40 Гр в режиме обычного фракционирования. Использовали различные режимы ХТ, основанные на циклофосфате, винкристине и адриамицине, а также включавшие платидиам, оливомицин, этопозид, блеомицин, проспидин, хризомалин.

При стадировании опухоли использовали классификацию TNM нефробластомы у детей (1993) [1]. Результаты лечения оценивали согласно рекомендациям ВОЗ. Продолжительность жизни рассчитывали с 1-го дня лечения до последнего дня наблюдения или смерти. Для определения степени достоверности по-

лученные данные обрабатывали с помощью критериев Х-квадрат, достоверными считали различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$). Продолжительность жизни вычислена по методу Kaplan — Meier. Для сравнения выживаемости использовали log-rank test.

Результаты

Клиническими проявлениями заболевания являлись боль в животе — у 17 (60,7%) больных, макрогематурия — у 7 (25%), гипертермия — у 9 (32%). В 1 случае клиника развивалась остро, в связи с разрывом опухоли и забрюшинным кровотечением. Длительность существования жалоб до обращения к врачу колебалась от 1 мес до 5 лет. У 1 больного наблюдалась задержка умственного развития, однако генетическая экспертиза не выявила изменений генотипа, встречающихся при НБ у детей.

По данным комплексного обследования, средние размеры первичной опухоли составили 11,9 x 11,2 x 12,9 см. Патогномоничные для НБ УЗИ-признаки (изоэхогенность, наличие очагов распада) выявлены у 8 (66,7%) из 12 больных, КТ-признаки (экстракапсулярный рост, кистозность) — у 5 (41,7%) из 12, ангиографические признаки — у 9 (81,8%) из 11 пациентов, у которых использовали данные методы. Наиболее специфичным диагностическим методом при НБ являлась АГ. Характерными признаками данной опухоли были: деформация сосудов II—III порядка, слабая выраженность патологических опухолевых сосудов и умеренная степень васкуляризации в артериальной, негомогенное контрастирование в сочетании с нечеткостью границ опухоли в капиллярной фазе.

При тонкоигольной биопсии диагноз НБ установлен в 1 (16,6%) из 6 случаев, при открытой биопсии — в 4 (66,7%) из 6. Осложнений, диссеминации опухоли после биопсии не отмечено ни в одном наблюдении.

Из 9 больных после неoadьювантного лечения частичный эффект зарегистрирован у 6 (66,7%), прогрессирование процесса — у 3 (33,3%) — у 1 — на фоне ХТ, у 2 — на фоне ХЛТ.

При гистологическом исследовании удаленной опухоли во всех 27 случаях установлен диагноз НБ. Преобладание эпителиоидного компонента отмечено в 9 (33,3%), рабдоидного — в 3 (11,1%), мезенхимального — в 2 (7,4%) наблюдениях. Из 9 пациентов, получавших неoadьювантную терапию, лечебный патоморфоз III степени выявлен у 6 (66,7%), I степени — у 2 (22,2%), II степени — у 1 (11,1%).

Полный эффект комбинированного лечения зарегистрирован в 13 (46,4%) из 28 случаев, частичный — в 4 (14,3%), стабилизация процесса — в 3 (10,3%), его прогрессирование — в 8 (28,6%).

Через 13,1 мес (1,4 — 41,4 мес) после окончания лечения рецидивы диагностированы у 10

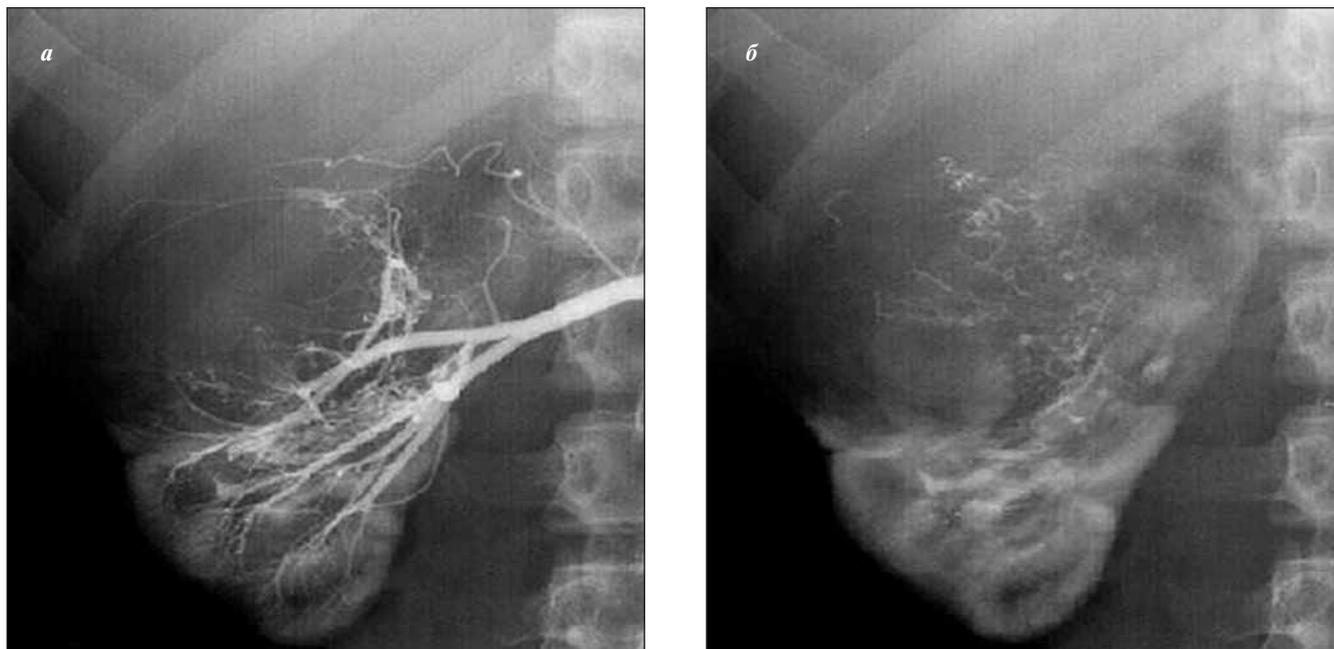


Рис. 2. Селективная почечная АГ справа.
а — артериальная фаза; б — капиллярная фаза

(76,9%) из 13 больных, у которых получен полный лечебный эффект: местный эффект констатирован у 1 (7,7%) пациента, отдаленные метастазы — у 1 (7,7%), сочетание местного рецидива и отдаленных метастазов — у 8 (61,5%).

В 9 случаях по поводу рецидива проводили ХТ (винкристин, дактиномицин, циклофосфан). В 2 (22,2%) наблюдениях достигнут частичный эффект, после чего выполнено хирургическое удаление рецидивной опухоли из ложа почки с последующей консолидацией препаратами платины и винкалкалоидами. У одного из пациентов достигнута полная ремиссия, у второго — стабилизация опухолевого процесса.

Средний срок наблюдения составил 28,5 мес (3,3 — 127,8 мес). 5 (17,9%) из 28 больных живы: 4 (14,3%) — без признаков заболевания, 1 (3,6%) — с признаками болезни; 21 (75,0%) пациент умер, в том числе 20 (71,4%) от прогрессирования НБ, 1 (3,6%) от причин, не связанных с основным заболеванием; 2 (7,1%) больных не прослежены.

1- и 5-летняя общая выживаемость составила 57,1 и 18,8%, специфическая — 57,1 и 21,2%, безрецидивная — 37,5 и 9,4% соответственно. 10 лет пережил 1 пациент. 5-летняя выживаемость снижалась по мере увеличения степени распространенности опухоли со 100% при I—II до 33,3% при III и 11,1% при IVa стадии заболевания ($p=0,077$; рис. 1). Радикальное удаление первичной опухоли приводило к увеличению 5-летней выживаемости с 8,8 до 52,5% ($p=0,193$).

Обсуждение

В детской популяции НБ является самым распространенным новообразованием почки. В струк-

туре онкозаболеваемости у детей она занимает 4-е место [1]. По данным литературы, опухоль Вилмса у пациентов старше 14 лет встречается крайне редко. В литературе мы обнаружили описание менее 250 случаев НБ в данной возрастной группе [2—4]. С 1971 по 2005 г. в РОНЦ РАМН проходили лечение более 3600 взрослых больных опухолями почки, при этом опухоль Вилмса составила только 0,8% от всех новообразований этой локализации.

Диагноз НБ у взрослых представляет определенные трудности. Клиническая картина заболевания неспецифична и не отличается от таковой при раке почки [5]. В нашей серии наблюдений наиболее распространенными симптомами НБ являлись боль, гематурия и лихорадка, связанная с наличием характерных для данной опухоли очагов распада. В 8% случаев у детей заболевание манифестирует клинической картиной разрыва опухоли и забрюшинного кровотечения [1]. Подобные случаи описаны и у взрослых [6]. Мы также располагаем одним наблюдением забрюшинного кровотечения из НБ с распадом у взрослого больного.

Во всех возрастных группах опухоль Вилмса имеет тенденцию к быстрому агрессивному росту, формированию опухолевых тромбов в просвете почечной и нижней полой вен и диссеминации процесса. По данным литературы [7], от 20 до 50% взрослых на момент установления диагноза имеют метастазы. Метастазы диагностированы у 42% наших больных. При этом наиболее часто поражались легкие, забрюшинные лимфатические узлы и печень, что согласуется с результатами других авторов [7].

В настоящее время не существует четкого алгоритма обследования взрослого пациента с подозрением на опухоль Вилмса. Учитывая высокие темпы увеличения размеров новообразования, большинство пациентов поступают в стационар с большими и гигантскими опухолями забрюшинного пространства, что вызывает сложности не только при установлении точного диагноза, но даже при определении органной принадлежности новообразования. Так, диагноз НБ до обследования в РОНЦ был постановлен в 10 (35,7%) из 28 случаев; в 18 (64,3%) наблюдениях направляющий диагноз сформулирован как опухоль почки — у 13 (46,4%) больных, забрюшинная опухоль — у 3 (10,7%) и опухоль печени — у 2 (7,2%).

По нашему мнению, алгоритм обследования должен включать УЗКТ, КТ и АГ. В нашей серии наблюдений в 67% случаев при УЗКТ опухоль визуализировалась как изоэхогенное новообразование с очагами распада. При КТ в 42% наблюдений определялась ячеистость опухоли. По данным Abe Kazuhiro и соавт. [8], у взрослых при КТ НБ в 75% случаев выявляется как новообразование низкой плотности. Единственным относительно специфичным методом диагностики НБ является АГ, при которой более чем в 80% случаев определяется гиповаскулярная опухоль (рис. 2, а,б). Согласно данным литературы, нефробластома у детей также не имеет характерных УЗКТ-, КТ- и АГ-признаков [1].

Только наличие симптомов, позволяющих заподозрить НБ у пациентов молодого возраста, является достаточным обоснованием для выполнения тонкоигольной биопсии опухоли почки. Учитывая отсутствие патогномичных радиологических симптомов, верификация диагноза до начала лечения чрезвычайно важна, так как позволяет определить дальнейшую тактику лечения. Использование тонкой иглы и УЗКТ-наведения позволило избежать осложнений и диссеминации опухоли во всех наблюдениях. При НБ у детей пункция опухоли иглой диаметром > 0,9 мм автоматически увеличивает категорию рТ, так как приводит к нарушению целостности капсулы новообразования, распространению опухолевых клеток в окружающие ткани и ухудшению прогноза [9]. Как и некоторые авторы [10], мы полагаем, что данная рекомендация, основанная на большом клиническом материале, должна выполняться и при обследовании взрослого контингента с подозрением на НБ.

Существуют четкие протоколы комплексного лечения НБ у детей, включающие хирургическое вмешательство, ХТ и ЛТ. Выбор тактики определяется стадией заболевания. НБ I стадии предполагает выполнение нефрэктомии с последующей ХТ. При II—IV стадиях заболевания лечение начинают с 2 курсов индукционной ХТ (винкристин, дактиноми-

цин, доксорубин) с последующей нефрэктомией. Послеоперационная ХТ при II стадии проводится по той же схеме (6 курсов); НБ III—IV стадии является показанием к проведению в послеоперационном периоде 6 курсов ХТ в режиме винкристин, дактиномицин, циклофосфан [1,9,11,12].

В связи с низкой распространенностью данного заболевания у взрослых в настоящее время оптимальной тактики лечения этой категории пациентов не выработано. Имели место многочисленные попытки адаптировать «детские» стандарты к лечению больных старше 14 лет [2,13,14]. Terenziani M. и соавт. [15] сообщают о 17 взрослых пациентах с НБ, проходивших лечение согласно «детским» протоколам. При этом специфическая выживаемость данной группы больных уступала таковой у детей с НБ.

В детской популяции высокая чувствительность опухоли Вилмса к ХТ и ЛТ позволяет выполнять при локализованной НБ органосохраняющие операции [16]. Низкая эффективность консервативных методов лечения у взрослых делает радикальное удаление первичной опухоли одним из важнейших факторов прогноза. Поэтому в данной возрастной группе единственным адекватным объемом операции является удаление почки. Нефрэктомия при НБ должна выполняться с соблюдением всех онкологических принципов. Ранняя перевязка сосудистой ножки необходима с целью предотвращения гематогенной диссеминации опухоли и снижения риска кровотечения. При наличии опухолевого тромбоза почечной и нижней полой вен выполняется тромбэктомия [17]. Удаление почки в пределах фасции Герота вместе с надпочечником показано в связи с характерным для НБ местно-инвазивным ростом. Вопреки мнению некоторых исследователей [1], мы считаем, что при НБ необходимо выполнение регионарной лимфаденэктомии, так как в нашей серии наблюдений частота поражения забрюшинных лимфатических узлов достигала 71,4%.

Только хирургическое лечение эффективно лишь у незначительного числа пациентов с низкой клинической стадией НБ. Однако в большинстве описанных наблюдений, как и у наших пациентов, категория Т была не менее Т3. Кроме того, следует принимать во внимание, что при данном заболевании огромное влияние на прогноз оказывает сохранение целостности капсулы опухоли во время операции, что нередко представляет значительные технические трудности [6]. Таким образом, даже у пациентов с локализованными формами НБ необходимо рассматривать вопрос о показаниях к системному лечению. При местно-распространенных и диссеминированных опухолях агрессивное клиническое течение заболевания существенно ограничивает возможности только хирургического метода.

Проведение ХТ у детей, страдающих опухолью Вилмса, перед хирургическим вмешательством позволяет добиться объективного ответа в 63% случаев [18]. Мы использовали неoadъювантную лекарственную терапию, ЛТ и ХТ у больных местно-распространенными и диссеминированными опухолями. При этом в 67% случаев отмечен клинический эффект, а лечебный патоморфоз опухоли зарегистрирован во всех наблюдениях. Это свидетельствует о чувствительности НБ у взрослых к ХТ и облучению, что является обоснованием для дальнейшего применения этих методов при данном заболевании.

Лечение детей, страдающих распространенными формами заболевания, проводится согласно приведенным выше протоколам [11,12]. При местно-распространенной нефробластоме у взрослых большинство авторов использовало комбинированное лечение, включавшее удаление первичной опухоли с последующей ХЛТ. В основном эмпирически применяли схемы, основанные на дактиномицине, адриамицине, винкристине и циклофосфане [2,3,17,19]. Мы также придерживались данной тактики. При этом эффект лечения достигнут у 71,4% больных. Малое число наблюдений не дает возможности оценить значение ХТ и ЛТ отдельно, а также определить оптимальный режим ХТ.

Наличие отдаленных метастазов у детей с опухолью Вилмса является показанием к проведению ХТ. При этом полная регрессия опухоли наблюдается в 50%, частичная ремиссия — в 30% наблюдений [12]. Диссеминированная НБ у взрослых представляет собой серьезную проблему. Проведение только консервативного лечения в нашем случае оказалось неэффективным. Возможно, появление новых препаратов и режимов ХТ позволит улучшить результаты лечения данной категории больных.

НБ у пациентов всех возрастных групп склонна к рецидивированию, как местному, так и с развитием отдаленных метастазов [2,20]. При рецидивах опухоли мы применяли тактику, аналогичную лече-

нию первичной НБ, при этом объективный ответ достигнут только у 22% больных.

Прогноз у детей, страдающих опухолью Вилмса, удовлетворительный. Общая 4-летняя выживаемость 448 пациентов детского возраста, включенных в протокол UKWT2 UKCCSG, составила 83% [11]. В исследовании Reinhard H. и соавт. [21], включившем 30 пациентов старше 14 лет с нефробластомой I—III стадии, 4-летняя безрецидивная выживаемость достигла 57%, а общая — 83%. В нашем исследовании 1- и 5-летняя специфическая выживаемость у взрослых больных была ниже и составила 57,1 и 21,2% соответственно. Продолжительность жизни пациентов с локализованной НБ высокая, 5-летняя выживаемость пациентов с I—II стадиями заболевания достигает 100%. При местно-распространенных и диссеминированных формах опухоли отмечается резкое ухудшение прогноза, 5 лет переживает только 10—30% больных. Наибольшее влияние на выживаемость оказывает радикальное хирургическое удаление НБ. По мнению большинства исследователей, нео- и адъювантная ХЛТ позволяет улучшить прогноз, однако пока это достоверно не доказано.

Таким образом, НБ, эмбриональная опухоль детского возраста, составляет менее 1% всех новообразований почки у взрослых. В алгоритм обследования больных старше 14 лет с подозрением на НБ, помимо УЗКТ и КТ, должна входить АГ. С целью верификации диагноза до начала лечения необходима тонкоигольная биопсия опухоли. Лечение НБ у взрослых должно быть комбинированным и включать в себя неoadъювантную ХТ, удаление первичной опухоли и последующую ХЛТ. Прогноз у больных старше 14 лет, страдающих локализованной НБ, удовлетворительный, у пациентов с местно-распространенными и диссеминированными опухолями — плохой. С целью выработки оптимального лечебного алгоритма и улучшения результатов лечения НБ у взрослых необходимо проведение многоцентровых исследований.

Литература

1. Шароев Т.А., Бойченко Е.И. Нефробластома у детей //Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практикующих врачей / Под ред. М.И. Давыдова. — М., 2004. — С. 76 — 767.
2. Butler D., Buchino J.J., Jose B. et al. Wilms' tumor in an adult: a case report and review of the literature //J.Ky.Med.Assoc. — 1997. — Vol. 95. — P. 191—196.
3. Carmona Campos E., Zarate Rodriguez E. Wilms tumor in adults. Report of a case //Actas.Urol.Esp. — 2001. — Vol. 25. — №10 — P. 755—758.
4. Kumar R., Ampara E., David R. et al. Adult Wilms tumor: clinical and radiological features // Urol. Radiol. — 1984. — Vol. 314. — P. 164-169.
5. Мартин И. Резник, Эндрю К. Новик. Секреты урологии. «Бином». — М., 1997. — С. 70.
6. Heyns C.F., Rossouw D.J. Spontaneous rupture of adult Wilms' tumor //Cancer. — 1989. — Vol. 64. — P. 173—177.
7. Saitoh H., Shiramizu T., Nakamura K., Satoh T. Influence of age and nephrectomy on metastatic patterns in Wilms' tumors //Tokai.J.Exp.Clin.Med. — 1982. — Vol. 7. — P. 345—354.
8. Abe Kazuhiro, Wada Tetsuro, Ueda Masataka et al. Wilms tumor in adult.//Acta.Urol.Jap. — 2000. — Vol. 46, № 6. — P. 405 — 408.
9. Мавричев А.С., Красный С.А., Поляков С.Л. и др. Опухоли почек у детей // Онкоурология. — Минск, 2001. — С. 93.
10. Hentrich M.U., Meister P., Brack N.G. et al. Adult Wilms' tumor. Report of two cases and review of the literature // Cancer. — 1995. — Vol. 75. — P. 545—551.
11. Grundy R.G., Hutton C., Middleton

- H. Outcome of patients with stage III or inoperable WT treated on the second United Kingdom WT protocol (UKWT2); a United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) study // *Pediatr Blood Cancer*. — 2004. — Vol. 42. — P. 311–319.
12. Stefanowicz J., Sierota D., Polczynska K. Stage IV Wilms' tumour — analysis of treatment results, according to the SIOP 93-01 protocol, at the Medical University of Gdansk // *Med Wieku Rozwoj*. — 2004. — Vol. 8. — P. 197–200.
13. Babaian R.J., Skinner D.G., Waisman J. Wilms' tumor in the adult patient: diagnosis, management, and review of the world medical literature // *Cancer*. — 1980. — Vol. 45. — P. 1713–1719.
14. Nishimura M., Takenawa J., Okada K. et al. Adult Wilms tumor: a case of prolonged survival achieved by multimodal treatment // *Hinyokika. Kiyo*. — 1987. — Vol. 33. — P. 1226–1231.
15. Terenziani M., Spreafico F., Collini P. et al. Adult Wilms' tumor: A monoinstitutional experience and a review of the literature // *Cancer*. — 2004. — Vol. 15. — P. 289–293.
16. Wu H.Y., Snyder H.M., D'angio G.J. Wilms' tumor management. // *Curr. Opin. Urol*. — 2005. — Vol. 15. — P. 273–276.
17. Baba K., Yamaguchi O., Nomiya M. et al. A case of adult Wilms' tumor with vena caval involvement // *Hinyokika. Kiyo*. — 1995. — Vol. 41. — P. 369 — 372.
18. Zhao Y.B., Zheng S.B., Mao X.M. et al. Clinical effects of preoperative chemotherapy for Wilms tumor // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. — 2004. — Vol. 24. — P. 722–724.
19. Buchino J.J., Jose B. et al. Wilms' tumor in an adult: a case report and review of the literature // *J. Ky. Med. Assoc.* — 1997. — Vol. 95. — P. 191–196.
20. Orditura M., De Vita F., Catalano G. Adult Wilms' tumor: a case report // *Cancer*. — 1997. — Vol. 80. — P. 1961–1965.
21. Reinhard H., Aliani S., Ruebe C. et al. Wilms' tumor in adults: results of the Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01. Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) Study // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 15, № 22. — P. 4500–4506.

Отдаленные результаты консервативного лечения больных раком предстательной железы II—III стадии

Т.П. Чуприк-Малиновская, Г.Г. Матякин, Е.В. Малофиевская, Н.Н. Виноградова, М.В. Кислякова, В.Е. Каллистов

Центральная клиническая больница Медицинского центра управления делами Президента РФ, Москва

Long term results of conservative treatment for stage II—III prostate cancer

T.P. Chuprik-Malinovskaya, G.G. Matyakin, E.V. Malofievskaya, N.N. Vinogradova, M.V. Kislyakova, V.E. Kalistov

The results of treatment of 170 patients with prostate cancer (T2—3N0—1M0—1) who received radiotherapy or radiotherapy plus antiandrogenic therapy from 1998 to 2003 were reviewed. The mean age was 69,5 year. The diagnosis was verified morphologically (G1 — 146 (85%), G2 — 10 (6%), G3 — 14 (8%) patients). The mean level of PSA was 24 ng/ml. Morphologic characteristics of tumors with defining of their differentiation grade according to Glisson scale were studied in 75 patients. Conformation radiotherapy with three dimensional planning was carried out by linear accelerator. Multipetal collimator was used for figured fields construction taking into account the spread of tumor.

The total dose of radiation was 70—74 Gy. Only radiation therapy was carried out to 45 patients, whereas in 125 patients the radiotherapy was supplemented by administration of antiandrogenic therapy with Flucin or Zoladex. For initial assessment of tumor extent and evaluation of the treatment effect, we used transrectal ultrasound investigation (TRUSI) with ultrasonographic angiography. According to TRUSI, capsule invasion was found in 25 (16%) patients, which determines the risk of disease progression. Five year disease free survival in the absence of capsule invasion was 92%, whereas the capsule invasion diminishes it to 60%. With increasing levels of PSA long term results deteriorates: 5-year disease free survival was 80% at PSA level below 10 ng/ml, 72% at PSA level 10,1 — 20 ng/ml and 50% at PSA level higher than 20 ng/ml (p=0,36). Capsule invasion found on TRUSI and US angiography, high PSA level and Glisson sum are indications for administration of radiotherapy with antiandrogenic therapy. Unfavorable prognostic factors are found in one third patients over 70 years old, which demands employment of adequate antitumor treatment. Radiation therapy is an effective treatment for prostate cancer: 5-year observed survival was 86%, corrected survival — 91% and disease free survival — 78%

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее распространенное злокачественное новообразование у мужчин. В последние годы наблюдается значительный рост этого заболевания, при этом доля больных локализованным раком составляет 32,4% [1, 2]. Стандартизованный показатель заболеваемости (мировой стандарт распределения населения) в 2002 г. составил: в мире в целом — 21,2 на 100 тыс. мужчин, в США — 104,3, в России — 15,9, в лечебных учреждениях Медицинского центра (МЦ) — 59. При этом стандартизованный пока-

затель смертности соответственно составлял: в мире — 7,9, в России — 6,8, в США — 17,9 и в МЦ — 9,8 на 100 тыс. мужчин [3]. Диспансерное наблюдение за мужчинами старше 50 лет в учреждениях нашего МЦ, включающее УЗИ с УЗ-ангиографией (ТРУЗИ с УЗ-ангиографией), контроль уровня простатспецифического антигена (ПСА), позволило выявить локализованные формы РПЖ у 76% больных. В настоящее время радикальная простатэктомия и лучевая терапия (ЛТ) признаны стандартами лечения локализованного РПЖ [4]. Благодаря

совершенствованию радиотерапевтической техники ЛТ в самостоятельном варианте или в сочетании с антиандрогенной терапией (ЛТ+МАБ) зарекомендовала себя как один из ведущих методов консервативного лечения при всех стадиях опухолевого процесса РПЖ [5—7].

Мы оценивали возможности консервативного лечения (ЛТ) или его сочетания с антиандрогенной терапией (ЛТ+МАБ) у больных РПЖ. Изучали также роль прогностических факторов (ПСА, индекс Глисона, распространение опухолевого процесса по данным ТРУЗИ с УЗ-ангиографией) для оценки эффективности лечения.

Материал и методы

Оценены результаты лечения 170 больных РПЖ ($T_{2-3}N_{0-1}M_{01}$), получавших ЛТ или ЛТ+МАБ в период с 1998 по 2003 г. Распространенность первичной опухоли T_2 наблюдалась у 108 (63,5%) больных, T_3 — у 62 (36,4%). Метастазы в лимфатические узлы малого таза имелись по данным компьютерной томографии (КТ) и магнотно-резонансной томографии (МРТ) у 11 больных. У 45 пациентов по данным скитиграфии выявлены признаки накопления радиофармпрепарата в костях без клинико-рентгенологического подтверждения. Возраст больных колебался от 49 до 84 лет (средний возраст — 69,5 года). Диагноз у всех больных подтвержден морфологически. Высокодифференцированные формы рака (G_1) отмечены у 146 (85%) больных, низкодифференцированные (G_{3-4}) — у 14 (8%), выявлялись умереннодифференцированные формы аденокарциномы (G_2) — у 10 (6%). Высокодифференцированная форма аденокарциномы наблюдалась при T_2 у 93 (86%) больных, при T_3 у 52 (85%). Уровень ПСА изучен у 164 больных с различными стадиями опухолевого процесса. ПСА < 10 нг/мл отмечен у 49 (30%) пациентов, 10,1—20 нг/мл — у 52 (32%), 20,1—40 нг/мл — у 43 (26%), 40,1—60 нг/мл — у 8(5%), > 60 нг/мл — у 9(5%). Средний уровень ПСА до лечения — 24 нг/мл.

Были сформированы 3 группы больных в зависимости от уровня ПСА (1-я группа — уровень ПСА от 0 до 10 нг/мл — 49 больных; 2-я группа — ПСА от 10,1 до 20 нг/мл — 52 больных, 3-я группа — ПСА >20,1 нг/мл — 63 больных). Морфологическая характеристика опухоли с определением степени дифференцировки по Глисону изучена у 75 больных. Индекс Глисона от 2 до 4 был у 23 (31%) больных, от 5 до 6 — у 28 (37%), от 7 до 9 — у 24 (32%).

Целенаправленное изучение исходного состояния и последующих изменений в предстательной железе после лечения проведено с помощью УЗ-ангиографии. Состояние паренхимы предстательной железы оценено в режиме серой шкалы с использованием методик «тканевой гармоник» и трехмерной эхографии. При этом анализировали объемы предстательной железы и опухоли, экзогенность опухоли,

состояние капсулы предстательной железы и семенных пузырьков. Кровоток в опухоли изучали с помощью методик УЗ-ангиографии: цветного и энергетического доплеровского картирования, трехмерной ангиографии с последующей реконструкцией сосудистого рисунка, эхоконтрастной ангиографии.

Одновременно с динамическим наблюдением за состоянием опухоли и паренхимы предстательной железы в различные сроки после лечения (3, 6, 12 мес, далее каждые 6 мес) оценивали изменения уровня ПСА. Информация о распространении опухоли за пределы капсулы, инвазии семенных пузырьков являлась основой для оценки стадирования и выбора объема мишени при ЛТ.

Выбор методики ЛТ и ее сочетания с антиандрогенным воздействием осуществляли с учетом данных обследования. При новообразованиях, ограниченных предстательной железой, без признаков поражения лимфатических узлов, высокой степени дифференцировки и уровне ПСА не более 20 нг/мл использовали только ЛТ — 45 (26%) больных. В зону облучения включали предстательную железу с капсулой, парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки и шейку мочевого пузыря. Применяли «бокс-методику» облучения с четырех перпендикулярных полей с переднезадних и боковых направлений. Размер полей не превышал 6—7 × 8—10 см. Для создания конформного облучения использовали систему многолепестковых коллиматоров (МЛК) с диаметром одного «лепестка» 1 см. С помощью МЛК формировали фигурные поля в соответствии с данными КТ на протяжении всего объема облучаемой мишени. Разовая доза составила 2 Гр 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза — 70—74 Гр. При признаках опухолевой инвазии капсулы, измененных лимфатических узлах в малом тазе, низкой степени дифференцировки опухоли лучевому воздействию подвергались также регионарные лимфатические узлы. При этом зона облучения простиралась от L_V до нижнего края седалищных костей. В поперечном направлении она была ограничена боковыми стенками таза. Объем облучения планировали индивидуально с учетом взаиморасположения опухоли и нормальных тканей на серии поперечных компьютерных томограмм. Обязательным условием являлось использование фигурных полей, формируемых с помощью МЛК. Ежедневно осуществляли контроль за расположением полей облучения с помощью системы слежения в реальном пучке (R_{γ}). У 125 пациентов облучение проводили на фоне антиандрогенной терапии (флюцином и золадекс), у 73 из них одновременно с облучением использовали только флюцином в суточной дозе 750 мг.

Результаты и их обсуждение

Внедрение новых методик ТРУЗИ с УЗ-ангиографией позволило перейти на принципиально но-

Таблица 1. УЗ-признаки состояния капсулы железы и уровень ПСА

Состояние капсулы по данным ТРУЗИ	Уровень ПСА, нг/мл			Всего больных
	0—10	10,1—20,0	> 20,1	
Нет поражения	16 (33)	17 (33)	14 (22)	47
«Фрагментарность»	27 (55)	27 (52)	38 (60)	92
Инвазия	6 (12)	8 (15)	11 (17)	25
Итого	49	52	63	164

Примечание. Здесь и в табл. 2—4: в скобках — процент больных.

Таблица 2. Индекс Глисона и уровень ПСА у больных

Индекс Глисона	Уровень ПСА, нг/мл		Всего больных
	0—20	20,1 и более	
2—4	19 (38)	4 (16)	23
5—6	18 (36)	10 (40)	28
7—9	13 (26)	11 (44)	24
Итого	50	25	75

Таблица 3. Прогрессирование РПЖ в зависимости от исходного уровня ПСА

Прогрессирование заболевания	Уровень ПСА, нг/мл			Всего больных
	0—10	10,1—20	> 20,1	
Метастазы в кости	4	4	4	12
Метастазы в лимфатические узлы	-	-	3	3
Биохимическое прогрессирование (рост уровня ПСА)	-	4	7	11
Итого	4/49 (8)	8/52 (15)	14/63 (22)	26 (15)

вый уровень диагностики и контроля эффективности лечения больных РПЖ [8—11]. Так, с помощью режима тканевой гармоник и трехмерной эхографии можно точно определить размеры и объем опухоли и предстательной железы и следить за динамикой этих параметров. Методики УЗ-ангиографии позволили дифференцировать выявленные в режиме «серой шкалы» гипеохогенные участки на основании различия степени и характера их васкуляризации, повысить предсказательную ценность ТРУЗИ в визуализации инфильтрирующих изоэхогенных опухолей без четких границ. У 25 (16%) больных диагностирована инвазия капсулы железы, у 92 (59%) — УЗИ-признак «фрагментарности» капсулы, значение которого нуждается в уточнении. Наряду с первичной распространенностью опухоли уровень ПСА в крови и оценка степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона являются важными про-

гностическими факторами, определяющими течение РПЖ [12]. Простатспецифический антиген — гликопротеин, участвующий в разжижении спермы, служит диагностическим критерием заболевания РПЖ. Известна взаимосвязь между уровнем ПСА и распространенностью опухолевого процесса. При значении ПСА 10—20 нг/мл возрастает вероятность прорастания капсулы железы, при уровне > 40 нг/мл — наличия отдаленных метастазов [4]. В последнее время широко используется морфологическая характеристика опухоли с учетом индекса Глисона (1977), включающая пять градаций [13]. Она основана на степени организации клеток опухоли в виде четко различимых железистых структур.

По нашим данным, отмечается взаимосвязь между стадией, уровнем ПСА и морфологическими признаками опухоли. Уровень ПСА > 20 нг/мл наблюдался у 33% больных с распространенностью первичной опухоли T₂ и у 48% — T₃. Это подтверждается также частотой выявления УЗ-признаков инвазии или «фрагментарности» капсулы в зависимости от уровня ПСА (табл. 1).

Данные табл. 1 свидетельствуют о тенденции увеличения УЗ-признаков поражения капсулы предстательной железы с ростом уровня ПСА. Отсутствие признаков поражения капсулы железы при уровне ПСА от 0 до 20 нг/мл наблюдалось у 33% больных, в то время как при уровне > 20,1 нг/мл — лишь у 22% больных. Аналогичная зависимость получена при анализе частоты обнаружения УЗ-признаков инвазии капсулы железы и индекса Глисона: при индексе > 5 инвазия капсулы наблюдалась у 11 (21%) из 52 больных и лишь у 1 (4%) из 23 при его значении от 1 до 5. Взаимосвязь ПСА и индекса Глисона оценена у 75 больных РПЖ (табл. 2).

Несмотря на небольшое число больных (75), данные таблицы свидетельствуют о том, что с увеличением уровня ПСА > 20 нг/мл снижается число больных с благоприятными морфологическими признаками (сумма по шкале Глисона 2—4) с 38 до 16% и, соответственно, возрастает число больных с 26 до 44%, у которых индекс Глисона равен 7—9.

Таким образом, исходный уровень ПСА > 20,1 нг/мл свидетельствует о распространенности процесса и коррелирует с нарастанием УЗ-признаков пора-

жения капсулы железы у 78% больных, увеличением числа больных с T₃ до 48%, возрастанием индекса Глисона > 5 у 84% больных, что соответствует данным литературы. Дальнейшее наблюдение показало правомерность этого положения для оценки ближайших и отдаленных результатов лечения. Прогрессирование заболевания с развитием метастазов в лимфатические узлы, отмеченное у 3 (2%) больных, в кости — у 12 (7%) больных или биохимическое прогрессирование (рост уровня ПСА) — у 11 (6,4%) больных, преобладало также в группе пациентов с более высокими значениями уровня ПСА (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в группе больных с уровнем ПСА до 10 нг/мл прогрессирование отмечено в 8% случаев, соответственно при уровне от 10,1 до 20 нг/мл — в 15% и при уровне > 20,1 нг/мл — в 22%.

Мы провели анализ уровня ПСА и индекса Глисона в различных возрастных группах (моложе 70 лет было 80 больных и старше 70 лет — 90) и не отметили улучшения прогностических критериев, связанных с возрастом (табл. 4).

Таким образом, более чем у 1/3 больных старше 70 лет диагностируются неблагоприятные прогностические признаки (ПСА > 20,1 нг/мл, индекс Глисона > 7), что свидетельствует о необходимости проведения этой категории пациентов комплексного лечения, включающего ЛТ и антиандрогенную терапию.

Конформное облучение предстательной железы осуществлялось на линейном ускорителе электронов высокоэнергетическим пучком излучения. Принципиальной особенностью являлось индивидуальное планирование и коррекция объема мишени в процессе лечения. После подведения СОД 50 Гр проводилось уменьшение объема облучения до размеров железы, при этом локальная доза составляла 70—74 Гр. Контроль за точностью воспроизведения процедуры облучения осуществлялся в режиме реального пучка излучения. Конфигурация модифицированных полей облучения позволи-

Таблица 4. Значения ПСА и индекс Глисона в зависимости от возраста

Возраст больных	Уровень ПСА, нг/мл; n=164			Индекс Глисона; n=75		
	0—10	10,1—20	Более 20	2—4	5—6	7—9
До 70 лет	17(22)	29(38)	30(39)	13(34)	15(39)	10(26)
Старше 70	32(36)	23(26)	33(37)	10(27)	13(35)	14(38)

ла уменьшить нагрузку на окружающие ткани на 30—40%, что подтверждается анализом гистограмм [8]. Лечение в полном объеме завершено у всех больных. Непосредственные лучевые реакции носили обратимый характер и проявлялись в виде учащения мочеиспускания и нарушения дефекации (32%) по типу «ложных тенезмов» 1—2 степени (15%). Назначение симптоматической терапии в большинстве случаев снижало выраженность лучевой реакции и не требовало перерывов в лечении. Лишь у 17 (10%) больных сделан вынужденный перерыв в лечении на 10—14 дней.

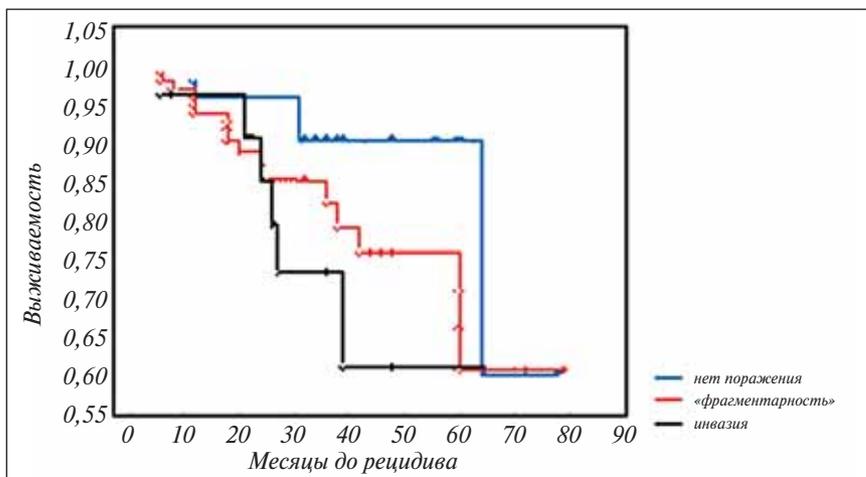


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость у больных в зависимости от признаков прорастания капсулы

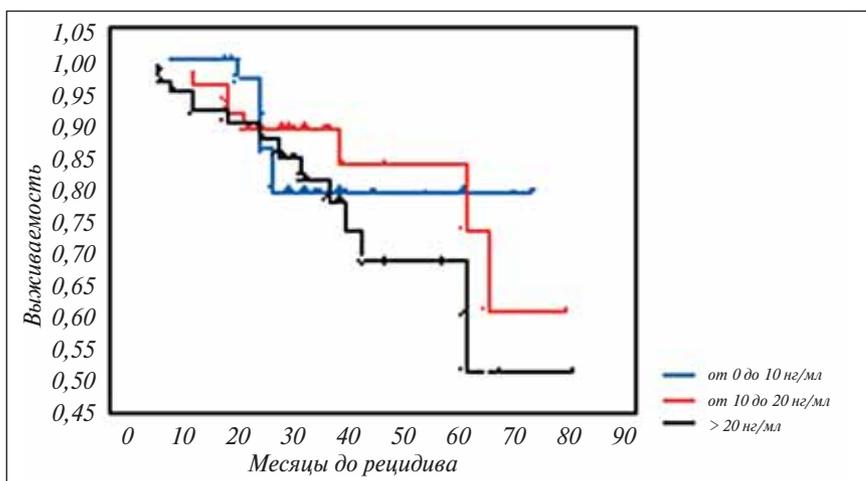


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость у больных в зависимости от уровня ПСА до начала лечения

Динамический контроль изменений характеристик опухоли и ткани предстательной железы осуществляли при использовании ТРУЗИ с УЗ-ангиографией до и после окончания ЛТ, а в дальнейшем через 3, 6, 9, 12 мес и далее каждые 6 мес. Данная методика позволила оценить изменение васкуляризации и объема опухоли на фоне раннего терапевтического эффекта в совокупности с изменением объема самой предстательной железы. Выявлена закономерность снижения объема опухоли и предстательной железы в виде экспоненциальной кривой. Объем опухоли при РПЖ — точный и легко воспроизводимый параметр, который является значимым в оценке эффективности. Средний объем опухоли сокращался с 2,84 до 1,89 см³ к концу лечения и до 0,95 см³ через 12 мес, т.е. на 66 %. Важным критерием являлось изменение эхогенности опухоли. Под влиянием ЛТ происходило постепенное повышение ее эхогенности, и в дальнейшем у 45% больных в центральных отделах формировался гиперэхогенный участок (локальный фиброз), размеры которого увеличивались при динамическом наблюдении. Применение эхоконтрастного препарата «Левовист» позволило более четко определить степень васкуляризации и характер сосудистого пучка в ткани предстательной железы.

Немаловажное значение имеет динамика уровня ПСА в процессе облучения и в период последующего наблюдения [14]. При среднем значении уровня ПСА до лечения 24 нг/мл непосредственно после лечения этот показатель составил 4,2 нг/мл, через 3 мес — 1,14 нг/мл, через 6 мес — 0,7 нг/мл, через 12 мес — 0,5 нг/мл. Нормализация уровня ПСА (до 0,1 нг/мл) отмечена у 98% больных через 6 мес после лечения. В случае применения комбинированного лечения степень нормализации уровня ПСА была выше. Так, средние значения ПСА через 3, 6 и 12 мес были соответственно равны 2,9; 1,4 и 0,33 нг/мл при ЛТ и 1,41; 0,37 и 0,34 нг/мл при сочетании облучения и антиандрогенной терапии.

Отдаленные результаты свидетельствуют о преимуществах выбранной программы лечения. Из 164 больных живы 142 (83%). Прогрессирование основного заболевания отмечено у 26 (15%) больных, из них метастазы в кости возникли у 12 (7%), в лимфатические узлы у 3 (2%), биохимическое прогрессирование (рост ПСА) — у 11 (6%). Умерли 12 (7%) больных, причем РПЖ послужил причиной смерти у 7 (4%) больных, остальные 5 пациентов умерли от других причин. У 7 (4%) пациентов возникли вторые злокачественные новообразования (рак легкого — у 2, рак гортани — у 2, лимфопролиферативные заболевания — у 2, рак прямой кишки — у 1). Общая 5-летняя наблюдаемая выживаемость составила 86%, скорректированная —

91%, безрецидивная — 78%. Безрецидивный период колебался от 6 до 79 мес, в среднем — 29 мес. В зависимости от применяемых методов лечения различия в выживаемости не достоверны: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 70% при ЛТ и 83% при сочетании ЛТ и антиандрогенной терапии ($p=0,74$). Принципиальное значение имели признаки прорастания капсулы, индекс Глисона, распространенность процесса, наличие пораженных лимфатических узлов, уровень ПСА. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила при T₂ 88%, при T₃ — 60% ($p=0,2$), при отсутствии метастазов в лимфатические узлы таза — соответственно 78%, при их наличии — 60%. 5-летняя безрецидивная выживаемость при отсутствии признаков поражения капсулы по данным ТРУЗИ достигала 92%, при признаках «фрагментарности» — 75%, при инвазии — 60% ($p=0,37$; рис. 1). Такая же закономерность отмечена с ростом уровня ПСА: 5-летняя безрецидивная выживаемость при ПСА до 10 нг/мл составила 80%, до 20 нг/мл — 72%, > 20 нг/мл — лишь 50% ($p=0,36$; рис. 2).

Выводы

1. Лучевая терапия является эффективным методом лечения РПЖ. Выбор мишени на основе современных методик УЗ-ангиографии и КТ и осуществление конформного облучения с помощью мультилифтного коллиматора позволили добиться удовлетворительных отдаленных результатов: 5-летняя наблюдаемая выживаемость составила 86%, скорректированная выживаемость — 91%, безрецидивная — 78%.

2. УЗ-признак «фрагментарности» или инвазии опухоли капсулы предстательной железы определяет риск дальнейшего прогрессирования, 5-летняя безрецидивная выживаемость при отсутствии признаков поражения капсулы по данным ТРУЗИ составила 92%, при инвазии — 60%.

3. УЗ-признаки поражения капсулы железы коррелируют с уровнем ПСА и индексом Глисона. Так, при уровне ПСА > 20 нг/мл лишь у 22% больных не отмечено признаков поражения капсулы железы. При индексе Глисона от 1 до 5 инвазия капсулы наблюдалась у 4% больных, в то время как при индексе > 5 — у 21%.

4. С ростом уровня ПСА ухудшаются отдаленные результаты: 5-летняя безрецидивная выживаемость при ПСА до 10 нг/мл — составила 80%, от 10,1 до 20 нг/мл — 72%, при уровне > 20 нг/мл — лишь 50% ($p=0,36$).

5. Признаки инвазии капсулы предстательной железы по данным ТРУЗИ с УЗ-ангиографией, высокий уровень ПСА (> 20 нг/мл) и индекс Глисона > 5 наряду с распространенностью процесса служат основанием для сочетания ЛТ и МАБ.

Литература

1. Бухаркин Б.В., Подрегульский К.Э. Рак предстательной железы. — Клиническая онкология. — 1999. — Т. 1. — №1. — С. 10—13.
2. Матвеев Б.П. Статистика онкоурологических заболеваний. — Сб.: Материалы 5-й Всероссийской конф. «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». — Обнинск, 2—3 октября 2003 г. — С. 98.
3. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002. / Сб. под ред. Давыдова М.И. и Аксель Е.М. — М., 2004.
4. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. — М., 1999. — 153 с.
5. Hanks G.E., Hanlon A.L., Schultheiss T.E. et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — Jun 1;41(3): 501—510.
6. Nakamura K., Teshima T., Takahashi Y. et al. Radical radiation therapy for prostate cancer in Japan: a patterns of care study report // Japanese Journal of Clinical Oncology. — 2003; 3:122—126.
7. Takashi A., Yanase M., Masumori N. et al. External beam radiation monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer // Japanese Journal of Clinical Oncology. — 2003; 33: 73—77.
8. Чуприк-Малиновская Т.П., Гажонова В.Е., Матякин Г.Г. и соавт. Современные возможности диагностики и лечения рака предстательной железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина. — 2003. — № 4. — С. 47—52.
9. Clements R. Ultrasound of prostate cancer. Ultrasound. Categorical Course ECR. — 2002: 262—268.
10. Halpern E.J., Cochlin D.J., Goldberg B.B. Imaging of the prostate. Martin Dunitz Ltd. — 2002; 27—50, 65—75, 174—176.
11. Halpern E.J., Strup S.E. Using gray-scale and Color and Power Doppler sonography to detect prostatic cancer // AJR. — 2000; 174: 623—627.
12. Пушкарь Д.Ю., Берников А.Н., Бормотин А.В. Определение стадии рака предстательной железы до и после радикальной простатэктомии // Урология. — М.: Медицина, 2003. — С. 13—24.
13. Gleason D.F. Histologic grading and staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M., ed. Urologic pathology: The prostate. Philadelphia; Lea and Febiger: 1977.
14. Schmid H.P., Riesen W., Priklér L. Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. Crit Rev Oncol Hematol. — 2004. — Apr; 50 (1):71—78.

Влияние уровня тестостерона на развитие рака предстательной железы

А.В. Печерский, В.Ф. Семиглазов, О.Б. Лоран, В.И. Мазуров, А.И. Карпищенко, А.М. Никифоров, Н.М. Калинина, Л.Б. Дрыгина, Н.И. Давыдова, М.Г. Скоробогатых

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, С.-Петербург, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская военно-медицинская академия, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины, С.-Петербург

Impact of the level of testosterone on the development of cancer of the prostate

A.V. Pechersky, V.F. Semiglazov, O.B. Loran, V.I. Mazurov, A.I. Karpishchenko, A.M. Nikiforov, N.M. Kalinina, L.B. Drygina, N.I. Davydova, M.G. Skorobogatykh

Androgen blockade has been widely used in the treatment of prostatic cancer (PC) for more than 60 years. However, most patients develop high-grade androgen-resistant PC a few years after the initiation of hormonal therapy. This study was undertaken to explore the mechanisms of this process. Fourteen patients with Stages 3-4 PC were followed up. They all underwent orchiectomy. Comparison of the data obtained before and 1 month has shown that the decreased level of testosterone enhances mitotic activity, impairs the regulation of a cell cycle, and induces apoptosis, while its significantly lowered level causes antitumor immunity decompensation

Метод андрогенной блокады уже более 60 лет широко используется при лечении рака предстательной железы (РПЖ) [1]. Первоначально у большинства пациентов РПЖ представляет собой андрогензависимый процесс. Поэтому главная задача консервативной терапии РПЖ — ограничение влияния андрогенов на предстательную железу. Это достигается с помощью препаратов, блокирующих стимуляцию образования тестостерона яичками на уровне гипоталамус — гипофиз, антиандрогенов, проведения орхидэктомии или посредством различных сочетаний этих методов. Данная терапия приводит к обратному развитию опухоли у 70—80% больных [2]. Однако через несколько лет после начала гормо-

нальной терапии у большинства пациентов развивается низкодифференцированный андроген-резистентный РПЖ [3].

Вероятность возникновения РПЖ значительно повышается после 40 лет [4]; в этот же период у мужчин наблюдается снижение уровня тестостерона в крови, получившее название частичного возрастного андрогенного дефицита (Partial androgen deficiency of aging men — PADAM) [5, 6]. PADAM вызывает нарушение механизмов регуляции в системе гонады — гипофиз — гипоталамус (в частности, повышает активность гипофиза [7]), а также увеличение уровней 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола [8]. Данные факторы оказывают существенное влияние на развитие РПЖ [9].

Противоречие, возникающее при проведении андрогенной блокады, заключается в том, что мужчинам при РПЖ назначается терапия (дополнительно к возрастным нарушениям продукции тестостерона), уменьшающая действие андрогенов на ткани железы.

Таким образом, андрогенная блокада только усугубляет последствия возрастного снижения уровня тестостерона и не устраняет этиологических и патогенетических факторов развития РПЖ. Такая терапия сопровождается рядом осложнений, наиболее опасными из которых являются изменения сердечно-сосудистой системы [10–12].

Цель работы — изучение влияния уровня тестостерона на уровни некоторых промоторных факторов канцерогенеза.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 14 больных РПЖ III — IV стадии в возрасте от 60 до 79 лет. Общее состояние больных было удовлетворительным. Все пациенты составляли одну группу, в которой сравнивали результаты исследования до и через 1 мес после орхидэктомии.

Гормональные показатели в сыворотке крови изучали иммуноферментным методом. Кровь из вены брали утром, натощак, в фиксированное время (08.00–10.00) [13, 14]. Определение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, общего тестостерона производили наборами фирмы «Алькор Био» (Россия), соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста I (ИФР1) — наборами фирмы «BCM Diagnostic» (США), 17 β -эстрадиола (E₂), простатспецифического антигена (ПСА) и инсулина — наборами фирмы «DPC» (США), 5 α -дигидротестостерона — наборами фирмы «Alpha Diagnostic International» (США), эстрогена — наборами фирмы «DSLabs» (США), 25-гидроксивитамина D₃ (25-OHVitD₃) — наборами фирмы «Biomedica, Ve Gesellschaft mbh» (Austria), основного фактора роста фибробластов (bFGF), эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующего фактора роста- β (β TGF) — наборами фирмы «Cytimmune sciences Inc.» (США), интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), фактора некроза опухолей α (TNF α) — набором фирмы НИИ ОЧБ «Протеиновый контур» (Россия). Минимальная концентрация E₂, которую позволял выявить метод, — 73,4 пмоль/л.

Чувствительность и коэффициенты вариации составили: для ЛГ — 0,5 МЕ/л и 8%; для ФСГ — 0,5 МЕ/л и 8%; для пролактина — 0,1 мМЕ/л и 8%; для СТГ — 1,3 пмоль/л и 8%; для тестостерона — 0,7 нмоль/л и 8%; для 5 α -дигидротестостерона — 0,07 нмоль/л и 11,7%; для 17 β -эстрадиола — 0,1 пмоль/л и 8%; для эстрогена — 1 пмоль/л и 7%; для ПСА — 0,01 нг/мл и 8%; для инсулина — 7,2 пмоль/л и 10%; для

25-OHVitD₃ — 1,5 нмоль/л и 10%; для bFGF — 0,49 нг/мл и 8%; для ИФР1 — 0,01 мкг/л и 7%; для EGF — 0,1 пг/мл и 7%; для TGF β — 0,2 пг/мл и 7,9%; для ИЛ1 β — 1 пг/мл и 5%; для TNF α — 1 пг/мл и 5%.

Активность кислой фосфатазы, щелочной фосфатазы и уровня Ca⁺⁺ определяли калориметрическим методом с использованием наборов фирмы «Randox» (Великобритания). Нормальные показатели активности кислой фосфатазы — 0–5,7 Е/л, щелочной фосфатазы — 60–270 Е/л, Ca⁺⁺ — 2,10–2,70 ммоль/л. Чувствительность и коэффициенты вариации при определении активности составили 0,33 Е/л и 7,3% для кислой фосфатазы; 8,3 Е/л и 5,9% для щелочной фосфатазы, 0,25 ммоль/л и 1,8% для Ca⁺⁺.

Результаты, полученные до орхидэктомии и через 1 мес после нее, оценивали методом дисперсионного анализа повторных измерений. Определение значимости различий между показателями осуществляли на основании парного критерия Стьюдента. Все данные в тексте и таблицах представлены в форме средних значений и стандартных отклонений (M \pm σ), указаны также средние значения изменений параметров (d), их стандартные ошибки (s_d) и значения критерия Стьюдента (t) [15].

Результаты

При первичном обследовании средние уровни ЛГ и ФСГ, как и уровень пролактина, не превышали норму. Средние показатели ИЛ1 β , кислой фосфатазы, щелочной фосфатазы, TNF α , ПСА были повышены, а тестостерона и β TGF — снижены (табл. 1 — 4).

Через 1 мес после орхидэктомии большинство пациентов, несмотря на уменьшение дизурии, отмечали упадок сил, нарушение сна и аппетита, приливы. Во всех случаях при сравнении с исходными данными наблюдались значительное снижение уровня тестостерона, 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола (в среднем на 90,4; 36,9 и 23,7% соответственно), увеличение содержания ЛГ и ФСГ (в среднем на 229 и 359% соответственно). Снижение продукции тестостерона сопровождалось статистически значимым увеличением уровня пролактина (в среднем на 50,7%), СТГ (в среднем на 46,6%) и эстрогена (в среднем на 69,9%). Снижение концентрации 5 α -дигидротестостерона определило снижение EGF (в среднем на 68,3%).

Уменьшение продукции тестостерона сопровождалось статистически значимым повышением уровня инсулина (в среднем на 53,7%), ИФР1 (в среднем на 17,3%), bFGF (в среднем на 43,9%), 25-OHVitD (в среднем на 58,9%), Ca⁺⁺ (в среднем на 6,5%) и снижением уровня β TGF (в среднем на 47,6%), ИЛ1 β (в среднем на 58,7%), TNF α (в среднем на 69,3%), кислой фосфатазы (в среднем на 31,9%), щелочной фосфатазы (в среднем на 30,5%), ПСА (в среднем на 81,1%); см. табл. 1–4.

Обсуждение

Возрастное снижение продукции тестостерона до орхидэктомии свидетельствует о том, что PADAM сопутствует развитию РПЖ. Значительная часть тканей имеет тестостероновые рецепторы. Тестостерон принимает участие в процессах роста и дифференцировки клеток [9, 16]. PADAM нарушает естественный цикл развития клеток, имеющих андрогенные рецепторы. Данные изменения проявляются снижением интенсивности размножения клеток в тканях по мере старения [17—19]. Трансформация андрогеннезависимых транзиторно-пролиферирующих клеток в андрогензависимый пул переходных клеток [9], для развития которых требуется физиологический уровень тестостерона, сопровождается нарушением процесса их дифференцировки. Повышается риск их неопластической трансформации [19, 20]. Нарушение развития клеток на тестостеронзависимом этапе закономерно препятствует наступлению завершающей стадии клеточного цикла — апоптоза.

Для восполнения недостаточности митогенного действия тестостерона формируется комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, затрагивающих как эндокринный, так и паракринный, аутокринный уровни. Наблюдается тесное взаимодействие, перекрест (cross-talk) пептидзависимых и стероидзависимых механизмов регуляции [19]. Ввиду взаимозависимости нейрогуморальных регуляторных процессов [21] снижение продукции тестостерона отражается на всей эндокринной регуляции. Пониженный уровень тестостерона стимулирует секрецию не только ЛГ, но и гонадолиберина [21] и (вторично) ФСГ. При первичном обследовании у большинства пациентов уровни ЛГ и ФСГ, несмотря на низкий уровень тестостерона, не превышали норму. Через 1 мес после орхидэктомии у всех больных на фоне снижения уровня тестостерона, 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола наблюдалось значительное увеличение концентрации ЛГ и ФСГ ($p < 0,001$).

Повышенные уровни тестостерона и 17 β -эстрадиола подавляют по принципу отрицательной обратной связи секрецию ЛГ и ФСГ, а также секрецию гонадолиберина [21]. Тестостерон и 5 α -дигидротестостерон связываются с одним и тем же рецептором. Афинность связывания андрогенного рецептора выше для 5 α -дигидротестостерона по сравнению с тестостероном [21]. Поэтому снижение уровня тестостерона при PADAM, сопровождаемое ответным повышением уровней 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола за счет повышения активности 5 α -редуктазы и ароматазы [8, 22], внегонадной продукцией тестостерона [23], может не приводить к повышению выработки ЛГ и ФСГ у некоторых больных.

После орхидэктомии наблюдалось увеличение уровня СТГ ($p < 0,05$), которое зависит от стимуляции

образования соматолиберина [21]. Повышение секреции соматолиберина и подавление секреции соматостатина происходит при снижении чувствительности гипоталамических центров к торможению глюкозой. Данные изменения встречаются после 30—40 лет. Инсулинорезистентность способствует повышению уровня СТГ. После орхидэктомии уровень инсулина достоверно увеличивается ($p < 0,05$). Образование СТГ дополнительно стимулируется витамином D [16, 19, 21], уровень которого после орхидэктомии увеличился ($p < 0,05$). После орхидэктомии достоверно повышалось содержание пролактина ($p < 0,05$).

Падение уровней тестостерона и 17 β -эстрадиола сопровождалось компенсаторным повышением активности ароматазы, что подтверждено повышением уровня эстрогена ($p < 0,05$). Как и 17 β -эстрадиол, эстрон образуется под действием ароматазы [16]. Образование эстрогена из надпочечникового андрогена — андростендиона — позволяет оценить активность ароматазы даже при значительном снижении уровня тестостерона после орхидэктомии. Поскольку при снижении уровня тестостерона повышается активность как ароматазы, так и 5 α -редуктазы [8], увеличение активности ароматазы после орхидэктомии указывает на увеличение уровня и 5 α -редуктазы. Таким образом, у больных после орхидэктомии причиной уменьшения продукции 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола является значительное снижение уровня тестостерона, из которого они образуются. Ферментативная активность ароматазы и 5 α -редуктазы при этом, наоборот, повышается. Этому могут способствовать пролактин [24], ИФР1 [19, 25, 26], инсулин [27] и витамин D [28, 29], уровни которых достоверно повышались после орхидэктомии ($p < 0,05$ для всех трех показателей).

Увеличение активности ароматазы и 5 α -редуктазы определяется физиологической ролью эстрогенов и 5 α -дигидротестостерона. Эстрогены индуцируют интенсивный митогенез в тканях, содержащих специфические рецепторы [30]. Эстрогенные рецепторы находятся в клетках как стромы, так и эпителия предстательной железы с преимущественной локализацией в строме. Стимуляция роста стромальных клеток индуцирует пролиферацию эпителия [9]. 5 α -дигидротестостерон и тестостерон, связываясь с одним и тем же внутриклеточным рецептором [21], стимулируют пролиферативную активность клеток [31].

Снижение уровней и, соответственно, митотической активности тестостерона ($p < 0,005$), 5 α -дигидротестостерона ($p < 0,05$) и EFR ($p < 0,05$) [31], 17 β -эстрадиола ($p < 0,05$) после орхидэктомии компенсируется не только повышением ароматазной и 5 α -редуктазной активности, но и дополнительным усилением продукции клетками пептидных факторов роста. Данные изменения

обусловлены недостатком эндокринных активаторов деления [19, 32].

У всех пациентов после орхидэктомии наступило достоверное увеличение уровня bFGF ($p < 0,001$). bFGF оказывает наиболее выраженное стимулирующее влияние на пролиферацию эпителия. По своей митотической активности bFGF превосходит EFR и некоторые другие факторы роста [9].

После орхидэктомии наблюдалось увеличение образования ИФР1 ($p < 0,05$). Этому способствовало повышение секреции СТГ ($p < 0,05$). СТГ и ИФР1 проявляют выраженное митогенное действие [21]. Дополнительно ИФР1 и ряд других пептидов выполняют роль эстромедина — посредника эффекта эстрадиола. Их эффект реализуется благодаря фосфорилированию эстрогенных рецепторов [19, 32] и наряду с другими проявлениями действия эстрогенов включает в себя индукцию митогенеза в тканях.

Рецептор ИФР1 сходен с рецептором инсулина, поэтому ИФР1 может связываться с рецепторами инсулина и активизировать их. Повышение уровней ИФР1 ($p < 0,05$) и инсулина ($p < 0,05$) у больных после орхидэктомии является компенсаторным ответом на развитие инсулинорезистентности. Данные изменения обусловлены повышением уровня ИФР1-связывающих белков, которые препятствуют связыванию ИФР1 и инсулина с рецепторами. Подавление действия ИФР1 и инсулина на клетки-мишени опосредованно стимулирует их образование [21].

Нарушение реализации гормонального действия инсулина (инсулинорезистентность) сопровождается снижением активности остеобластов, что способствует развитию остеопороза и гиперкальциемии [21]. После орхидэктомии уровень Ca^{++} повышался ($p < 0,05$). Увеличение содержания 25-ОНVitD₃ ($p < 0,05$), ИФР1 ($p < 0,05$) и снижение — β -TGF ($p < 0,05$), участвующих в регуляции метаболизма Ca^{++} [21], также способствуют гиперкальциемии.

Инсулин наряду с ИФР1 повышает митотическую активность клеток. С этих позиций инсулинорезистентность можно рассматривать как механизм для увеличения уровня инсулина, СТГ, ИФР1 и, соответственно, их митотической активности. Увеличение этих показателей характерно для стадии промции опухолевого роста [19, 34].

Возрастание ароматазной активности и уровня большинства ростовых факторов после орхидэктомии указывает на то, что развивающиеся компенсаторно-приспособительные реакции при снижении уровня тестостерона, прежде всего, направлены на повышение митотической активности клеток, а их выраженность пропорциональна степени снижения уровня тестостерона.

Данные изменения сочетаются с угнетением образования β -TGF ($p < 0,05$) — фактора, отвечающего за последовательное прохождение клеткой этапов дифференцировки и наступление апоптоза [9, 19].

Провоспалительные цитокины ИЛ1 β и TNF α продуцируются активированными моноцитами, макрофагами и Th1 [35, 36]. Первоначально повышение уровней этих цитокинов можно объяснить включением в противоопухолевый ответ механизмов как специфической, так и неспецифической защиты. ИЛ1 β — стимулятор синтеза рецепторов к ИЛ2, а также продукции самого ИЛ2. Последний обеспечивает пролиферативную фазу иммунного ответа — увеличение пула специфических цитотоксических эффекторов и клеток, осуществляющих неспецифическую цитотоксичность по отношению к клеткам-мишеням.

TNF α , гидролазы (кислая фосфатаза, щелочная фосфатаза, сериновые протеиназы и эстеразы), компоненты комплемента, высокоактивные формы кислорода и азота в значительной степени определяют цитолитическое (в том числе противоопухолевое) действие моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, цитотоксических Т-клеток и НК-клеток. После орхидэктомии первоначально высокие уровни кислой и щелочной фосфатазы и TNF α достоверно снижались ($p < 0,05$ для каждого из трех показателей).

TNF α , кроме регуляторной функции и выраженной цитотоксичности, проявляющейся в уничтожении опухолевых клеток, по строению рецепторов сходен с Fas, что свидетельствует о его потенциальном участии в запуске программы апоптоза [35, 36].

Кислая фосфатаза, обладая цитолитической активностью, содержится в макрофагах, в первичных (ауорофильных) гранулах нейтрофилов и некоторых других клетках иммунной системы [35, 36]. Щелочная фосфатаза также обладает цитолитической активностью. Она содержится во вторичных (специфических) гранулах нейтрофилов и наравне с другими высокоактивными субстанциями и ферментами способна вызывать гибель опухолевых клеток [35].

Образование свободных радикалов, перекисей и других высокоактивных продуктов сопровождается высоким потреблением глюкозы. Ее окисление по пентозофосфатному пути сопровождается накоплением NADPH; взаимодействие последнего с молекулой кислорода приводит к образованию супероксид-аниона (O_2^-). При последующих реакциях образуются перекись водорода (H_2O_2), гидроксил-радикал (OH^-) и др. [35, 36]. Повышенный уровень глюкозы, необходимый для этого процесса, поддерживается за счет инсулинорезистентности. После орхидэктомии средний уровень инсулина достоверно увеличивался ($p < 0,05$), что указывает на усиление данного компенсаторного механизма.

Цитолиз клеток-мишеней злокачественной опухоли приводит к ее частичному некрозу [35]. Данный процесс имеет аутоиммунную природу. Цитолитическое действие НК-клеток на только образованные опухолевые клетки экранируется рецепторами, ограничивающими киллинг (KIR) [35], поэтому некроз развивается в более ранних участках опухоли.

У всех пациентов до орхидэктомии определялся повышенный уровень ПСА, являющегося сериновой протеиназой — ферментом, относящимся к классу гидролаз. α_1 -Антихемотрипсин и α_2 -макроглобулин связывают ПСА, превращая его в неактивную форму [19, 37]. Кроме эпителия предстательной железы, сериновые протеиназы образуются целым рядом клеток. Гранулы макрофагов, нейтрофилов, цитотоксических Т-клеток и НК-клеток также содержат сериновые протеиназы и эстеразы хемотрипсина типа. Регуляция активности протеиназ осуществляется их ингибиторами, выделяемыми макрофагами: α -антихемотрипсином и α_2 -макроглобулином. Кроме проявления цитотоксичности, сериновые протеиназы могут запускать в клетках-мишенях программу апоптоза, воздействуя на пути внутриклеточной сигнализации. Сериновые протеиназы участвуют в антителонезависимом альтернативном пути активации комплемента [35, 36].

Увеличение содержания ИЛ1 β , TNF α , кислой и щелочной фосфатазы, ПСА до орхидэктомии, повышение уровня Ca⁺⁺ через 1 мес после операции свидетельствуют о развитии компенсаторной реакции противоопухолевого клеточного иммунитета в ответ на возрастание пролиферативной активности у больных с PADAM. Данная реакция направлена на утилизацию образующихся атипичных клеток и регуляцию апоптоза. Снижение активности как регуляторных, так и большинства цитотоксических факторов клеточного иммунитета указывает на декомпенсацию механизмов противоопухолевого иммунитета у пациентов после орхидэктомии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение уровня тестостерона вызывает повышение митотической активности, нарушение регуляции клеточного цикла и наступления апоптоза, а также (при значительном снижении его уровня) декомпенсацию противоопухолевого иммунитета. Повышение пролиферативной активности наряду с инсулинорезистентностью и остеопорозом — частное проявление метаболического синдрома, развитие которого у мужчин в значительной степени обусловлено снижением уровня тестостерона.

Данные изменения, возникающие после орхидэктомии, создают условия для развития новой опухоли из низкодифференцированных андрогеннезависимых

Таблица 1. Уровни ЛГ, ФСГ, пролактина, СТГ до и через 1 мес после орхидэктомии (n=14)

Показатель	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Пролактин, МЕ/л	СТГ, пмоль/л
M \pm σ до операции	7,2 \pm 8,8	8,3 \pm 11,8	219,7 \pm 100,1	132,0 \pm 189,2
M \pm σ после операции	23,7 \pm 14,1	38,1 \pm 17,8	331,3 \pm 220,4	193,6 \pm 268,4
d	16,5	29,8	111,6	61,6
S _d	3,4	3,9	49,5	26,4
t	4,907	7,678	2,253	2,450
p	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05

Таким образом, повышение уровня ПСА до орхидэктомии у пациентов с РПЖ является не только следствием поступления в кровотоки секрета прорастающих окружающие ткани злокачественных клеток эпителия ацинусов, но и отражением общей компенсаторной активации системы комплемента и клеточного иммунитета.

Ca⁺⁺ участвует в активации комплемента, в перфоринзависимом механизме взаимодействия с мишенью цитотоксических Т-клеток и НК-клеток, а также в процессах дегрануляции и идентификации лектиновым рецептором НК-клеток антигенов клеток-мишеней [35, 36]. Через 1 мес после орхидэктомии средний уровень Ca⁺⁺ повышался (p<0,05).

эпителиальных клеток, несмотря на происходящие дистрофические изменения в андрогензависимых раковых клетках первичной опухоли.

Принимая во внимание многостадийность онкогенеза [19, 38] и хороший ближайший эффект андрогенной блокады, можно считать данную терапию перспективной при условии, что она будет проводиться относительно короткими курсами и после ее окончания будет восстанавливаться гормональный баланс. Восстановление гормонального баланса невозможно без продукции тестостерона собственными клетками Лейдига [8], поэтому эффективной может считаться только фармакологическая андрогенная блокада ввиду ее обратимости.

Таблица 2. Уровни тестостерона, ДНТ, E₂, эстрогена и ПСА до и через 1 мес после орхидэктомии (n=14)

Показатель	Тестостерон, нмоль/л	ДНТ, нмоль/л	E ₂ , пмоль/л	Эстроген, пмоль/л	ПСА, нг/мл
M ± σ до операции	11,4 ± 8,9	2,333 ± 1,707	99,6 ± 36,8	2921,0 ± 3505,7	69,3 ± 59,3
M ± σ после операции	1,1 ± 0,7	1,472 ± 0,918	76,0 ± 8,0	4966,0 ± 6249,2	13,1 ± 22,5
d	-10,3	-0,861	-23,6	2044,6	-56,2
S _d	2,5	0,364	10,3	887,9	15,3
t	4,150	2,367	2,287	2,303	3,671
p	<0,005	<0,05	<0,05	<0,05	<0,005

Таблица 3. Уровни инсулина, bFGF, EGF, ИФР1 и β-TGF до и через 1 мес после орхидэктомии (n=14)

Показатель	Инсулин, пмоль/л	bFGF, нг/мл	EGF, пг/мл	ИФР1, мкг/л	β-TGF, пг/мл
M ± σ до операции	58,8 ± 22,2	26,9 ± 10,0	339,2 ± 199,9	184,0 ± 76,9	1748,5 ± 1271,4
M ± σ после операции	90,4 ± 53,8	38,7 ± 14,4	107,6 ± 154,2	215,9 ± 66,3	916,9 ± 664,3
d	31,6	11,8	-231,6	31,9	-831,6
S _d	12,2	3,5	104,7	12,8	366,8
t	2,531	3,356	2,213	2,489	2,267
p	<0,05	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05

Таблица 4. Уровни 25-OHD₃, ИЛ1β, TNFα, КФ, ЩФ и Ca⁺⁺ до и через 1 мес после орхидэктомии (n=14)

Показатель	25-OH VitD ₃ , нмоль/л	ИЛ 1β, пг/мл	TNFα, пг/мл	КФ, Е/л	ЩФ, Е/л	Ca ⁺⁺ , ммоль/л
M ± σ после операции	43,2 ± 34,7	227,9 ± 216,3	75,5 ± 81,3	7,2 ± 3,7	548,8 ± 592,9	2,3 ± 0,1
M ± σ до операции	68,7 ± 95,5	94,1 ± 134,4	23,2 ± 12,0	4,9 ± 2,2	381,3 ± 439,2	2,5 ± 0,3
d	25,5	-133,8	-52,3	-2,3	-167,5	0,1
S _d	11,7	57,2	20,6	0,7	57,0	0,07
t	2,168	2,340	2,537	3,183	2,939	2,273

Примечание. КФ — кислая фосфатаза, ЩФ — щелочная фосфатаза. p<0,05 для всех случаев.

Литература

1. Petrylak D.P. Chemoterapy for the Treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer //European Urology Supplements. — 2002. — Vol.2. — P.15—23.

2. Степанов В.Н., Шимановский Н.Л. Андрокур — препарат первой линии в паллиативном лечении неоперабельного рака предстательной железы //Московский медицинский журнал. — 2000. — № 8. — С. 26—31.

3. Pummer K. The Role of Urologist in the Menegment of Hormone-Refractory Prostate Cancer // European Urology Supplements. — 2002. — Vol.2. — P.24—28.

4. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. — М.: Медпресс-информ, 2002. — С.7.

5. Bremner W.J., Vitiello M.V., Prinz P.N. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men // Clin. Endocrin. Metab. — 1983. — Vol. 56. — P.1278—1281.

6. Gray A., Feldman H.A., McKinlay J.B. et al. Age, disease, and changing sex-hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts male aging study // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 73 (2). — P.1016—1025.

7. Vermeulen A., Kaufman J.M. Androgens and cardiovascular disease in men and women //The Aging Male. — 1998. — Vol.1. — P. 35—50.

8. Pechersky A.V., Semiglazov V.F., Mazurov V.I. et al. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, estradiol and prostate volume //International Journal of Andrology. — 2002. — Vol.25. — P.119—125.

9. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. — М.: Медицина, 1998. — Т.3. — С. 374, 377—380, 385, 394—395, 504.
10. Neri R.O., Kassem N. Biological and clinical properties of antiandrogens. In Progress and Cancer Research and Therapy (Brescani F. et al., Eds.). — Raven Press, New York. — 1984. — Vol.31. — P.507—518.
11. Lund F., Rasmussen F. Flutamide Versus Stibestrol in management of advanced prostatic Cancer: A controled prospective study // Brit. J. Urology. — 1988. — Vol. 65. — P.140—142.
12. Micksche M. Флутамид новый антиандроген для лечения прогрессирующего рака простаты//Материалы Сов.-амер. симпозиума, посвященного клиническому значению препарата флуцином «Флутамид». — М., 1990. — С. 3—10.
13. Morales A., Bain J., Ruijs A. et al. Clinical practice guidelines for screening and monitoring male patients receiving testosterone supplementation therapy //International J. of Impotence Research. — 1996. — Vol. 8. — P. 95—97.
14. Лоран О.Б., Сегал А.С., Супряга О.М. Андриол в лечении секреторного бесплодия и климактерического синдрома у мужчин // Урология и нефрология. — 1999. — № 3. — С. 41 — 44.
15. Glantz S.A. Primer of biostatistics. — Moscow: Practica, 1999. — P.285—289.
16. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы.— СПб.: Невский диалект, 2001. — С. 175, 232—233.
17. Farber E. Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity //Cancer Res. — 1995. — Vol. 55. — P. 3759—3762.
18. Sporn M. B. The war on cancer // Lancet. — 1996. — Vol.347. — P. 1377—1381.
19. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. — СПб.: Наука, 2000. — С. 10, 17, 31, 50, 51, 65, 69, 129.
20. Russo J., Russo I. H. Differentiation and breast cancer //Medicina (B. Aires). — 1997. — Vol.57. — Suppl. 2. — P. 81—91.
21. Lavin N. Endocrinology. — Moscow: Practica, 1999. — P. 42, 43, 91, 93, 95, 102, 104, 346, 370—371, 373, 464, 465, 691, 877—898, 866, 966.
22. Печерский А.В., Мазуров В.И., Семиглазов В.Ф. и др. Влияние уровня тестостерона на образование 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола в тестостерончувствительной клеточной линии фибробластов крайней плоти человека.// Цитология. — 2005. — Т.47, № 2.— С. 172—174.
23. Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Комяков Б.К. и др. Изменение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при развитии частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM) // Цитология. — 2005. — Т.47. — № 4. — С. 311—317.
24. Панков А.Ю. Пролактин // Большая медицинская энциклопедия. — 1983. — Т. 21. — С.134.
25. Mendelson C.R., Simpson E.R. Regulation of estrogen biosynthesis by human adipose cells in vitro //Molec. and Cell. Endocrinol. — 1987. — Vol. 52. — P. 169—176.
26. Ryde C.M., Nicholls J.E., Dowsett M. Steroid and growth factor modulation of aromatase activity in MCF7 and T 47D breast carcinoma cell lines // Cancer Res. — 1992. — Vol.52. — P. 1411—1415.
27. Lueprasitsakul P., Longcope C. Aromatase activity of human adipose tissue stromal cells: effects of thyroid hormones and progestogens //Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. — 1990. — Vol. 194. — P. 337—341.
28. Jakob F., Homann D., Seufert J. et al. Expression and regulation of aromatase cytochrome P450 in THP1 human myeloid leukemia cells // Molec. and Cell. Endocrinol. — 1995. — Vol. 110. — P. 27—33.
29. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). — СПб.: Наука, 1998. — С. 77, 86.
30. Burrows H., Horning E. Oestrogens and neoplasia. Springfield, Illinois.: Charles C. Thomas Publ. — 1952. — P. 189.
31. Зазеров В.Г., Северин Е.С. Молекулярные механизмы онкогенеза предстательной железы // Вестник РАМН. — 1998. — № 5. — С.29—35.
32. Васильев Ю.М. Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых клеток // Сорос, образовательный журнал. — 1997. — № 4. — С. 17—22.
33. Lippman M.E., Dickson R.B. Mechanisms of normal and malignant breast epithelial growth regulation // J. Steroid Biochem. — 1989. — Vol. 34. — P. 107—121.
34. Yam D., Fink A., Mashiah A., BenHur E. Hyperinsulinemia in colon, stomach and breast cancer patients //Cancer Lett. — 1996. — Vol.104. — P. 129—132.
35. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина. — 1999. — С.51—71, 111—144.
36. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. — Moscow: Mir, 2000. — P.63—64, 168—193.
37. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы. — М.: Медпресс, 1999. — С.13—14.
38. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. — 2000. — № 65(1). — С. 5—33.

**Комментарий редакции
к статье А.В. Печерского
и соавт.**

В интересном клинико-лабораторном исследовании А.В.Печерского и соавт. получены результаты, подтверждающие значение динамики уровня тестостерона в развитии рака предстательной железы (РПЖ). Данные авторов являются свидетельством

того, что одним из возможных патогенетических механизмов перехода заболевания в гормонально-резистентную фазу является повышение пролиферативной активности андрогеннезависимых клеток на фоне уменьшения концентрации тестостерона. Полученные результаты обосновывают необходимость использования интермиттирующей андрогенной блокады у отобранных больных, а также, на наш взгляд, могут быть теоретическим основанием для раннего назначе-

ния химиотерапии в группах высокого риска. Однако заключение относительно несостоятельности перманентной андрогенной аблации кажется нам излишне категоричным. С одной стороны, большая часть клеток первично-выявленного РПЖ является андрогензависимыми, и их клиническое значение в условиях постоянной андрогенной блокады путем кастрации сохраняется в течение 18–24 мес [1]. С другой стороны, интермиттирующая терапия дает преимущества (улучшение качества жизни без ущерба для продолжительности жизни до прогрессирования) по сравнению с постоянным лечением только у больных со стадией M_0 , суммой баллов по шкале Глисона < 7, у которых достигнут нормальный

уровень ПСА после первого цикла лечения. Проведение прерывистого курса андрогенной депривации при наличии отдаленных метастазов приводит к снижению выживаемости [2]. Надеемся, что после завершения крупных рандомизированных исследований NCIC PR-7, SWOG-EORTC и SEUG9901 будет определено место интермиттирующей терапии в лечении РПЖ.

Литература

1. Dennis L.K., Resnick M.I. Analysis of recent trends in prostate cancer incidence and mortality // Prostate. — 2000. — Vol. 1, N. 42 (4). — P. 247–252.
2. Theyer G, Hamilton G. Current status of intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer // Urology. — 1998. — Vol. 52(3). — P. 353–359.

Современные возможности химиотерапии гормонорезистентного рака предстательной железы

Б.П. Матвеев, В.А. Горбунова, Б.В. Бухаркин, С.А. Калинин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Current potentialities of chemotherapy for hormone-resistant cancer of the prostate

B.P. Matveyev, V.A. Gorbunova, B.V. Bukharkin, S.A. Kalinin

The purpose of the study was to reveal the most optimal treatment of hormone-resistant prostatic cancer (HRPC), by comparatively analyzing the efficiency and toxicity of 4 chemotherapy regimens: 1) mitoxantrone, 12 mg/m², i.v. once 21 days; prednisolone, 10 mg/day (MP); 2) mitoxantrone, 12 mg/m², i.v. on day 2; cisplatin, 60 mg/m², i.v. on day 1; prednisolone, 10 mg/day (MCP); 3) docetaxel, 75 mg/m²; estramustine, 300 mg/m² daily; prednisolone, 10 mg/day (DEP); 4) doxorubicin, 20 mg/m², on day 1 of weeks 1, 3, and 5; ketoconazole, 1200 mg/day on days 1–7 of weeks 1, 3, and 5; docetaxel, 20 mg/m² on day 1 of weeks 2, 4, and 6; estramustine, 420 mg/day, on days 1–7 of weeks 2, 4, and 6; prednisolone, 10 mg/day (DKDEP). The study covering 39 patients indicated the low efficiency of MR (8,6%) as first-line chemotherapy for HRPC and the high efficiency of the docetaxel-induced regimens used mainly as second-line chemotherapy: DEP (40%) and DKDEP (30%). Treatment of HRPC was most effective when the docetaxel-containing combinations were administered. The latter may be used as first-line chemotherapy and second-line one after application of mitoxantrone-containing regimens.

Одной из актуальных проблем современной онкоурологии является повышение эффективности лечения гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРРПЖ). Резистентность опухоли формируется, как правило, на заключительном этапе развития опухоли.

Основным методом лечения распространенного РПЖ является гормональная терапия, направленная на снижение воздействия андрогенов на ткань опухоли. К сожалению, эффект гормонотерапии временный — неизбежно развивается резистентность к гормональным препаратам. Средняя продолжительность жизни больных ГРРПЖ без лечения составляет 6–12 мес.

Тактика лечения ГРРПЖ вызывает существенные разногласия среди исследователей всего мира. Возможности хирургического лечения и лучевой терапии при большой распространенности опухоли ограничены.

На сегодняшний день ведущим методом лечения ГРРПЖ является химиотерапия. Долгое время эффективность химиотерапии при ГРРПЖ оставалась низ-

кой. В 1993 г. Yagoda A. и Petrylak D. [22] проанализировали результаты 26 исследований, посвященных монотерапии различными химиопрепаратами, традиционно использовавшимися в онкологии. Средняя эффективность лечения достигала всего 8,7%.

Чтобы замедлить процесс прогрессирования болезни, в последние годы разработаны новые направления воздействия химиопрепаратов на молекулярные механизмы, основанные на более глубоком понимании биологии гормонорезистентного рака [1–4]. В качестве наиболее перспективных направлений лечения (мишеней) рассматриваются: белки протоонкогены и антионкогены, положительно либо отрицательно модулирующие апоптоз (bcl-2, p53), цитоплазматические микротрубочки, ядерный матрикс, белковые факторы роста, топоизомеразы, ингибиторы ангиогенеза [5–7].

Многочисленные исследования показали, что применение комбинаций препаратов с различными механизмами действия, как правило, усиливает лечебный эффект. Однако до настоящего времени не существует стандартной схемы химиотерапии

Таблица 1. Комбинации, основанные на таксанах и эстрамустине

Автор	Препараты	Число больных	Количество больных со снижением уровня ПСА ≥ 50%, %	Эффективность терапии, %
Haas N. и соавт. [11]	Паклитаксел 3 ч + эстрамустин	21	64	55
Hudes G.R. и соавт.[12]	Паклитаксел 96 ч + эстрамустин	35	53	44
Hudes G.R. и соавт. [13]	Паклитаксел 1 ч + эстрамустин	63	58	27
Kelly K. и соавт. [14]	Паклитаксел 1 ч + эстрамустин + карбоплатин	26	73	64
Smith D.C. и соавт. [15]	Паклитаксел 1 ч + эстрамустин + этопозид	40	65	45
Natale R. и Zaretsky S. [16]	Доцетаксел (ежедневно) + эстрамустин	18	78	67
Petrylak D.P. и соавт. [17]	Доцетаксел (1 раз в 21 день) + эстрамустин	34	70	28
Savarese D.M. и соавт. [18]	Доцетаксел (1раз в 21 день) + эстрамустин	21	58	56

ГРРПЖ. Чаще всего в последние годы используются комбинации, основанные на митоксантроне, эстрамустине и таксанах.

Наиболее широкое применение для лечения ГРРПЖ в последнее время нашла комбинация митоксантрона с низкими дозами кортикостероидов. В большом рандомизированном исследовании оценивалась эффективность комбинации митоксантрон 12 мг/м² каждые 3 нед + преднизолон 10 мг в сравнении с монотерапией преднизолоном 10 мг у 161 больного ГРРПЖ [8]. Обезболивающий эффект был выше (29%) и длился дольше (43 нед) у тех, кто получал комбинацию препаратов, по сравнению с больными, получавшими один преднизолон, у которых снижение болей наблюдалось в 10% случаев и их средняя продолжительность составила 18 нед. Не было разницы в уровнях простатспецифического антигена (ПСА) и выживаемости. В дальнейшем 50 больным, у которых наблюдалось прогрессирование процесса после монотерапии преднизолоном, дополнительно был назначен митоксантрон, при этом у 22% из них отмечен обезболивающий эффект.

В другом рандомизированном исследовании, включающем 242 больных ГРРПЖ, изучалась эффективность схемы митоксантрон + гидрокортизон 40 мг по сравнению с монотерапией гидрокортизоном 40 мг [9]. Результаты лечения оценивались по следующим параметрам: выживаемость, время до прогрессирования, объективный эффект, токсичность и качество жизни. Снижение уровня ПСА более чем на 50% чаще выявлялось при использовании комбинации препаратов — 38%, чем при лечении только гидрокортизоном — 22%, при этом удлинялось время до прогрессирования заболевания — 31,1 нед против 17,4 нед. Переносимость лечения в обеих группах была хорошей. Однако не получено заметной разницы в общей выживаемости: 12,3 мес при комбинированной терапии и 12,6 мес при использовании гидрокортизона.

Другой препарат, часто применяемый при ГРРПЖ, — эстрамустин. Его эффективность при монотерапии составляет 14% [10]. При этом отмечаются значительные побочные эффекты — тошнота, рвота, отеки, тромбоз сосудов, гинекомастия.

Комбинация таксанов с эстрамустином дает значительный положительный эффект (табл. 1).

Представляет интерес комбинация, которую американские исследователи в альтернирующем (чередующемся) режиме использовали у 46 больных ГРРПЖ: доксорубин 20 мг/м² и кетоконазол по 1200 мг/сут в 1-, 3- и 5-ю недели, винбластин 5 мг/м² и эстрамустин по 420 мг/сут — во 2-, 4- и 5-ю недели [19]. Из 16 пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания эффект наблюдался у 12 (75%). Регрессия ПСА > 50% отмечена у 67% больных. Периферические отеки возникли в 49% случаев, тромбоз глубоких вен — в 18%, проявления гематологической токсичности встречались относительно редко.

Недавно опубликованы результаты двух больших мультицентровых, рандомизированных исследований. В одно из них было включено 1006 больных [20].

Сравнивали схемы митоксантрон + преднизолон с комбинацией доцетаксел + преднизолон с еженедельным режимом введения доцетаксела и введением доцетаксела 1 раз в 3 нед. Результаты этого исследования представлены в табл. 2.

В другом исследовании, включавшем 770 больных, сравнивались комбинации: доцетаксел 60 мг/м² раз в 3 нед + эстрамустин в дозе 280 мг/м² в 1–5-й дни и митоксантрон 12 мг/м² 1 раз в 21 день + длительный ежедневный прием преднизолона в дозе 10 мг [21]. При этом выявлено увеличение медианы выживаемости в группе получавших доцетаксел + эстрамустин до 18 мес по сравнению с больными, леченными комбинацией митоксантрон + преднизолон (15 мес). Ответ по измеряемым проявлениям заболе-

Таблица 2. Результаты исследования Eisenberger M.A. и соавт. [20]

Схема	Митоксантрон + преднизолон	Доцетаксел 1 раз в 21 день + преднизолон	Доцетаксел еженедельно + преднизолон
Количество больных	337	335	334
Выживаемость, мес	16,5	18,9	17,4
Ответ по ПСА, %	32	45	48

вания составил 17% при использовании доцетаксела и 10% — митоксантрона.

Таким образом, по последним данным, имеется преимущество комбинаций с доцетакселом над схемами, включающими митоксантрон.

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности и токсичности различных схем химиотерапии и выявление наиболее оптимального варианта химиотерапии при ГРРПЖ. На базе отделения урологии ГУ НИИ КО РОНЦ РАМН проведено изучение 4 различных комбинаций, в основе которых находятся препараты, зарекомендовавшие себя как наиболее перспективные в лечении таких больных. При этом использовались единые критерии оценки эффективности и токсичности исследуемых комбинаций.

Материал и методы

В исследование включены 39 больных, страдающих ГРРПЖ, которые получали лечение с 2000 по 2004 г. Критериями эффективности терапии ГРРПЖ стали: 1) регрессия метастазов; 2) снижение уровня ПСА ≥ 50%; 3) улучшение качества жизни. Токсичность каждой комбинации оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ и NCIC-CTG на протяжении всех лечебных курсов.

Противоопухолевое лечение по схеме митоксантрон 12 мг/м² внутривенно 1 раз в 21 день, преднизолон по 10 мг в день длительно проведено 23 больным ГРРПЖ в качестве первой линии химиотерапии (схема МР). Возраст больных в этой группе колебался от 48 лет до 81 года.

Средний возраст составил 63,7 года. Предшествующее гормональное лечение у всех пациентов состояло из максимальной андрогенной блокады. Причем у 16 (69,6%) из них лечение начиналось с хирургической кастрации в объеме двусторонней орхидэктомии или энуклеации яичек, а у 7 (30,4%) проводилась медикаментозная кастрация золадексом. В дальнейшем 5 (21,7%) больным, у которых лечение начиналось с медикаментозной кастрации, также была выполнена двусторонняя орхидэктомия.

Минимальная длительность гормонального лечения — 5 мес, максимальная — 65 мес. Медиана времени от установления диагноза до развития ГРРПЖ — 31,7 мес. Разброс концентраций тестостерона до начала химиотерапии был в пределах 0,1—1,8 нмоль/л, в среднем — 0,9 нмоль/л. Исходный уровень

ПСА у всех больных превышал норму и колебался от 7,1 до 6483 нг/мл. Средний уровень ПСА составил 430 нг/мл. Все больные этой группы имели распространенный опухолевый процесс с поражением костей. У 14 (60,9%) пациентов с метастазами в костях был сопутствующий болевой синдром. Качество жизни больных до начала химиотерапии оценено по шкале ВОЗ: ВОЗ 0 — у 8 (34,8%) больных, ВОЗ 1 — у 9 (39,2%), ВОЗ 2 — у 5 (21,7%), ВОЗ 3 — у 1 (4,3%).

С целью усиления эффективности комбинации митоксантрон + преднизолон нами проведено изучение противоопухолевой активности комбинации митоксантрон 12 мг/м² внутривенно в 1-й день, цисплатин 60 мг/м² внутривенно в 1-й день, преднизолон по 10 мг в день ежедневно длительно (схема МСР). Интервалы между введениями химиопрепаратов составляли 21 день. В исследование включено 13 больных ГРРПЖ, получавших лечение в качестве первой линии химиотерапии. Средний возраст больных составил 62,6 года (от 45 до 72 лет). Всем больным на этапе гормональной терапии проводилась МАБ, причем у 10 из них это была хирургическая кастрация и лечение флутамидом, у 3 — медикаментозная кастрация + флутамид. Однако к моменту развития гормональной резистентности все пациенты подверглись двусторонней орхидэктомии. Медиана времени до развития гормонорезистентности составила 26,4 мес (от 5 до 39 мес). Концентрация сывороточного тестостерона у всех пациентов была на кастрационном уровне — от 0 до 4,5 нмоль/л, в среднем — 1,4 нмоль/л. Исходный уровень ПСА колебался от 36,5 до 741 нг/мл, медиана его составила 253 нг/мл. Перед началом химиотерапии качество жизни у больных этой группы было следующим: ВОЗ 0 — у 5 (38,5%), ВОЗ 1 — у 3 (23,1%), ВОЗ 2 — у 4 (30,8%), ВОЗ 3 — у 1 (7,7%). Жалобы на боли в костях предъявляли 7 (53,8%) больных.

Мы также провели изучение комбинации доцетаксел 75 мг/м²; эстрамустин 300 мг/м² ежедневно длительно, преднизолон 10 мг ежедневно длительно (схема ДЕР). В исследование включены 10 больных ГРРПЖ. 7 (70%) больных получали химиотерапию в данном режиме в качестве второй линии на фоне прогрессирования болезни после предыдущего лечения. Среднее время от развития гормонорезистентности до начала лечения по данной схеме составило 5,8 мес. Возраст больных в этой группе колебался от 55 до 79

лет, в среднем — 63,8 года. К моменту развития гормонорезистентности двусторонняя орхидэктомия была проведена 9 (90%) больным. Средний уровень сывороточного тестостерона при развитии гормонорезистентности составлял 1,3 нмоль/л (0—4,5 нмоль/л). Длительность предшествовавшей гормональной терапии первой линии в среднем составила 36,6 мес (8—66 мес). Исходный уровень ПСА превышал норму у всех пациентов и варьировал от 5,92 до 1132 нг/мл, в среднем — 352,2 нг/мл. 8 пациентов до начала химиотерапии предъявляли жалобы на боли в костях. По шкале ВОЗ исходное общее состояние больных распределилось следующим образом: ВОЗ 0 — 3 (30%) пациента; ВОЗ 1 — 2 (20%), ВОЗ 2 — 3 (30%), ВОЗ 3 — 2 (30%).

В нашем исследовании 10 больных ГРПЖ в качестве второй и третьей линии химиотерапии получали комбинацию доксорубицин 20 мг/м² в 1-й день 1-, 3-, 5-й недели; кетоконазол 1200 мг в день 1—7-й дни 1-, 3-, 5-й недели; доцетаксел 20 мг/м² в 1-й день 2-, 4-, 6-й недели, эстрамустин 420 мг/сут 1—7-й дни 2-, 4-, 6-й недели, преднизолон по 10 мг/сут длительно (схема ДЕКАР). В эту группу вошли наиболее тяжелые больные ГРПЖ с прогрессированием процесса после применения различных схем химиотерапии.

Медиана времени от развития гормонорезистентности до начала лечения по этой схеме составила 7,7 мес. Средний возраст пациентов этой группы был 66,5 года (от 62 до 73 лет). На этапе гормонального лечения всем им проводилась МАБ, включая хирургическую кастрацию. Средняя продолжительность времени до развития гормонорезистентности — 36,1 мес (12—63 мес). Концентрация сывороточного тестостерона колебалась от 0 до 1,8 нмоль/л, в среднем — 0,95 нмоль/л. Средний уровень ПСА до начала лечения составил 426,8 нг/мл (62 нг/мл — 1244,2 нг/мл). Тяжесть состояния пациентов перед началом лечения по указанной схеме характеризует также то, что 8 (80%) из них получали обезболивающие препараты. При этом качество жизни, оцененное по шкале ВОЗ, было следующим: ВОЗ 0 — 1 (10%) больной, ВОЗ 1 — 3 (30%), ВОЗ 2 — 5 (50%), ВОЗ 3 — 1 (10%).

Результаты

Общий ответ на химиотерапию по схеме МР зарегистрирован лишь у 6 (26,1%) пациентов, причем у 2 (8,7%) из них отмечена частичная регрессия, а у 4 (17,4%) стабилизация. У остальных 17 (73,9%) пациентов болезнь прогрессировала на фоне химиотерапии. Средняя продолжительность ремиссии (частичная регрессия и стабилизация) при применении комбинации МР составила 4,3 мес. У всех 6 пациентов, отреагировавших на химиотерапию, лечение привело к снижению уровня ПСА, но регрессия маркера более чем на 50% наблюдалась только у 2 (8,7%) больных с признаками частичной регрессии. Улучшение качества жизни, сочетавшееся со снижением болевого син-

дрома в костях, наблюдалось у 3 (13%) пациентов. Токсичность такого режима была невысокой и заключалась преимущественно в кратковременных анемии и лейкопении I степени. Отсрочек очередного курса химиотерапии, связанных с побочным действием химиотерапии, не было ни в одном случае.

Результаты исследования показали, что частичный эффект при использовании схемы МСР отмечен у 3 (23%) больных, стабилизация — у 5 (38,5%). Прогрессирование констатировано у 5 (38,5%) пациентов. Медиана продолжительности ответа на лечение — 6,5 мес. Общая регрессия ПСА отмечена у 8 (61,5%) больных. Снижение уровня ПСА более чем в 2 раза наблюдалось в 23% случаев. Благодаря химиотерапии у 6 (46,2%) пациентов уменьшились боли и улучшилось качество жизни.

Указанная комбинация характеризовалась как гематологической, так и негематологической токсичностью. Гематологическая токсичность привела у 30,8% больных к небольшим отсрочкам очередного курса лечения и у 7,7% к прекращению лечения. Нефротоксичность у 38,5% пациентов явилась причиной исключения цисплатина из указанной схемы после 3—7-го курсов лечения.

На эффективность химиотерапии по схеме ДЕР указывала частичная регрессия у 4 (40%) больных. Стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 3 (30%) пациентов. У остальных 3 (30%) пациентов отмечено прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии. В целом у 70% больных получен ответ (частичная регрессия + стабилизация) на лечение продолжительностью 4,6 мес. Снижение уровня ПСА на фоне химиотерапии наблюдалось у 6 (60%) больных, у 4 (40%) из них имелась регрессия маркера > 50% от исходного значения; 4 (40%) пациента отметили улучшение качества жизни. У 3 (30%) больных уменьшились или исчезли боли в костях. Побочные эффекты, связанные как с гематологической, так и с негематологической токсичностью, встречались приблизительно одинаково редко. Частыми (40%) были сосудистые осложнения в виде флебитов подкожных вен в местах внутривенных инъекций. Однако серьезные сосудистые осложнения в виде тромбоза глубоких вен, а также тромбоза эмболии мы не наблюдали.

Эффективность комбинаций ДЕКАР впечатляет. У 3 (30%) пациентов зафиксирована частичная регрессия и у половины (50%) стабилизация. Средняя продолжительность ответа на лечение — 6,3 мес. Редукция уровня ПСА ≥ 50% выявлена в 60% случаев со средней продолжительностью 6,8 мес. В общем редукция уровня ПСА наблюдалась у 9 (90%) больных. Улучшение качества жизни констатировано более чем у половины пациентов (60%). Данная комбинация отличалась как гематологической, так и негематологической токсичностью, но это ни разу не яви-

Таблица 3. Сравнительная оценка эффективности различных вариантов терапии ГРПЖ

Схема	ЧР	СТ	ЧР+СТ, %	Медиана длительности эффекта, мес	ПР
МР	2(8,7)	4(17,4)	26,1	4,3	17(73,9)
МСР	3(23)	5(38,5)	61,5	6,5	5(38,5)
ДЕР	4(40)	3(30)	70	4,6	3(30)
ДЕКАР	3(30)	5(50)	80	6,3	2(20)

Примечание. ЧР — частичная регрессия; СТ — стабилизация; ЧР+СТ — частота клинического улучшения, ПР — прогрессирование. В скобках — процент больных.

лось причиной отмены лечения, хотя в 2 случаях из-за кровотечений оно было временно приостановлено.

Обсуждение

Изучение 4 схем химиотерапии ГРПЖ показало, что возможности их различны, каждая обладает определенной эффективностью и токсичностью. Сравнительная оценка эффективности терапии, критериями которой является воздействие на метастазы при ГРПЖ, отражена в табл. 3.

Из представленных данных видно, что наименее эффективной является комбинация МР. Частота клинического улучшения при использовании данной комбинации составила 26,1%. Наиболее эффективными оказались комбинации, основанные на доцетакселе (ДЕР и ДЕКАР), частота клинического улучшения при их применении равна 70 и 80% соответственно. При сравнении эффективности схемы МР с остальными комбинациями получены статистически достоверные результаты.

Медиана продолжительности эффекта при применении различных схем лечения варьировала от 4,3 и 4,6 мес при использовании комбинаций МР и ДЕР до 6,3 и 6,5 мес при применении схем ДЕКАР и МСР.

Изучение частоты регрессии опухолевого маркера как критерия эффективности лечения ГРПЖ также показало, что наименее эффективной является схема МР, при которой снижение уровня ПСА вдвое наблюдается только у 8,7% больных. Высокую эффективность при использовании указанного критерия оценки имеют комбинации, основанные на доцетакселе, особенно ДЕКАР, при использовании которой регрессия маркера на 50% была наибольшей и составила 60%.

Реже всего улучшение качества жизни наблюдалось у пациентов, получавших химиотерапию по

схеме МР (13%). Среди больных, получавших комбинацию МСР, улучшение качества жизни отметили 46%. Особенно важно то, что этот эффект наиболее выражен у самой тяжелой категории больных, которым проводилась вторая и третья линии химиотерапии комбинациями, основанными на доцетакселе. Так, улучшение качества жизни отметили более половины пациентов (60%), получавших комбинацию ДЕКАР, у 40% уменьшились или исчезли боли.

Выводы

Сравнение по различным критериям эффективности изучаемых комбинаций химиопрепаратов показало, что минимальный эффект наблюдался при использовании стандартной схемы МР, максимальный — при назначении схем, основанных на доцетакселе. Минимальная токсичность также наблюдалась при лечении по схеме МР.

Сравнение по критериям эффективности и токсичности двух комбинаций, использованных нами в качестве первой линии химиотерапии, показало, что наиболее эффективна комбинация МСР, но и осложнения при ней встречаются чаще.

Мы считаем, что наиболее эффективны при ГРПЖ комбинации на основе доцетаксела в первой линии. Оправдано применение этих комбинаций и в качестве химиотерапии второй линии после неудачи лечения митоксантроном. При исследовании комбинаций с использованием митоксантрона как первой линии лечения ГРПЖ выявлена сравнительно высокая эффективность комбинации МСР. Если в процессе лечения возникнут токсические осложнения, из этой схемы можно исключить цисплатин, тогда лечение будет продолжено по схеме МР.

Литература

1. Бухаркин Б.В. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы // Матвеев Б.П. (ред.). Клиническая онкоурология. — М., 2003. — С. 593—596.
2. Graft N., Shostac Y., Carey M. et al. A

- mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase // Nature Med. — 1999. — Vol. 5, № 3. — P. 280—285.
3. Green S., Furr B. Prospects for the

- treatment of endocrine-responsive tumors // Endocr. Relat. Cancer. — 1999. — Vol. 6, № 3. — P. 349—371.
4. Lein M., Yung K., Dinh L.K. et al. Synthetic inhibitor of metalloproteinases (batimastat) reduces prostate cancer growth

- in an orthotopic rat model // Prostate. — 2000. — Vol. 43, № 2. — P. 77—82.
5. Petrylak D.P. Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer // Urology. — 1999. — Vol. 54. — P. 30—35.
6. Primo L.N., Meyers F.K. Treatment options in androgen-independent prostate cancer // Cancer Invest. — 1999. — Vol. 17, № 2. — P. 137—144.
7. Rosenthal M.A. Advances in the management of prostate cancer // Austral. & N.Z. J. Med. — 2000. — Vol. 30, № 5. — P. 593—599.
8. Tannock I.F., Osoba D., Stockier M.R. et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14 — P. 1756—1764.
9. Kantoff P.W., Halabi S., Conoway M. et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 2506—2513.
10. Hudes G.R. Estramustine-based chemotherapy // Semin. Urol. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 13—19.
11. Haas N., Garay C., Roth B. et al. Weekly paclitaxel by 3 hour infusion plus oral estramustine in metastatic HRPc // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 40. — P. 88 (Abstr. 340).
12. Hudes G.R., Nathan F., Khater C. et al. Phase II trial of 96 hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 3156—3163.
13. Hudes G.R., Manola J., Convoy J. et al. Phase II study of weekly paclitaxel by 1-hour infusion plus reduced-dose oral estramustine in metastatic hormone-refractory prostate carcinoma: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 42. — P. 177 (Abstr. 697).
14. Kelly K., Gaudin P. Slovin S. et al. Paclitaxel, estramustine and carboplatin in patients with advanced prostate cancer // J. Urol. — 1999. — Vol. 161. — P. 174 (Abstr. 683).
15. Smith D.C., Esper P., Strawderman M. et al. Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer // J. Clin. Oncol. — 1999. — 17, № 6. — P. 1664—1671.
16. Natale R., Zaretsky S. Phase I/II trial of estramustine and taxotere in patients with hormone refractory prostate cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 40. — P. 339 (Abstr. 1343).
17. Petrylak D.P., Macarthur R.B., O'Connor J. et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 958—967.
18. Savarese D.M., Talpin M.E., Halabi S. et al. A phase II study of docetaxel (Taxotere), estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: preliminary results of cancer and leukemia group B. Trial 9780 // Semin. Oncol. — 1999. — Vol. 26. — P. 39—44.
19. Ellerhorst J.A., Tu S.M., Amato R.J. et al. Phase II trial of alternating weekly chemogormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer // Clin. Cancer Res. — 1997. — Vol. 3. — P. 2371—2376.
20. Eisenberger M.A., De Vit R., Berry W. et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel + prednisone and mitoxantrone + prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 45. — P. 5 (Abstr. 4).
21. Petrylak D.P., Tangen C., Hussain M. et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel/estramustine versus mitoxantrone/prednisolone in men with androgen independent prostate cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 45. — P. 5 (Abstr. 3).
22. Yagoda A., Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer // Cancer (Philad.). — 1993. — Vol. 71. — P. 1098—1109.

Применение антиандрогенов в монорежиме при лечении рака предстательной железы

Б.В. Бухаркин, А.А. Аксенов

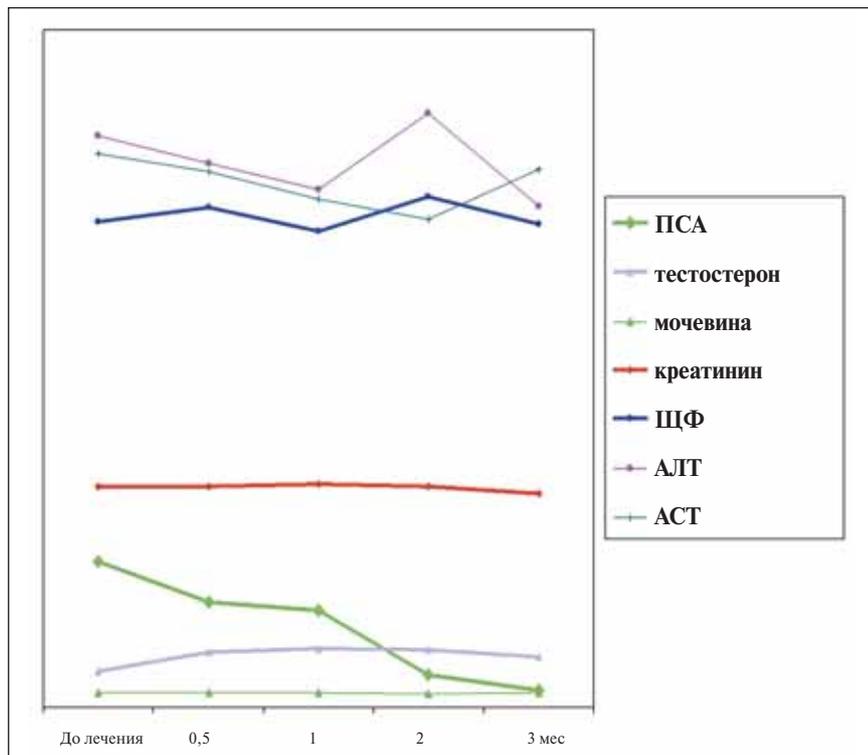
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ФУВ ГОУ ВПО РГМУ

В 2003 г. злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России заболело 43 тыс. человек. В структуре онкологической заболеваемости на долю урологических локализаций приходится 9,4%. При этом около 68% составляет рак органов мочевыделительной системы и 32% — рак предстательной железы (РПЖ). Эта локализация находится на 4-м месте после рака легкого, желудка и кожи. Прирост абсолютного числа заболевших в 2003 г. составил 104% по сравнению с 1993 г. [1].

Одним из основных видов лечения РПЖ является гормональная терапия. На стадии генерализованного опухолевого процесса гормонотерапия является ведущим и наиболее эффективным вариантом лечения, позволяющим добиваться ремиссии и стабилизации заболевания у большинства больных. При локализованном и местно-рас-

пространенном РПЖ гормональная терапия может применяться как самостоятельный метод лечения, но чаще используется комбинированное лечение, включающее в себя сочетание гормональной и лучевой терапии либо оперативного вмешательства. В настоящее время существует несколько различных режимов и схем комбинированного лечения с применением гормональной терапии. Основной целью неoadъювантной и адъювантной гормонотерапии является увеличение общей и безрецидивной выживаемости больных РПЖ, но в различных ситуациях гормонотерапия решает неодинаковые задачи [2].

Одним из ключевых звеньев в гормональной терапии РПЖ являются нестероидные антиандрогены. Препараты этой группы применяются как самостоятельно, так и в комбинациях с другими препаратами. В эту группу входят бикалутамид, флутамид и



Динамика исследуемых параметров при применении препарата «Билумид» 50 мг

нилутамид. Основное действие этих препаратов заключается в блокировании андрогенного импульса на уровне рецепторов предстательной железы.

Синтез антиандрогенов расширил возможности лечения. Если пациенты отказываются от кастрации и хотят сохранить половую активность, выбор можно остановить на монотерапии антиандрогенами. В каждом конкретном случае решение о назначении монотерапии антиандрогенами должно приниматься только после информированного согласия больного.

Результаты нескольких исследований подтвердили, что больные РПЖ придают особое значение половому влечению и половой функции. Сравнительное исследование больных РПЖ и мужчин, не страдающих данным заболеванием (342 и 314 человек соответственно), показало, что снижение половой функции является наиболее частой причиной стресса, связанного с данным заболеванием [3].

Поэтому естественным является интерес практикующих врачей к применению антиандрогенов в монорежиме. Добиться эффективности лечения можно лишь при строгом соблюдении пациентом рекомендаций лечащего врача. Большинство антиандрогенов необходимо принимать 2–3 раза в сутки. Многочисленные исследования показали, что лишь небольшая доля больных строго придерживается схемы лечения, поэтому степень андрогенной блокады может несколько колебаться у разных боль-

ных, получающих препараты для приема внутрь [4].

Какие же средства может использовать врач, чтобы помочь пациенту, страдающему РПЖ, сохранить половую активность?

Одним из первых нестероидных антиандрогенов, внедренных в медицинскую практику, является флутамид (синонимы — эулексин, эуфлекс, флюцином). В связи с торможением механизма обратной связи в системе яички — аденогипофиз при лечении флутамидом отмечается повышение уровня тестостерона в сыворотке крови до 50%. Следствие этого — сохранение половой функции и полового влечения. К наиболее часто встречающимся побочным эффектам флутамида следует отнести гинекомастию (до 50% случаев) [5]. Среди других побочных эффектов препарата — нарушение функций печени, тошнота, рвота.

В урологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН при лечении пациентов с диссеминированным РПЖ флутамидом в режиме монотерапии через 12 мес были получены следующие результаты: частичная регрессия опухоли — у 42,4 %, стабилизация — у 33,3%, прогрессирование — у 24,3% [4]. Полученные данные примерно соотносимы с опубликованными результатами зарубежных исследований. Так, Kassem и соавт. в 1982 г. применяли монотерапию флутамидом в дозе 750 мг/сут у 108 пациентов: частичная регрессия достигнута в 87% случаев; стабилизация — в 10%, прогрессирование процесса наступило у 3% пациентов.

Другим нестероидным антиандрогеном, внедренным в широкую клиническую практику, является касодекс (бикалутамид), не оказывающий другого эндокринного действия [6]. Препарат характеризуется длительным периодом полувыведения, что повышает вероятность его регулярного приема больным. Значительный интерес представляют результаты исследований, полученные при применении этого препарата в дозе 150 мг/сут в монорежиме [7]. В исследование вошли 1453 пациента с диагностированным распространенным РПЖ, ранее не получавшие специфическое лечение. Снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА) через 3 мес после начала лечения отмечено у 91,1% больных. При



Альтернативный ВЫХОД

veropharm 
Билумид

Бикалутамид 150 мг
Бикалутамид 50 мг

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

анализе на момент смерти 43% пациентов, имевших отдаленные метастазы, при медиане наблюдения 3,9 лет, оказалось, что общая выживаемость в группе больных, леченных касодексом в дозе 150 мг/сут, достоверно хуже, чем в группе аналогичных больных, перенесших кастрацию. Однако при оценке качества жизни отмечено, что пациенты, получавшие бикалутамид в дозе 150 мг, сохраняли половое влечение, а также физическую работоспособность на достоверно высоком

уровне 3 мес. Оценивалась динамика уровня ПСА и тестостерона в крови, а также почечных и печеночных показателей (см. таблицу). При контрольном обследовании через 3 мес после начала приема препарата выяснилось, что титр ПСА достоверно снизился у 100% больных, а титр тестостерона сыворотки крови достоверно возрос у 94%. Не зарегистрировано ни одного случая почечной или печеночной токсичности, требующей отмены препарата. Мониторинг параметров, указанных в табл. 1, проводился через 2

Результаты применения препарата «Билумид» у пациентов с РПЖ T₂₋₃N₀M₀G₃ в дозе 150 мг/сут (M±m)

Параметр	До лечения	Через 3 мес приема препарата	p
ПСА общ., нг/мл	53,8 ±22,7	7,49 ±2,59	0,045
Тестостерон, нмоль/л	15,3±1,91	22,3±1,89	0,001
Мочевина, ммоль/л	16,4±0,51	6,7±0,36	0,271
Креатинин, мкмоль/л	97,6±1,9	106±9,5	0,389
АЛТ, Ед/л	22,7±2,4	20,4±1,8	0,262
АСТ, Ед/л	24,7±1,9	22,5±2,1	0,315
Щелочная фосфатаза, Ед/л	207,4±21	198,5±21,1	0,344

уровне, чем больные, подвергнутые кастрации. К достоинствам препарата можно отнести субъективный ответ на лечение у больных, страдавших РПЖ с метастазами. Из 805 пациентов с метастазами у 36% имелись симптомы заболевания. При анализе результатов лечения выяснилось, что у 70% пациентов, получавших бикалутамид, имелся субъективный эффект на лечение, тогда как в группе кастрации он отмечен только у 58%.

Однако следует учитывать, что терапия препаратом дает такие побочные эффекты, как гинекомастия (до 50% случаев), болезненность молочных желез. Также при лечении бикалутамидом отмечались нарушения функции печени, но они редко носили тяжелый характер. Указанные нарушения часто были проходящими и исчезали после окончания лечения. Монотерапия бикалутамидом в дозе 150 мг не вызывает побочных эффектов, характерных для лечения стероидными препаратами [8].

В урологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН было проведено исследование препарата «Билумид» (бикалутамид) 50 мг. Исследование включало 15 пациентов с диагнозом РПЖ T₂₋₃N₀M₀, ранее не получавших специфического лечения. Средний возраст пациентов составил 67 лет (57—77 лет). Гистологически у большинства из них была верифицирована аденокарцинома со средним баллом по шкале Глисона 6. Пациенты получали билумид в дозе 150 мг /сут в монорежиме на протяже-

нед после начала лечения, а также через 1,2 и 3 мес. Динамика показателей представлена на рисунке.

Вместе с тем применение антиандрогенов, в частности бикалутамида, в монорежиме не ограничивается первой линией гормональной терапии РПЖ. В урологическом отделении РОНЦ РАМН было проведено исследование, в которое вошли 36 пациентов с гормонорефрактерным раком простаты T₂₋₄N₀₋₁M₁, принимавших касодек в дозе 150 мг/сут в качестве гормональной терапии второй линии. Все пациенты перенесли максимальную андрогенную блокаду (а большинство — и хирургическую кастрацию), а также получали полихимиотерапию по различным схемам при развитии гормонорефрактерности заболевания. При анализе непосредственных результатов лечения установлено, что прогрессирование заболевания имело место у 22 (61,1%) больных, стабилизация (отсутствие роста уровня ПСА) — у 14 (38,9%) пациентов, у 7 (19,5%) пациентов более 4 мес отмечались признаки регрессии уровня ПСА. Снижение уровня ПСА более чем на 50% отмечено у 6 (16,7%) больных. Медиана продолжительности регрессии уровня ПСА у этих больных составила 4,2 (от 1 до 9 мес). В результате лечения у 25% пациентов отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома в костях.

Токсичность, связанная с приемом касодекса в дозе 150 мг/сут, проявлялась болью в области груд-

ных желез у 7 (19,5 %) больных, тошнотой у 3 (8,3%), приливами у 9 (25%) и гинекомастией у 4 (11,1%). Эти побочные эффекты были выраженными и не потребовали снижения дозы препарата или его отмены. Других осложнений, связанных с использованием данного режима лечения, не было.

Выживаемость прослежена только у 17 больных, которым в дальнейшем не проводилось никакого противоопухолевого лечения. Медиана продолжительности жизни составила $11,1 \pm 1,3$ мес [9].

Таким образом, применение антиандрогенов в монорежиме в качестве первой, а также второй линий гормональной терапии РПЖ позволяет добиться хороших результатов лечения; при этом не ухудшается качество жизни пациентов, в связи с сохранением полового влечения и половой функции в первом случае и уменьшением болевого синдрома во втором. Грамотный подбор лекарственных препаратов позволяет минимизировать побочные эффекты и не прекращать лечение.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. — 2004. — № 1. — С. 6—8.
2. Алексеев Б.Я. Гормональная терапия в комбинированном лечении рака предстательной железы // Вместе против рака. — 2004. — № 3. — С. 35—38.
3. Singer P.A. et al. // J. Clin. Oncol. — 1991. — № 9. — P. 328—334.
4. Бухаркин Б.В. Гормональное лечение местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы / Под. ред. проф. Б.П. Матвеева // Клиническая онкоурология. — М., 2003. — С. 560—563.
5. Frank D., Sharpe N., Scott M.C. et al. Chronic effects of flutamide in male beagle dogs // Toxicol Pathol. — 2004. — N32(2). — P.243.
6. Furr B.A.J. et al. Sex Hormones and antihormones in Endocrine-Dependent pathology: Basic and Clinical Aspects. — Amsterdam: Elsevier, 1994.
7. Inversen P. et al. // Urology. — 2000. — № 164. — P. 1579—1582.
8. Hedlund P.O. Side effects of endocrine treatment and their mechanisms: Castration, antiandrogens, and estrogens // Prostate Suppl. — 2000;10:32—37.
9. Калинин С.А. Лекарственная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы: Реф. дисс... канд. мед. наук. — М., 2005. — С.10—11.

Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря

О.В. Терехов, М.С. Бардычев, О.Б. Карякин, В.В. Пасов

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Treatment of late radiation injuries to the urinary bladder

O.V. Terekhov, M.S. Bardychev, O.B. Karyakin, V.V. Pasov

The paper provides guidelines for the treatment of late radiation injuries. Prolonged and frequently recurring radiation-induced cystitis requires that new lines should be sought in the treatment of this pathology. The results of treatment in patients with late radiation injury to the bladder are analyzed. The findings show it necessary to apply a comprehensive and differential approach to treating this pathology.

Лучевая терапия (ЛТ) — один из основных методов лечения злокачественных новообразований органов малого таза. При отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы ЛТ позволяет добиться полной или частичной регрессии опухоли в среднем у 70—75% больных (рак тела и шейки матки, рак предстательной железы, в меньшей степени рак мочевого пузыря и прямой кишки). При этом продолжительность жизни после лечения остается относительно высокой — около 4—5 лет [1 — 3].

К сожалению, у части больных (в среднем у 30%) формируются лучевые повреждения органов малого таза: мочевого пузыря, прямой кишки и внутритазовой клетчатки [4, 5]. Оценивая результаты диагностики и лечения лучевых повреждений органов малого таза, представленные в литературе, можно констатировать, что они остаются неудовлетворительными. После ЛТ часто возникают рецидивы цистита с исходом в сморщивание мочевого пузыря, внутритазовый лучевой фиброз (ВЛФ) со сдавлением интрамурального и юк-

ставезикального отделов мочеточников и развитием хронической почечной недостаточности [6 — 8].

ЛТ может осложниться развитием радиационно-индуцированного фиброза (РИФ), выраженность которого прямо пропорциональна величине суммарной поглощенной дозы, режиму фракционирования и времени после проведения облучения. Микроскопическое исследование тканей с участками РИФ показало, что его формирование сопровождается развитием каркаса в подслизистом слое стенки мочевого пузыря, в сетях которого фиксируются стенки мелких артерий и вен. Происходит лучевое повреждение и самой сосудистой стенки, особенно ее адвентиции, что приводит к потере сосудами эластичности и появлению ломкости. Клинически это проявляется гематурией различной степени выраженности, вплоть до профузного кровотечения. Развитие в последующем лучевого фиброза всей стенки мочевого пузыря значительно отягощает клинические проявления и выраженность лучевого цистита [9 — 11].

В диагностике лучевых циститов важное значение имеют общеклинические, рентгенологические и инструментальные методы исследования. Ведущим методом исследования мочевого пузыря остается цистоскопия, позволяющая достоверно установить локализацию и степень выраженности лучевого повреждения, т.е. выявить видимые органические изменения слизистой оболочки, наличие камней и видимых опухолевых элементов, оценить состояние устьев мочеточников.

Бардычевым М.С. была разработана классификация лучевых повреждений мочевыводящей системы, которую мы использовали в данной работе.

Классификация лучевых повреждений мочевого пузыря

I. Неосложненные циститы:

- катаральный;
- атрофический;
- геморрагический;
- эрозивный.

II. Осложненные циститы:

- профузное кровотечение;
- язвенно-некротический;
- микроцистис;
- свищи мочевого пузыря;
- инкрустация солями мочевого пузыря.

III. ВЛФ в сочетании с циститом:

- без сдавления мочеточников;
- со сдавлением устья одного или обоих мочеточников.

Мы изучали эффективность новых методов лечения лучевых повреждений мочевого пузыря у 119 больных, которые были разделены на три группы. В 1-ю группу вошло 49 пациентов (неосложненные циститы — у 17, осложненные — у 32), у которых в ка-

честве местного лечения применяли димексид, колларгол, синтезоновую эмульсию и облепиховое масло (традиционное лечение). Общее лечение включало в себя антибактериальную, антикоагулянтную, вазоактивную, симптоматическую терапию и иммунотерапию. 2-ю группу составили 42 больных (неосложненные циститы — у 16, осложненные — у 26), для местного лечения у них использовали препарат «Гепон», а общее лечение было таким же, как в 1-й

группе. В 3-ю группу включили 28 больных (неосложненные циститы — у 8, осложненные — у 20), для местного лечения этих пациентов использовали супероксиддисмутазу (рексод); общее лечение было аналогичным таковому в первых двух группах.

Местное лечение больных 1-й группы начинали с инстилляций мочевого пузыря. На первом этапе использовали 10% димексид в объеме 20 мл. Применение препарата было патогенетически обосновано, так как он обладает выраженными противовоспалительными, противоотечными и обезболивающими свойствами. Учитывая, что димексид является органическим растворителем и легко проникает в ткани, мы добавляли в раствор антибиотики (гентамицин, амикацин), фиброзолизирующие (лидаза) и противовоспалительные (преднизолон) препараты. Инстилляции проводили ежедневно по 20 мл, на курс — от 10 до 15 процедур. В лечении больных с микрогематурией или незначительной примесью крови в моче для инстилляций мочевого пузыря дополнительно применялся 3% колларгол 20 мл на 1 введение. При неэффективности монотерапии колларголом для усиления гемостатического эффекта его введение чередовали с инстилляциями охлажденной аминокaproновой кислоты, что в большинстве случаев было эффективно.

После стихания воспалительных процессов внутривезикулярно вводили препараты, усиливающие репаративные процессы в стенке мочевого пузыря, — синтезоновую эмульсию и облепиховое масло. Так как эти препараты на жировой основе, они также оказывают выраженное обволакивающее и обезболивающее действие. Их вводили в подогретом виде 1 раз в день в течение 10—15 дней.

Таблица 1. Результаты лечения (в %) больных 1-й группы

Клинические признаки	Неосложненные циститы		Осложненные циститы	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Частота ночного мочеиспускания	100	41 (уменьшилась более чем в 2 раза)	100	45 (уменьшилась в 2 раза)
Лейкоцитурия	100	65	100	81
Макрогематурия	76	0	82	18
Бактериурия	76	59	87,5	44

честве местного лечения применяли димексид, колларгол, синтезоновую эмульсию и облепиховое масло (традиционное лечение). Общее лечение включало в себя антибактериальную, антикоагулянтную, вазоактивную, симптоматическую терапию и иммунотерапию. 2-ю группу составили 42 больных (неосложненные циститы — у 16, осложненные — у 26), для местного лечения у них использовали препарат «Гепон», а общее лечение было таким же, как в 1-й

Местное лечение больных 2-й группы подразумевало применение гепона («Иммафарма», Россия), который обладает мощными иммуномодулирующими и противовирусными свойствами. Гепон вызыва-

* Тактика ведения и методы лечения больных с лучевыми циститами, осложненными профузным кровотечением и мочевыми свищами, будут освещены в дальнейших публикациях.

Таблица 2. Цистоскопические признаки лучевых циститов у больных 1-й группы до и после лечения (в %)

Цистоскопические признаки	Неосложненные циститы		Осложненные циститы	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гиперемия	88	59	100	39
Отек	70,5	23,5	100	58
Эрозии	64,5	29	0	0
Язвы	0	0	19	16
Телеангиэктазии	94	59	100	59
Атрофия слизистой	11,5	0	0	0

Таблица 3. Результаты лечения (в %) больных 2-й группы

Клинические признаки	Неосложненные циститы		Осложненные циститы	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Частота ночного мочеиспускания	100	56 (уменьшилась более чем в 2 раза)	100	59 (уменьшилась в 2 раза)
Лейкоцитурия	100	12	100	54
Макрогематурия	71	29	79	31
Бактериурия	87	25	92	27

Таблица 4. Цистоскопические признаки лучевых циститов у больных 2-й группы до и после лечения (в %)

Цистоскопические признаки	Неосложненные циститы		Осложненные циститы	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гиперемия	87,5	12,5	92	23
Отек	81	19	92	23
Эрозии	75	50	0	0
Язвы	0	0	27	27
Телеангиэктазии	81	75	96	73
Атрофия слизистой	18,5	6	0	0

ет продукцию α- и β-интерферонов, мобилизует и активизирует макрофаги, ограничивает выработку цитокинов воспаления (интерлейкины — ИЛ 1, 6, 8 и фактор некроза опухоли), стимулирует продукцию антител к различным антигенам инфекционной природы, подавляет репликацию вирусов, повышает резистентность организма к инфекциям, вызванным бактериями, вирусами или грибами. Больным как с неосложненными, так и с осложненными формами цистита инстилляцией гепона проводили 2 раза в сутки в течение 12—15 дней, затем переходили на однократное введение.

Местное лечение больных 3-й группы как с неосложненными, так и с осложненными формами цистита включало в себя инстилляцию супероксиддис-

мутазы (рексоид, «Рэсбио», Россия). Механизм действия рексода заключается в прямой инактивации свободных радикалов, блокировании реакции перекисных радикалов с арахидоновой кислотой, ослаблении активного действия лейкотриена В4, ингибировании хемотаксиса лейкоцитов, значительном уменьшении синтеза коллагена фибробластами, что способствует регрессии РИФ.

Рексоид вводили в мочевой пузырь, при этом содержимое флакона растворяли непосредственно перед введением в 10 мл стерильного физиологического раствора. Инстилляцию проводили 1 раз в сутки в течение 15—20 дней.

Поскольку из-за фибросклеротических процессов в стенке мочевого пузыря кровеносные сосуды не

Таблица 5. Результаты лечения (в %) больных 3-й группы

Клинические признаки	Неосложненные циститы		Осложненные циститы	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Частота ночного мочеиспускания	100	63 (уменьшилась более чем в 2 раза)	100	54 (уменьшилась в 2 раза)
Лейкоцитурия	100	75	100	90
Макрогематурия	75	0	85	0
Бактериурия	100	63	90	45

Таблица 6. Цистоскопические признаки лучевых циститов у больных 3-й группы до и после лечения (в %)

Цистоскопические признаки	Неосложненные циститы		Осложненные циститы	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гиперемия	87,5	50	100	60
Отек	87,5	37,5	90	65
Эрозии	75	12,5	0	0
Язвы	0	0	30	0
Телеангиэктазии	100	62,5	100	35

могут адекватно сокращаться, возникающие кровотечения не всегда поддаются консервативному лечению. При повреждении более крупных сосудов развивается профузное кровотечение, основной опасностью которого является тампонада мочевого пузыря.*

Результаты лечения больных 1-й группы представлена в табл. 1 и демонстрируют значительное уменьшение частоты ночного мочеиспускания и снижение бактериурии у большинства больных как с осложненными, так и с неосложненными циститами. Несмотря на высокий уровень лейкоцитурии, она носила менее выраженный характер, макрогематурия сохранилась у 18% пациентов с осложненными циститами.

Сравнительный анализ УЗИ-признаков лучевых циститов у больных 1-й группы показал, что внутривезикулярное применение димексида позволило очистить мочевой пузырь от солевой инкрустации в большинстве случаев (более чем в 50%). К сожалению, основные УЗИ-признаки воспаления (взвесь в просвете мочевого пузыря и утолщение его стенок) были купированы у незначительного числа пациентов. Цистоскопические признаки лучевых циститов у больных 1-й группы до и после лечения представлены в табл. 2. Можно констатировать, что гиперемия имела у 59% больных, а отеки сохранились менее чем у 25%, язва мочевого пузыря исчезла у 3%, однако у 60% пациентов остались телеангиэктазии.

Таким образом, внутривезикулярное введение димексида наиболее эффективно при выраженном болевом синдроме и инкрустированной форме лучевого цистита.

Результаты лечения больных 2-й группы представлены в табл.3. Они свидетельствуют о выраженном противовоспалительном и антибактериальном действии гепона (частота ночного мочеиспускания уменьшилась в 2 раза более чем у 56%, лейкоцитурия — в 2 раза у больных с осложненными циститами, а бактериурия сохранилась только у 27 и 25% больных при неосложненных и осложненных циститах соответственно).

УЗИ-признаки лучевых циститов у больных 2-й группы — взвесь в просвете мочевого пузыря и утолщение его стенок — исчезли в подавляющем числе случаев. Однако гепон практически не оказал действия на инкрустированные циститы, особенно в случаях уменьшения объема мочевого пузыря (табл. 4). Гиперемия и отек сохранились менее чем у 25% больных 2-й группы, язва мочевого пузыря — у всех больных, однако она уменьшилась в размерах и очистилась от фибрина, более чем у 70% пациентов сохранились телеангиэктазии.

Таким образом, внутривезикулярное введение гепона наиболее эффективно у пациентов с выраженным воспалительным процессом и болевым синдромом, связанным с воспалением стенок мочевого пузыря, и может применяться при любой форме лучевого цистита, осложненного бактериальной инфекцией.

Результаты лечения больных 3-й группы отражены в табл. 5. Почти у половины этих больных в 2 раза уменьшилась частота ночного мочеиспускания, в 75 и 90% случаев как при осложненных, так и при неосложненных циститах сохранилась лейкоцитурия, бактериурия исчезла у половины больных, мак-

рогемаурия — у всех. Оценка УЗИ-признаков лучевых циститов у больных 3-й группы показала достоверное увеличение объема мочевого пузыря у пациентов с микроцистисом, однако в меньшей степени супероксиддисмутаза оказала положительное действие на инкрустацию стенок мочевого пузыря и наличие взвеси в его просвете (табл. б). Язва мочевого пузыря исчезла у всех больных, однако более чем в 60% наблюдений при осложненных циститах сохранились признаки воспаления (гиперемия и отек).

Таким образом, супероксиддисмутаза следует применять у больных с геморрагическим синдромом, при язвенном лучевом цистите и уменьше-

нии объема мочевого пузыря. Итак, препараты «Димексид», «Гепон» и «Рексод» имеют разную направленность действия. В частности, при выраженном фиброзе стенки мочевого пузыря предпочтительнее следует отдавать применению инстилляций раствора димексида; при выраженном инфекционном процессе — использованию гепона, а при гематурии и нарушении целостности слизистой мочевого пузыря (эрозивный или язвенно-некротический цистит) — супероксиддисмутаза. Выбор метода лечения должен основываться на оценке субъективных жалоб больных и данных объективных методов исследования.

Литература

<p>1. Вишневецкая Е.Е., Косенко И.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом // <i>Вопр. онкол.</i> — 1999. — Т. 45, №4. — С. 420—423.</p> <p>2. Голдобенко Г.В., Ткачев С.И. Злокачественные опухоли мужских половых органов. Лучевая терапия злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1996. — С. 319.</p> <p>3. Карякин О.Б. Неoadьювантная и адьювантная терапия при органосохраняющем лечении рака мочевого пузыря: Материалы VI Российской ежегодной онкологической конференции. — М., 2001. — С. 103—105.</p> <p>4. Бардычев М.С. Местные лучевые повреждения и их классификация //</p>	<p>Диагностика и лечение поздних местных лучевых повреждений. — Обнинск, 1988. — С.3—11.</p> <p>5. Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Заикин Г.В. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки // <i>Мир медицины.</i> — 2000. — №7. — С. 8—11.</p> <p>6. Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений // <i>Лечащий врач.</i> — 2003. — №5. — С. 78—79.</p> <p>7. Костромина К.Н., Титова В.А., Демидова Л.Д. Достижения и направления развития лучевой терапии гинекологического рака // Доклад IV сессии общего собрания РАМН. — М., 1995.</p> <p>8. Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. — М.: Медицина, 1985. — С.240.</p>	<p>9. Бардычев М.С. Реабилитация онкологических больных с поздними местными лучевыми повреждениями: Материалы I съезда онкологов стран СНГ. — 1996. — С. 657—658.</p> <p>10. Дубровская В.Ф. Патогенез радиоиндуцированных склерозов // <i>Медицинская радиология.</i> — 1991. — № 11. — С. 53 — 57.</p> <p>11. Терехов О.В., Бардычев М.С., Пасов В.В. Принципы лечения поздних лучевых повреждений мочевыводящей системы: Материалы VI Российской ежегодной онкологической конференции. — М., 2002. — С. 206.</p>
--	--	---

Опухолевые маркеры при скрининге и мониторинге больных раком мочевого пузыря

С.П. Даренков, Д.В. Перлин, В.Н. Паршина, И.В. Чернышев

*НИИ урологии Минздрава РФ,
Поликлиника № 5 ФСБ РФ, Москва*

Tumor markers during screening and monitoring of patients with cancer of the urinary bladder

S.P. Darenkov, D.V. Perlin, V.N. Parshina, I.V. Chernyshev

The study was undertaken to evaluate the specificity and sensitivity of a rapid method for qualitative determination of the content of NMP 22 in the diagnosis of cancer of the bladder, as well as the efficiency of the method in detecting recurrences of this disease.

The method is based on enzyme immunoassay of the nuclear matrix proteins that are incorporated into the cell nuclear membrane, whose levels are approximately 20—80 times higher in the cancer cells of the bladder. The study included 83 patients. Group 1 comprised 18 patients with new-onset bladder cancer. Group 2 comprised 26 patients with histologically verified recurrent bladder cancer. Group 3 consisted of 19 patients who had a history of bladder cancer, received surgical treatment, and had no recurrences for at least 6 months. The control group included 20 healthy donors.

The test urine was put into a test well and the results were assessed 30 minutes later.

The resultant sensitivity of the test was 50% ($p < 0.05$) in the patients with new-onset cancer of the bladder and 54% ($p < 0.05$) in those with its recurrent cancer. With staging and grading of the disease and with higher tumor anaplasia, the sensitivity of the test increases: 37, 75, and 80% in T1, T2, T3, respectively ($p < 0.05$); 30, 50, and 87% in G1 ($p > 0.05$), G2 ($p < 0.05$), G3 ($p < 0.05$). Its specificity was 100% in Group 3 and 90% in the control group ($p < 0.05$). Thus, its total specificity was 95% ($p < 0.05$). The study has led to the conclusion that detection of NMP 22 is a promising marker of bladder carcinoma, which show a rather high specificity and specificity not only in identifying primary tumors, but a recurrence of the disease.

В настоящее время рак мочевого пузыря (РМП) занимает в структуре онкологической заболеваемости населения России 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин. По темпу абсолютного прироста среди онкоурологических заболеваний РМП выходит на 4-е место, уступая лишь раку предстательной железы, почки и яичка [1].

Сегодня в России под динамическим наблюдением находятся около 60 тыс. больных РМП [2]. По-прежнему у большей части пациентов заболевание выявляют на поздних стадиях. Так, начальные стадии РМП диагностированы лишь у 45% больных. Одним из первых признаков болезни, как правило, является гематурия. Она нередко бывает микроскопической и устанавливается случайно при исследовании мочи. Длительное время заболевание может протекать бессимптомно и не вызывать беспокойства у больного, что затрудняет раннюю диагностику и отрицательно сказывается на выживаемости. Летальность в течение первого года с момента установления диагноза составляет 30%.

Все это создает предпосылки для поиска новых методов диагностики РМП, которые позволяют выявлять заболевание на ранних стадиях и контролировать эффективность лечения. Одним из таких направлений является определение уринологических маркеров. К перспективным маркерам можно отнести определяемые в моче специфический ядерный белок матрицы 22, антиген опухоли мочевого пузыря (ВТА), антиген РМП (УВС), теломеразу (ПЦР в клетках осадка мочи). Определение маркеров основано на разных методах. Так, определение теломеразы мочи основано на совмещении реакции обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции. Теломераза — комплекс обратных транскриптаз, которые восстанавливают теломеры. Отмечено, что активность теломераз усилена в раковых клетках мочевого пузыря, что позволяет использовать это как высокоспецифичный тест диагностики при цитологическом исследовании мочи.

Тест-система UroVysion используется для обнаружения генетических изменений в клетках мочевого пузыря при помощи многомишеневой флуоресцентной внутриклеточной гибридизации в анализах мочи пациентов, страдающих РМП. Тест-система состоит из набора ДНК зондов к 3-й, 7-й, 17-й хромосомам и к участку 9p21. Результат считается положительным, если выявляется 5 и более клеток с избыточными 2 и более хромосомами 3-й, 7-й, 17-й; 12 или более клеток с делецией 9p21 или при 10% и более выявлении трисомии по одной из хромосом: 3-й, 7-й и 17-й.

Определение большинства онкомаркеров в моче основано на выявлении опухолевых антигенов с помощью иммуноферментного или иммунохрома-

тографического методов. К таким онкомаркерам относятся ВТА, Мсм 5, УВС, NMP 22.

ВТА stat test основан на иммунохроматографическом методе определения в моче антигена, представляющего собой одноцепочечный белок с молекулярной массой 100 кД, с использованием моноклональных антител. Опухолевый антиген вырабатывается только опухолевыми клетками и обладает свойствами ростового фактора, за счет чего усиливается пролиферация опухолевых клеток. Количество белка Мсм 5, присутствующего в раковых клетках, определяют в образцах мочи с помощью иммунофлуориметрического анализа, используя смесь 2 моноклональных антител к Мсм 5 (аминокислоты 367—582).

Антиген УВС представляет собой растворимый фрагмент цитокератина (8 и 18), характерного для быстро делящихся клеток эпителия мочевого пузыря. Уровни УВС оцениваются с помощью твердофазного иммуноферментного анализа в образцах мочи.

Цель настоящего исследования — оценка специфичности и чувствительности экспресс-метода качественного определения содержания специфических ядерных матричных белков 22 при диагностике РМП, а также эффективности метода для обнаружения рецидивов данного заболевания.

Материал и методы

Метод основан на определении ядерных матричных белков, входящих в состав оболочки ядра клетки и ассоциированных с репликацией ДНК, синтезом РНК и экспрессией генов при помощи иммуноферментного анализа. Антитела при этом методе распознают 2 домена ядерных белков митотического аппарата. Уровень ядерных белков матрицы повышен в раковых клетках мочевого пузыря приблизительно в 20—80 раз и содержится в моче пациентов, больных РМП.

В исследование включены 83 пациента. 1-ю группу составили 18 больных с впервые в жизни выявленным РМП. Во 2-ю группу вошли 26 пациентов с гистологически подтвержденным рецидивом РМП. 3-я группа включала 19 пациентов с РМП в анамнезе, подвергшихся оперативному лечению, и отсутствием рецидивов заболевания минимум 6 мес. Контрольную группу составили 20 здоровых.

Клиническое обследование больных включало сбор анамнеза, общий анализ мочи, крови, биохимический анализ крови, 3-кратное цитологическое исследование осадка мочи, цистоскопию, при необходимости с биопсией, УЗИ.

В исследование не вошли пациенты с острыми воспалительными заболеваниями мочеполовой системы (предварительно должен быть проведен курс антибактериальной терапии), онкологическими заболеваниями (исключая РМП), нефростомой, внутренним или наружным стентом, мочекаменной бо-

Таблица 1. Результаты теста

Группа пациентов	Количество больных	Возраст, годы	Пол, м/ж	Количество пациентов с положительными результатами теста	Количество пациентов с отрицательными результатами теста
1-я — пациенты с впервые выявленным верифицированным РМП	18	39—81	15/3	9	9
2-я — пациенты с рецидивом РМП, подтвержденным данными гистологического исследования	26	27—79	21/5	14	12
3-я — пациенты с отсутствием рецидива РМП	19	45—80	11/8	0	19
Контроль (здоровые)	20	17—77	5/15	2	18
Всего	83	27—81	52/31	25	58

лезную, подвергавшиеся инструментальным, инвазивным методам исследования в течение 3 нед перед проведением теста.

Материалом для исследования служит моча, которая может быть собрана в любое время. Тест проводился сразу после сбора мочи в пластиковый контейнер. Для проведения теста 4 капли мочи вносятся в тест-лунку. Спустя 30 мин после этого оценивают результат. Какого-либо специального оборудования для проведения теста не требуется, результаты теста проявляются на кассете в виде 1 или 2 полосок.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с учетом уровня достоверности по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

Результаты теста представлены в табл. 1. Из 44 случаев, когда биопсия доказывала наличие РМП на момент исследования, тест по выявлению ядерных белков матрицы 22 дал положительный результат в 23 случаях (чувствительность — 52%; $p < 0,05$). Чувствительность теста у пациентов с впервые выявленным РМП — 50% ($p < 0,05$), с рецидивом РМП — 54% ($p < 0,05$).

Как видно из данных табл. 2, по мере нарастания стадии заболевания чувствительность исследования увеличивается с 37 до 80% ($p < 0,05$). Такая же закономерность определяется в зависимости от степени анаплазии опухоли. Если при G₁ чувствительность метода составляет только 30% ($p > 0,05$), то при G₃ — уже 87% ($p < 0,05$). При проведении теста у 19 пациентов с отсутствием рецидива РМП более 6 мес (3-я группа) не выявлено ложноположительных результатов (специфичность — 100%; $p < 0,05$). В контрольной группе выявлено 2 ложноположительных результата (специфичность — 90%; $p < 0,05$). Таким образом, общая специфичность составила 95% ($p < 0,05$). Имеются наблюдения проведения 2 тестов у пациенток с плоскоклеточными папилломами мочевого пузыря. Результаты тестов отрицательные.

В исследовании Saad A. (2002), включавшем 130 пациентов (52 пациента с РМП, 68 — здоровые), также прослеживается закономерность увеличения чувствительности метода от стадии заболевания и степени анаплазии (T₁ — 90%, T₂ — 100% и G₁ — 62%, G₂ — 86%, G₃ — 88%). Высокая чувствительность метода у пациентов с низкодифференцированными опухолями (88%) совпадает с нашими данными — 87%. Однако общая чувствительность метода в нашей работе оказалась ниже, чем в исследовании Saad, — 81%. Это связано с более низкой чувствительностью теста в нашем исследовании как при различных стадиях заболевания, так и при высокодифференцированных и умереннодифференцированных опухолях. Специфичность теста в нашем исследовании была выше, чем в работе Saad A. (87%) [3].

Аналогичные данные зависимости чувствительности от степени анаплазии получены Poulakis V. и соавт. [4]. Отмечаются высокие показатели общей чувствительности (85%) и чувствительности по гистопатологической градации: G₁ — 82%, G₂ — 89%, G₃ — 94% по сравнению с данными нашего исследования. Высокая специфичность (94%) метода согласуется с полученными нами результатами (95%) [4].

Таблица 2. Чувствительность теста в зависимости от стадии заболевания и степени анаплазии опухоли

Стадия/анаплазия	Количество пациентов	Чувствительность, %
T ₁	27	37
T ₂	12	75
T ₃	5	80
G ₁	10	30
G ₂	26	50
G ₃	8	87
Всего	44	52

Lee E. Ponsky (2001) большое внимание уделяет критериям исключения пациентов при проведении теста по выявлению ядерных белков матрицы 22. Наличие воспалительных заболеваний мочеполовой системы, мочекаменная болезнь, онкологические заболевания (исключая РМП), травма мочевых путей, инструментальные, инвазивные методы исследования в течение 3 нед перед проведением теста могут давать ложноположительные результаты [6—14]. Обследовали пациентов с симптомами: микрогематурии, макрогематурии и дизурии. На момент исследования гистологически подтвержденный РМП выявлен у 52 больных. Так, специфичность теста без учета критериев исключения составила 83,9%, с учетом вышеуказанных критериев — 99,8%. Таким образом, осведомленность о критериях исключения значительно повышает специфичность теста, не влияя на чувствительность, которая в данном исследовании также выше наших результатов — 88,5% [6, 8—14].

Сравнивая результаты настоящего исследования специфичности и чувствительности теста по выявлению ядерных матричных белков 22 при диагностике РМП с данными литературы, можно отметить более низкие цифры общей чувствительности — 52% по сравнению с приводимыми в литературе (53 — 94%) [2—4,6—10]. Однако, как в нашей, так и в других работах, прослеживается закономерность повышения чувствительности метода при нарастании стадии заболевания и степени гистопатологической градации.

Высокие показатели специфичности, доказанные в нашей работе (95%), совпадают с данными литературы (87 — 99%) [3,4,6—13].

Возникает вопрос, какова диагностическая ценность положительных результатов теста при отсутствии данных в пользу образования в мочевом пузыре. Это относится к ложноположительным результатам, возможным при сопутствующих воспалительных заболеваниях, гематурии, онкологических процессах. Высокая чувствительность метода показана также в 3 наших наблюдениях, когда положительные результаты были получены у пациентов 48, 58 и 61 года с РМП T₁N₀M₀, неоднократными ТУР мочевого пузыря в анамнезе. На момент проведения теста опухолевых образований при цистоскопии у этих пациентов не выявлено. Учитывая положительные результаты тестов, взята биопсия из рубцовой ткани. При гистологическом исследовании получен умереннодифференцированный плоскоклеточный РМП. Аналогичные сведения о выявлении рецидива опухоли с помощью данного теста до того, как она определялась визуально, имеются в литературе [11,13].

В любом случае положительные результаты теста дают дополнительное основание для дальнейшего обследования и наблюдения пациентов в динамике.

Проведенное нами исследование свидетельствует о том, что выявление ядерных матричных белков 22 — перспективный маркер РМП, характеризующийся высокой специфичностью и чувствительностью при определении не только первичных опухолей, но и рецидива заболевания.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные образования в России и странах СНГ в 2001 г. — М., 2003.
2. Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П.Матвеева. — М., 2003. — С.197—225.
3. Sensitivity and specificity: paper by A.Saad et al. // B. J. U. International. — 2002. — Vol. 89(4). March. — P. 369—373.
4. Poulakis V., Witzsch U., De Vries R. et al. A comparison of urinary nuclear matrix protein — 22 and bladder tumour antigen tests with voided urinary cytology in detecting and following bladder cancer: the prognostic value of false-positive results // BJU International. — 2001. — 88. — 692—701.
5. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В. Новые серологические и уринологические опухолевые маркеры в уточняющей диагностике и мониторинге онкологических больных: Материалы VII Российского онкологического конгресса.
6. Lee E.Ponsky, Shashikala Narma, Lakshimi Pandrangi et al. Screening and monitoring for bladder cancer: refining the use of NMP 22 // J. Urol. — July, 2001. — Vol.166; 75—78.
7. Del Nero Al., Esposito N., Curro A. et al. Evaluation of Urinary Level of NMP 22 as a Diagnostic Marker for Stage pTa-pT1 Bladder Cancer: Comparison with Urinary Cytology and BTA Test // Eur. Urology. — 1999; 35; 93—97.
8. Steiner G., Schoenberg M.P., Linn J.F. Detection of bladder cancer recurrence by microsatellite analysis of urine // Nat. Med. — 1997; 3: 621.
9. Sharma S., Zippe C., Pandrangi L. et al. Exclusion Criteria Enhance the Specificity and Positive Predictive Value of NMP 22 and BTA STAT // J. Urol. — July, 1999;162; 53—57.
10. Akaza H., Miyanaga N. et al. Evaluation of Urinary NMP 22 (Nuclear Matrix Protein 22) as a Diagnostic Marker for Urothelial Cancer — Screening for Urothelial Cancer in Patients with Microscopic Hematuria // Jpn. J. Cancer Chemotherapy. — 1997; 24 (7): 837—842.
11. Stampfer D.A., Campinito G.A., Rodriguez-Villanueva J. et al. Evaluation of NMP 22 in the Detection of Transitional Cell Carcinoma of the Bladder // J. Urol. — February, 1998; 158: 1899—1901.
12. Landman J., Kavalier E., Chang Y. et al. Sensitivity and Specificity of NMP 22, Telomerase, and BTA in the Detection of Human Bladder Cancer. — New York, NY (Presented by Dr. Landman) // J. Urol. — June, 1998; 159: 47—52.
13. Landman J., Droller M.J. and B. C-S. Liu et al. Evaluation of Urinary Nuclear Matrix Protein (NMP 22) as a Potential Screening Marker for Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Tract. — Mt. Sinai Medical Center, New York, NY. The Sixth European Urological Winter Forum, Davos, Switzerland. — February 16—21, 1997.
14. Landman J., Chang Y., Kavalier E. et al. Sensitivity and Specificity of NMP 22, Telomerase, and BTA in the Detection of Human Bladder Cancer // Urology. — September, 1998; 52(3): 398—402.

Факторы прогноза при раке полового члена

Э.А. Халафьян, М.И. Волкова, Л.Л. Гурарий, Т.И. Захарова, В.А. Романов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Factors of prognosis in cancer of the penis

E.A. Khalafyan, M.I. Volkova, L.L. Gurariy, T.I. Zakharova, V.A. Romanov

Carcinoma of the penis is a rare tumor. With adequate treatment of patients having no late metastases, 5-year survival is as high as 91.6%; 1-year relapse-free survival is 45.9%. Multivariate analysis shows that regional lymph nodal involvement is the only significant poor predictor in penile carcinoma, which reduces 5-year survival rates from 94.4 to 73.9%. Univariate analysis indicates that the partial effect of therapy, the endophytic form of primary tumor growth, a recurrence occurring after achievement of a complete therapeutic effect exert a significant negative action on survival. An insignificant survival reduction is observed in groups of patients less than 30 and more than 60 years with a neoplasm > 4 cm of high T stage being located on the glans et corpus penis.

Рак полового члена является редкой опухолью, составляющей 1—2% всех новообразований мочеполовой системы [1,2]. Адекватное лечение позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов даже у пациентов с местно-распространенными формами заболевания. В ряде исследований отмечено влияние некоторых факторов на продолжительность жизни больных раком полового члена. Продemonстрировано прогностическое значение стадии заболевания T, степени анаплазии опухоли, наличия регионарных метастазов и др. [3,4]. Однако низкая заболеваемость данной опухолью не позволяет провести адекватный анализ выживаемости с целью определения оптимальной тактики лечения.

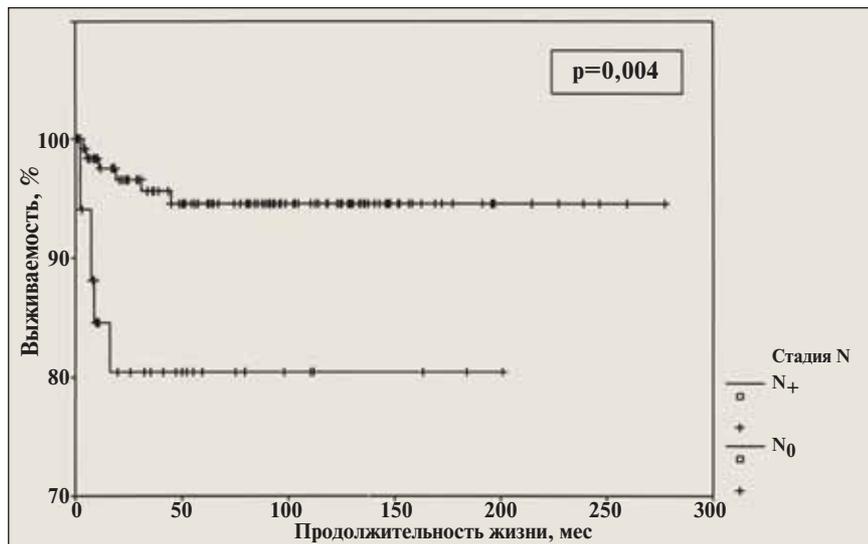
Материал и методы

С 1970 по 2000 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проходили обследование и лечение 208 больных раком полового члена, не имевших отдаленных метастазов на момент обращения. Средний возраст больных — 51,6 года (от 25 до 80 лет). Первичная опухоль локализовалась на крайней плоти у 24 (11,54%) пациентов, головке — у 171 (82,21%), теле полового члена — у 13 (6,25%) из 208 больных. Средний диаметр новообразования — $2,6 \pm 0,16$ см (от 1 до 8 см). Опухоль < 2 см была у 70 (33,7%) больных, 2—4 см — у 109 (52,4%), > 4 см — у 29 (13,9%). Новообразование имело эндофитный рост в 89 (42,79%) наблюдениях, экзофитный — в 119 (57,21%). При гистологическом исследовании первичной опухоли во всех случаях выявлен плоскоклеточный рак: у 91,3% пациентов — ороговевающий, у 8,7% — неороговевающий. Стадия T расценена как T_{is} в 3 (1,4%) случаях, T₁ — в 34 (16,4%), T₂ — в 107 (51,4%), T₃ — в 63 (30,3%), T₄ — в 1 (0,5%). Степень гистопатологической дифференцировки определяли у 86 пациентов: G₁ установлена у 55 (63,9%) больных, G₂ — у 12 (13,9%), G₃ — у 19 (22,2%) больных. Стадия N расценена как N₀ в 168 (80,8%), N₊ — в 40 (19,2%)

случаях: N₁ — в 21 (52,5%), N₂ — в 15 (37,5%), N₃ — в 4 (10%). У 32 (80%) из 40 больных наличие регионарных метастазов подтверждено гистологически, у 8 (20%) — цитологически. Одностороннее поражение паховых лимфатических узлов имелось у 21 (52,5%) больного, двустороннее — у 19 (47,5%), поражение подвздошных лимфатических узлов — у 2 (5%) из 40 пациентов. При этом лимфатические узлы таза вовлекались в опухолевый процесс только при наличии поражения паховых. Средний диаметр определяемых паховых лимфатических узлов составил 2,7 см (от 0,5 до 15,0 см), подвздошных — 2,5 см (от 0,5 до 8,0 см).

В 140 (67,3%) из 208 случаев проведено органосохраняющее лечение. Удаление первичного очага без дополнительного лечения выполнено у 9 (6,4%) больных, удаление первичного очага с последующей лучевой терапией (ЛТ) — у 9 (6,4%), химиотерапией (ХТ) — у 4 (12,5%), химиолучевой терапией (ХЛТ) — у 10 (31,3%), только ЛТ на область первичного очага — у 34 (31,5%), только ХТ — у 23 (21,3%), только ХЛТ — у 51 (47,2%). Из 32 пациентов, подвергнутых удалению первичной опухоли в рамках органосохраняющего лечения, циркумпизия выполнена 23 (71,9%), скальпирование полового члена с последующей пластикой кожных покровов полового члена мошоночным лоскутом — 1 (3,1%), электроэксцизия — 5 (15,6%), криодеструкция — 3 (9,4%).

В 68 (32,7%) из 208 наблюдений выполнена ампутация полового члена. В 1 случае операция произведена нерадикально в связи со значительной степенью распространенности опухолевого процесса и имела санационный характер. 1 (1,5%) из 68 больных проводилась неоадьювантная ХТ, 2 (2,9%) — адьювантная терапия (ХТ — 1 больному и ХЛТ — также 1). Группы больных, получавших органосохраняющее лечение и подвергнутых ампутации полового члена, были относительно однородны по возрасту, соматическому статусу и стадии заболевания.



Выживаемость 208 больных раком полового члена без отдаленных метастазов в зависимости от стадии N

Удаление регионарных лимфатических узлов выполнено 116 (55,8%) из 208 больных. Операции произведены радикально в 112 (96,6%) случаях, полностью удалить опухолевоизмененные лимфатические узлы было технически невозможно в 4 (3,4%) наблюдениях. В связи с тяжелым соматическим состоянием больных дальнейшее лечение после нерадикальных операций не проводили. В 5 (2,4%) из 208 случаев при цитологически верифицированных двусторонних метастазах в паховые лимфатические узлы использовали ЛТ на паховую область с обеих сторон.

Облучение первичной опухоли производили обычными фракциями (2–3 Гр) до средней суммарной очаговой дозы 54 Гр (14–80 Гр). Химиотерапию проводили по схемам: блеомицин (В) — 25 больных; цисплатин, блеомицин (РВ) — 14; цисплатин, винбластин, блеомицин (РВВ) — 17; блеомицин, винбластин (ВВ) — 24; различные режимы, основанные на блеомицине и адриамицине, цисплатине, блеомицине и 5-фторурациле — 11; среднее количество курсов — 1,6 (от 1 до 3). Облучение паховых лимфатических узлов производили обычными фракциями (2 Гр) до средней суммарной очаговой дозы 34 Гр (26–40 Гр).

Результаты лечения оценивали согласно рекомендациям ВОЗ. Продолжительность жизни определяли с 1-го дня лечения до последнего дня наблюдения или смерти. Для оценки степени достоверности полученные данные подвергали обработке по критериям χ -квадрат, достоверными считали различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$). Продолжительность жизни вычисляли по

методу Kaplan—Meier. Для сравнения выживаемости использовали log-rank test.

Результаты

В результате лечения полный эффект достигнут в 139 (66,9%) из 208 наблюдений, частичный — в 29 (13,9%), стабилизация — в 34 (16,4%), прогрессирование — в 6 (2,8%). Прогрессирование заболевания отмечено у 52 (37,4%) из 139 пациентов, у которых получен полный лечебный эффект, в среднем через 18,9 мес (от 0,57 до 183,2 мес) после лечения. У 39 (75,0%) из 52 больных констатирован местный рецидив, у 11 (21,2%) — поражение регионарных лимфатических узлов, у 1 (1,9%) — сочетание местного и регионарного рецидива, у 1 (1,9%) — отдаленные метастазы в позвоночник.

131 (63,0%) из 208 пациентов, включенных в исследование, жив: 92 (44,2%) — без признаков болезни, 39 (18,7%) — с признаками опухоли; 51 (24,5%) больной умер: 12 (5,8%) — от прогрессирования опухолевого процесса, 10 (4,8%) — от других причин с признаками болезни, 29 (13,9%) — от других причин без признаков заболевания при среднем сроке наблюдения 62,7 мес (от 0,1 до 276,9 мес). 26 (12,5%) больных выбыли из-под наблюдения.

Специфическая 1-, 3-, 5- и 10-летняя выживаемость всех 208 больных, включенных в исследование, составила 94,8; 92,5; 91,6 и 91,6% соответственно. Медиана выживаемости не достигнута, средняя продолжительность жизни — $254,7 \pm 6,1$ мес. Однолетняя безрецидивная выживаемость — 45,9%.

Недостаточно меньшая отдаленная выживаемость отмечена в группах больных младше 30 лет и старше 60 лет (87,5 и 88,2% соответственно) по сравнению с пациентами среднего возраста (93,5%; табл. 1).

5-летняя выживаемость больных с поражением крайней плоти была недостаточно больше, чем в группах пациентов с новообразованием, располагающимся на головке или теле полового члена (100; 90,2 и 90,9% соответственно). Различия между группами не достигли статистической значимости, $p=0,359$ (см. табл. 1).

Отмечено уменьшение продолжительности жизни при увеличении размеров опухоли полового члена. 5-летняя выживаемость больных,

Таблица 1. *Выживаемость 208 больных раком полового члена без отдаленных метастазов в зависимости от возраста, характеристик опухоли, вида лечения, рецидивирования заболевания*

Фактор	Средняя продолжительность жизни, мес	5-летняя выживаемость, %	p
Возраст, годы:			
< 30	216,4±28,1	87,5	0,611
30 — 60	259,5±6,9	93,5	
> 60	176,3	88,2	
Локализация опухоли:			
крайняя плоть	-	100	0,359
головка	235,8±6,9	90,2	
тело	195,2±18,4	90,9	
Диаметр опухоли, см:			
< 4,0	258,5±8,9	93,3	0,143
> 4,0	140,8±14,3	79,9	
Форма роста:			
экзофитная	267±5,6	96,2	0,02
эндофитная	223,9±11,1	85,5	
Стадия T:			
T _{is}	-	100	0,441
T ₁	-	100	
T ₂	223,4±8,3	90,1	
T ₃	211,4±11,6	87,6	
T ₄	-	0	
Степень анаплазии, G:			
G ₁	226,6±13,8	86,6	0,384
G ₂	-	100	
G ₃	108,9±13,5	87,5	
Регионарные метастазы:			
N ₀	262,8±5,6	94,5	0,004
N ₊	162,9±14,02	80,4	
Градация N:			
N ₁	176,1±16,6	87,1	0,113
N ₂	61,9±14,1	60,6	
N ₃	-	100	
Вид лечения:			
органосохраняющее	257,7±6,6	92,8	0,420
ампутация полового члена	145,2±8,5	91,6	
Эффективность лечения:			
полный эффект	270,7±4,3	97,5	0,0000
частичный эффект	193,7±17,8	84,4	
стабилизация	167,3±13,7	83,2	
прогрессирование	113,1±42,5	51,4	
Рецидив заболевания:			
был	230,8±10,7	92,7	0,047
нет	-	100	

имевших первичное новообразование < 4 см в диаметре, составила 93,3%, что недостоверно больше, чем при диаметре опухоли > 4 см (79,9%); p=0,143 (см. табл. 1).

Экзофитная форма роста рака полового члена являлась прогностически более благоприятной: отдаленная выживаемость больных составила 96,2% по сравнению с таковой у пациентов, имевших эндофитные опухоли (85,5%; p=0,02; см. табл. 1).

Отмечено уменьшение продолжительности жизни по мере увеличения стадии T: 5-летняя выживаемость больных раком полового члена T_{is} составила 100%, T₁ — 100%, T₂ — 90,1%, T₃ — 87,6%, T₄ — 0% (p=0,441). Не выявлено достоверного влияния степени гистопатологической дифференцировки опухоли на выживаемость (табл. 1).

Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы достоверно уменьшало продол-

Таблица 2. *Выживаемость 140 больных раком полового члена без отдаленных метастазов, получавших органосохраняющее лечение, в зависимости от вида терапии*

Фактор	Средняя продолжительность жизни, мес	5-летняя выживаемость, %	p
Удаление первичной опухоли: проводилось не проводилось	- 226,6±15,5	100 86,9	0,152
Химиотерапия: проводилась не проводилась	242,9±11,5 172,2±16	93,3 87,5	0,461
Режимы химиотерапии: V* PВ** PVB*** BV**** другие	121,9±13,5 - 111,1±41,7 - -	88,9 100 66,7 100 100	0,549
Количество курсов ХТ: < 3 3 — 5	268,5±5,8 170,7±19,1	96,8 88,9	0,257
Лучевая терапия: проводилась не проводилась	225,5±9,3 213,9±29,3	94,3 81,8	0,231
Суммарная очаговая доза, Гр: < 60 > 60	216,5±9,6 171,1±6,3	90,1 96,2	0,341
Химиолучевая терапия: проводилась не проводилась	- 214,9±20,4	100 82,4	0,04

Примечание. Одна звездочка — блеомицин; две — цисплатин, блеомицин; три — цисплатин, винбластин, блеомицин; четыре — блеомицин, винбластин.

жительность жизни: показатель 5-летней выживаемости у пациентов без поражения лимфатических узлов был достоверно выше, чем у больных с регионарными метастазами (94,5 и 80,4% соответственно; $p=0,004$; см. рисунок). Продолжительность жизни пациентов со стадией N₂ была меньше, чем у больных со стадией N₁. 5-летняя выживаемость в этих группах составила 87,1 и 60,6% соответственно ($p=0,113$). Количество наблюдений рака полового члена T_xN₃ было мало и не позволило провести адекватного сравнения отдаленных результатов в данной подгруппе и у пациентов со стадией N₁—N₂ (см. табл. 1).

Достоверных различий в продолжительности жизни у больных, подвергнутых органосохраняющему лечению, и у пациентов, которым была выполнена пенэктомия, не выявлено: отдаленная выживаемость в группах составила 92,8 и 91,6% соответственно ($p=0,420$; см. табл. 1).

У пациентов, которым проведено органосохраняющее лечение с удалением первичной опухоли, 5-летняя выживаемость составила 100%, у больных, получавших только консервативное ле-

чение, — 86,9% ($p=0,152$). Отмечено недостоверное увеличение продолжительности жизни у больных, получавших ХТ, по сравнению с больными, которым ХТ не проводили: отдаленная выживаемость в группах составила 93,3 и 87,5% соответственно ($p=0,461$). Отмечено недостоверное увеличение продолжительности жизни при использовании следующих схем ХТ: 1) цисплатин, блеомицин; 2) блеомицин, винбластин; 3) режимы, основанные на блеомицине, адриамицине; цисплатине, блеомицине и 5-фторурациле, по сравнению с группой больных, получавших монотерапию блеомицином и ПХТ по схеме цисплатин, блеомицин, винбластин. 5-летняя выживаемость у пациентов, подвергнутых ЛТ, была недостоверно выше, чем у больных, не получавших облучения (94,3 и 81,8% соответственно; $p=0,231$). При этом использование суммарных очаговых доз, превышающих 60 Гр, было ассоциировано с увеличением отдаленной выживаемости с 90,1 до 96,2% ($p=0,341$). При применении только ХЛТ, а также ХЛТ в комбинации с хирургическим удалением первичной опухоли отмечено улучшение 5-летней выживаемости по сравне-

нию с другими видами лечения (100 и 82,4% соответственно; $p=0,04$; табл. 2).

Отмечена прямая зависимость продолжительности жизни от эффективности лечения: 5-летняя выживаемость у пациентов, у которых был достигнут полный эффект, составила 97,5%, частичный — 84,4%, стабилизация — 83,2%, прогрессирование — 51,4% ($p=0,0000$; см. табл. 1).

Появление рецидива заболевания после достижения полного лечебного эффекта уменьшало 5-летнюю выживаемость со 100% до 92,7% ($p=0,047$; табл. 1).

Таким образом, при однофакторном анализе выявлено, что достоверным благоприятным влиянием на выживаемость больных раком полового члена без отдаленных метастазов обладают (по мере убывания значимости): хороший эффект лечения; отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы, экзофитная форма роста первичной опухоли; отсутствие рецидива опухоли после достижения полного лечебного эффекта. Однако при мультивариантном анализе единственным достоверным фактором благоприятного прогноза являлось отсутствие регионарных метастазов ($p=0,0002$).

Обсуждение

По сводным данным литературы, общая 5-летняя выживаемость больных раком полового члена при I стадии заболевания ($T_1N_0M_0$) составляет 70—100%, при II ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$) — 66—88%, при III ($T_{1-3}N_{0-2}M_0$) — 8—40,3%, при IV ($T_{1-4}N_{0-3}M_1$) — менее 5% [5—7]. С целью выявления признаков, влияющих на выживаемость, проводились многочисленные исследования.

Наиболее неблагоприятным прогностическим фактором при раке полового члена является наличие регионарных метастазов. Так, по данным разных авторов, опухолевое поражение лимфатических узлов снижает 5-летнюю выживаемость с 53—100% до 20—86% [8]. В работе Young M.J. и соавт. [9] 5 лет не пережил ни один пациент с регионарными метастазами. По нашим данным, больные с метастазами в регионарные лимфатические узлы имеют достоверно более низкую 5-летнюю выживаемость по сравнению с пациентами без регионарных метастазов (73,9 и 94,4% соответственно; $p=0,04$).

Большинство авторов указывает на прогностическую значимость стадии T [8,10]. Однако лишь в небольшом числе исследований показано достоверное влияние данного признака на продолжительность жизни [10]. В работе Kulkarni J.N. и Kamat M.R. [11] 5-летняя выживаемость больных со стадией T₁ составила 83,3%, T₂ — 60,4%,

T₃ — 39,5%. В нашей работе аналогичные показатели были равны 100, 90,1 и 87,6%, разница между группами недостоверна. Большая выживаемость пациентов, включенных в исследование РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, вероятнее всего, связана с малым числом больных с регионарными метастазами, стадией N₃.

Согласно данным литературы, степень анаплазии существенно влияет на продолжительность жизни [10,11]. В исследовании Kulkarni J.N. и Kamat M.R. [11] 5-летняя выживаемость при I степени гистопатологической дифференцировки составила 90,3%, при II — 58,6%, при III — 16,7%. Значительные различия в числе больных с разной степенью анаплазии опухоли в серии наблюдений РОНЦ РАМН не позволили нам выявить данной закономерности.

Ряд авторов отмечает влияние формы роста опухоли на продолжительность жизни. В нашем исследовании 5-летняя выживаемость при экзофитных образованиях была достоверно больше, чем при эндофитных (96,2 и 85,5% соответственно). Аналогичные результаты получены Sarin R. и соавт. [10].

По данным Algaba F. и соавт. [5], размер первичной опухоли > 4 см ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Мы также отметили недостоверное преимущество в выживаемости при опухолях небольших размеров (93%) по сравнению с группой пациентов, имеющих новообразование > 4 см (79,9%).

Ряд авторов отмечает, что молодой возраст является неблагоприятным фактором прогноза при раке полового члена [10,12]. В нашем исследовании с худшей выживаемостью были ассоциированы возраст младше 30 и старше 60 лет.

Среди наших пациентов, получавших органосохраняющее лечение, недостоверно большая выживаемость зарегистрирована у больных, которым была удалена первичная опухоль. Об аналогичных результатах сообщают Sarin R. и соавт. [10].

Chiu T.Y. и соавт. [13] отметили, что ХТ позволяет достоверно увеличить продолжительность жизни больных. В нашем исследовании отдаленная выживаемость больных, получавших ХТ, была недостоверно больше, чем в группе пациентов, которым ХТ не проводили (93,3 и 87,5% соответственно).

По нашим данным, другими благоприятными факторами прогноза при раке полового члена являются полный эффект лечения и отсутствие рецидива заболевания.

Таким образом, единственный значимый неблагоприятный прогностический фактор при раке

полового члена — наличие регионарных метастазов. Достоверным неблагоприятным влиянием на выживаемость в унивариантном анализе обладают неполный эффект лечения, эндофитная форма роста первичной опухоли, появление рецидива после дос-

тижения полного лечебного эффекта. Недостовверное уменьшение выживаемости отмечено в группах больных младше 30 и старше 60 лет, при локализации новообразования на головке и теле полового члена, диаметре опухоли > 4 см, высокой стадии Т.

Литература

1. Burgers J.K., Badalament R.A., Drago J.R. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis and staging // Urol.Clin.N.Amer. — 1992. — Vol.19. — P.247.
2. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma // Cancer. — 1977. — Vol.39. — P.456.
3. Rather P., Lutzeyer W. Bleomycin effects on malignant tumors of the male genitalia // Prog. Biochem. Pharm. — 1976. — Vol.11. — P.223—228.
4. Sharma U., Rath G.K. et al. Megavoltage radiation therapy in carcinoma of the penis // Int. Surg. — 1982. — Vol.67. — P.69—71.
5. Algaba F., Horenblas S., Pizzocaro-Luigi Piva G. et al. EAU Guidelines on penile cancer // Eur. Urol. — 2002. — Vol.42. — P.199—203.
6. Soria J.C., Fizazi K., Piron D. et al. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monometric study with a conservative policy // Ann.Oncol. — 1997. — Vol.8. — P.1089—1098.
7. Rubio-Briones J., Villavicencio H., Regalado R. et al. Squamous cell carcinoma of the penis: treatment protocol according to our 14 years of experience // Arch.Esp.Urol. — 1997. — Vol.50. — P.473—480.
8. Puras-Baez A., Rivera-Herrera J. Invasive carcinoma of the penis: management and prognosis // Urologic oncology. Edited by Joseph E. Oesterling, Jerome P. Richie — USA: W. B. Saunders Company. — 1997. — P. 604—617.
9. Young M.J., Reda D.J., Waters W.B. Penile carcinoma. A twenty-five year experience // Urology. — 1991. — Vol.38. — P.529—532.
10. Sarin R., Norman A.R., Steel G.G., Horwich A. Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1997. — Vol.38. — P.713—722.
11. Kulkarni J.N., Kamat M.R. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1—2A carcinoma of the penis // Eur.Urol. — 1994. — Vol.26. — P.123—127.
12. Lindegaard J.C., Nielsen O.S., Lundbeck F.A. et al. A retrospective analysis of 82 cases of cancer of the penis. // Br. J. Urol. — 1996. — Vol. 77. — P. 883—890.
13. Chiu T.Y., Huang H.S., Lai M.K. et al. Penile cancer in Taiwan—20 years' experience at National Taiwan University Hospital // J.Formos.Med.Assoc. — 1998. — Vol.97. — P.673—678.

Опыт Российского онкологического научного центра в лечении пациентов с распространенными герминогенными опухолями

С.А. Тюляндин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, К.М. Фигурин, И.А. Файнштейн, Б.Е. Полоцкий,
А.В. Митин, Т.И. Захарова, А.М. Гарин

ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Experience of Cancer Research Center in the treatment of advanced germ cell tumors
S.A. Tyulyandin, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, K.M. Figurin, I.A. Fainshtein, B.E. Polotskiy,
A.V. Mitin, T.I. Zaharova, A.M. Garin

The experience of CRC in the treatment of advanced germ cell tumors is reported. The analysis of factors influencing prognosis and treatment tactics is carried out. Contemporary conception of advanced germ cell tumors treatment implies the initial use of platinum based chemotherapy. After completion of chemotherapy, surgical removal of residual tumor (retroperitoneal and mediastinal lymph nodes, lung and liver metastases) carries diagnostic and curative means. Such approach allows curing 50-90% of patients depending on prognostic factors. Results of induction chemotherapy for relapses of germ cell tumors are presented separately. Treatment of this condition comprises chemotherapy with inclusion of ifosfamid or taxanes with following cytoreductive surgery. This modality allows long term remission in the fourth of patients with relapse of germ cell tumors.

Герминогенные опухоли (ГО), хотя и являются наиболее часто встречающимися в возрастной группе от 17 до 35 лет, в целом составляют лишь около 1% всех злокачественных новообразований у мужчин [1]. Подавляющее большинство ГО (свыше 90%) локализируются в яичке, первичные внегонадные опухоли средостения и забрюшинно-

го пространства достаточно редки. За последние 10 лет в России заболеваемость ГО яичка выросла на 39%. Благодаря высокой чувствительности ГО к химиотерапии заболевание перестало быть фатальным. Так, в США 88% больных ГО живут 5 лет и более [1]. В нашей стране точные данные о смертности от опухолей яичка отсутствуют, одна-

ко можно уверенно утверждать, что этот показатель не превышает 50% [2]. Высокая чувствительность ГО к современным противоопухолевым препаратам выделяет эту форму злокачественных новообразований из многочисленного ряда солидных опухолей и предоставляет онкологам уникальное поле деятельности для разработки новых, более эффективных лечебных подходов.

Материал и методы

Отделение клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ РАМН располагает наибольшим опытом в лечении больных с распространенными ГО на территории бывшего СССР. С 1983 по 2002 г. в отделении получили лечение 1035 больных с ГО (из них 832 — с несеминомными ГО и 203 — с семиномой). 80-е годы были эрой становления цисплатин-содержащих комбинаций, таких как PVB (цисплатин, винбластин, блеомицин), VAB-6 (винбластин, дактиномицин, циклофосфамид, блеомицин, цисплатин) и др. С конца 80-х годов обязательным компонентом индукционной химиотерапии в нашем отделении становятся режимы с включением этопозида. Результаты применения современных режимов химиотерапии и практическое значение некоторых прогностических факторов, необходимых для их выбора, и представлены ниже.

В анализ включены больные с распространенными ГО яичка или внегонадных локализаций (забрюшинное пространство, средостение), ранее не получавшие платиносодержащую химиотерапию. В качестве индукционной химиотерапии им назначали современные комбинации — ВЕР/ЕР (этопозид 100 мг/м² в 1—5-й дни, цисплатин 20 мг/м² в 1—5-й дни ± блеомицин 30 мг в 1,3,5-й дни), РЕ1 (цисплатин 20 мг/м² в 1—5-й дни, этопозид 100 мг/м² в 1—5-й дни, ифосфамид 1200 мг/м² с уромитексаном в 1—5-й дни), С-РОВ: цисплатин 20 мг/м² в 1—5-й дни 1,3-й недели + карбоплатин (AUC 3) в 1-й день 2,4-й недели + цисплатин 40 мг/м² в 1-й день 2,4-й недели + блеомицин 15 мг 120-часовая инфузия, 2,4-я недели + винкристин 2 мг в 1-й день 1—6-й недели + блеомицин 15 мг в 1-й день 1, 3, 5, 6-й недели. С 7-й недели проводилось 3 курса комбинацией ВЕР с редукцией курсовой дозы блеомицина до

45 мг; Т-ВЕР (паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + цисплатин 20 мг/м² в 1—5-й дни + этопозид 100 мг/м² в 1—5-й дни + блеомицин 30 Ед во 2, 8, 15-й дни + GM-GSF 5 мкг/кг на 6—15-й дни); С1 (карбоплатин 400 мг/м² 1-й день + ифосфамид 3000 мг/м² с уромитексаном во 2—3-й дни + GM-GSF 5 мкг/кг на 6—15-й дни); СЕВ/СЕ (карбоплатин 400—500—600 мг/м² в 1-й день + этопозид 100 мг/м² в 1—5-й дни ± блеомицин 30 Ед в 1, 3, 5-й дни + GM-GSF 5 мкг/кг на 6—15-й дни).

Мы сочли возможным включить комбинацию С1 (карбоплатин + ифосфамид) в раздел «современной» химиотерапии, так как ее эффективность была идентична таковой других комбинаций [3]. Кроме того, несмотря на уже доказанную меньшую эффективность карбоплатина при лечении ГО [4], в наш анализ был включен 51 больной, получавший комбинацию ВЕР. В отличие от исследования [4] курсовую дозу этопозида мы увеличили с 360 до 500 мг/м² за счет применения G-CSF, что позволило повысить интенсивность терапии. Эффективность этой комбинации оказалась не меньшей, чем ВЕР [5].

При выборе режима химиотерапии мы руководствовались индивидуальным прогнозом больного, который с 1997 г. определяется в соответствии с общепризнанной прогностической классификацией IGCCG [6] (табл. 1). Больным с хорошим прогнозом

Таблица 1. Классификация International Germ Cell Collaborative Group (IGCCG) [6]

Несеминнома	Семинома
Хороший прогноз (56% пациентов, 92 % 5-летняя общая выживаемость)	
Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно и Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и АФП < 1000 нг/мл, ХГ < 5000 мЕ/л и ЛДГ < 1,5 x ВГН	Любая локализация первичной опухоли и Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и Нормальный уровень АФП, любые ХГ и ЛДГ
Промежуточный прогноз (28% пациентов, 80 % 5-летняя общая выживаемость)	
Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно или Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов или АФП 1000 — 10000 нг/мл, ХГ 5000 — 50000 мЕ/л или ЛДГ 1,5 — 10 x ВГН	Любая локализация первичной опухоли и Наличие нелегочных висцеральных метастазов
Плохой прогноз (16 % пациентов, 48 % 5-летняя общая выживаемость)	
Локализация первичной опухоли в средостении или Наличие нелегочных висцеральных метастазов или АФП > 10000 нг/мл, ХГ > 50000 мЕ/л или ЛДГ > 10 x ВГН	Варианта плохого прогноза для семиномы не предусмотрено

Примечание. АФП — α-фетопротеин, ХГ — хорионический β-гонадотропин, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ВГН — верхняя граница нормы.

Таблица 2. Характеристика больных распространенными герминогенными опухолями, получавших современную химиотерапию I линии в отделении клинической фармакологии и химиотерапии в 1987 — 2001 гг.

Показатель	Семинома	Несеминома
Число больных	118	482
Медиана возраста (диапазон), годы	35 (20 — 62)	28 (14 — 64)
Ранее проведенная неадекватная химиотерапия/лучевая терапия	10/4	26/12
Локализация первичной опухоли:		
яичко	110 (93,2)	446 (92,6)
забрюшинно	2 (1,7)	17 (3,5)
средостение	6 (5,1)	19 (3,9)
Метастазы:		
забрюшинные лимфатические узлы	112 (94,9)	358 (74,3)
лимфатические узлы средостения	8 (6,8)	49 (10,2)
надключичные лимфатические узлы	3 (2,5)	43 (8,9)
легкие	4 (3,4)	205 (42,5)
нелегочные висцеральные	5 (4,2)	55 (11,4)
IGCCG-прогноз:		
хороший	112 (94,9)	177 (36,9)
промежуточный	6 (5,1)	173 (36,0)
плохой	-	130 (27,1)
не известен	-	2
Режим химиотерапии:		
EP	84 (71,2)	157 (32,6)
VEP и T-VEP	15 (12,7)	245 (50,8)
PEI	2 (1,7)	5 (1,0)
CEB/CE	4 (3,4)	48 (10,0)
C-POB + VEP	-	27 (5,6)
CI + G-CSF	13 (11,0)	-

Примечание. Здесь и в табл. 3: в скобках — процент больных.

назначали менее интенсивные режимы EP, CE, CI (только у больных с семиномой). Комбинацию T-VEP применяли у больных с промежуточным прогнозом в рамках исследовательского протокола EORTC. Комбинации VEP, CEB, PEI использовали как при промежуточном, так и при плохом прогнозе. С 1997 г. интенсивный режим C-POB в нашем отделении является стандартом лечения пациентов с плохим прогнозом.

Обычно проводилось 4 курса химиотерапии с интервалом в 3 нед. Очередной курс начинался при абсолютном числе нейтрофилов $\geq 1 \times 10^9$ /л и тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л. В последние несколько лет мы понизили данный порог до $\geq 0,5 \times 10^9$ /л и $\geq 50 \times 10^9$ /л соответственно, что позволило повысить интенсивность терапии, не усиливая значимо ее токсичность. При поздней нормализации опухолевых маркеров (к 3—4 курсам), дополнительно проводилось еще 1—2 курса химиотерапии. После ее окончания пациенты, у которых достигнута полная регрессия, переводились под динамическое наблюдение. При сохранении остаточной резидуаль-

ной опухоли ≥ 1 см и нормализации уровня опухолевых маркеров у больных с несеминными ГО опухоль удаляли. При семиноме резидуальная опухоль дальнейшему лечению не подвергалась, пациентов переводили под динамическое наблюдение.

В качестве химиотерапии II линии мы обычно применяли комбинацию VeIP (ифосфамид 1200 мг/м² с уромитексаном в 1—5-й дни, винбластин 0,11 мг/кг в 1,2-й дни, цисплатин 20 мг/м² в 1—5-й дни). Если пациент ранее не получал блеомицин, то этот препарат добавляли к VeIP в стандартном режиме (по 30 мг внутривенно в 1,3,5-й дни на протяжении 4 курсов). В последние годы для лечения рецидивов заболевания мы также назначали новую комбинацию TGP (паклитаксел 135 мг/м² в 1-й день, гемцитабин 1000 мг/м² в 1,8-й дни, цисплатин 80 мг/м² в 1-й день).

Основным критерием оценки эффективности терапии являлась общая выживаемость больных, которую рассчитывали от дня начала химиотерапии до даты последнего наблюдения/смерти.

Общую выживаемость у выбывших из-под наблюдения пациентов оценивали по дате их последнего визита. Безрецидивная выживаемость определялась от даты начала химиотерапии до прогрессирования/смерти больного либо даты последнего наблюдения. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана—Мейера и сравнивалась по log-rank тесту.

Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний p.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы GraphPad Prism v.3.03. С целью определения факторов, влияющих на общую выживаемость больных, был выполнен регрессионный анализ Кокса — пакет программ SAS vers.8.2 (SAS Institute Inc.).

Результаты

С февраля 1987 г. по январь 2001 г. в отделении клинической фармакологии и химиотерапии совре-

менные режимы лечения получили 600 пациентов с распространенными ГО, которым ранее препараты платины не назначали. Характеристика больных представлена в табл. 2. Медиана наблюдения за выжившими больными составила 39 мес (диапазон 8 — 164 мес).

Принципиальное практическое значение имеет выделение из группы ГО семином, что связано с особенностями их лечения и значительно лучшим прогнозом, чем несемином. У наших пациентов с этими опухолями 3-летняя общая выживаемость составила 92 и 71% ($p < 0,0001$) соответственно. Считается, что подварианты несеминомных ГО (тератома, желточный мешок, хориокарцинома и др.) не влияют на прогноз. Однако, как показывает наш опыт, наличие элементов тератомы в опухоли достоверно ухудшало прогноз: отношение риска (hazard ratio — HR) — 1,59, 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,04—2,44; $p = 0,032$ [7]. При анализе в подгруппах в зависимости от прогностической классификации IGCCG оказалось, что негативная роль тератомы проявлялась лишь в группе промежуточного прогноза. Так, 5-летняя общая выживаемость в этом случае в зависимости от отсутствия или наличия тератомы в первичной опухоли составила 79 и 57% ($p=0,05$) соответственно.

Важнейшим прогностическим признаком несемином является локализация первичной опухоли. У больных с внегонадной несеминомной ГО средостения выживаемость хуже, чем у пациентов с локализацией первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве — соответственно 33 и 73% (3-летняя общая выживаемость, $p < 0,001$). Использование интенсивной комбинации С-РОВ при внегонадных несеминомных ГО позволило достичь 5-летней общей выживаемости у 64% больных. Для семиномы же, независимо от локализации первичной опухоли, получены сходные хорошие результаты (3-летняя общая выживаемость в обеих группах — свыше 90%).

Другой прогностический признак для ГО — локализация метастазов. Интересно, что в отличие от других опухолей отдаленные легочные метастазы не ухудшали прогноз у больных ГО по сравнению с группой больных с поражением толь-

Таблица 3. Общая выживаемость больных в зависимости от уровня опухолевых маркеров

ГО	Число больных	3-летняя общая выживаемость, %	p
Несеминома:			
АФП < 1000 МЕ/л	347	80	< 0,0001 0,700
1000 — 10000	86	56	
> 10000	38	42	
ХГ < 100 МЕ/л	258 (56)	80	0,01 0,01
100 — 50000	174 (37)	69	
> 50000	34 (7)	48	
ЛДГ < 675 ед/л	218 (49)	85	< 0,0001 0,63
675 — 4500	208 (47)	62	
> 4500	15 (4)	50	
Семинома			
ХГ < 50 МЕ/л	96	96	0,008
≥ 50	22	74	
ЛДГ < 1000 ед/л	79	97	0,0054
≥ 1000	35	81	

Примечание. Верхние границы нормы для АФП и ХГ — 15 МЕ/л, ЛДГ — 450 ед/л.

ко забрюшинных лимфатических узлов (3-летняя общая выживаемость — 87 и 83% соответственно). У больных с несеминомными ГО показатели выживаемости при наличии нелегочных висцеральных метастазов (печень, кости, головной мозг, плеврит) значительно ниже, чем у остальных пациентов — 42 и 77% соответственно (3-летняя общая выживаемость, $p < 0,0001$). У больных с семиномой наличие нелегочных висцеральных метастазов, по мнению большинства авторов [6, 8], также является самостоятельным негативным прогностическим фактором. По нашим же данным, это не приводит к ухудшению выживаемости. Однако сделать определенные выводы относительно семиномы трудно из-за малочисленности больных с висцеральными метастазами ($n = 5$) и преобладания невисцерального метастазирования, в связи с этим различия в выживаемости остались недостоверными — соответственно 80 и 92% (3-летняя общая выживаемость, $p = 0,33$).

Проведенный нами многофакторный анализ позволил отнести к независимым прогностическим признакам, негативно влияющим на общую выживаемость больных семиномой, наличие метастазов в легкие (HR — 16,98; 95% ДИ — 2,95—97,60; $p = 0,0015$) и уровень ХГ ≥ 50 МЕ/мл (HR — 5,54; 95% ДИ — 1,282—3,86; $p = 0,0217$). 3-летняя общая выживаемость 92 больных, не имевших этих негативных факторов, составила 97,2%, тогда как при наличии хотя бы одного из них она снижалась до 74% ($p = 0,023$) [7].

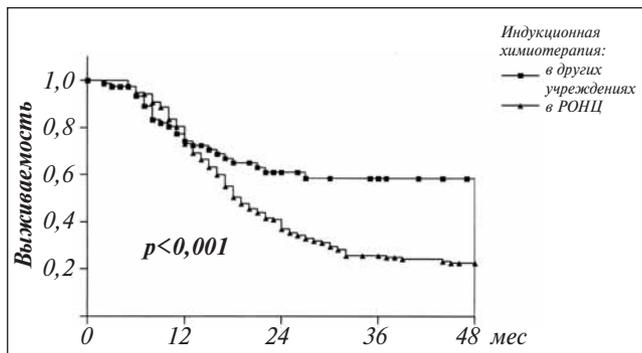


Рис. 1. Общая выживаемость больных с рецидивами ГО, получавших химиотерапию II линии в РОНЦ и других учреждениях

Еще одной особенностью ГО является способность синтезировать онкомаркеры — гликопротеины АФП, ХГ и фермент ЛДГ. Изучение их динамики в процессе химиотерапии является наиболее точным способом контроля ее эффективности. Наличие повышенных и особенно растущих уровней АФП и ХГ после химиотерапии свидетельствует о персистенции злокачественной опухоли. Кроме того, исходный уровень АФП, ХГ и ЛДГ — важнейший прогностический признак, гораздо лучше отражающий распространенность болезни, чем такие показатели, как число и размеры метастазов [6] (табл. 3).

Роль постхимиотерапевтических циторедуктивных операций (ЦРО)

Одним из условий успешного лечения больных диссеминированными несеминомными опухолями является хирургическое удаление оставшихся проявлений болезни после индукционной химиотерапии. Трудно представить, что после 4–6 курсов химиотерапии полностью исчезнут все признаки болезни. Но и дальнейшее продолжение химиотерапии бесперспективно, так как 4–6 курсов столь интенсивного лечения, каким является комбинация ВЕР, достаточно, чтобы подавить все чувствительные к химиотерапии опухолевые клетки. Оставшиеся опухолевые клетки представляют собой опухолевый клон, устойчивый к цитостатикам, и продолжение химиотерапии скорее приведет к возникновению осложнений, чем к нарастанию противоопухолевого эффекта. Более чем в половине случаев оставшиеся опухолевые массы представляют собой фиброзно-некротические изменения или зрелую тератому, при которых продолжение химиотерапии вообще не имеет смысла. Оптимальным в этом случае является хирургическое удаление оставшихся после индукции опухолевых масс. Из 482 больных несеминомными ГО в результате проведенной индукционной химиотерапии полную регрессию удалось получить лишь у 134 (27,8%). У большинства же пациентов — 278 (57,7 %) к моменту окончания химиотерапии все еще имелись

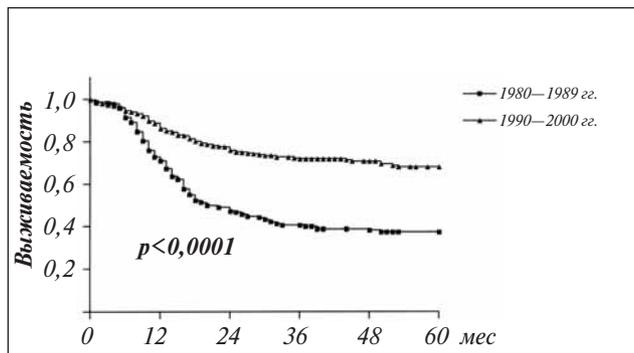


Рис. 2. Общая выживаемость больных ГО, получавших лечение в РОНЦ в последние 20 лет

проявления болезни при нормализовавшихся маркерах. Именно такие больные с резидуальной опухолью размером >1 см и являются кандидатами для выполнения ЦРО. Эта операция выполнена 229 пациентам. Чаще всего — 157 (69%) пациентов — производили забрюшинную лимфаденэктомию, у 33 (14%) больных выполнены резекции легких, у 14 (6%) — удаление опухоли средостения. При локализации резидуальной опухоли в нескольких анатомических областях (забрюшинно, в печени, в грудной клетке, в надключичных лимфатических узлах) — 25 (11%) больных — в начале обычно выполняли абдоминальный этап, а через 1–2 мес — торакальный.

При гистологическом исследовании удаленных масс жизнеспособная злокачественная опухоль обнаружена у 59 (26%) больных, зрелая тератома — у 64 (28%) и некроз — у 106 (46%). Морфологический вариант опухоли имел огромное прогностическое значение. Так, 3-летняя общая выживаемость при наличии некроза или элементов тератомы составила 85 и 83% соответственно, тогда как присутствие жизнеспособной опухоли снижало этот показатель до 66% ($p = 0,006$).

Не менее важным фактором, определяющим прогноз, являлась и радикальность вмешательства. Даже при наличии некроза 3-летняя общая выживаемость у радикально и нерадикально прооперированных пациентов существенно различалась — 92 и 63% соответственно ($p = 0,003$). Аналогичная тенденция прослеживалась и у больных с жизнеспособной опухолью — 80 и 48% соответственно ($p=0,05$). При радикальном удалении жизнеспособной опухоли послеоперационная химиотерапия не улучшала отдаленные результаты.

Таким образом, очевидна необходимость хирургического удаления резидуальной опухоли после химиотерапии. Радикальное вмешательство достоверно повышает шанс больного на выздоровление независимо от морфологического варианта остаточной опухоли.

Рецидивы заболевания

Несмотря на высокую непосредственную чувствительность ГО к химиотерапии у 10 — 40% больных в зависимости от прогностических признаков все-таки развивается рецидив заболевания. Выделяют платинорезистентные рецидивы (в процессе химиотерапии или в течение 1 мес после ее окончания), платиночувствительные (через 1 мес — 2 года) и поздние (через 2 года после завершения химиотерапии). Из 492 больных несеминомными ГО указанные варианты прогрессирования отмечены у 63 (12,8%), 73 (14,8 %) и 9 (1,8 %) больных соответственно.

Прогноз при платинорезистентных рецидивах крайне плохой: длительные ремиссии удалось получить лишь у 14% больных и, как правило, лишь в группе хорошего прогноза IGCCG. Аналогичный показатель при платиночувствительных рецидивах составил 25%. Поздние рецидивы (более 2 лет) были крайне редки — всего у 9 (1,8%) больных. Длительная выживаемость констатирована у 6 (67%) больных. Особенность этих рецидивов — низкая чувствительность к химиотерапии, поэтому общепринятой терапией выбора является хирургическое лечение [9]. Лишь при невозможности выполнения операции на первом этапе проводится химиотерапия II линии.

Мы провели анализ эффективности химиотерапии II линии в зависимости от того, где (в нашем центре или нет) проводилась индукционная терапия (рис. 1). Был выявлен, казалось бы, парадоксальный факт: эффективность химиотерапии II линии у больных, леченных ранее в других учрежде-

ниях, была почти в 3 раза выше, чем у «наших» пациентов. Отдаленные результаты лечения «наших» пациентов в целом соответствуют мировым — выздоравливают 20—30% больных [10,11]. Неадекватно проведенная в других учреждениях индукционная химиотерапия позволяла достигать лучших результатов, чем у исходно правильно леченных больных. Главными ошибками при проведении химиотерапии I линии являются занижение доз препаратов и необоснованное увеличение интервалов между курсами свыше 3 нед, тогда как каждый день отсрочки лечения уменьшает вероятность достижения полного эффекта на 3% [12].

В целом за последние 20 лет нам удалось улучшить отдаленные результаты лечения практически вдвое, что хорошо видно из рис. 2. Однако было бы неправильно объяснять эти достижения лишь созданием новых комбинаций химиопрепаратов. Второй важнейшей составляющей успеха в лечении несеминомных ГО, на наш взгляд, явилось широкое внедрение ЦРО на резидуальной опухоли после индукционной химиотерапии.

Выводы

Прогресс в лечении диссеминированных ГО впечатляет. Еще недавно больные с этим диагнозом считались обреченными. Сейчас мы говорим о потенциальной возможности излечения каждого больного независимо от степени диссеминации процесса. Эти достижения обусловлены не только развитием химиотерапии, но и более интенсивной хирургией, возросшими диагностическими возможностями, рациональной тактикой лечения больных в зависимости от прогностических факторов.

Литература

1. Silverberg E. Statistical and epidemiological data on urological cancer //Cancer. — 1987. — V. 60. — P. 692—717.
2. Альмяшев А.З., Кулаев М.Т., Бегоулов И.В. и др. Клиника, диагностика и лечение злокачественных опухолей яичка. Методические указания для врачей и студентов. — Саранск, 2001. — 28 с.
3. Тюляндин С.А., Насырова Р.Ю., Стенина М.Б. и др. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор при совместном применении с комбинированной химиотерапией карбоплатином и фосфамидом у больных диссеминированной семиномой // Вестн. ОНЦ. — 1992;2: 36—45.
4. Horwich A., Sleiifer D.T., Fossa S.D. et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic non-seminomatous germ cell cancer: A multi-institutional Medical Research Council/ European Organization for Research and Treatment of Cancer trial // J. Clin. Oncol. — 1997; 15: 1844—1852.
5. Tjulandin S., Garin A., Stenina M. et al. Carboplatin (CBDCA), etoposide (VP-16), bleomycin (B) and GM-CSF in patients with poor-risk nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT). — Proc. ASCO. 1993. — Ab. 776.
6. International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers // J. Clin. Oncol. — 1997; 15: 594—603.
7. Трякин А.А. Современные факторы прогноза при диссеминированных герминогенных опухолях у мужчин.: Дис... канд. мед. наук. — М., 2003. — 137 с.
8. Fossa S.D., Oliver R.T.D., Stenning S.P. et al. Prognostic factors for patients with advanced seminoma treated with platinum-based chemotherapy // Eur. J. Canc. — 1997; 96: 1—8.
9. George D.W., Foster R.S., Hromas R.A. et al. Update on Late Relapse of Germ Cell Tumor: A Clinical and Molecular Analysis // J. Clin. Oncol. — 2003; 21, 1: 113—122.
10. Loehrer P.J., Lauer R., Roth B.J. et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: Ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide // Ann. Intern. Med. — 1988; 109: 540—546.
11. Rick O., Bokemeyer C., Beyer J. et al. Salvage Treatment With Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Plus High-Dose Carboplatin, Etoposide, and Thiotepa Followed by Autologous Stem-Cell Rescue in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Cancer // J. Clin. Oncol. — 2001; 1:81—88.
12. Тюляндин С.А. Лечение диссеминированных герминогенных опухолей у мужчин: Дис... докт. мед. наук. — М., 1993. — 182 с.

Меланома уретры

Я.В. Гриднева

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Urethral melanoma

Ya. V. Gridneva

Urethral melanoma is a rare malignancy that has a poor prognosis. The paper presents the data available in the worldwide literature on urethral melanoma and analyzes the specific features of the disease occurring in males and females. It also describes clinical cases of malignant melanoma of the urethra in one woman and two men treated at the Russian Cancer Research Center.

Меланома уретры — злокачественная опухоль мочеиспускательного канала, которая встречается крайне редко, поэтому в течение многих лет в литературе были представлены либо описания отдельных клинических случаев [1—8], либо единичные ретроспективные обобщения [11—15] разрозненных наблюдений [9, 10]. Встречаются описания метастаза меланомы в уретру [11] и синхронной злокачественной меланомы уретры с переходно-клеточным раком мочевого пузыря [12]. За редким исключением [7,13,14] практически все авторы отмечают плохой прогноз заболевания [3, 9,15—17 и др.].

Мы приводим обзор данных литературы, касающихся меланомы уретры у женщин и мужчин, а также описания 3 клинических наблюдений РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

У женщин частота меланомы уретры составляет 0,2% всех меланом [13], или 0,4% опухолей мочеиспускательного канала [18]. По данным Tohyama H. и соавт. [19], в японской литературе сообщается только о 20 случаях первичной злокачественной меланомы у женщин. В отечественной литературе аналогичные публикации единичны [20]. Rikaniadis N. и соавт. [14] сообщают, что в течение 20 лет в Roswell Park Cancer Institute получили лечение 75 больных первичным раком уретры, из них только у 1 (1,3%) пациентки была злокачественная меланома.

У женщин прогноз меланомы уретры хуже по сравнению с таковым при меланоме вульвы и кожных формах болезни [21, 22]. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, для меланомы мочеиспускательного канала характерны позднее появление клинических симптомов и, соответственно, поздняя диагностика заболевания, когда процесс достигает стадии T₃ и выше [9]. Во-вторых, в силу анатомических особенностей на уретре нередко выполняют неадекватные хирургические вмешательства, результатом которых является сохранение опухолевых клеток по краю резекции. В-третьих, злокачественная меланома уретры предрасположена к раннему метастазированию благодаря хорошей васкуляризации и большому числу лимфатических сосудов [23,24].

В исследовании DiMarco D. и соавт. [9] частота локального рецидива первичной меланомы уретры у женщин составила 64%, общая и опухолеспецифическая 3-летняя выживаемость — 27 и 38% соответственно. Авторы ретроспективно проанализировали результаты лечения 11 пациенток, наблюдавшихся в отделении урологии Mayo Clinic (Миннесота, США) с 1950 по 1999 г. с диагнозом злокачественная меланома уретры. Средний возраст больных составил 68 лет. У 7 женщин выполнено частичное удаление уретры, у 4 — радикальная экстирпация. У всех 11 больных опухоль локализовалась в дистальном отделе уретры, у 7 отмечено распространение процесса на влагалище (стадия T₃), средняя глубина инвазии была 6,1 мм, средняя ширина опухоли — 2,0 см. Дополнительное послеоперационное лечение не проводилось. У 7 из 11 больных возникли рецидивы (у 6 — в течение года после операции), при этом в 5 случаях рецидивы наблюдались после частичной уретрэктомии.

Mukai M. и соавт. [25] приводят описание 72-летней больной, которой по поводу первичной злокачественной меланомы наружного отверстия уретры выполнено оперативное вмешательство в объеме уретрэктомии, вульвэктомии, удаления передней стенки влагалища, паховых лимфатических узлов с обеих сторон и цистостомии. Через 9 мес после операции выявлено прогрессирование заболевания. Arai K. и соавт. [3] сообщают о 65-летней больной с первичной злокачественной меланомой уретры диаметром 3 см, которой проведены радикальное удаление опухоли и адьювантная иммунотерапия β-интерфероном в комбинации с химиотерапией дакарбазином, нимустином и винкристином. Несмотря на лечение, через 6 мес появились метастазы в легкие, и через год после операции пациентка умерла от проявлений болезни. Периферические лимфатические узлы были интактными.

В то же время есть и более обнадеживающие сообщения. Так, 65-летняя больная злокачественной меланомой уретры и вульвы, которой проведена радикальная уретро- и вульвэктомия с двусторонней паховой лимфаденэктомией и последующей иммунотерапией α-интерфероном, живет без

признаков болезни в течение года [1]. Kim C.J. и соавт. [13] приводят описание 59-летней пациентки, которая 5 лет живет без признаков рецидива заболевания. По поводу первичной злокачественной меланомы уретры (стадия А) ей выполнены тотальная уретрэктомия, двусторонняя паховая лимфодиссекция, цистостомия и проведена адъювантная химиотерапия дакарбазином, винкристином, циклофосфамидом и α -интерфероном. По мнению авторов, аналогичный объем хирургического вмешательства выполняется у таких больных на первом этапе лечения при отсутствии отдаленных метастазов, адъювантную терапию следует назначать сразу после операции.

Однако число больных меланомой уретры, переживших 5-летний срок, крайне мало [10, 13, 14]. Rikaniadis N. и соавт. [14] описывают 80-летнюю больную первичной злокачественной меланомой уретры, получившую консервативное лечение и прожившую более 7 лет.

Следует подчеркнуть, что дистальный отдел уретры, в частности наружное отверстие, является наиболее частой локализацией первичной злокачественной меланомы у женщин. Размеры образований различны. В исследовании Oliva E. и соавт. [10] они колебались от 0,8 до 6 см и в среднем составили 2,6 см. Girgin C. и соавт. [8] также наблюдали опухоль больших размеров — 5,6 см. По данным DiMarco D. и соавт. [9], средняя величина меланомы — 2,0 см. Большинство пациенток в этом исследовании предъявляли жалобы на гематурию и объемные образования в уретре, почти в 30% случаев продолжительность симптомов до установления диагноза варьировала от 3 до 12 мес. По клиническим признакам 73% опухолей были в стадии pT₂ или менее и ограничивались уретрой или периуретральными тканями, однако послеоперационная стадия в большинстве случаев 73% опухолей была выше — pT₃.

Это наблюдение подтверждает, что с помощью частичной уретрэктомии не всегда возможен локальный контроль злокачественной меланомы уретры. По данным DiMarco D. и соавт. [9], частота рецидивов после такой операции составила 71% (5 из 7 пациенток), у 1 больной возникли также метастазы в легких. Смертность от проявлений болезни составила 80% (4 из 5 больных с рецидивами). Результаты других исследований аналогичны: частота рецидивов — от 40 до 100%, смертность приближается к 100% [10, 23].

Основной причиной рецидива злокачественной меланомы уретры после частичной уретрэктомии является неадекватная резекция опухоли. Для меланомы вульвы линия резекции должна проходить не менее чем в 2,5 см от края опухоли [21]. Соб-

люсти такую границу и сохранить адекватную длину уретры сложно, поэтому, возможно, следует отдать предпочтение передней экзентерации [26]. Такой подход применяют при опухолях, распространяющихся на шейку мочевого пузыря, однако возможность его использования зависит от локализации новообразования. В тех случаях, когда цистэктомия не показана, могут быть выполнены радикальная уретрэктомия с сохранением мочевого пузыря и наложение сухой стомы. Этот тип резекции включает в себя иссечение шейки мочевого пузыря, периуретральных тканей, передней стенки влагалища и малых половых губ, которое выполняется по мере необходимости для достижения онкологически адекватной резекции опухоли. Сухая стома может быть сформирована посредством аппендиковезикостомии или иллеевезикостомии для отведения мочи обходным путем [27].

Адъювантную терапию проводят и при других формах меланомы ввиду высокого риска смерти от проявлений заболевания [22, 28, 29]. Поскольку лучевая и химиотерапия у таких больных практически неэффективны, внимание исследователей сфокусировано на иммунотерапии α -интерфероном [28, 29]. Однако окончательные выводы о его эффективности пока не сделаны.

Отдельного внимания заслуживает клинкопатологический анализ 15 случаев первичной меланомы уретры, проведенный Oliva E. и соавт. из Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital [10]. Это исследование включало 9 (60%) женщин и 6 (40%) мужчин в возрасте от 44 до 96 лет, средний возраст которых составил 73 года. У всех мужчин опухоль располагалась в дистальной уретре. У 8 женщин также был поражен дистальный отдел уретры, у большинства — наружное отверстие; еще у 1 пациентки поражение захватывало и дистальную, и проксимальную уретру. Размеры опухоли колебались от 0,8 до 6 см и в среднем составили 2,6 см, глубина инвазии варьировала от 2 до 17 мм. Один (6,7%) пациент умер во время операции, 9 (60%) скончались от проявлений заболевания через 13—56 мес после диагностики опухоли и начала лечения. У 1 (6,7%) пациента через 4 года после лечения развился локальный рецидив, через год он умер от сепсиса; еще 1 больной умер через 3 года после операции от разрыва аневризмы аорты, на аутопсии признаков меланомы не было. 3 больных на момент анализа были живы в течение 11; 23 мес и 7 лет после операции.

Oliva E. и соавт. [10] сообщают, что из 15 опухолей при гистологическом исследовании меланин был виден в 12, но «бросался в глаза» только в 6. Watanabe J. и соавт. [30] также описывают пациента с беспигментной меланомой, поражающей дистальный отдел уретры.



Рис. 1. Меланома уретры у больной Г.

Elisa A и соавт. [5] отмечают, что к 1994 г. в литературе имелись сообщения только о 45 больных мужского пола, страдавших меланомой уретры. Такие пациенты обычно предъявляют жалобы на уретроррагию, гематурию, дизурию, затрудненное мочеиспускание, увеличение паховых лимфатических узлов, меланурию. Одним из признаков меланомы уретры у мужчин считают пигментные пятна на головке полового члена и полагают, что при локализации меланомы в области наружного отверстия уретры или в ладьевидной ямке она первично исходит из головки полового члена [18].

Практически все исследователи подчеркивают высокую злокачественность меланомы уретры у мужчин [5,15,18,30]. Elisa A. и соавт. [5] описывают 77-летнего пациента с поражением дистального отдела уретры, который умер через 28 мес после диагностики заболевания от прогрессирования опухоли в виде локального рецидива и метастазов. Watanabe J. и соавт. [30] считают, что радикальным хирургическим вмешательством при злокачественной меланоме уретры у мужчин может считаться тотальная уретрэктомия. Что касается дополнительного лечения, то Kubo H. и соавт. [31] сообщают о 64-летнем пациенте, которому в связи с первичной меланомой дистального отдела уретры проведены частичная уретрэктомия и адьювантная терапия β -интерфероном. Однако иммунотерапия осложнилась развитием острой почечной недостаточности.

Ниже приводим клинические наблюдения злокачественной меланомы уретры у 1 женщины и 2 мужчин, которым в различные годы проведе-

но лечение в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Больная Г., 71 года, в феврале 1987 г. самостоятельно обнаружила образование в уретре. В том же месяце по месту жительства выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции уретры и проведена дистанционная лучевая терапия (СОД 40 Гр, РОД 2 Гр). В июле 1988 г. диагностирован рецидив заболевания и в августе 1988 г. по месту жительства произведена повторная резекция уретры. В мае 1989 г. при контрольном обследовании выявлен второй рецидив опухоли. Больная обратилась в РОНЦ. При уретроскопии на задней стенке уретры обнаружены два плотных опухолевых образования серовато-синего цвета размером до 1,5 см, окруженные гиперемизированной слизистой (рис. 1). При УЗИ выявлено образование в пахово-подвздошной области справа раз-

мером 2,5 см, заподозрен метастаз. Данных в пользу отдаленных метастазов не получено. В июне 1989 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции уретры с ревизией подвздошных лимфатических узлов справа. Гистологическое исследование резецированного участка уретры: меланома с единичными клетками, содержащими пигмент; исследование удаленного лимфатического узла выявило его гиперплазию. В июне 1990 г. при обследовании констатировано дальнейшее прогрессирование заболевания: на правой стенке влагалища обнаружена распадающаяся кровоточащая узловатая опухоль, инфильтрирующая наружный зев, темно-багрового цвета, размеры которой не превышали 3,5 см. Проведен курс химиотерапии дакарбазином 250 мг/м² внутривенно ежедневно, в течение 5 дней. Несмотря на лечение, заболевание продолжало прогрессировать: опухоль распространилась на переднюю стенку влагалища, появились метастазы в подвздошные лимфатические узлы с обеих сторон. В апреле 1991 г. больная умерла от прогрессирования опухоли (на фоне комбинированного лечения продолжительность жизни пациентки составила 4 года).

Больной К., 56 лет, в течение примерно 1,5 лет отмечал кровянистые выделения из уретры. В ноябре 1981 г. при цистоскопии обнаружено солидное образование размерами до 3,0 см, располагавшееся на 10 см выше наружного отверстия уретры. Отдаленных метастазов не выявлено. В декабре 1981 г. проведены курс предоперационной лучевой терапии (СОД 20 Гр) и радикальное оперативное вмешательство в объеме резекции уретры. При гистологическом исследовании — меланома (альвеолоподобные структуры). Поставлен диагноз: меланома уретры, стадия pT₁N₀M₀. Последний раз мы наблюдали больного в 2000 г., признаков заболевания у него не было.

Больной И., 62 лет, в марте 2000 г. обратил внимание на искривление струи мочи при мочеиспускании. При обследовании в РОНЦ при уретроскопии выявлена опухоль темного цвета в области наружного отверстия уретры размером до 0,8 см. При рентгенографии легких и УЗИ органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов патологии не обнаружено. В апреле 2000 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции уретры. При гистологическом исследовании диагностирована меланома, прорастающая до мышечного слоя уретры. Поставлен диагноз: злокачественная меланома наружного отверстия уретры, стадия pT₃N₀M₀. Проведено 2 курса адъювантной химиотерапии дакарбазином 250 мг/м² 1–5-й дни. В июле 2000 г. при контрольном УЗИ выявлено увеличение паховых лимфатических узлов справа до 2,0 см, при пункционной биопсии — метастазы меланомы. Патологии в других органах не обнаружено. В июле 2000 г. выполнена операция Дюкена справа. Гистологическое исследование подтвердило диагноз злокачественной меланомы (рис. 2). После операции проведен курс иммунотерапии интроном А в разовой дозе 3 млн ед. 3 раза в неделю, в течение 6 мес. В 2003 г. диагностированы метастазы меланомы в паховых лимфатических узлах слева и в коже мошонки. В сентябре 2003 г. больной умер от прогрессирования заболевания.

Приведенные клинические наблюдения свидетельствуют об определенной связи стадии меланомы уретры и продолжительности жизни больных. В то же время следует подчеркнуть, что наилучшие результаты достигнуты при адекватном объеме хирургического вмешательства и проведении химио-, иммуно- и лучевой терапии. Так, продолжительность жизни больного И., у которого меланома уретры выявлена в стадии pT₃, составила 3,5 года. Учитывая злокачественность процесса, это можно считать определенным успехом комбинированного лечения. Пациент К., у которого заболевание диагностировано в стадии pT₁, получил комбинированное лечение в виде неоадъювантной лучевой терапии и радикально выполненной резекции уретры, прожил практически 9 лет без проявлений болезни, что уникально для меланомы уретры и может дополнить немногочисленную группу больных, продолжительность жизни которых составила 5–10 лет после лечения [10, 13, 14].

Таким образом, крайне редкая встречаемость меланомы уретры (порядка 0,2% всех меланом) и ее высокая злокачественность не поз-

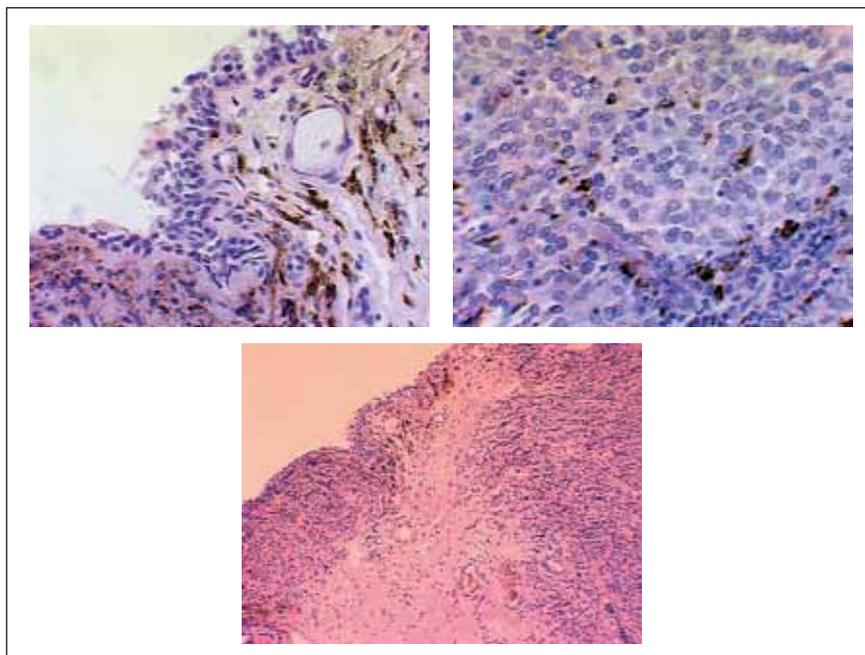


Рис. 2. Гистологическая картина меланомы уретры у больного И. Окраска гематоксилином и эозином

воляют в настоящее время выработать стандартную тактику лечения пациентов. Значимыми факторами прогноза являются стадия заболевания, локализация, размеры опухоли, состояние регионарных лимфатических узлов.

Основным методом лечения данной патологии, во многом определяющим дальнейшее течение болезни, а следовательно, и выживаемость, является агрессивное хирургическое вмешательство в объеме уретрэктомии с резекцией шейки мочевого пузыря и одномоментной пахово-подвздошной лимфодиссекцией. Эффективность химиолучевой терапии из-за малого числа больных точно не установлена. Однако результаты комбинированного лечения отдельных больных обнадеживают. На сегодняшний день применяются такие режимы, как дакарбазин 250 мг/м² 1,2,3-й дни, нидран 1 мг/кг в 1-й день, цисплатин 80 мг/м² в 3-й день 2 курса с интервалом 5 нед с последующей оценкой эффекта, CVD (цисплатин 20 мг/м² в/в 1–5-й дни, винкристин 1,4 мг/м² внутривенно в 1,8,15-й дни, дакарбазин 200 мг/м² на 2,4,6,9-й дни) 2 курса с интервалом 5 нед, комбинация полихимиотерапии и биопрепаратов (ИФН α 2b и ИЛ2) [28, 29]. В последнее время широко изучается активность таксанов, проводятся исследования возможности использования вакцинотерапии, генной и антиангиогенной терапии.

Целью дальнейших исследований будет определение критериев дифференцированного отбора больных для выбора вида лечения с учетом прогностических признаков.

Литература

1. Alvarez K., Merchan G., Olmo C. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra. Report of a case *Actas Urol Esp.* — 2000; Jun;24(6):488—490.
2. Aragona F., Maio G., Piazza R., Salmaso R. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report // *Int. Urol. Nephrol.* — 1995;27(1):107—111.
3. Arai K., Joko M., Kagebayashi Y. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 1993; Feb;23(1):74—77.
4. Blaumeiser B., Tjalma W., Swaegers M. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra // *Zentralbl. Gynakol.* — 2000;122(3):179—182.
5. Elisa A., Bannwart F., Maurer R., Ruedi P. Primary malignant melanoma of the male urethra. Case report and discussion of the literature. // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* — 1994; Oct 11;83(41): 1157—1160.
6. Garcia Riestra V., Fernandez Garcia M.L. Varela Salgado M. Primary malignant melanoma of the female urethra // *Arch. Esp. Urol.* — 1995; May;48(4):403—405.
7. Gincherman Y., Weiss J., Elder D., Hamilton R. A unique case of long-term survival in a male patient with malignant melanoma of the distal urethra // *Cutis.* — 1996; Jan;57(1):44—46.
8. Girgin C., Tarhan H., Sezer A. et al. A large primary malignant melanoma of the female urethra // *Urol. Int.* — 1999;63(3):198—200.
9. DiMarco D., DiMarco C., Zincke H. et al. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra // *J. Urol.* — 2004. — Vol. 171 (2). — P. 765—767.
10. Oliva E., Quinn T., Amin M. et al. Primary malignant melanoma of the urethra: a clinicopathologic analysis of 15 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2000; Jun;24(6):785—796.
11. Marti M., Oliva E., Sanchez M. et al. Melanoma metastatic to the female urethra. Report of a case // *Actas. Urol. Esp.* — 2002; Mar;26(3):231—234.
12. Ito K., Matsuo Y., Takahashi O. et al. Synchronous malignant melanoma of the male bulbar urethra and transitional cell carcinoma of the bladder // *BJU Int.* — 1999; Nov;84(7):877—878.
13. Kim C.J., Pak K., Hamaguchi A. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra // *Cancer.* — 1993; Jan 15;71(2):448—451.
14. Rikaniadis N., Konstadoulakis M., Kymionis G. et al. Long-term survival of a female patient with primary malignant melanoma of the urethra // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1998; Dec;24(6):607—608.
15. Ornellas A., Khouri F., Campos F. et al. Cancer of the urethra in women: experience of the National Institute of Cancer of Brazil: 1992—1997 // *Prog. Urol.* — 1999; Apr; 9(2): 292—298.
16. Rashid A.M., Williams R.M., Horton L.W. Malignant melanoma of penis and male urethra. Is it a difficult tumor to diagnose? // *Urology.* — 1993; May; 41(5): 470—471.
17. Varo S., Bachiller B., Soto D. et al. Melanoma of the female urethra: a very infrequent tumor // *Actas. Urol. Esp.* — 1999; Feb;23(2):149—152.
18. Русаков В.И. Хирургия мочеиспускательного канала. — Ростов н/Д.: Феникс, 1998, 352 с.
19. Тоцуяма Н., Hatano T., Ogawa Y. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report // *Hinyokika Kiyō.* — 1997; Aug;43(8):597—598.
20. Шмурун Р. Первичная злокачественная меланома уретры // *Вопр. онкол.* — 1998. — Т. 44. — № 3. — С. 354—355.
21. Podratz K., Gaffey T., Symmonds R. et al. Melanoma of the vulva: an update // *Gynecol. Oncol.* — 1983;16: 153.
22. Wagner J., Gordon M., Chuang T., Coleman J. Current therapy of cutaneous melanoma // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2000; 105: 1774.
23. Nguyen A., Kavolius J., Russo P. et al. Primary genitourinary melanoma // *Urology.* — 2001; 57: 633.
24. Larsson K., Shaw H., Thompson J. et al. Primary mucosal and glans penis melanomas: the Sydney Melanoma Unit experience // *Aust. NZJ Surg.* — 1999; 69: 121.
25. Mukai M., Uemura M., Fukuhara S. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report // *Hinyokika Kiyō.* — 2003; Mar;49(3):157—160.
26. Geisler J., Look K., Moore D., Sutton G. Pelvic exenteration for malignant melanomas of the vagina or urethra with over 3 mm of invasion // *Gynecol. Oncol.* — 1995; 59: 338.
27. Monti P., Lara R., Dutra M., de Carvalho J. New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle // *Urology.* — 1997; 49: 112.
28. Molife R., Hancock B. Adjuvant therapy of malignant melanoma // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2002; 44: 81.
29. Eggermont A. The role interferon-alpha in malignant melanoma remains to be defined // *Eur. J. Cancer.* — 2001; 37: 2147.
30. Watanabe J., Yamamoto S., Souma T. et al. Primary malignant melanoma of the male urethra // *Int. J. Urol.* — 2000; Sep; 7(9):351—353.
31. Kubo H., Miyawaki I., Kawagoe M. et al. Primary malignant melanoma of the male urethra // *Int. J. Urol.* — 2002; May; 9(5):268—271.



КОНГРЕСС АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ (АУА)*

С 21 по 26 мая 2005 г. в США (Сан-Антонио) проходил ежегодный конгресс Американской ассоциации урологов (АУА). На конгрессе были представлены наиболее интересные исследования в различных областях урологии, проводившиеся не только в США, но и в других странах мира. Особенностью конгресса следует считать большое количество фундаментальных исследований, так называемых Basic Research. Мы выборочно остановимся на результатах клинических исследований в области онкоурологии, в частности на наиболее интересных данных, касающихся поверхностного рака мочевого пузыря (РМП).

Cheryl T. Lee и соавт. изучали влияние лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) на прогноз у пациентов поверхностным РМП «Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in CT1 Bladder cancer» (abstract 911). Как известно, у большинства таких больных хороший эффект дают трансуретральная резекция и адьювантная внутрипузырная химиотерапия. Поиск наиболее точных факторов прогноза необходим для выбора оптимальной тактики лечения. Авторы выдвинули гипотезу, что при стадии T₁ ЛВИ играет очень важную роль в отборе больных для ранней цистэктомии. Были проанализированы результаты лечения 117 пациентов с РМП стадии T₁, которым выполнена радикальная цистэктомия. По данным гистологического исследования, у 30% пациентов в препаратах имелась ЛВИ. Проведенный мультивариационный анализ пока-

зал, что ЛВИ наряду с увеличением возраста пациентов являются негативными прогностическими факторами. Авторы делают вывод, что ЛВИ служит показанием для ранней цистэктомии у больных поверхностным РМП.

Использование фотодинамической диагностики стало практически рутинным методом определения поражений слизистой мочевого пузыря, однако очень мало рандомизированных исследований, в которых показана ценность и влияние этого метода на отдаленные результаты. В связи с этим научный и практический интерес представляют данные Sachs M.D. и соавт. «Fluorescence detection with 5-Aminolevulinic ACID (ALA) reduces the risk of tumor recurrence and progression in patients with superficial bladder cancer: 5 year results of a prospective randomized trial» (abstract 912). В исследование были включены 115 больных, которых разделили на 2 группы. Одним пациентам выполняли резекцию с помощью стандартного источника света, у других использовали 3% раствор ALA. Повторную ТУР выполняли через 68 нед. Средний срок наблюдения составлял 23—61 мес. Оценку результатов лечения проводили по частоте рецидива через 12, 36 и 60 мес. Исследование показало, что частота рецидивов была значительно ниже в группе больных, у которых применяли 5 ALA, при повторной ТУР, а также через 12, 36 и 60 мес наблюдения. Кро-

* Материалы конгресса полностью опубликованы в «The Journal of Urology». — Vol. 173. — № 4. — April 2005.

ме того, частота местного прогрессирования также была меньше в группе пациентов, которым проводили фотодинамическую диагностику с 5 ALA. Различия в частоте возникновения рецидива и прогрессирования были достоверны.

Другим направлением снижения частоты рецидивов является использование новых химиопрофилактических препаратов. Serh P. Lerner и соавт. представили «Results of a randomized chemoprevention trial with fenretinide in non-muscle invasive bladder cancer» (abstract 913). Этот препарат является потенциальным индуктором анаптоза. Результаты исследования при раке молочной железы показали его эффективность и умеренную токсичность. В исследование были включены пациенты поверхностным РМП T_a, T_{is} или T₁. Больным с промежуточным или высоким риском проводили стандартный и поддерживающий курсы BCG. Одна группа больных получала перорально исследуемый препарат в дозе 200 мг/сут, другая — плацебо. Цистоскопию и цитологию выполняли каждые 3 мес в течение 2 лет, затем ежегодно. Об эффективности лечения судили по частоте рецидивов опухоли. Сравнительные данные показали, что препарат обладает удовлетворительной переносимостью и умеренной токсичностью. Однако частота рецидива при лечении данным препаратом и в группе плацебо существенно не отличалась, что, вероятно, не позволяет рекомендовать его для клинического использования.

Клинический интерес представляют данные Ashish M. Kamat и соавт. о лечении микропапиллярной переходно-клеточной карциномы мочевого пузыря («The case for early cystectomy in non-muscle-invasive micropapillary transitional cell carcinoma of the bladder»; abstract 915). Микропапиллярная опухоль мочевого пузыря является редким, высокоагрессивным вариантом переходно-клеточного рака. Авторы проанализировали 100 историй болезни пациентов, страдавших микропапиллярной карциномой, из них у 44 больных отсутствовала инвазия в мышечный слой. Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость составила 40 и 13% соответственно. Внутрипузырная химиотерапия проведена 27 (61%) больным. В среднем через 8 мес после терапии у 67% больных отмечен местный рецидив, а у 23% появились метастазы. Только в 5% случаев при наблюдении до 45 мес рецидива и прогрессирования заболевания не наблюдалось. Авторы делают вывод, что этот вид опухоли весьма агрессивный и нечувствительный к внутрипузырной химиотерапии. Оптимальным методом лечения таких больных является ранняя цистэктомия до развития местного прогрессирования заболевания.

Интересным является изучение доцетаксела у больных поверхностным РМП, резистентным к стандартной внутрипузырной терапии. James M. Mc Kiernan и соавт. представили доклад на тему «Phase I Trial of Intravesical Docetaxel in the treatment of superficial Bladder cancer resistant to standard Intravesical therapy» (abstract 916). В случае рецидива после внутрипузырной химиотерапии использование 2-й линии химиотерапии позволяет добиться регрессии опухоли лишь у 5 — 35% больных поверхностным РМП. В

связи с этим остаются актуальными поиск новых препаратов и изучение их клинической активности. Доцетаксел относится к группе таксанов, механизм его действия связан с торможением деполимеризации микротрубочек. Показана клиническая эффективность препарата при внутримышечном применении у больных метастатическим РМП.

В исследование включены пациенты в стадии T_a, T₁, T_{is} с переходно-клеточным РМП, у которых зарегистрирована резистентность к ранее проведенной внутривезикулярной химиотерапии по одному из режимов. Проводилось 6 инстилляций доцетаксела ежедневно. Начальная доза составила 5 мг с последующим увеличением дозы до максимально переносимой. Цель исследования — изучение токсичности и оценка регрессии опухоли. Ни у одного из пациентов не отмечено системной токсичности. Наблюдалась дизурия 1 — 2 градации. У 57% больных не выявлено опухоли после лечения. Период наблюдения составил 12—14 мес. Результат I фазы исследований показал, что доцетаксел при внутривезикулярном введении не оказывает системного действия, вызывает умеренную дизурию. Последующие исследования II фазы должны определить эффективность препарата при поверхностном РМП.

Рак in situ остается трудной и пока не решенной проблемой в онкоурологии. Sylvester R. и соавт. представили данные о «Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy in the intravesical treatment of carcinoma in situ: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials» (abstract 920). Известно, что CIS у 50% больных дает местный рост с инвазией в мышечный слой. Внутрипузырное введение БЦЖ и химиопрепаратов — наиболее часто используемые методы консервативного лечения. Однако у половины больных, у которых достигнута полная регрессия, может возникнуть рецидив заболевания. Авторы провели мета-анализ рандомизированных исследований, в которых определялась эффективность вакцины БЦЖ и химиотерапии. Изучены данные 9 рандомизированных исследований, включавших около 700 больных с CIS. Эффективность БЦЖ сравнивали с таковой митомицина С у 347 больных, эпирубицина у 168, адриамицина у 143. При использовании БЦЖ полная регрессия отмечена у 68,1% пациентов, после внутривезикулярной химиотерапии — у 51,5%, средний срок наблюдения — 3,6 года. После введения БЦЖ не имели рецидива 46,7% больных, после использования химиопрепаратов — 26,2%. Вакцина БЦЖ имела преимущества по сравнению с митомицином С, только когда использовалась в поддерживающем режиме. Отмечено, что использование БЦЖ снижает риск местного прогрессирования на 26%, это согласуется с данными предыдущего мета-анализа с участием 4800 больных поверхностным РМП. Авторы делают вывод, что использование БЦЖ в обычном и поддерживающем режимах имеет преимущества перед химиотерапией при лечении больных РМП в стадии T_{is}.

Доктор медицинских наук О.Б. Карякин

Каждое мгновение жизни бесценно...



TAKCOTER
доцетаксел
От исследований к практике



КАСОДЕКС 150 МГ

БИКАЛУТАМИД

- **Монотерапия**
- **Возможная альтернатива кастрации**
для больных местно-распространённым раком предстательной железы
- **Хорошая переносимость**
с малым числом побочных эффектов
- **Удобство** – одна таблетка один раз в день



АстраЗенека 
ОНКОЛОГИЯ
Прогресс науки – в клиническую практику

119992 Москва, Россия,
ул. Тимура Фрунзе, д. 11, кор. 2-5
тел.: (095) 799 56 99, факс: (095) 799 56 98