

№ **2**

ОНКОУРОЛОГИЯ

(2009)

■ Факторы прогноза
у больных раком почки

■ Качество жизни
при радикальной простатэктомии

■ Трансуретральная биопсия
при раке мочевого пузыря



**IV КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА
ОНКОУРОЛОГОВ
состоится в Москве
1—2 октября 2009 г.**

СУТЕНТ®: 1-Я ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ



СУТЕНТ® – первый пероральный ингибитор тирозин киназ с доказанной эффективностью в 1-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака (МПКР)

- Сутент® более чем в 2 раза увеличивает выживаемость до прогрессирования по сравнению с интерфероном-α (11 месяцев vs 5 месяцев, $p < 0,000001$)
- Сутент® в 5 раз повышает частоту ответа опухоли на терапию по сравнению с интерфероном-α (31% vs 6%, $p < 0,001$)
- Сутент® – это удобный пероральный прием 1 раз в день и более высокое качество жизни по сравнению со стандартной терапией интерфероном-α ($p < 0,001$)

Motzer R et al. N Engl J Med. 2007; 356: 115-124



БЫСТРО И ПРОСТО

Люкрин депо® 3,75 мг (лейпрорелин)

Эффективное лечение
распространенного
гормонозависимого рака
предстательной железы²

ЛЮКРИН ДЕПО (лейпрорелин). Регистрационный номер: ПН015554/01 от 12.04.2004. Лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций.

Флакон содержит лейпрорелина ацетата 3,75 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Прогрессирующий рак предстательной железы (паллиативное лечение). Эндометриоз (на период до 6 месяцев). Фибромиома матки (на период до 6 месяцев). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к лейпрорелину, аналогичным препаратам белкового происхождения или к любому другому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственной формы.

Хирургическая кастрация. Беременность и период кормления грудью. Вагинальное кровотечение не установленной этиологии.

Гормоннезависимый рак предстательной железы. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Вводят внутримышечно подкожно один раз в месяц. У мужчин репродуктивного возраста репродукцию производят на 3 день кастрации. Растворы для инъекций готовят непосредственно перед введением с использованием прилагаемого растворителя в концентрации 3,75 мг/1 мл. ПОВОЗОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Отеки, стенокардия, брадикардия, тахикардия, аритмия, хроническая сердечная недостаточность, изменения ЭКГ, повышение артериального давления, инфаркт миокарда, флебит, эмболия ветвей легочной артерии, инсульт, тромбозы, транзиторные ишемические атаки, изменения аппетита, вкуса, сухость во рту, гиперсаливация, жажда, дисфагия, тошнота, рвота, диарея или запор, метеоризм, изменение массы тела, боли в молочных железах, гинекомастия, увеличение щитовидной железы, андрогеноподобные эффекты – вирилизация, акне, себорея, изменение голоса, гипертрихоз.

Дерматит, сухость кожи, кожный зуд, сыпь, акхимозы, алоpecia, гиперпигментация, изменения ногтей. Боли в костях, артралгия, миалгия, повышение тонуса мышц; обратимое изменение плотности костной ткани у женщин.

Головная боль, головокружение, обморок, нарушение сна (бессонница), повышенная раздражительность, депрессия, повышенная утомляемость, парестезии, нарушение памяти, галлюцинации, гиперестезия, оглушенность, эмоциональная лабильность, изменения личности, нейромышечные расстройства, периферическая нейропатия. Кашель, одышка, носовые кровотечения, фарингит, плевральный выпот, фиброзные образования и инфильтраты в легких, расстройства дыхания. Конъюнктивит, нарушение зрения и слуха, шум в ушах. Дизурия, дисменорея, вагинальные кровотечения, сухость слизистой оболочки влагалища, вагинит, бели, боль в предстательной железе, атрофия яичек, боль в яичках, снижение либидо. Уплотнение тканей, гиперемия и боль в месте введения, аллергические реакции (в т.ч. анафилактический шок), периферические отеки, изменение запаха тела, гриппоподобный синдром, "приливы" крови к коже лица и верхней части грудной клетки, повышенная потливость, увеличение лимфатических узлов, острая задержка мочи, сдавление спинного мозга. Анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, увеличение протромбинового и частичного тромбопластинового времени, азота мочевины крови, гиперкальциемия и гиперкреатининемия, дислипидемия, гиперфосфатемия, гипонатриемия, гиперурикемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Способность к оплодотворению или фертильность, подавленная в результате терапии, восстанавливается в период до 24 недель после окончания лечения.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

1. Klenle E et al. Urol Int 1996; 56(Suppl 1):23-30.

2. Wechsai HW et al. Eur Urol 1996; 30(Suppl 1):7-14.

3. Turk JW et al. Urol Int 1998; 60(Suppl 1):9-17.

4. Klenle E, G. Lubben. Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate for Prostate Cancer. Urologia Internationalis, vol.56, 1996, p.29.

5. По данным аптечного аудита РМБС за 4 кв.2006 и 1 кв.2007 года, цена на Люкрин депо на 20-25% ниже цены на импортные аналоги.

6. IMS Health Mides, June 2006, Pub. Med. Search on 19.10.2006

Длительный опыт клинического применения^{1,2,3}

Удобство использования^{2,3,4}

- 2 способа введения : в/м и п/к
- самая тонкая игла - легкое введение
- хранение при комнатной температуре

ООО «Эбботт Лэбораториз»
115114 г. Москва
Дербеневская наб., 11а
тел.: (495) 258 4270

Самая доступная цена среди импортных аналогов⁵
Наиболее часто назначаемый в мире аналог ГНРГ⁶

 **Abbott**
A Promise for Life

PR-FU-ABB-LUC-26(03/08)

онкофаг (HSPPC-96)

25 мкг HSPPC-96 для инъекций

Доказано – предотвращает или задерживает рецидив рака

БЫТЬ НА ШАГ ВПЕРЕДИ

Первый и единственный препарат для адъювантной терапии пациентов с почечно-клеточным раком с промежуточным риском рецидива опухоли

- У 40% пациентов с ПКР из группы промежуточного риска рецидив возникает в течение 5 лет¹
- Онкофаг снижает риск рецидива на 48%²
- Превосходные показатели безопасности³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название препарата. Онкофаг
Фармакотерапевтическая группа. Противоопухолевое средство - вакцина

Код АТХ. L01XX

Форма выпуска.

Раствор для внутривенного введения по 0,4 мл препарата в прозрачных пластиковых флаконах.

Показания к применению.

Адъювантная терапия больных почечно-клеточным раком с промежуточным риском рецидивирования.

Под промежуточным риском подразумевается:

- Наличие первичной опухоли T1 или T2 с высокой (3 или 4) степенью злокачественности или pT3a с низкой (1 или 2) степенью злокачественности без метастазов в лимфатических узлы
- Отсутствие признаков остаточной опухоли и/или метастазов после хирургического вмешательства

Противопоказания.

- детский возраст (отсутствие достаточных данных)
- беременность и период кормления грудью

Способ применения и дозы.

Онкофаг предназначен исключительно для аутологичного применения. Забор материала для приготовления препарата Онкофаг осуществляется исключительно в специализированных лечебных учреждениях по предварительной договоренности с производителем строго в соответствии с предоставленными рекомендациями.

Препарат вводится внутривенно в дозе 25 мкг 1 раз в неделю в течение первых 4-х недель и далее 1 раз в 2 недели в той же дозе, пока не закончится запас препарата.

Инъекцию можно вводить в одну область (0,4 мл) или в два соседних участка (по 0,2 мл в каждый) с интервалом в несколько сантиметров. Для достижения более эффективной иммунизации участки введения Онкофага необходимо еженедельно менять, захватывая переднюю область дельтовидной мышцы, медиальные паховые и подмышечные области с обеих сторон. Инъекции не следует делать в участки, расположенные дистально

от лимфатических узлов, подвергшихся резекции или облучению, или в дистальные хирургическому рубцу участки.

Препарат не требует разведения.

Онкофаг поставляется во флаконе для однократного введения. Инъекцию Онкофага необходимо произвести непосредственно после прогревания флакона в руках.

Повторно не замораживать.

Побочное действие.

Ниже перечислены все нежелательные явления, наблюдавшиеся у $\geq 5\%$ больных в ходе клинических исследований Онкофага, вне зависимости от связи с препаратом. Только эритема и уплотнение в месте инъекции, а также утомляемость признаны исследователями возможно связанными с введением Онкофага.

Местные реакции: эритема, уплотнение в месте инъекции

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления

Со стороны органов пищеварения: тошнота, диарея, запор

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль

Прочие: боль в спине, повышенная утомляемость, артралгия, лихорадка, назофарингит, замедление заживления послеоперационной раны.

Передозировка.

Не описано.

Особые указания.

Онкофаг следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Онкофаг предназначен исключительно для аутологичного применения.

При работе с образцом опухоли и Онкофагом необходимо соблюдать универсальные меры предосторожности в связи с теоретической возможностью передачи инфекционных заболеваний.

Пациентам, которым предполагается проведение терапии Онкофагом, не следует назначать иммунодепрессанты. Подавление иммунитета сопровождается снижением эффективности препарата.

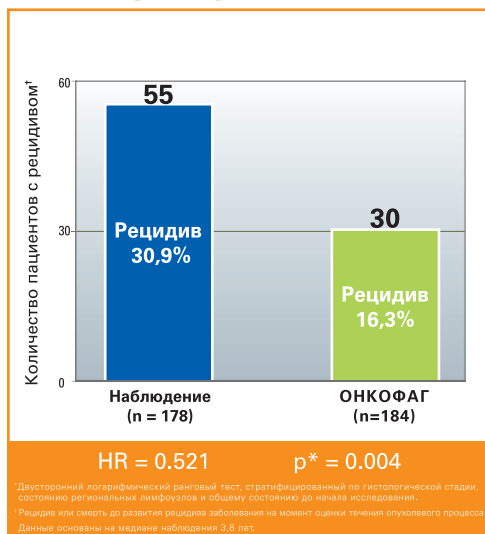
Условия хранения.

При температуре от минус 100 до минус 60 °С.

Срок годности.

1,5 года в оригинальной упаковке.

Онкофаг значительно снижает риск рецидива²



Регистрационный номер: ЛСР-002472/08 от 03.04.2008,
Перед использованием ознакомьтесь с медицинской инструкцией по применению препарата.
Для получения более подробной информации, пожалуйста, обращайтесь к производителю препарата - компании «Антидженикс»:
(Адрес: 3 Forbes Road, Lexington, MA 02421. Бесплатная телефонная линия в России: +7 (800) 700-04-68 или 8 (495) 721-82-32.)


ANTIGENICS



Доказанная эффективность длительной терапии пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком предстательной железы

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИФЕРЕЛИН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

Диферелин® 3,75 мг: П №О11452/01 от 23.12.2005;
Диферелин® 11,25 мг: ЛСР-005557/08 от 17.07.2008.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:
Трипторелин (Triptorelin)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг или 11,25 мг.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, гонадотропин-рилизинг гормона аналог.

КОД АТХ: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

Фармакодинамика:

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропина и, соответственно, функцию яичек. Постоянное применение препарата снижает секрецию тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, которые наблюдаются после хирургической кастрации.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Рак предстательной железы.
Рак предстательной железы с метастазами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к Диферелину® или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона. Гормоннезависимый рак предстательной железы, состояние после орхидактомии.

С осторожностью – при остеопорозе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Препарат вводят только внутримышечно.

Рак предстательной железы:

Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели или 11,25 мг каждые 3 месяца длительно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Аллергические реакции, такие как крапивница, сыпь, зуд и очень редко отек Квинке.
- Описаны несколько случаев тошноты, рвоты, увеличение массы тела, артериальной гипертензии, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения зрения, боли в месте инъекции и повышения температуры тела, ощущения «приливов».
- Длительное применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза.
- У мужчин – снижение потенции, опухание и болезненность грудных желез (наблюдаются редко). В начале лечения больные раком предстательной железы могут испытывать временное усиление боли в костях, по-

раженных метастазами (лечение симптоматическое). Отмечаются отдельные случаи непроходимости мочеточников и симптомов, связанных с компрессией метастазами спинного мозга (проходят через 1–2 недели). Также в этот период может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

При температуре не выше +25°C в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: 2 года.



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

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

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Основан в 2005 г.

ОНКОУРОЛОГИЯ

2 ' 2009

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

*проф., докт. мед. наук.,
засл. деят. науки РФ Б.П. Матвеев*

Заместители главного редактора:

*член-корр. РАМН, проф. Ю.Г. Аляев
проф., докт. мед. наук О.Б. Карякин
член-корр. РАМН, проф. О.Б. Лоран
проф., докт. мед. наук И.Г. Русаков*

Ответственный секретарь

проф., докт. мед. наук Б.Я. Алексеев

Редакторы от стран СНГ:

*проф., докт. мед. наук
А.С. Переверзев (Украина)
проф., докт. мед. наук
О.Г. Суконко (Беларусь)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

*докт. мед. наук Б.В. Бухаркин (Москва)
проф., докт. мед. наук Е.И. Велиев (Москва)
проф., докт. мед. наук А.З. Винаров (Москва)
проф., докт. мед. наук Р.Х. Галлеев (Казань)
проф., докт. мед. наук С.П. Даренков (Москва)
проф., докт. мед. наук А.В. Зырянов (Екатеринбург)*

В.П. Изгейм (Тюмень)

*проф., докт. мед. наук А.Д. Каприн (Москва)
канд. мед. наук П.А. Карлов (С.-Петербург)
проф., докт. мед. наук М.И. Коган (Ростов)*

В.О. Магер (Екатеринбург)

*проф., докт. мед. наук В.Б. Матвеев (Москва)
проф., докт. мед. наук В.М. Моисеенко (С.-Петербург)
проф., докт. мед. наук С.Б. Петров (С.-Петербург)*

*канд. мед. наук А.Н. Понукалин (Саратов)
проф., докт. мед. наук С.А. Тюляндин (Москва)
проф., докт. мед. наук К.М. Фигурин (Москва)
канд. мед. наук Ю.Н. Хризман (Уфа)*

проф., докт. мед. наук Л.В. Шаплыгин (Москва)

Адрес редакции:
125009, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж, «АБВ-пресс»
Тел./факс: 8(499) 929-96-19
Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, проф.
Б.П. Матвееву
e-mail: roou@roou.ru
www.netoncology.ru

Зав. редакцией **Е.В. Колесникова**
Зав. редакцией **Е.В. Колесникова**
Редактор-координатор **Б.Ш. Камолов**
Редактор **Н.В. Черножукова**
Корректор **А.Ф. Матвейчук**
Дизайн и верстка **А.В. Амаспюр**
Служба подписки и распространения
С.А. Горбунова: abv@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного
наследия 30 декабря 2004 г. ПИ № ФС 77-19283
ISSN 1726-9776. Онкоурология. 2009. №2. 1—88.
© ООО «АБВ-пресс», 2009
При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкоурология» обязательна
Подписной индекс
в каталогах: «Почта России» — 12312
«Пресса России» — 42169

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Тираж 2000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

- Б.Я. Алексеев, Г.А. Франк, Ю.Ю. Андреева, А.С. Калтинский*
Прогностические факторы у больных почечно-клеточным раком
и роль Онкофага в улучшении выживаемости после хирургического лечения 7

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

- А.В. Серегин, О.Б. Лоран, В.Р. Ашугян*
Факторы прогноза выживаемости при раке почки 15
- А.С. Переверзев, Д.В. Шукин, А.Ю. Щербак*
Органосохраняющие операции при почечно-клеточном раке 22
- С.Л. Гуторов, Е.В. Черноглазова, Н.А. Ветрова*
Прерывистый режим введения интерферона- α при метастазах рака почки 31
- Л.В. Демидов, В.Б. Матвеев, И.В. Тимофеев, Г.Ю. Харкевич*
Малые дозы цитокинов и их комбинация с 5-фторурацилом при диссеминированном раке почки.
Окончательные результаты рандомизированного исследования 36
- Т. Эйзен, С. Оудард, С. Сжулик, Г. Гравис, Х. Хейнзер,
Р. Миддлтон, Ф. Сихон, С. Андерсон, С. Шах, Р. Буковски*
Сорафениб у больных старческого возраста, страдающих почечно-клеточным раком:
анализ подгруппы рандомизированного исследования 42

Рак мочевого пузыря

- О.Ф. Каган, Р.Л. Казаров, Л.Р. Казаров, В.Х. Хейфец*
Опыт проведения трансуретральной биопсии в раннем послеоперационном периоде
у больных поверхностным раком мочевого пузыря 48
- Д.Т. Гоцадзе, В.Т. Чакветадзе*
Цистэктомия с сохранением предстательной железы и семенных пузырьков: прогноз и реальность 52
- П.В. Глыбочко, А.Н. Понукалин, Н.К. Шахпазян, Н.Б. Захарова*
Значение маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике рака мочевого пузыря 56

Рак предстательной железы

- М.А. Курджиев, А.В. Говоров, М.В. Ковылина, Д.Ю. Пушкарь*
Прогностическая и диагностическая ценность повторной сатурационной биопсии предстательной железы 61
- С.А. Ракул, С.Б. Петров, М.Д. Иванова, Н.Н. Петрова*
Апробация «Универсального опросника качества жизни больных раком предстательной железы» 64
- Заклочительный метаанализ исследования EPC (Early Prostate Cancer) 74

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ В ОНКОУРОЛОГИИ

- Н.А. Болихова, М.В. Петрова, А.А. Костин*
Трансфузионная терапия при радикальном хирургическом лечении
больных раком мочевого пузыря и предстательной железы 75
- А.С. Аль-Шукри, В.Н. Ткачук, Н.М. Волков, М.В. Дубина*
Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря (обзор литературы) 78

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

- А.В. Говоров*
Отчет о 6-м Конгрессе Европейского общества онкоурологов 85

- МЕРОПРИЯТИЯ РООУ** 87
-

C O N T E N T S

LECTURE

B. Ya. Alekseyev, G.A. Frank, Yu. Yu. Andreyeva, A.S. Kalpinsky

Prognostic factors in patients with renal-cell carcinoma and a role of oncophage in increasing survival rates after surgical treatment	7
---	----------

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF UROGENITAL SYSTEM TUMORS

Renal and Adrenal Cancer

A.V. Seriygin, O.B. Loran, V.R. Ashughyan

Prognostic factors of survival in renal cancer	15
---	-----------

A.S. Pereverzev, D.V. Shchukin, A. Yu. Shcherbak

Organ-preserving surgery for renal-cell carcinoma	22
--	-----------

S.L. Gutorov, Ye.V. Chernoglazova, N.A. Vetrova

Intermittent interferon-α use in renal metastases	31
--	-----------

L.V. Demidov, V.B. Matveev, I.V. Timofeyev, G. Yu. Kharkevich

Small-dose cytokines in combination with 5-fluorouracil in disseminated renal cell carcinoma: final results of a randomized trial	36
--	-----------

T. Eisen, S. Oudard, C. Szczylik, G. Gravis, H. Heinzer, R. Middleton, F. Cihon, S. Anderson, S. Shah, R. Bukowski, B. Escudier

Sorafenib for Older Patients with Renal Cell Carcinoma: Subset Analysis from a Randomized Trial.	42
---	-----------

Urinary Bladder Cancer

O.F. Kagan, R.L. Kazarov, L.R. Kazarov, V.Kh. Kheifets

Experience with transurethral biopsy in patients with superficial urinary tract carcinoma in the early postoperative period	48
--	-----------

D.T. Gotsadze, V.T. Chakvetadze

Cystectomy with the prostate and seminal vesicles being preserved: prognosis and reality	52
---	-----------

P.V. Glybochko, A.N. Ponukalin, N.K. Shakhpazyan, N.B. Zakharova

The significance of tumor growth markers and angiogenesis in the diagnosis of urinary bladder cancer.	56
--	-----------

Prostate Cancer

M.A. Kurdzhiev, A.V. Govorov, M.V. Kovylyna D. Yu. Pushkar

The prognostic and diagnostic value of repeated transrectal prostate saturation biopsy	61
---	-----------

S.A. Rakul, S.B. Petrov, M.D. Ivanova, N.N. Petrova

Appraisal of a Universal quality of life questionnaire for patients with prostate cancer	64
---	-----------

Final meta-analysis of the EPC (Early Prostate Cancer) study.	74
--	-----------

ANESTHETIC MAINTENANCE IN ONCOUROLOGY

N.A. Bolikhova, M.V. Petrova, A.A. Kostin

Transfusion therapy in the radical surgical treatment of patients with urinary bladder and prostate cancers.	75
---	-----------

REVIEWS

A.S. Al-Shukri, V.N. Tkachuk, N.M. Volkov, M.V. Dubina

Prognostic molecular genetic markers of urinary bladder cancer (a review of literature)	78
--	-----------

CONGRESSES, CONFERENCES

A.V. Govorov

Report on the 6th Congress of the European Society of Oncourology	85
--	-----------

MEASURES OF THE RUSSIAN SOCIETY OF ONCOUROLOGISTS	87
--	-----------

Прогностические факторы у больных почечно-клеточным раком и роль Онкофага в улучшении выживаемости после хирургического лечения

Б.Я. Алексеев, Г.А. Франк, Ю.Ю. Андреева, А.С. Калпинский

МНИОИ им. П.А. Герцена

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH RENAL-CELL CARCINOMA AND A ROLE OF ONCOPHAGE IN INCREASING SURVIVAL RATES AFTER SURGICAL TREATMENT

B. Ya. Alekseyev, G. A. Frank, Yu. Yu. Andreyeva, A. S. Kalpinsky

P. A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

The prognostic value of the Fuhrman renal-cell carcinoma (RCC) gradation system has been supported by numerous studies. The high RCC grade after Fuhrman is a sign of the high risk of recurrence even in patients with the early stages of the disease, in clear-cell tumor in particular. The anticancer vaccine Oncophage is recommended to prevent a recurrence and/or to increase a relapse-free period in patients with early stages of RCC. While using this vaccine, one should follow the Fuhrman histological gradation system and use a coordinated multi-disciplinary approach to treating this group of patients. This paper describes the Fuhrman histological gradation system, indications for the use of Oncophage in patients with the early stages of ECC and a moderate risk of a recurrence. The role of urological surgeons, oncologists, and pathomorphologists in the treatment of patients with early stages of ECC is also considered.

Key words: renal cell cancer, Fuhrman's nuclear grade, oncophage vaccine

Введение

До недавнего времени ни один препарат не показал своей эффективности при назначении в режиме адъювантного лечения у больных с ранними стадиями почечно-клеточного рака (ПКР). Первым препаратом, продемонстрировавшим эффективность при адъювантной терапии ПКР после хирургического лечения, является противораковая вакцина Онкофаг. В 2008 г. Минздравсоцразвития России препарат Онкофаг зарегистрирован для лечения пациентов с метастатическим ПКР с промежуточным риском¹ развития рецидива заболевания после выполненной нефрэктомии. В рамках масштабного международного исследования III фазы установлено, что адъювантное лечение Онкофагом больных ПКР ранних стадий снижает риск развития рецидива заболевания на 48% по сравнению только с нефрэктомией [1]. Документы для регистрации также поданы в Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) для одобрения использования Онкофага у больных с ранними стадиями ПКР.

Отбор кандидатов на лечение аутогенной терапевтической вакциной производится на основании

ряда характеристик заболевания. Одной из основных является система гистологической градации по Fuhrman, которая в сочетании с TNM-классификацией опухолей используется для определения прогноза показателей выживаемости и выделения группы больных с начальными стадиями ПКР и промежуточным риском развития рецидива заболевания. Для онкологов, урологов и патоморфологов описаны необходимые условия, требуемые для сохранения опухолевой ткани каждого пациента и изготовления Онкофага в централизованной лаборатории производителя. Противоопухолевая вакцина Онкофаг проста и безопасна в применении и может стать дополнительным методом лечения, снижающим риск развития рецидива у пациентов с ранними стадиями ПКР.

Гистологическая градация ПКР: система градации по Fuhrman

До появления системы гистологической градации по Fuhrman было сложно достоверно прогнозировать исход заболевания больных ПКР, используя только клиническую стадию заболевания по классификации Международного союза по борьбе с раком (UICC — Union Internationale Contre le Cancer). Например, отмечалось отсутствие различий показателей выживаемости больных со стадиями T1—T3 без признаков метастазирования; более значительные расхождения в показателях опухолевоспецифической выживаемости наблюдались при метастатическом ПКР. Для более точной классификации больных ПКР и улучшения прогностических возможностей S.A. Fuhrman и соавт. [2] разработали простую

¹Промежуточный риск предполагает наличие первичной опухоли I/II стадии (pT1b/pT2 опухоли) с высокой нуклеарной степенью злокачественности по классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC) или III стадии (pT3a опухоли) по классификации AJCC с низкой степенью злокачественности при отсутствии поражения лимфатических узлов (ЛУ) и резидуальных или метастатических очагов заболевания после хирургического лечения локализованного ПКР.

Таблица 1. Критерии системы градации по Fuhrman* [2]

Степень по Fuhrman	Критерий	Число пациентов, %
I	Клетки с маленькими (~10 мкм) круглыми равномерными контурами ядра; ядрышки незаметные или полностью отсутствуют	10—15
II	Клетки с более крупными (~15 мкм) ядрами; небольшими неровностями контуров ядра; ядрышки заметны при высоком разрешении (×400)	35—55
III	Клетки с крупными ядрами (~20 мкм); ядра с заметными неровностями контуров; очень большие ядрышки, заметны при низком разрешении (×100)	25—35
IV	То же, что и степень III, но с дольчатыми, причудливыми плеоморфными ядрами и крупными ядрышками и хроматиновыми конденсатами	5—15

*Градация по участку с самой высокой степенью злокачественности.

систему градации, которая на основании характеристик ядер клеток ПКР обладает независимой прогностической ценностью [3].

Система гистологической градации по Fuhrman основана на 4 морфоядерных критериях: 1) степень анизонуклеоза, 2) наличие ядрышек, 3) хроматиновый узор и 4) размер ядра. Подробная информация о критериях градации по Fuhrman приводится в табл. 1, а микроскопические характеристики каждой степени злокачественности показаны на рис. 1.

S.A. Fuhrman и соавт. [2] отметили, что 15% опухолей имеют признаки сразу нескольких степеней злокачественности. Результаты большинства исследований свидетельствуют о существовании взаимосвязи между самой высокой степенью злокачественности, представленной в опухоли, и показателями выживаемости больного, в то время как преобладающая степень злокачественности не обязательно оказывает значительное воздействие на показатели выживаемости [4]. Степень злокачественности по Fuhrman

определяется на основании образцов с самой высокой степенью злокачественности независимо от локализации ПКР [5]. Для прогностической точности за основу градации важно взять самую высокую, а не преобладающую степень злокачественности.

Прогностическое значение

Прогностическая достоверность гистологической градации по Fuhrman была установлена в ходе ряда исследований. S.A. Fuhrman и соавт. [2] доказали, что при ПКР низких степеней злокачественности по шкале Fuhrman (степени I и II) вероятность наличия метастазирования и развития местного рецидива при первично выявленном ПКР меньше, а показатели опухолевоспецифической выживаемости лучше, чем при опухолях высокой степени злокачественности по шкале Fuhrman (табл. 2) [20]. Самый высокий уровень прогностической достоверности наблюдается при светлоклеточных опухолях, составляющих 70—80% всех случаев ПКР, 2-е место занимают папиллярные опухоли, на долю которых

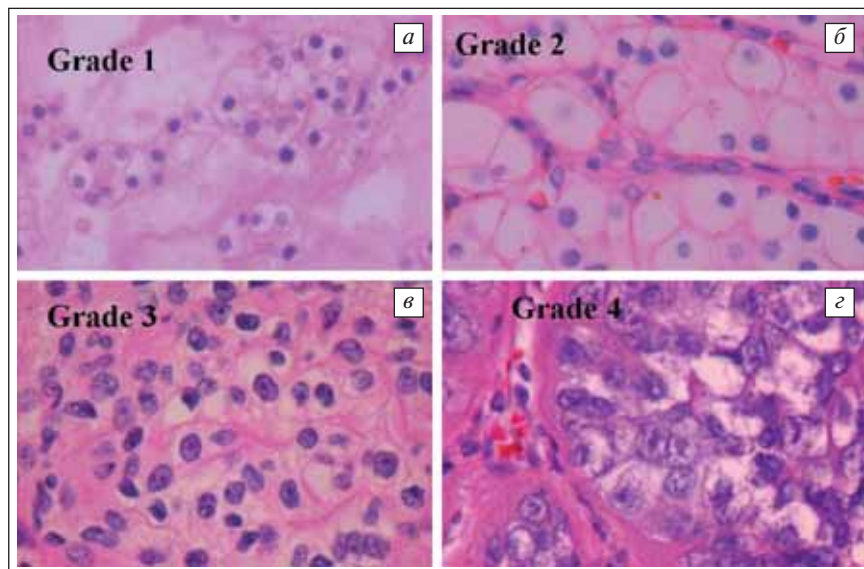


Рис. 1. Микроскопические характеристики степеней злокачественности по Fuhrman: а — степень I по Fuhrman. Опухоли характеризуются четко округлыми диаметром до 10 мкм ядрами. Ядерный хроматин в виде тонких нитей, ядрышки единичные, мелкие. Крайне редко наблюдаются митозы; б — степень II по Fuhrman. Опухоли характеризуются большим размером ядер (15 мкм), которые сохраняют округлую форму. Контуров ядер с небольшие неровностями, небольшие ядрышки хорошо заметны при большом разрешении (×400); в — степень III по Fuhrman. Клетки рака содержат ядра размером около 20 мкм, контуры их очень неровные. Для данной степени также характерно наличие крупных ядрышек, заметных даже при низком разрешении (×100); г — степень IV по Fuhrman. Наблюдается интенсивный анизонуклеоз с крупными дольчатыми и причудливыми плеоморфными ядрами. Ядерный хроматин неравномерно конденсирован и выглядит гиперхромным при стандартной окраске гематоксилином и эозином. Ядрышки очень заметные, крупные и часто полиморфные; обычно наблюдаются множественные митозы. [Изображения предоставлены Susan A. Fuhrman, MD]

приходится от 10 до 15% случаев заболевания, а хромобластные опухоли характеризуются менее выраженной корреляцией [6]. В первоисточнике показатели выживаемости классифицировали по 3 основным категориям: больные с опухолями I степени злокачественности с благоприятным прогнозом (5-летняя выживаемость в 64% случаев); большая группа пациентов с опухолями II и III степени злокачественности с плохим прогнозом (5-летняя выживаемость в 34 и 31% случаев соответственно) и пациенты с опухолями IV степени злокачественности с наихудшим прогнозом (5-летняя выживаемость в 10% случаев). S.A. Fuhrman и соавт. выделяли II и III степени злокачественности как отдельные категории, несмотря на прогностическое совпадение, из-за различий в морфологических характеристиках ядер клеток. L.J. Medeiros [6] и D.J. Grignon и соавт. [7] отмечали преимущество показателей выживаемости больных с опухолями I и II степени по сравнению с новообразованиями III и IV степени. A. Zisman и соавт. [21] на когорте 478 пациентов с ПКР продемонстрировали статистически значимое различие показателей выживаемости у больных с различной степенью злокачественности по Fuhrman. Гистологическая градация по Fuhrman является независимым фактором прогноза выживаемости во всех этих исследованиях, проводимых за период более 20 лет.

D. Bretheau и соавт. [9] выявили, что степень злокачественности по Fuhrman как фактор прогноза коррелирует с другими параметрами, такими как стадия и размер опухоли, метастатическое поражение ЛУ, синхронные метастазы, опухолевый тромбоз почечной вены. Ни у одного из наблюдавшихся ими больных ПКР I или II степени по Fuhrman не обнаружено метастатического поражения ЛУ, в то время как у пациентов с ПКР III и IV степени поражение выявлено в 12 и 54% случаев соответственно. Статистически значимое улучшение показателей выживаемости имело место у больных с опухолями I и II степени злокачественности по сравнению с новообразованиями III и IV степени (см. табл. 2). V. Ficarra и соавт. [12] обнаружили схожую корреляцию в исследовании 333 пациентов после радикальной нефрэктомии, показатели выживаемости в группе больных с опухолями I и II степени злокачественности были выше, чем в группе с опухолями III или IV степени.

Следует отметить, что больные с опухолями I и II стадии по классификации UICC и высокой степенью злокачественности подвержены высокому риску развития рецидива заболевания и поэтому им может понадобиться дополнительное лечение после нефрэктомии. A. Minervini и соавт. [13] установили статистически достоверное различие показателей

Таблица 2. Показатели выживаемости, основанные на прогностических группах градации по Fuhrman, — 14 исследований, оценивающих все гистологические типы*

Автор	Год	Число пациентов	Гистологический вариант	UICC стадии	5-летняя выживаемость в соответствии со степенью по Fuhrman				Существенные отличия в показателях выживаемости по степеням
					I	II	III	IV	
Fuhrman [2]	1982	103	Все	I—IV*	65	30	32	10	I>II, III>IV
Medeiros [6]	1988	121	Все	I—IV*	85	70	21	23	I, II>III, IV
Grignon [7]	1989	103	Все	I—IV*	88		80	43	I, II>IV
Munichor [8]	1992	79	Все	I—IV*	50	55	11	14	I, II>III, IV
Bretheau [9]	1995	190	Все	I—IV	76	72	51	35	I, II>III, IV
Usubutun [10]	1998	165	Все	I—IV	97	83	78	66	I, II>III, IV
Tsui [11]	2000	643	Все	I—IV	89	65	46		I>II>III, IV
Ficarra [12]	2001	333	Все	I—IV	94	86	59	31	I, II>III>IV
Minervini [13]	2002	213	Все	I—IV	96	87	60		I, II>III, IV
Amin [14]	2002	405	Все	I—IV	100	94	80	35	I, II>III>IV
Ficarra [15]	2003	1446	Все	I—IV	86	80	59	29	I>II>III>IV
Erdogan [16]	2004	75	Все	I—IV	85	61	12	6	I, II>III, IV
Ficarra [17]	2005	388	Светлоклеточный	I—IV	100	90	77	55	I, II>III>IV
Patard [18]	2005	4063	Все	I—IV	89	72	50	28	I>II>III>IV

*Опубликовано с разрешения: G. Novara и соавт. [19].

5-летней опухолевоспецифической выживаемости пациентов с pT2 опухолями III—IV степени злокачественности, составляющей лишь 20%, по сравнению с показателями выживаемости больных с pT2 опухолями I—II степени (72,2%). В исследовании К.Н. Tsui и соавт. [11] показатели 5-летней выживаемости пациентов с pT1 опухолями III и IV степени злокачественности составили 60 и 0% соответственно. Несмотря на то что показатели выживаемости в этих 2 исследованиях сильно отличаются друг от друга, оба исследования подтверждают тот факт, что пациенты с опухолями I или II стадии и степенью злокачественности III или IV подвергаются высокому риску развития рецидива заболевания и летального исхода. На момент диагностики ПКР большинство больных уже имеют местно-распространенный процесс, у значительного числа пациентов диагностируют опухоли высокой степени злокачественности. По данным исследования А. Minervini и соавт. [13], 13% pT1 опухолей и 26% опухолей pT2 характеризовались III—IV степенью злокачественности. К.Н. Tsui и соавт. [11] установили, что у больных с опухолью I стадии 9% имели III—IV степень злокачественности. Учитывая плохой прогноз больных с подобными характеристиками, им необходимо назначение адъювантного лечения.

Ограничение метода оценки степеней злокачественности

Наличие расхождений в показателях выживаемости прооперированных больных свидетельствует о неоднородности морфологии ядер клеток и гетерогенности степеней злокачественности по Fuhrman в пределах отдельных опухолей почки. М. Al-Aunati и соавт. [22] обнаружили сразу несколько степеней злокачественности в 53% исследованных случаев ПКР. Следовательно, отбор образцов может оказать существенное влияние на определение степени градации данной опухоли. Однако вопрос о количестве участков опухоли, необходимых для определения степени злокачественности, остается открытым [23].

Изменение степени злокачественности также может быть вызвано качеством и типом фиксации ткани перед исследованием. N.S. Goldstein [24] описал изменения в ядрышках и структуре хроматина в неверно фиксированных тканях. Кроме того, прогностическая достоверность градации по Fuhrman может нуждаться в дополнительном стратифицировании в зависимости от гистологического подтипа ПКР: светлоклеточный, папиллярный или хромофобный. D. Sika-Poatonu и соавт. [4] предположили, что при папиллярных вариантах ПКР ядрышковая градация более важна, чем степень по Fuhrman, а другие исследователи считают, что при хромофобных вариантах ПКР градация по Fuhrman также не дает надежных прогностических результатов [11].

Воспроизводимость результатов разных исследователей

Несколько авторов оценили воспроизводимость результатов при применении системы градации по Fuhrman [5, 9, 17, 22, 25, 26]. В целом воспроизводимость оценки степени злокачественности разными патоморфологами определена от хорошей до умеренной, хотя результаты исследования, включившего 196 больных ПКР, показали 95% совпадение с оценками патоморфологами степени дифференцировки ядер клеток по Fuhrman [9, 23]. В рамках другого большого исследования 2042 больных ПКР стратифицировали по гистологическому типу и степени злокачественности, определяемых без использования стандартизированной системы, после чего при исследовании с применением стандартизированной системы градации клиники Мейо около 1/3 светлоклеточных и хромофобных вариантов опухолей почки были присвоены более высокие степени злокачественности, и только у одного из 12 больных степень была понижена [9]. В рамках того же исследования в половине случаев папиллярного рака опухолям присвоили более высокую степень. Пересмотренные степени оказались более точными в прогнозировании летального исхода.

Для пациентов, которым показано лечение Онкофагом, значительное влияние на выживаемость при ПКР могут оказать более тщательная гистологическая и патолого-анатомическая оценки степени ядерной атипии, в особенности при определении различий между II и III степенью по Fuhrman. До регистрации в России препарата Онкофаг различие между II и III степенью не влияло на выбор адъювантного лечения после нефрэктомии.

В настоящее время точное стадирование имеет большое значение в связи с появлением доказанного адъювантного лечения для больных с более высокой степенью атипии. В научных работах бытует мнение, что проблема оценки стадирования опухоли присутствовала всегда.

Данные литературы подтверждают существенную значимость проблемы неправильной оценки степени злокачественности опухолей. V. Ficcaro и соавт. [17] провели анализ опухолей 388 больных ПКР и подтвердили, что у 30% пациентов степень дифференцировки опухоли после пересмотра повышается от II к III по Fuhrman. Похожие данные получили С.М. Lohse и соавт. [5] при анализе 2042 случаев ПКР. Пятилетняя опухолевоспецифическая выживаемость для больных со II степенью по Fuhrman составила 87%, тогда как в подгруппе больных, у которых степень дифференцировки повышена до III, этот показатель был равен только 59%. Таким образом, воспроизводимость оценки

степени злокачественности опухолей почки можно улучшить, четко определив параметры градации разнородных опухолей.

Модели прогнозирования исходов ПКР

Точные прогностические методы позволяют отбирать больных, которым поможет адъювантное лечение. В прогностических системах стадирования ПКР, включающих дифференцировку ядер клеток как параметр определения риска и прогнозирования клинического исхода заболевания, используют интегрированную систему классификации UCLA (UISS — UCLA integrated staging system) [3], модель клиники Мейо SSIGN [27] и номограммы Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) [28]. Модели UISS и SSIGN проанализированы и одобрены. Метод UISS позволяет выделить группы пациентов с низким, умеренным и высоким риском развития рецидива, метастатических и неметастатических поражений, используя TMN-классификацию, систему гистологической градации по Fuhrman и систему оценки общего состояния больных по шкале ECOG (рис. 2). Согласно системе UISS, 5-летняя опухолевоспецифическая выживаемость пациентов с неметастатическим ПКР с низким, умеренным и высоким риском составляет 92, 67 и 44% соответственно. Для больных тех же групп риска с метастатическим ПКР показатели 3-летней выживаемости равнялись 37, 23 и 12%. Для пациентов со светлоклеточным ПКР алгоритм SSIGN клиники Мейо включает стадию, размер, степень злокачественности и некроза, а клинический исход рассчитывается, исходя из общей суммы баллов.

Возможность прогнозировать результаты лечения по степени дифференцировки ядер клеток позволила планировать наиболее эффективные схемы терапии. Система градации характеризуется умеренной воспроизводимостью у патоморфологов и в медицинских учреждениях. Применение системы оценки степени злокачественности, как самостоятельно, так и в сочетании с другими факторами риска, позволит улучшить планирование адъювантного лечения.

Использование Онкофага в лечении больных ПКР с умеренным риском

Использование системы градации по Fuhrman позволяет врачам прогнозировать вероят-

ность развития рецидива заболевания у больных ПКР, но отсутствие методов эффективного послеоперационного лечения при начальных стадиях ПКР не позволяло улучшить результаты лечения. У 40% пациентов с ПКР умеренного риска прогрессирование заболевания выявляют в течение 5 лет, а показатели выживаемости в этом случае составляют всего 1 год. Продолжительность жизни таких больных иногда увеличивается благодаря лечению доступными лечебными препаратами, но нередко такое лечение ассоциировано с побочными эффектами, ухудшающими качество жизни. Таким образом, основная цель при назначении адъювантного лечения — предотвращение развития рецидива ПКР. По данным Международного многоцентрового рандомизированного открытого исследования III фазы, включавшего более чем 700 пациентов с локализованным и местно-распространенным ПКР, противораковая вакцина Онкофаг решает эту медицинскую проблему [1]. Полученные результаты свидетельствуют о снижении риска развития рецидива у больных с неметастатическим ПКР промежуточного риска (Ib/II стадия по AJCC, высокая степень злокачественности, III стадия T1/2/3a по AJCC, низкая степень злокачественности) на 48%. В этом исследовании при среднем периоде наблюдения 3,8 года зафиксировано 30 (16,3%) рецидивов в группе лечения Онкофагом и 55 (30,9%) —

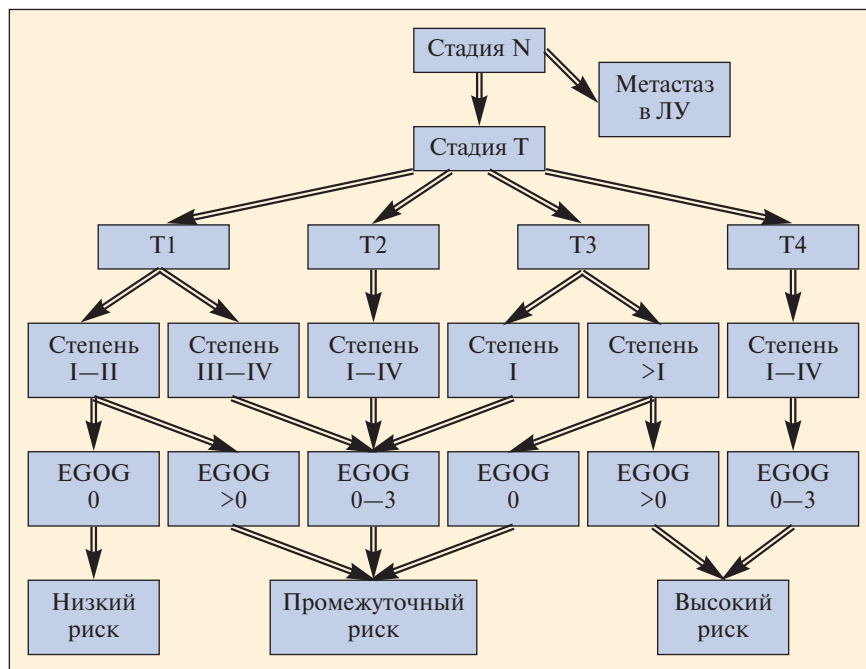


Рис. 2. Алгоритм интегрированной системы классификации UCLA для определения риска развития рецидива. Схема оценки группы риска по UISS для пациентов с локализованным и местно-распространенным ПКР. Следует двигаться сверху вниз, применяя стадии N и T по UICC, степень по Fuhrman и ECOG-PS. Опубликовано с разрешения: J. Lat и соавт. [29].

в группе наблюдения ($p=0,004$, относительный риск 0,521, $n=362$) [1].

Для принятия решения о применении Онкофага для адьювантного лечения больных ПКР с промежуточным риском потребуются консилиум с участием многопрофильной команды врачей. Онкофаг изготавливают специально для каждого конкретного пациента. Это не традиционное лекарство, которое можно заказать или изготовить заранее. Для подготовки опухоли к отправке и для изготовления этой противораковой вакцины используются уникальные инструменты и методики. Соблюдение указанных патоморфологических параметров патоморфологом и хирургом играет очень важную роль в обеспечении сохранности опухолевой ткани для возможности последующего изготовления вакцины Онкофаг.

Роль хирургов, онкологов и онкоурологов

Хирургам рекомендуется рассматривать каждого больного ПКР с локализованным и местнораспространенным процессом заболевания (наличие которого определено перед операцией при помощи стандартных методов визуализации) как кандидата на проведение терапии вакциной Онкофаг. После операции следует сохранить как можно больше опухолевого материала пациента, а затем отправить его в центральную лабораторию производителя, где изготавливают Онкофаг. Патоморфолог должен будет определить, подходит ли опухоль по стадии, гистологической степени, общему качеству и жизнеспособности для назначения Онкофага. В соответствии с требованиями производителя, пока определяются эти параметры, опухоль должна храниться в замороженном состоянии в медицинском учреждении.

Лечащий врач, уролог или онколог, должен владеть навыками всех необходимых процедур, связанных с применением противоопухолевой вакцины Онкофаг. Онкофаг — это лечебная вакцина, доставляемая в ампулах одноразового применения и вводимая пациенту в виде амбулаторных инъекций после восстановления больного после операции. По сравнению с цитостатическими или цитотоксическими препаратами введение Онкофага легко переносится и не требует госпитализации. Низкая токсичность Онкофага позволяет исключить противопоказания, существующие при использовании традиционной химиотерапии (ХТ), особенно при лечении пожилых пациентов (например, сердечно-сосудистые заболевания).

Роль патоморфологов

Гистологическая градация опухоли, определяемая патоморфологом, является важным этапом прогностической оценки и планирования лечения ПКР. Патоморфолог играет решающую роль в определе-

нии показаний к назначению Онкофага больным с промежуточным риском развития рецидива ПКР (Ib/II стадия по AJCC с высокой степенью злокачественности по Fuhrman, III стадия T1/2/3a по AJCC с низкой степенью злокачественности по Fuhrman). Патоморфолога, работающего с операционной бригадой, вызывают для быстрой заморозки как можно большего объема удаленной опухолевой ткани с целью ее сохранения до момента получения результатов патоморфологического исследования. В случае назначения Онкофага опухолевую ткань в замороженном состоянии отправляют производителю с соблюдением соответствующих требований, и онколог или уролог берет на себя ответственность по введению вакцины.

Обсуждение

Гистологическая градация отражает специфические морфологические характеристики опухоли, определяющие ее биологическую агрессивность [23]. Существует по меньшей мере 7 систем градации ПКР, позволяющих классифицировать степень дифференцировки опухоли. Однако предложенная S.A. Fuhrman система градации ядер клеток обладает большей прогностической достоверностью и характеризуется более высокой степенью надежности по сравнению с системами, основанными на цитоплазматических или морфологических характеристиках опухолевой клетки [2, 5, 19, 30]. Кроме того, в нескольких исследованиях была подтверждена взаимосвязь между степенью злокачественности по Fuhrman, клинической стадией заболевания и показателями выживаемости [9, 29, 31]. Система Fuhrman стала самой распространенной системой градации ПКР во всем мире [1]. Больным с промежуточным риском развития рецидива рака может помочь адьювантное лечение Онкофагом. Приведенные выше клинические данные свидетельствуют о том, что риск развития рецидива рака у пациентов, получивших Онкофаг, снижается почти на 50%.

На примере других злокачественных образований установлено, что, несмотря на раннюю диагностику, у пациентов, лечение которых заключалось только в оперативном вмешательстве, остается определенная степень риска развития рецидива и летального исхода. Например, в 25% случаев оперативное лечение больных местно-распространенным раком прямой кишки не приводит к излечению [32]. После оперативного лечения рака толстой кишки (РТК) III стадии показатели 5-летней выживаемости составили 58% [33]. При наличии метастазов РТК в ЛУ показатели выживаемости были еще ниже — 55%. При раке молочной железы (РМЖ) ранних стадий риск развития рецидива достигает около 36% через 5 лет и 55% — через 15 лет [34]. Даже пациенты с небольшими (≤ 1 см) Her-2-

положительными опухолями имеют 22% риск развития рецидива в течение 5 лет после операции [35]. Признав недостаточность оперативного лечения как единственного способа предотвращения прогрессирования заболевания, онкологи начали применять на практике методики адъювантного лечения, чтобы улучшить показатели безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости [36]. Еще в 1990 г. удалось добиться существенного улучшения показателей БРВ и ОВ (снижение смертности на 33%) в результате адъювантного лечения РТК III стадии фторурацилом и левамизолом [37]. Оригинальная схема применения данных лекарственных средств была дополнена оксалиплатином, в результате чего показатели БРВ улучшились: у больных, прошедших курс лечения фторурацилом, левамизолом и оксалиплатином, отмечалось снижение риска рецидива на 23% по сравнению с пациентами, прошедшими курс лечения только фторурацилом и левамизолом [38]. Следует отметить, что в рамках данного исследования возникали побочные эффекты III или IV степени. Также была доказана эффективность адъювантного лечения РТК II стадии терапевтической противораковой вакциной: у больных, прошедших курс лечения, риск развития рецидива и летального исхода снизился на 42% по сравнению с пациентами, перенесшими только оперативное вмешательство [39].

Активно практикуется адъювантное лечение РМЖ начальных стадий, которое предполагает применение антрациклинов (например, эпирубицин, доксорубицин), тамоксифена, циклофосфамида, доцетаксела, трастузумаба (при Her-2-позитивных случаях рака) и других лекарственных препаратов. Метаанализ Координационного центра международной группы по изучению РМЖ ранних стадий (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) показал, что адъювантная ХТ позволяет добиться существенного повышения показателей 15-летней ОВ и БРВ по сравнению с оперативным лечением [34]. В результате проведенных исследований удалось сравнить результаты адъювантной ХТ непосредственно после операции и отсроченного лечения, которое начинали только после развития рецидива; разница в показателях смертности свидетельствует о том, что откладывать проведение адъювантной ХТ небезопасно [34].

Онкофаг — первый препарат для адъювантной терапии, продемонстрировавший свою эффективность при лечении ПКР начальных стадий. Риск развития рецидива у больных ПКР с промежуточным риском снижается на 50% после лечения Онкофагом, что свидетельствует о высокой степени эффективности по сравнению с результатами адъювантного лечения РТК и РМЖ ранних стадий.

По показателям безопасности Онкофаг значительно превосходит традиционные цитостатические или цитотоксические препараты, применяемые в рамках адъювантного лечения. По результатам исследования III фазы побочных эффектов III или IV степени, связанных с терапией Онкофагом, не наблюдалось. Большинство зарегистрированных побочных эффектов имело легкую или среднюю степень тяжести и носило преходящий характер. Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами Онкофага в этом исследовании были эритема в месте инъекции (49,7%), уплотнение (48,1%), боль в спине (12,3%), головная боль (12,3%) и слабость (10,4%). Побочных эффектов III—IV степени токсичности, связанных с приемом Онкофага, не зарегистрировано. За время проведения исследования прекратили применение Онкофага только 3 (0,9%) больных. Вышеупомянутые характеристики делают Онкофаг привлекательным препаратом для применения в онкологической практике.

Выводы

Система гистологической градации по Fuhrman помогает клиницистам выделять больных ПКР промежуточного риска развития рецидива после хирургического лечения, доля которых весьма значительна. Ранее после удаления опухоли тактика ведения этих пациентов сводилась лишь к наблюдению, но статистические данные свидетельствуют о том, что в случае развития рецидива рака прогноз чаще всего неблагоприятный. Тем не менее при принятии решения о назначении адъювантного лечения пациентам с начальными стадиями заболевания необходимо учитывать соотношение эффективности и токсичности препаратов, что является важным для больных без явных признаков заболевания в послеоперационном периоде, которые возобновляют свой привычный образ жизни. Идеальное адъювантное лечение должно обеспечить пациентам существенное снижение риска развития рецидива, не ухудшая качества жизни. Начиная с 2008 г. в РФ для адъювантного лечения больных ПКР промежуточного риска применяют новый препарат — Онкофаг. Каждый участник многопрофильной врачебной команды, в которую входят патоморфологи, хирурги, урологи и онкоурологи, играет важную роль в идентификации перед операцией круга возможных кандидатов, которым может понадобиться лечение новым препаратом по окончании периода восстановления после нефрэктомии. Онкологи, имеющие опыт лечения других видов рака начальных стадий, несомненно, оценят Онкофаг как приемлемый препарат для лечения больных ПКР с промежуточным риском развития рецидива, так как терапия Онкофагом увеличивает БРВ пациентов.

Литература

1. Wood C., Srivastava P., Bukowski R. et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9633):145—54.
2. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655—63.
3. 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;20(5):1368—74.
4. Sika-Paotonu D., Bethwaite P.B., McCredie M.R. et al. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(9):1091—6.
5. Lohse C.M., Blute M.L., Zincke H. et al. Comparison of standardized and nonstandardized nuclear grade of renal cell carcinoma to predict outcome among 2,042 patients. *Am J Clin Pathol* 2002;118(6):877—86.
6. Medeiros L.J., Jones E.C., Aizawa S. et al. Grading of renal cell carcinoma: Workgroup №2. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80(5):990—1.
7. Grignon D.J., Ayala A.G., El-Naggar A. et al. Renal cell carcinoma. A clinicopathologic and DNA flow cytometric analysis of 103 cases. *Cancer* 1989;64(10):2133—40.
8. Munichor M., Lichtig C., Tzin G., Weiss A. Prognostic significance of granular cell content in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1992;22(3):204—8.
9. Bretheau D., Lechevallier E., de Fromont M. et al. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76(12):2543—9.
10. Usubutun A., Uygur M.C., Ayhan A. et al. Comparison of grading systems for estimating the prognosis of renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 1998;30(4):391—7.
11. Tsui K.H., Shvarts O., Smith R.B. et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163(4):1090—5; quiz 1295.
12. Ficarra V., Righetti R., Martignoni G. et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol Int* 2001;67(2):130—4.
13. Minervini A., Lilas L., Minervini R., Selli C. Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. *Cancer* 2002;94(10):2590—5.
14. Amin M.B., Tamboli P., Javidan J. et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):281—91.
15. Ficarra V., Prayer-Galetti T., Novella G. et al. Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;43(6):663—9.
16. Erdogan F., Demirel A., Polat O. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Int J Clin Pract* 2004;58(4):333—6.
17. Ficarra V., Martignoni G., Maffei N. et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;103(1):68—75.
18. Patard J.J., Leray E., Rioux-Leclercq N. et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2763—71.
19. Novara G., Martignoni G., Artibani W., Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol* 2007;177(2):430—6.
20. Goldstein N.S. The current state of renal cell carcinoma grading. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80(5):977—80.
21. Zisman A., Pantuck A.J., Wieder J. et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(23):4559—66.
22. Al-Aynati M., Chen V., Salama S. et al. Interobserver and intraobserver variability using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(5):593—6.
23. Engers R. Reproducibility and reliability of tumor grading in urological neoplasms. *World J Urol* 2007;25(6):595—605.
24. Goldstein N.S. Grading of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1999;26(3):637—42.
25. Lang H., Lindner V., de Fromont M. et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005;103(3):625—9.
26. Lanigan D., Conroy R., Barry-Walsh C. et al. A comparative analysis of grading systems in renal adenocarcinoma. *Histopathology* 1994;24(5):473—6.
27. Frank I., Blute M.L., Cheville J.C. et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168(6):2395—400.
28. Kunkle D.A., Haas N.B., Uzzo R.G. Adjuvant therapy for high-risk renal cell carcinoma patients. *Curr Urol Rep* 2007;8(1):19—30.
29. Lam J.S., Shvarts O., Leppert J.T. et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005;174:466—72.
30. Francois C., Decaestecker C., De Lathouwer O. et al. Improving the prognostic value of histopathological grading and clinical staging in renal cell carcinomas by means of computer-assisted microscopy. *J Pathol* 1999;187(3):313—20.
31. Patard J.J., Kim H.L., Lam J.S. et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3316—22.
32. Rosen L.S., Bilchik A.J., Beart R.W. Jr. et al. New approaches to assessing and treating early-stage colon and rectal cancer: summary statement from 2007 Santa Monica Conference. *Clin Cancer Res* 2007;13(2 Pt 2):6853—6.
33. Taal B.G., Van Tinteren H., Zoetmulder F.A. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001;85(10):1437—43.
34. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687—717.
35. Rakkhit R., Broglio K., Peintinger F., Cardoso F. Significant increase recurrence rates among breast cancer patients with Her-2-positive, T1a,bN0M0 tumors [abstract 701]. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Conference 2008; December 13, 2008. San Antonio, Texas.
36. Chau I., Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer—what, when and how? *Ann Oncol* 2006;17(9):1347—59.
37. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S. et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322(6):352—8.
38. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2343—51.
39. Vermorken J.B., Claessen A.M., van Tinteren H. et al. Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9150):345—50.

Факторы прогноза выживаемости при раке почки

А.В. Серегин, О.Б. Лоран, В.Р. Ашугян

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

PROGNOSTIC FACTORS OF SURVIVAL IN RENAL CANCER

A.V. Serigin, O.B. Loran, V.R. Ashughyan

Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education;
S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

The purpose of the study was to reveal the independent anatomic, histological, and clinical factors of cancer-specific survival in patients with renal-cell carcinoma (RCC). For this, the authors retrospectively analyzed their experience with radical surgical treatments in 73 RCC patients operated on at the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, from January 1, 1999 to December 31, 2004; their outcomes have become known by the present time. There was a statistically significant correlation of cancer-specific survival with its parameters, such as pathological stage of a tumor, its maximum pathological size, differentiation grade, involvement of regional lymph nodes, venous tumor thrombosis, level of thrombocytosis, and degree of the clinical symptoms of the disease. Multivariate analysis of survival in RCC in relation to the prognostic factors could reveal odd ratios for the limit values of significant prognostic factors. The statistically significant prognostic values established in the present study, as well as the molecular factors the implication of which is being now investigated can become in future an effective addition to the TNM staging system to define indications for certain treatments and to predict survival in RCC.

Key words: renal cancer, cancer-specific survival rate, prognosis factors

Введение

Рак почки (РП) характеризуется довольно вариабельным и непредсказуемым клиническим течением, что обусловлено генетической гетерогенностью и морфологическим разнообразием данной группы опухолей [1]. В настоящее время уже при первом выявлении РП 25% пациентов имеют отдаленные метастазы, локальная инвазия изначально выявляется также в 25% случаев [2]. Золотым стандартом в лечении локализованного РП считается радикальная нефрэктомия. Однако установлено, что у 30% пациентов в последующем развиваются метастазы [3]. На сегодняшний день 5-летняя выживаемость в группе больных с локализованным РП составляет 80–90%, с местно-распространенным заболеванием — 50–60%. При диссеминированном же РП 5 лет живут всего 5–10% [4] пациентов. Таким образом, результаты лечения метастатического РП остаются крайне неудовлетворительными. С появлением таргетной терапии, новых взглядов на молекулярные механизмы развития и прогрессирования РП и выделением факторов индивидуального прогноза стало возможным определять оптимальную тактику лечения больных РП, что является одной из важнейших задач современной онкоурологии.

Сегодня принято подразделять факторы прогноза РП на анатомические, гистологические, клинические, молекулярные и интегрированные системы прогноза [5]. Анатомические факторы, обобщенные в системе классификации TNM, включают размер опухоли [6], степень ее прорастания по отношению к капсуле почки, инвазию в лимфатиче-

ские узлы (ЛУ), надпочечник, венозную инвазию, наличие или отсутствие отдаленных метастазов [7]. К гистологическим факторам прогноза относятся степень дифференцировки, гистологический тип опухоли, саркоматоидные признаки, наличие или отсутствие участков некроза, прорастание в собирательную систему почки [8, 9]. Основные клинические факторы прогноза включают общее состояние, наличие или отсутствие локальной симптоматики, кахексии [10, 11]. По результатам детальных цитогенетических исследований были выделены также несколько молекулярных факторов, способных разделять формы почечно-клеточного рака по вероятному исходу. И наконец, были разработаны интегрированные прогностические системы, имеющие целью повышение предсказательной точности отдельных факторов прогноза [12–14]. Исследования продвинулись с изучения одного фактора или молекулярного маркера в небольшой группе до анализа нескольких факторов или маркеров в обширных сериях исследований.

Цель данного исследования: выявление независимых анатомических, гистологических и клинических факторов прогноза раково-специфической выживаемости пациентов с РП. Для этого ретроспективно был проанализирован наш опыт радикального оперативного лечения РП с применением методов одно- и многофакторного статистического анализа.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективное изучение историй болезней 229 пациентов с РП, оперированных на базе кафедры урологии и хирургической андрологии

Таблица 1. Характеристика группы пациентов с известным исходом

Показатель	Число пациентов (n=73)	
	%	абс.
Характеристика пациентов:		
на момент исследования от прогрессирования заболевания скончались	28,7	21
мужчины	35,6	26
женщины	64,4	47
Размер опухоли, см		
<4	30	22
4—7	45,4	33
7—10	16,4	12
>10 см	8,2	6
Патологическая стадия		
T		
T1a	31,5	23
T1b	27,5	20
T2	13,7	10
T3a	13,7	10
T3b	6,8	5
T4	6,8	5
N		
N0	91,4	66
N+	9,6	7
Визуальное увеличение ЛУ	15	11
M		
M0	100	73
M1	0	0
Гистологический тип опухоли		
светлоклеточный	89	65
кистозная	9,2	6
папиллярный	4,1	3
хромофобный	1,4	1
саркоматоидный	4,1	3
рак протоков Беллини	1,4	1
Степень дифференцировки		
высокая	54,8	40
умеренная	32,8	24
низкая	12,4	9
Симптоматика по ESOG		
S1	43,8	32
S2	43,8	32
S3	12,4	9
Уровень тромбоцитоза крови		
<200 000	9,6	7
200—350 000	78	57
>350 000	12,4	9
Уровень эритроцитоза крови		
<4 млн/мкл	19,2	14
4—5 млн/мкл	67,1	49
>5млн/мкл	13,7	10
Инвазия опухоли в надпочечник		
Присутствует	2,7	2
Инвазия в собирательную систему		
Присутствует	16,4	12
Участки некроза опухоли		
Присутствуют	35,6	26
Мультифокальный рост опухоли		
Присутствует	4,1	3
Опухолевый венозный тромбоз		
Присутствует	9,6	7

РМАПО в период с 01.01.1999 г. по 31.12.2004 г. Из указанного числа на момент проведения исследования определить состояние пациентов удалось в 73 случаях. В исследование были включены только пациенты с окончательно утвержденным при гистологическом исследовании препарата диагнозом РП. Клиническая и патологическая стадии заболевания определены согласно системе TNM в редакции 2002 г. Степень дифференцировки устанавливалась по 3-ступенчатой системе (высоко-, умеренно и низкодифференцированные опухоли), гистологический тип опухоли определен согласно системе ВОЗ. Выраженность клинической симптоматики оценена по системе ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): S1 — асимптомное течение, S2 — локальная симптоматика, S3 — системная симптоматика. Пациентам с локализованным или местно-распространенным РП в зависимости от размеров опухоли и ее расположения были произведены органосохраняющие операции или радикальная нефрэктомия. Послеоперационное наблюдение проводили согласно принятому в клинике протоколу. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием статистического пакета Statistica for Windows v.7.0.

Результаты и их обсуждение

Описание пациентов и характеристика опухолей приведены в табл. 1. Общее число пациентов с известным исходом — 73. Средний возраст пациентов при выявлении заболевания — 59 (18—84) лет. Мужчин было 26 (35,6%), женщин — 47 (64,4%). Средний размер РП составил 6,1 (1—25) см. В 4 группы, составленные с учетом размеров опухоли (<4, 4—7 см, 7—10 и >10 см), входили 22 (30%), 33 (45,4%), 12 (16,4%) и 6 (8,2%) пациентов соответственно, т.е. самую многочисленную группу составили больные

с размером опухоли от 4 до 7 см. Заболевание протекало асимптомно (S1 по ESOG) у 32 (43,8%) пациентов, в то время как симптоматику S2 и S3 имели 32 (43,8%) и 8 (12,4%) больных соответственно. Тремя самыми частыми гистологическими разновидностями РП оказались светлоклеточный тип ($n=65$, 89%), папиллярный ($n=3$, 4,1%) и саркоматоидный РП ($n=3$, 4,1%). Кистозная форма светлоклеточного РП наблюдалась в 6 (9,2%) случаях. Локализованные формы РП (стадии T1 и T2) имели место в 45 (72,7%) наблюдениях, в то время как стадии T3a, T3b и T4 — в 20 (27,3%). Мультифокальный характер опухоли выявлен в 3 (4,1%) случаях. По степени дифференцировки распределение больных было следующим: высокая степень — 40 (54,8%) случаев, умеренная — 24 (32,8%), низкая — 9 (12,4%). Интраоперационно визуальное увеличение регионарных ЛУ выявлено у 11 (15%) пациентов, однако подавляющее большинство больных не имели раковых метастазов в регионарные ЛУ ($n=66$, 91,4%). Отдаленных метастазов в группе изучаемых пациентов не имел никто. Инвазия опухоли в надпочечник выявлена у 2 (2,7%) больных. Участки некроза при гистологическом исследовании препарата обнаружены в 26 (35,6%) случаях. Опухолевый тромбоз почечной или нижней полой вены имел место у 7 (9,6%) пациентов. Среднее время наблюдения за больными составило 61,5 мес (стандартное отклонение — 24 мес). 21 (28,8%) из 73 пациентов скончался от прогрессирования заболевания, 3 (4,1%) живы с его прогрессией, остальные 49 (67%) из живых в настоящее время свободны от прогрессирования заболевания. Раково-специфическая 3- и 5-летняя выживаемость в общей группе пациентов составила 82,4 и 74,0% (рис. 1).

Статистически значимая корреляционная связь раково-специфической выживаемости при РП выявлена с такими ее параметрами, как патологическая стадия первичной опухоли, максимальный патологический размер опухоли, степень дифференцировки, гистологическое вовлечение регионарных ЛУ, опухолевый тромбоз почечной или ниж-

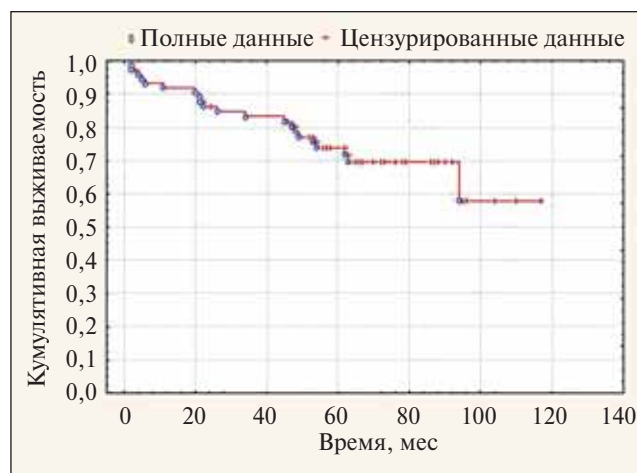


Рис. 1. Раково-специфическая выживаемость в общей группе пациентов (по Каплану — Майеру)

Таблица 2. Однофакторный регрессионный анализ зависимости выживаемости от других клиничко-морфологических параметров РП

Фактор	Коэффициент корреляции Пирсона (r), p
Пол	0,037 p=0,578
Возраст пациента, годы	-0,149 p=0,219
Патологическая стадия первичной опухоли	-0,362 p=0,002
Максимальный патологический размер опухоли	-0,3491 p=0,003
Гистологический тип опухоли	-0,131 p=0,281
Степень дифференцировки	-0,438 p=0,001
Гистологическое вовлечение регионарных ЛУ	-0,327 p=0,006
Участки некроза опухоли	-0,213 p=0,79
Тромбоз почечной и нижней полой вен	0,3766 p=0,03722
Инвазия в собирательную систему	-0,239 p=0,046
Инвазия в надпочечник	0,1712 p=0,010
Симптоматика	-0,3087 p=0,05
Уровень тромбоцитоза	-0,327 p=0,006
Уровень эритроцитоза	0,0075 p=0,539

Таблица 3. Многофакторный анализ выживаемости при РП в зависимости от факторов прогноза

Переменные	Категория	Соотношение рисков	Доверительный интервал	p
Патологическая стадия	T1—2—T3a	3,825	1,697—8,624	0,0023
	T1—2—T3b	3,823	1,468—9,966	0,0117
Максимальный патологический размер, см	<4—>4	7,12	1,027—19,410	0,0096
	<7—>7	6,22	2,829—13,68	0,0017
	<10—>10	3,21	1,969—5,247	< 0,001
Степень дифференцировки	I—II	4,375	1,104—16,012	0,0355
	II—III	2,286	0,982—5,427	0,0537
	I—III	10,0	2,428—41,177	0,0355
Инвазия в регионарные ЛУ	N0—N+	2,857	1,5185—5,376	0,0477
Венозный тромбоз	Имеется — не имеется	1,538	0,597—3,960	< 0,001
Симптоматика	S1—S2	3,0	1,082—8,319	0,0106
	S2—S3	1,48	0,711—3,092	0,0663
Тромбоцитоз	<350 000—>350 000	3,227	1,943—5,360	0,0209

ней поллой вены, уровень тромбоцитоза, а также со степенью выраженности клинической симптоматики заболевания (табл. 2). Такие же параметры, как пол, возраст пациента, гистологический тип опухоли, наличие участков некроза, инвазия в собирательную систему, уровень эритроцитоза, не проявили статистически значимой корреляции с выживаемостью при РП.

Однофакторный и многофакторный (табл. 3) анализы зависимости выживаемости при РП от его клиничко-морфологических параметров позволили

наглядно представить значимость каждого из этих параметров для прогнозирования выживаемости в группе исследуемых пациентов. Инвазия в паранефральную клетчатку или опухолевое прорастание венозной системы значительно ухудшают прогноз заболевания. Переход опухоли в стадию T3a, по данным разных авторов [15—17], снижает раково-специфическую выживаемость на 15—20%. В нашем исследовании стадия T3a выявлена в 10 (13,7%) случаях, а разница между 3- и 5-летней выживаемостью при локализованных (T1a, T1b и T2) опухолях и опухолях стадии T3a составила примерно 13 и 25% соответственно (рис. 2). Опухолевый тромбоз (стадия T3b) венозной системы (интратенальные, почечная и нижняя полая вены) выявлен в 7 (9,6%) наблюдениях. Разница в 3- и 5-летней выживаемости с локализованными (T1a, T1b и T2) опухолями составила соответственно 33 и 45% (см. рис. 2). В проведенном исследовании статистически достоверной разницы в показателях выживаемости между стадиями T3a и T3b не обнаружено. В обеих стадиях риск смерти от РП в 3,8 раза выше, чем при локализованной опухоли.

Увеличение размеров опухоли как при ее рассмотрении в качестве категорической переменной, так и в непрерывном варианте сопровождалось прогрессивным снижением показателей выживаемости (рис. 3, 4). Величина корреляции размеров опухоли с патологической T-стадией в 0,6747 ($p < 0,001$) вместе с показателем корреляции размеров опухоли с раково-специфической выживаемостью в -0,3491 ($p = 0,03$) свидетельствует о том, что размер опухоли может рассматриваться как самостоятельный фактор прогноза. При однофакторном корреляционном анализе коэффициент корреляции стадии T с раково-специфической выживаемостью оказался равен

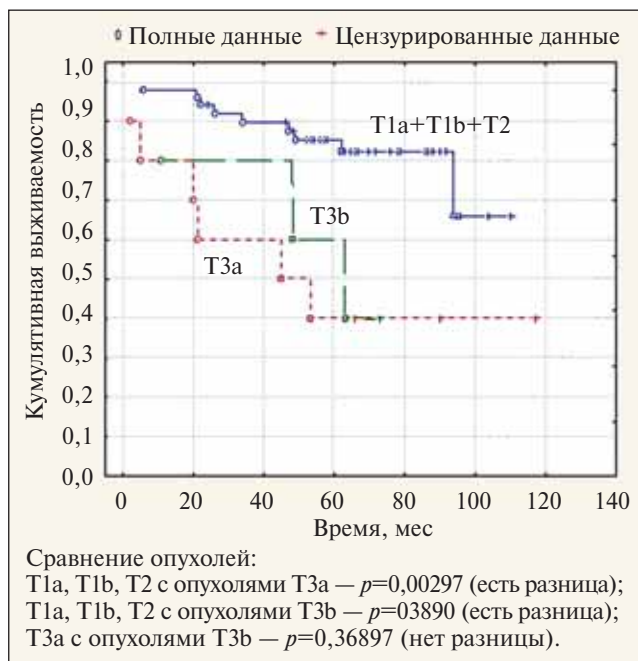


Рис. 2. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру при локализованных (T1a, T1b, T2) опухолях почки, опухолях стадий T3a и T3b

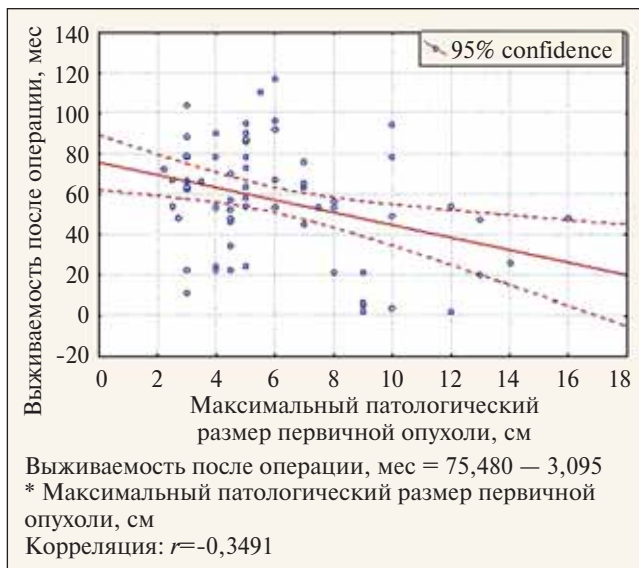


Рис. 3. Зависимость выживаемости от максимального патологического размера РП при рассмотрении ее как непрерывной величины

-0,362 ($p=0,02$). Следовательно, размеры опухоли и стадия Т в действительности имеют примерно схожую прогностическую ценность в вероятном исходе РП. В изучаемых группах пациентов при РП размером до 7 см не удалось выявить статистически значимой разницы в 3- и 5-летней выживаемости при опухолях до 4 см и 4–7 см (см. рис. 4), что, с одной стороны, оправдывает наметившуюся в последние годы тенденцию к расширению показаний к органосохраняющим операциям при опухолях диаметром до 7 см, с другой же — требует более настойчивого поиска дополнительных вспомогательных факторов, которые помогут идентифицировать и прогнозировать течение агрессивного рака малых размеров. Однако более детальный анализ показывает, что хотя размеры РП и являются независимым прогностическим фактором его исхода, тем не менее он должен обязательно рассматриваться в связке со стадией опухоли. В системе TNM редакции 2002 г. размер 7 см признан критическим в разделении локализованных опухолей на стадии T1 и T2, а исследованиями последних лет убедительно показано, что данный размер является критическим также в группе опухолей стадии T3a. Выживаемость при локализованных и местно-распространенных опухолях одинаковых размеров, несомненно, выше в 1-й группе [18]. Тем не менее в современных системах прогнозирования РП указывается повышение точности прогнозирования при использовании размеров опухоли как непрерывной, нежели при ее рассмотрении как категорической величины, как предусматривает система стадирования TNM. Во всех многофакторных моделях прогнозирования размер опухоли по-

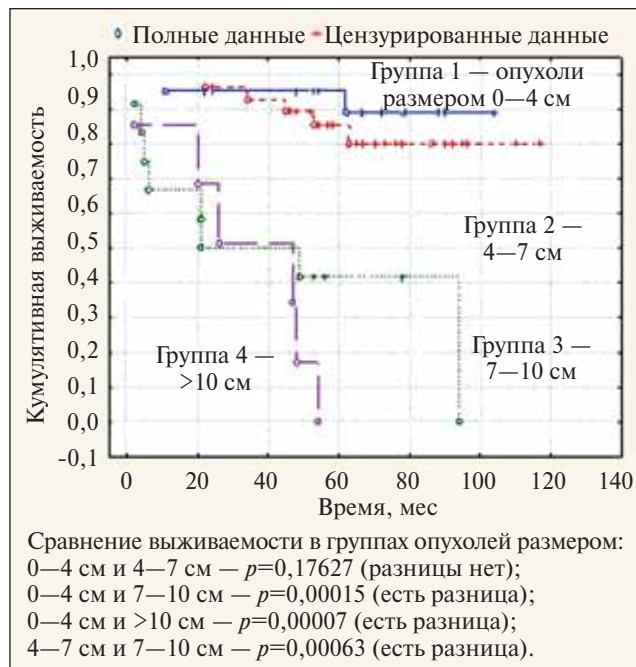


Рис. 4. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру в группах с различными размерами РП

вышал предсказательную точность системы стадирования TNM на 0,8–3,7% [19].

Степень дифференцировки опухоли из всех значимых факторов прогноза наиболее сильным образом коррелировала с выживаемостью. Выявлено достоверное отличие показателей выживаемости во всех 3 группах опухолей по степени дифференцировки (рис. 5). Риск смерти от РП низкой степени дифференцировки оказался в 10 раз выше, чем при высокой ее степени.

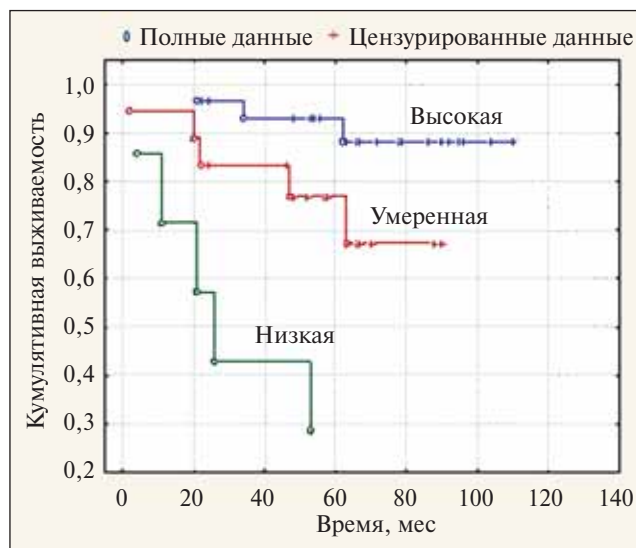


Рис. 5. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру в группах с различной степенью дифференцировки опухоли. Группы достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,001$)

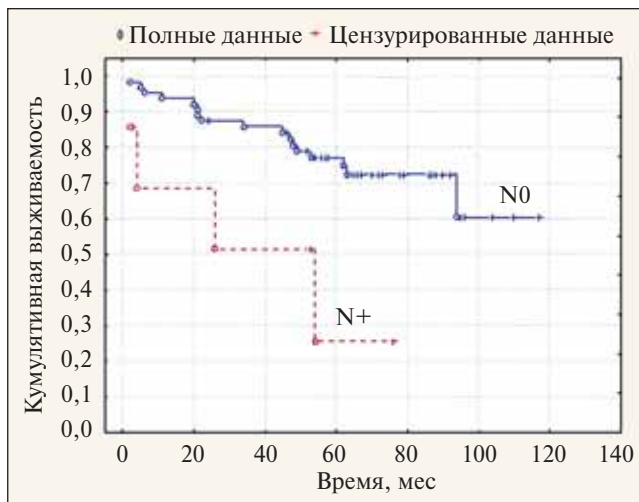


Рис. 6. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру в группах с опухолевым поражением регионарных ЛУ и без него. Группы достоверно отличаются друг от друга ($p=0,0374$)

Опухолевое вовлечение регионарных ЛУ в проведенном исследовании установлено в 7 (9,6%) случаях. Оно влияло на показатели выживаемости в значительно более выраженной степени, чем локальная инвазия или опухолевое прорастание венозной системы. 3- и 5-летняя выживаемость при опухолевом поражении регионарных ЛУ составила всего 52 и 26% соответственно (рис. 6). Разница же в 3- и 5-летней выживаемости в группах опухолей N0 и N+ равнялась 35 и 50% соответственно. Риск смерти от РП при стадии N+ оказался почти в 3 раза выше, чем при стадии N0. Привлекает внимание корреляция интраоперационно оцененного

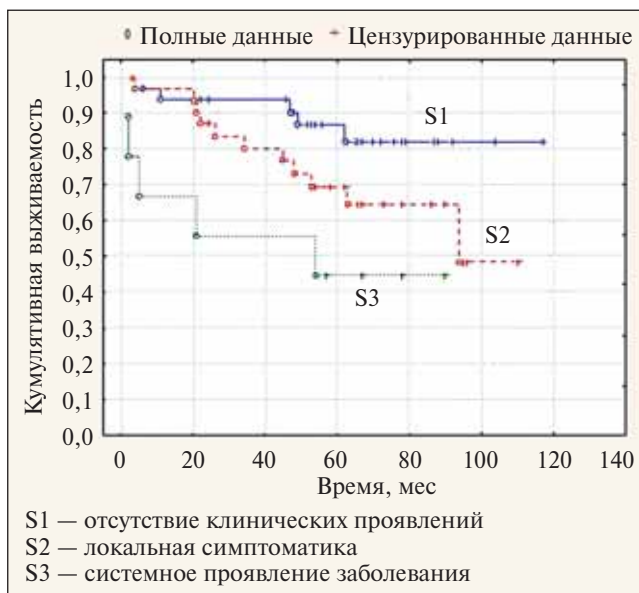


Рис. 7. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру в группах с различной выраженностью симптоматики, оцененной по системе ESOG

визуального увеличения регионарных ЛУ с их истинным опухолевым поражением. Частота визуального увеличения регионарных ЛУ составила 15%, в то время как их истинное опухолевое поражение имелось в 9,6% случаев. В проведенном исследовании прослеживалась четкая корреляция зависимости вероятности опухолевого поражения визуально увеличенных ЛУ от размеров первичного РП. Если при размере первичной опухоли <4 см указанная вероятность составила 17%, то при опухолях диаметром >10 см - 75%. У пациентов же с клинической N0-стадией опухолевое вовлечение ЛУ зафиксировано в 3% случаев [20]. Таким образом, хотя исследования последних лет приписывают регионарной лимфаденэктомии больше стадирующую роль, чем терапевтическую, однако при более дифференцированном подходе ее роль может быть более существенной с увеличением размеров первичной опухоли.

Степень выраженности симптоматики РП также значимо коррелировала с выживаемостью (рис. 7). Асимптомное течение имело место в 43,8% наблюдений. Во всех 3 группах пациентов, разделенных по степени выраженности клинической симптоматики, выявлено статистически достоверное различие в показателях выживаемости. В группе S2-опухолей 3- и 5-летняя выживаемость была ниже тех же показателей группы бессимптомного течения S1 на 14 и 17% соответственно, в группе же S3-опухолей те же показатели отличались от группы S1 на 39 и 42%. Появление только локальных симптомов РП повысило в исследуемой группе риск смерти по сравнению с бессимптомным течением заболевания в 3 раза, а присоединение системной симптоматики — еще в 1,5 раза. Независимая прогностическая ценность степени выраженности клинической симптоматики при РП раскрывает новую сферу исследований природы этого заболевания. Симптоматика может отражать биологические события, не обязательно связанные с общепринятыми гистопатологическими критериями [21].

Значимость уровня тромбоцитоза в прогнозе РП изучена множеством авторов. Повышенным критическим уровнем тромбоцитоза крови в разных исследованиях приняты разные величины (от 300 000 до 500 000/мкл) [22, 23]. В нашем исследовании при выборе в качестве предельной величины 350 000/мкл показатели выживаемости выше и ниже указанного предела значительно отличались. Из пациентов с уровнем тромбоцитоза >350 000/мкл 3 года не прожил никто, в то время как при уровне тромбоцитов крови ниже указанной величины 3- и 5-летняя выживаемость составила примерно 85 и 80% соответственно (рис. 8). Приведенная картина позволяет считать уровень тромбо-

цитов крови важным фактором прогноза выживаемости при РП. Механизм повышения уровня тромбоцитов, вероятно, связан с теми же процессами, которые определяются изначально степенью агрессивности опухоли, что может открыть новые перспективы изучения механизмов канцерогенеза и прогрессирования РП.

Заключение

Общепризнанным инструментом прогнозирования течения и исхода РП традиционно считается система стадирования TNM. Однако применение современных статистических методов исследования позволяет выделить те параметры опухоли, отличные от стадии, влияние которых на прогноз заболевания значительно, а в некоторых случаях сравнимо со стадией. Задача идентификации надежных прогностических факторов течения и исхода РП в эру новых форм таргетной терапии и новых взглядов на молекулярные механизмы развития и прогрессирования РП крайне актуальна. Выявленные в настоящем исследовании статистически значимые параметры прогноза, а также те молекулярные факторы, значимость которых в настоящее время исследуется, в будущем могут стать эффективным дополнением к системе стадирования

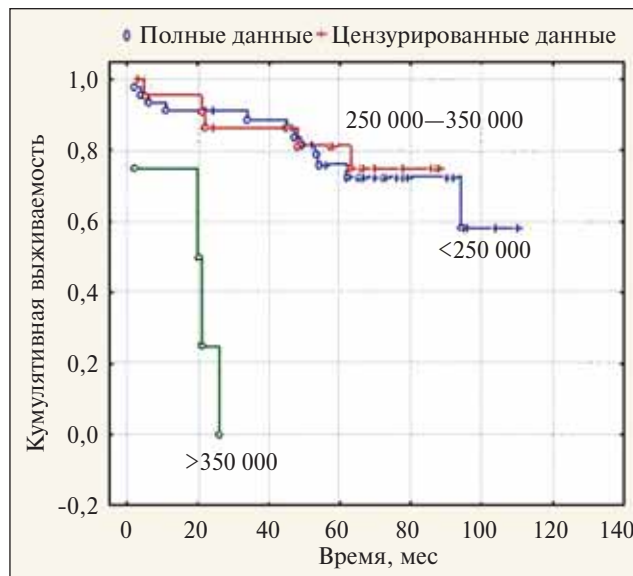


Рис. 8. Кривые выживаемости по Каплану — Майеру в группах с различным уровнем предоперационного тромбоцитоза крови. 1-я и 2-я группы достоверно отличаются от 3-й

TNM в оценке показаний к определенным методам лечения, а также в предсказании выживаемости пациентов.

Литература

1. Клиническая онкоурология. Под ред. проф. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003.
2. Whelan P. The medical treatment of metastatic renal cell cancer. EAU Update Series 2003;1:237—46.
3. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. J Urol 1999;161:381—7.
4. Available at URL: <http://www.seer.cancer.gov/>
5. Lam J.S., Shvarts O., Leppert J.T. et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol 2005;173: 1853—62.
6. Karakiewicz P.I., Lewinshtein D.J., Chun F.K.-H. et al. Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. Eur Urol 2006;50:521—9.
7. Sobin L.H. TNM classification of malignant tumours. Ed. 6. New York: Wiley-Liss, 2002. p. 193—5.
8. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6:655—63.
9. Lang H., Lindner V., de Fromont M. et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with >15-year follow-up. Cancer 2005;103:625—9.
10. Kim H.L., Belldegrun A.S., Freitas D.G. et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol 2003;170: 1742—6.
11. Patard J.J., Leray E., Cindolo L. et al. Multi-institutional validation of a symptom-based classification for renal cell carcinoma. J Urol 2004;172:858—62.
12. Kattan M.W., Reuter V., Motzer R.J. et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol 2001;166:63—7.
13. Frank I., Blute M.L., Chevillet J.C. et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol 2002;168:2395—400.
14. Zisman A., Pantuck A.J., Wieder J. et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:4559—66.
15. Martignoni G., Brunelli M., Gobbo S. et al. Role of molecular markers in diagnosis and prognosis of renal cell carcinoma. Anal Quant Cytol Histol 2007;29:41—9.
16. Patard J.-J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. Eur Urol 2006;49:633—43.
17. Patard J.-J. With increasing minimally invasive options for small renal tumours, it is time to develop patient-specific treatment strategies. Eur Urol 2007;51: 876—8.
18. Siddiqui S.A., Frank I., Leibovich B.C. et al. Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. J Urol 2007;177(1):59—62.
19. Karakiewicz P.I., Lewinshtein D.J., Chun F.K.-H. et al. Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. Eur Urol 2006;5(3):521—9.
20. Karakiewicz P.I., Trinh Q.-D., Bhojani N. et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. Eur Urol 2007;51(6):1616—24.
21. Patard J., Rodriguez A., Rioux-Leclercq N. et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. BJU Int 2002;90(4):358—63.
22. Erdemir F., Kilciler M., Bedir S. et al. Clinical significance of platelet count in patients with renal cell carcinoma. Urol Int 2007;79(2):111—6.
23. Bensalah K., Leray E., Fergelot P. et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. J Urol 2006;175(3 Pt 1):859—63.

Органосохраняющие операции при почечно-клеточном раке

А.С. Переверзев, Д.В. Щукин, А.Ю. Щербак

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Национальная медицинская академия последипломного образования, Киев

ORGAN-PRESERVING SURGERY FOR RENAL-CELL CARCINOMA

A.S. Pereverzev, D.V. Shchukin, A.Yu. Shcherbak

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov; National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev

Indications for organ-preserving operations in renal tumors are discussed. The techniques of interventions are described; long-term results of treating 429 patients are given.

Key words: renal cell cancer, organ-preserving surgery, cancer-specific survival

Введение

Количество оперируемых лиц с опухолями почек возрастает, о чем убедительно свидетельствует статистика. Так, если в 1988 г. их число составляло 0,21 случая на 100 тыс. жителей, то в 2002 г. этот показатель был равен 1,6 [1]. Ежегодно в мире диагностируется около 200 тыс. новых случаев рака. Последние два десятилетия ознаменовали новую эру в лечении локальных форм рака почки (РП), а именно — консервативный или нефронсохраняющий принцип хирургического лечения. Более того, отрывную энуклеацию и энуклеорезекцию начинает вытеснять менее травматичное пособие — эндоскопическая техника удаления небольших опухолей [2]. К настоящему времени около 20% пациентов с опухолями почки подвергаются органосохраняющим операциям (ОСО), частота которых стабильно увеличивается.

Одна из первых работ в Украине на обсуждаемую тему была опубликована в 1985 г. [3], опередив множество последующих сообщений. Подробная техника ОСО освещена и в монографии «Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей» [4].

В последующем разработка этой проблемы оказалась возможной благодаря широкому использованию современной визуализирующей техники (ультразвуковое исследование — УЗИ, компьютерная — КТ и магнитно-резонансная — МРТ томография, спиральная КТ), что повысило выявляемость почечных образований малых размеров на более ранних стадиях. Сегодня они составляют до 60—70% всех диагностируемых новообразований [5]. Согласно нашим данным, >60% небольших инцидентальных опухолей почек с высокой точностью определяются указанными методами.

С началом эры ОСО при опухолях почки началось активное обсуждение вопроса о наиболее безопасном размере для обеспечения вмешательства. Национальный институт рака США ввел правило «трех сантиметров», при котором опухоли данного размера не метастазируют.

Преимущества ОСО при опухолях почки:

- максимальное сохранение паренхимы;
- изысканность хирургической техники;
- минимальная опасность повреждения сосудов и упреждение возможного кровотечения;
- высокий уровень абластики;
- незначительность ишемических повреждений;
- редкость возникновения мочевых свищей;
- отличные отдаленные результаты;
- высокое качество жизни оперированных пациентов.

Рациональным онкологическим условием для реализации ОСО является радикальность удаления и реальные гарантии онкологической безопасности для больного.

Хирург всегда найдет оправдание своей решительности, удаляя почку, имеющую даже небольшую опухоль. Тем не менее искусство быть истинным специалистом доказывается умением найти оптимальное решение в нестандартных условиях и способностью реально оценить возможности современных направлений оперативной урологии. С этих позиций нефронсохраняющая хирургия является этапом оправданного риска.

К настоящему времени тема применения органосохраняющих вмешательств при опухолях почек стала предметом многочисленных дискуссий, в том числе и XXI—XXIII Европейских конгрессов урологов (Париж, 2006; Берлин, 2007; Милан, 2008). Опыт выполнения 501 операции и результатами лечения в одной из университетских клиник Гамбурга поделились ряд авторов [6]. Средний размер удаляемой опухоли составил 3,8 см. 94 (23,5%) пациента оперированы по императивным показаниям. Раково-специфическая выживаемость всех пациентов спустя 5, 10 и 15 лет составила 98,2, 96,3 и 96,3% соответственно. Пациенты после элективных операций имели лучшую 15-летнюю выживаемость (97,4% против 91,7% императивных).

В сообщении J.J. Patard и соавт. [7] анализируется 741 нефронсохраняющая операция, выполненная в 7 академических центрах Франции: 21% всех удаленных опухолей были доброкачественными; кровопотеря, потребовавшая трансфузии, отмечена в 10%, а мочевые свищи — в 3,5% случаев. Частота развития локальных рецидивов составила 4,4—4,7%. Благоприятные результаты 159 избранных нефронсохраняющих операций дали основание расширить показания при T1 и T2; резекции проведены у 30,2%, энуклеация — у 20,1% и энуклеорезекция — у 49,7% пациентов [2]. До настоящего времени диаметр опухоли 4 см оценивается как стандарт для сохранения почки [8].

Существуют следующие показания к резекции почки с опухолью:

— **императивные** — при опасности развития почечной недостаточности и проведения хронического гемодиализа из-за удаления опухольнесущей почки. Такие ситуации имеют место при двусторонних почечных опухолях или опухоли функционально или анатомически единственной почки;

— **относительные** — возникают в клинических ситуациях с высоким риском развития послеоперационной почечной недостаточности вследствие имеющихся заболеваний контралатеральной почки — камней, хронического пиелонефрита, заболеваний типа сахарного диабета, артериальной гипертензии либо пузырно-мочеточникового рефлюкса;

— **элективные** — обозначаются как исходные ситуации со здоровой контралатеральной почкой при размере опухоли <4 см, солидной и хорошо локализованной. Операции считаются стандартными и составляют соответственно стадию T1a;

— **расширенные элективные** — новое понятие, включающее опухоли размером >4 см, локализованные преимущественно внепочечно и окруженные четкой псевдокапсулой. Они сопровождаются благоприятными отдаленными результатами, хорошо резецируются, практически не имеют осложнений. Такие операции — удел опытных центров.

В связи с общей проблемой следует обратить внимание, что сегодня значительно увеличилось число ОСО при имеющейся здоровой контралатеральной почке. Этот подход основан на «догме минимальной инвазивности», а оставшаяся после вмешательства оперированная почка продолжает многие годы нормально

функционировать. Такой органосохраняющий подход с элективными показаниями обеспечивает безопасность для выделительной функции оперированной почки. Оправдывает его и тот факт, что РП возникает, по крайней мере, у 2% билатерально, причем у половины из них он является метакронным.

Охранительный почечный режим для человека нужно поддерживать с учетом гиперфильтрационной теории, согласно которой в оставшейся почке из-за возрастания функциональной нагрузки может развиваться прогрессирующий нефросклероз. Эта гипотеза может и не подтверждаться в клинической ситуации — несмотря на часто выполняемую нефрэктомии, только в редких случаях имеют место отдаленные нестабильные почечные функциональные расстройства. Между тем возросшее число выявляемости небольших опухолей почки привело к изменению классификации TNM, адаптированной в 2002 г. применительно к дифференциации между опухолями размерами 4 см (T1a) и 4—7 см (T1b).

Материалы и методы

К настоящему времени в 2 урологических клиниках (ХМАПО и 3-й городской больницы Киева) за 22 года выполнена 361 (84,1%) ОСО у пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР), подтвержденным гистологически. Отдельную группу составили 68 (15,8%) пациентов с доброкачественными опухолями: аденома почки — 34 (7,9%); ангиомиолипома — 13 (3%); онкоцитомы — 7 (1,6%); осложненные почечные кисты — 11 (2,6%); редкие гистологические формы — 3 (0,7%). Всего, таким образом, выполнено 429 открытых ОСО при опухолях почек (табл. 1).

Таблица 1. Показания и число органосохраняющих вмешательств при опухолях почек

Показания	Число ОСО Стадия				Всего (%)
	T1a,b	T2	T3a	T3b	
Элективные					
Опухоль <4 см	211	—	—	—	259 (60,4)
>4 см (расширенные элективные)	48	—	—	—	
Императивные					
Опухоль единственной врожденной почки	18	3	10	—	81 (18,9)
Опухоль в оставшейся почке после нефрэктомии контралатеральной почки	2	8	—	3	
Билатеральные опухоли	9	1	16	7	
Мультифокальные опухоли (болезнь von Hippel—Lindau)	—	4	—	—	
Относительно выраженное заболевание контралатеральной почки					
Хронический рецидивирующий пиелонефрит	22	4	11	—	
Лоханочно-чашечные камни	18	2	—	—	
Гидронефроз	7	6	—	—	89 (20,7)
Стеноз почечной артерии	4	—	—	—	
Диабет, нефросклероз	1	14	—	—	
Итого...	340	42	37	10	429

Столь обширный опыт позволил обосновать показания для проведения органосохраняющих вмешательств, усовершенствовать хирургическую технику, изучить ближайшие и отдаленные результаты.

Большинством специалистов поддерживается доказанная многочисленными наблюдениями безопасность выполнения указанных вмешательств при размерах новообразований до 4 см. Этот параметр является максимально допустимым у пациентов с нормальной контралатеральной почкой. Наши отдельные наблюдения свидетельствуют о редком, но все-таки возможном благоприятном исходе удаления опухолей и большего размера.

Обязательными условиями предоперационной диагностики является правильная оценка стадии опухоли, определение ее локализации, взаимоотношений с окружающими органами, а также особенностей кровоснабжения и венозного оттока. Особое значение придается отношению опухоли к чашечно-лоханочной системе (ЧЛС), поскольку это предопределяет вероятность ее вскрытия и намечается план ушивания.

Здесь необходимо остановиться на явном противоречии теперешней классификации TNM. Если в отношении элективных показаний стадия T1a не вызывает особых возражений для выполнения нефронсохраняющих вмешательств, то при стадии T2 хирургическое пособие такого вида до недавнего времени считалось абсолютно противопоказанным. С особой осторожностью излагается возможность выполнения органосохраняющих вмешательств у пациентов с размерами опухоли >4 см в рекомендацииEAU [9].

Поскольку большинство опухолей почек, планируемых для так называемой элективной хирургии, являются случайными находками, оправданность сохранения такой почки теперь уже не вызывает сомнений и может расцениваться как стандарт лечения. Применение последнего вида лучше ограничивать легкорезектабельными опухолями, т.е. опухолями, имеющими выраженный экстраренальный компонент, четкую псевдокапсулу, не превышающими 4 см в диаметре. Эти показания, судя по данным литературы, становятся все более и более приемлемыми.

При отборе пациентов следует принимать во внимание:

- отсутствие общехирургических противопоказаний;
- отсутствие в почке сателлитных раковых очагов;
- наличие четкой псевдокапсулы;
- преимущественность внепочечной локализации опухоли.

Рядом наших исследований [10, 11] подтверждено, что нефронсохраняющие операции имеют сходные уровни осложнений и раково-специфическую выживаемость в сравнении с результатами ра-

дикальной нефрэктомии. С учетом особенностей техники следует отметить, что для проведения ОСО лучше пользоваться внебрюшинным боковым поясничным доступом.

Существует большое разнообразие используемых методов удаления почечной ткани с опухолью: энуклеация, экскавационная энуклеорезекция с ободком здоровой паренхимы, плоскостная и сегментарная резекция, геминефрэктомия, аутотрансплантация. Все эти методы требуют соблюдения базовых принципов, а именно: почка должна быть полностью выделена из окружающего интактного жира и тщательно осмотрена на предмет обнаружения сателлитных очагов рака.

Вопрос о временном пережатии почечной вены считается спорным, поскольку ряд специалистов проводят классическое пережатие почечной ножки. Мы считаем такой прием излишним. Принцип изолированного пережатия почечной артерии в полном объеме обеспечивает прекращение артериального кровотока, а обнажаемые венозные стволы становятся отчетливо различимыми, что облегчает их прошивание.

Неприятности с возможным развитием артериального кровотечения могут возникать из-за оставленных непережатыми отдельных добавочных артерий либо из-за основного ствола, клеммированного выше ветвления его на отдельные стволы.

Фиброзная капсула циркулярно рассекается и в одном из удобных участков надсекается паренхима с последующим отделением ее от опухоли. В условиях ишемии можно поступить двояко: выполнить тупое вылушивание опухоли (энуклеация) либо методично лезвием скальпеля иссечь подлежащую к опухоли паренхиму. Достаточно удаления 2—3 мм нормальной паренхимы, чтобы обеспечить онкологическую чистоту краев энуклеорезекции.

Наши изначальные рекомендации о целесообразности проведения энуклеации и энуклеорезекции [4] оказались основополагающими для максимального сохранения паренхимы и были подтверждены в последующих сообщениях [12, 13].

Кровоточащие сосуды прошиваются, что не составляет особых трудностей и легко удаётся. Вскрытая чашечка изолированно ушивается дексоном №3—4 0, а герметичность доказывается прекращением истечения мочи. Очевидно, что прорастание опухоли в полостную систему почки может сопровождаться развитием макрогематурии. Такие ситуации случаются, когда опухоли имеют высокую стадию и градации. В связи с этим необходимо проведение исследований, которые подтвердили бы влияние инвазии в полостную систему на результаты органосохраняющей хирургии [14].

Ушивание образовавшегося дефекта паренхимы проводится поэтапно, т.е. вначале накладываются

ся швы в глубине и, по мере уменьшения дефекта раны, края ее постепенно сближаются. В ряде публикаций рекомендуется линию швов прикрывать всевозможными гемостатическими средствами, среди которых наиболее целесообразным считается использование Тахокомба, действительно обладающего свойством герметичного прикрытия линии швов, но его дороговизна не идет ни в какое сравнение с лечебным эффектом.

Опухоли, имеющие псевдокапсулу, прекрасно идентифицируются от подлежащей паренхимы, но в редких случаях могут возникать участки перфорации, и тогда приходится проводить интраоперационное исследование свежезамороженных срезов для контроля онкологической чистоты хирургических краев. Принцип онкологической радикальности должен соблюдаться неукоснительно.

С улучшением оперативной техники значительно снизилось число осложнений, развивающихся после открытых ОСО. Наиболее грозными среди них являются кровотечения, мочевые свищи, послеоперационная почечная недостаточность. Осложнения наиболее часты при трудных, завышенных императивных резекциях и редки — в легко осуществляемых, элективных случаях. Кровотечение может возникать из участка прошитой паренхимы, в котором остался незамеченным покрытый сгустком небольшой артериальный ствол. Обычно это сопровождается выраженной макрогематурией, остановить которую не всегда возможно консервативными методами. Так, при выполнении 81 операции по императивным показаниям у 13 (16%) больных в ближайшем послеоперационном периоде возникла макрогематурия, которую у 12 удалось ликвидировать с помощью гемостатической терапии, включая неоднократные трансфузии крови. Одному пациенту проведена ревизия оперированной почки с проведением обвивного гемостатического шва и захватом краев раны на всю глубину резецированной паренхимы.

В элективной группе макрогематурия имела место у 16 (6,2%) из 259 оперированных больных, однако она была малоинтенсивной и не требовала повторного вмешательства. Подтекание мочи в этой группе отмечено у 16 (6,2%) пациентов, тогда как в императивной оно наблюдалось у 12 (14,8%) больных. Закрытие свища у большинства больных произошло самостоятельно, только у 1 пациента это осложнение ликвидировано стентированием.

Послеоперационная недостаточность в элективных случаях является весьма редкой из-за наличия нормально функционирующей контралатеральной почки.

У 3 пациентов после резекции опухоли единственной почки возникла необходимость проведения гемодиализа, которая возрастает при пролонгированном пережатии почечной сосудистой ножки без использования локального охлаждения. Почечная паренхима может пострадать при грубом наложении сосудистого зажима у больных с атеросклерозом, что нередко приводит к инфаркту части почки, обуславливая почечную недостаточность.

Расширенные элективные показания к сохранению почки

Наблюдения отличных отдаленных результатов органосохраняющего лечения экстраренально локализованных опухолей диаметром >4 см позволили подвергнуть ретроспективной оценке возможности выполнения и минимальную технику таких операций, частоту и тяжесть развития интра- и послеоперационных осложнений, а также онкологическую безопасность в собственных наблюдениях. По-видимому, именно этим объясняется тот факт, что в ряде работ последнего времени наметилась отчетливая тенденция к расширению показаний для выполнения ОСО у пациентов T1b стадии при наличии здоровой контралатеральной почки [6, 15—19]. Более того, отдельные авторы считают органосохраняющую тактику золотым стандартом лечения опухолей стадии T1b [6]. В этом плане убедительны сведения последних лет (табл. 2).

Подобные выводы сделаны на основании следующих соображений. Во-первых, несмотря на то что опухоли >4 см сопровождаются менее утешительным прогнозом, выживаемость, обусловленная раковым заболеванием, не связана с типом хирургического вмешательства — органосохраняющим или радикальным. Во-вторых, мультифокальность — основной камень преткновения для нефронсохраняющего лечения — непосредственно не зависит от размеров опухоли [23]. Авторы считают, что частота мультифокальных опухолей при размерах до 4 и 7 см составляет 12,9 и 10,9% соответственно, что достоверно незначимо. При этом обнаружена преимущественность зависимости риска возникновения мультифокального роста от гистологического типа опухоли, особенно папиллярной формы [24].

Таблица 2. Онкологическая выживаемость пациентов с ПКР стадии T1b, которым выполнялась ОСО по расширенным элективным показаниям

Авторы	Год публикации	Число наблюдений		
Liebovich и соавт. [2]	2004	60	98	—
Carini и соавт. [20]	2006	71	85	82
Beaker и соавт. [21]	2006	69	100	100
Pachernick и соавт. [22]	2008	102	96	96



Рис. 1. КТ. Внепочечная опухоль слева размером 6 см. Правая почка — нормальная. Пример расширенных элективных показаний к энуклеации



Рис. 2. КТ. Опухоль диаметром 5 см в нижнем сегменте, четкая псевдокапсула

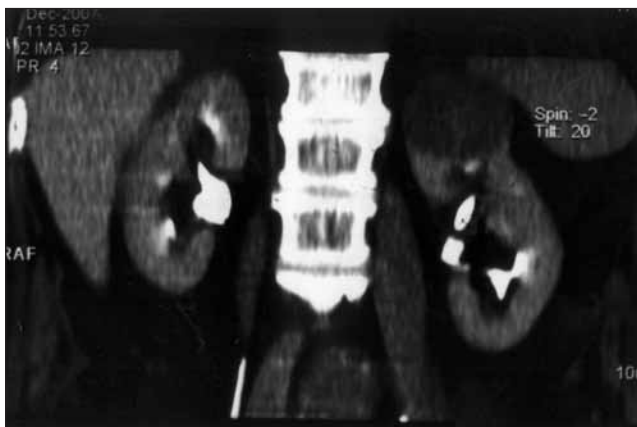


Рис. 3. МРТ с контрастным усилением. Опухоль размером 7 см верхнего сегмента левой почки в капсуле. Операция — энуклеорезекция

Подобная неопределенность вызывает оживленные обсуждения отдельных авторов [25]. Трудность состоит как в дооперационном выявлении прорастания экстраренально локализованной небольшой опухоли в параренальную клетчатку, так и при выполнении самой операции. Хирург воочию видит разрушение фиброзной капсулы, но наличие рассеивания раковых клеток в экстраренальном направлении можно выяснить только морфологически. По этой причине суждение авторов об изменении Международной классификации опухолей почек по системе TNM представляется нецелесообразным.

Собственный опыт выполнения ОСО у пациентов с размерами опухоли >5—5,5 см показал их оправданность при периферической локализации. Опухоли имели типичную «висячую» форму, тонким перешейком соединяясь с неповрежденной паренхимой.

За 22 года выполнены 429 сохраняющих почку вмешательств, из них у 48 элективно оперированных больных с размерами опухоли >4,5 см (стадия T1b). Контралатеральная почка анатомически и функционально была полноценной. Оказалось, что в рассматриваемой группе, которая исключала императивные показания, технические этапы удаления мало чем отличались от аналогичных приемов иссечения опухолей размерами <4 см. Более того, у 12 (25%) оперированных удалось избежать наложения сосудистых клемм на почечную артерию, поскольку опухоли локализовались экстраренально по типу «висячей капли» (рис. 1—3). Прилегающая паренхима иссекалась толщиной не более 3—4 см.

Размеры удаляемых опухолей были: 5—5,5 см — у 19, 6—7 см — у 21, >7 см — у 8 больных. Вскрытие чашечной системы произошло у 6 (12%) пациентов, причем возникший у 2 (4,2%) оперированных больных мочевой свищ закрылся самостоятельно в течение 3 нед. Макрогематурия наблюдалась у 3 (6,2%) больных, необходимости в гемотрансфузии не было.

Локальные рецидивы через 7 и 12 лет выявлены у 2 (4,2%) оперированных пациентов, причем мы расценивали их как истинные, возникшие в отдаленных сегментах от места предшествующей операции. Выживаемость в рассматриваемой группе на протяжении 3, 5, 10 и 15 лет составила >95%.

Столь благоприятные результаты нефронсохраняющего вмешательства при опухолях стадии T1b объясняются тщательным и благоразумным отбором и, соответственно, отработанной техникой этапов проведения ОСО. Все это несколько омрачается тем, что у 2 больных в отдаленном периоде были выявлены асинхронные опухоли в контралатеральной почке. Обоим пациентам успешно выполнены ОСО.

При оценке отдаленных результатов следует учитывать психологический аспект после ОСО, поскольку уверенность в избавлении от раковой опу-

холи позволяет поддерживать высокий уровень качества жизни.

Результаты

Показатель радикальности лечения и длительности выздоровления при ОСО по поводу ПКР оказался превосходным, обеспечив уровень раково-специфической выживаемости больных от 78 до 100% [26, 27]. В одной из последних работ [6] проанализированы результаты лечения 216 пациентов, которым выполнена только элективная нефронсохраняющая хирургия. При этом 5- и 10-летняя раково-специфическая выживаемость по сравнению с радикальной нефрэктомией составила 97,8 (95,5) и 95,8 (84,4)% соответственно. Несколько ранее К.С. Крејсі и соавт. [28] исследовали данные 344 больных, которым указанный вид операции применялся по поводу локализованной формы ПКР. 10-летняя раково-специфическая выживаемость составила 93%. По данным авторов, стадия T2, ядерная градация III—IV степени по Figman, а также светлоклеточный гистотип были наиболее мощными предикторами неблагоприятного прогноза. В 2003 г. опубликованы данные 485 больных, подвергшихся нефронсохраняющей хирургии [24]. 10-летняя раково-специфическая выживаемость при размере опухоли <4 см составила 90%, 4,1—7 см — 71% и >7 см — 62%.

Анализ наших результатов показал 5-летнюю раково-специфическую выживаемость, равную 91,8%. Среди пациентов с императивными и относительными показаниями 5-летняя раково-специфическая выживаемость составила 79,6%, а с элективными — 98%. Сводные данные о выживаемости и количестве рецидивов представлены в табл. 3.

Необходимость регулярного клинического и ультразвукового контроля за оперированными больными вполне очевидна. Эти пациенты охотно посещают ультразвуковой кабинет, активно интересуются состоянием оперированной почки. Несколько неожиданными для нас оказались результаты сонографии. В отдаленном периоде в сроки 3 мес — 17 лет обнаружено анатомическое восстановление контуров почки. Обычно при ультразвуковом мониторинге не удается обнаружить и следов выполненной операции. Происходит это, вероятно, как за счет регенерации ранее не функционирующих нефронов, так и вследствие разрастания интерстициальной ткани и соединительнотканых элементов (рис. 4—5). Помимо этого, правильно анатомически сопоставимая реконструкция резецированных участков поврежденной паренхимы способствует восстановлению нормальных очертаний почечных контуров.

Основная опасность нефронсохраняющих операций — риск развития местного рецидива опухоли в оставшейся части почки, что случается приблизительно у 10% больных. Как показывает практический опыт, в действительности риск возникновения многоочагового ПКР не бывает >7%, особенно при небольших опухолях и низкой стадии [29]. По данным другой обзорной статьи газеты EAU («European Urology Today»), риск развития локальных рецидивов составляет 0—3%.

Пациенты с опухолями диаметром <4 см являются идеальными кандидатами для проведения элективных операций. Кроме того, большинство многоочаговых поражений идентифицируется либо на предоперационном этапе, либо во время операции. Рецидив может быть обусловлен недостаточной резекцией опухоли, наличием опухолевых клеток в хирургическом крае (локальное рецидивирование), а также мультифокальностью поражения (почечное рецидивирование). В указанных случаях для полного излечения необходимо выполнять повторную операцию, как правило, радикальную нефрэктомиию.

Оценка зависимости уровня локального рецидивирования болезни от размера новообразования показала, что при величине опухоли до 3 см ни в одном из наблюдений местное прогрессирование опухолевого процесса не зафиксировано. При опухолях диаметром 4 см рецидив выявлен у 2%, 4—7 см — у 14,3%, >7 см — у 15,4% пациентов.

Функция оперированной почки восстанавливается полностью в ближайшем послеоперационном периоде, течение которого поддерживается рядом активных лечебных предпосылок: адекватным проведением предоперационной гидратации, сокращением времени ишемии, аккуратным ушиванием раны, эффективным проведением антибактериальной терапии, недопущением системной гипотензии и отказом от применения нефротоксичных веществ. Охлаждение почки является еще одним из защитных факторов, который при необходимости дает возможность продлить время ишемии до 30 мин.

В арсенале хирургических приемов значится экстракорпоральное удаление опухоли с последующей аутотрансплантацией почки на подвздошные сосуды.

Таблица 3. Опухольспецифическая 5-летняя выживаемость и рецидивы органосохраняющей почечной хирургии

Группа	Показания	Число операций	5-летняя выживаемость, %	Рецидивы, %
1-я	Элективные	211	98	1,5
2-я	Императивные	81	79,6	14,3
3-я	Относительные	89	82,1	10,2
4-я	Расширенные элективные	48	97	0



Рис. 4. УЗИ. Опухоль нижнего конца левой почки

Обладая опытом выполнения 4 подобных операций, мы полагаем, что они оказались эффективными при локализации центрально расположенных опухолей единственной почки. Преимущество таких вмешательств — в возможности исключения ренопривного состояния, пожизненного гемодиализа или опасностей, связанных с хирургическими особенностями трансплантации почки. Группой специалистов из Германии выполнено экстракорпоральное вмешательство у 12 пациентов с опухолью единственной почки [17]. Оценка результатов показала отсутствие рецидива у большинства больных на протяжении 47,5 мес, у 5 — выявлены метастазы в лимфоузлы, у 1 — в надпочечник и легкие. Авторы настаивают на строгом отборе пациентов для этих сложных вмешательств.

Сегодня мы полностью отказались от экстракорпорального проведения ОСО — не столько по причине их сложности, но и в силу улучшения техники проведения операций *in situ*. Одним из улучшенных вариантов хирургических приемов явилось бережное, максимально аккуратное вылушивание опухолей, локализованных в центральном регионе почки. Ни в одном из проведенных вмешательств не возникла необходимость дренирования ЧЛС.

Обсуждение

К настоящему времени утихли затяжные споры о правомерности сохранения почки при раковом заболевании и наличии здорового контралатерального органа. Имеются многочисленные сообщения с долгосрочными обобщениями наблюдений благоприятных результатов. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов опухоли почки размерами <4 см считаются оптимальными для выполнения органосохраняющих вмешательств. Подобный подход обеспечивает онкологическую безопасность, о чем свидетельствует и собственный опыт. Помимо полного функционального восстановления опериро-

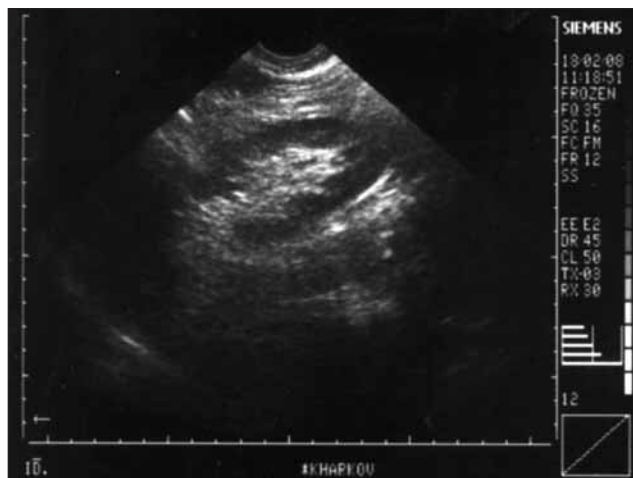


Рис. 5. УЗИ той же больной через 2 мес после энуклеации. Полное анатомическое восстановление контура почки

ванной почки, наши наблюдения подтверждают потенциальное психологическое преимущество сохранения почечной паренхимы. Как правило, качество жизни этих пациентов намного выше, нежели подвергнутых радикальной нефрэктомии.

Анализ выполнения расширенных элективных операций у 48 пациентов выявил оправданность подобных вмешательств, доказав более высокий уровень раково-специфической выживаемости при опухолях T1b. Однако это относится главным образом к отбору пациентов [30]. Подобную тактику можно рассматривать как вариант для некоторых больных с опухолями T1b и здоровой контралатеральной почкой.

Наконец, еще один тактический вопрос — можно ли предлагать нефронсохраняющие операции при более крупных размерах опухолей, т.е. входящих в стадию T1b? Да, но подобные операции следует сосредоточить в центрах, имеющих опыт выполнения таких вмешательств, и при обязательном соблюдении специфических условий — экстраренальной локализации образований, наличия солидного узла, окруженного четкой капсулой.

Один из наиболее спорных вопросов касается этапности лечения пациентов с двусторонними опухолями, которые в большинстве своем сопровождаются неравномерным ростом. Чаще имеют место тотальное замещение опухолью паренхимы одной почки и наличие небольшого периферически локализованного узла в контралатеральной почке. Как быть?

F.C. Roosetal (2008) и ряд других авторов рекомендуют проводить первоочередное вмешательство на стороне меньшей опухоли, в связи с чем, по их мнению, уменьшается опасность развития почечной недостаточности при проведении последующей нефрэктомии [19, 31, 32]. Мы являемся принципиальными сторонниками первоочередного удаления большей опухоли почки как потенциального источника

метастазирования, из которого исходит интоксикация. Опухоль небольших размеров растет крайне медленно, обладает минимальным злокачественным потенциалом, и ее можно удалять через 1—1,5 мес.

При одинаковых размерах опухолей обеих почек, превышающих 4 см, приходится идти на риск, удаляя поэтапно имеющиеся образования (рис. 6—8).

Одномоментное вмешательство для удаления опухолей почек не показано. Отдельные специалисты сдержанно относятся к возможности выполнения ОСО у пациентов с центральной локализацией опухолевого узла. Опасения мотивируются опасностью повреждения проходящих в этом регионе крупных сосудов. Наша тактика основана на минимальной обременительности вмешательства, для выбора которого используется преимущественно техника энуклеации. Выполнив подобное вмешательство у 28 (10,8%) больных, мы считаем, что решение следует принимать только после тщательного обследования, что позволяет проанализировать локализацию опухоли, наличие псевдокапсулы, состояние регионарных лимфоузлов и предшествующую оценку всех органов и систем.

Новыми методиками в проблеме лечения малых опухолей почек являются лапароскопическая резекция и криоабляция. При оценке результатов 23 пациентов с опухолями почек, локализованными у ворот почки, выявлены отличные отдаленные результаты с низким уровнем интраоперационных осложнений [33]. Для снижения опасности резекции применялось временное пережатие сосудистой почечной ножки, в лоханку предварительно вводился стент.

Очевидно, что лапароскопический метод может вскоре полностью вытеснить открытые ОСО. Тем не менее остаются проблемы длительности пережатия почечной артерии, наложения кровоостанавливающих швов и существующей опасности повреждения псевдокапсулы. Так, имеется сообщение, которое обобщает опыт 1048 органосохраняющих лапароскопических ОСО, выполненных в 8 академических центрах Франции и США [11]. Отмечено низкое число осложнений: мочевой свищ обнаружен у 3,1% пациентов, трансфузия крови потребовалась 15,3% при кровопотере до 200 мл. Опыт итальянских исследователей [34] охватывает наблюдения за 163 лапароскопическими резекциями опухоли почки, выполненными без значительных неудач и осложнений: кровотечение зафиксировано в 1,8% случаев, мочевой свищ — в 1,2%. В другой работе обобщены результаты одногодно выполненных 592 лапароскопических операций в 12 центрах Италии. Размеры опухоли колебались от 2 до 4 см. Общая выживаемость составила 100% в 10 центрах и 98% — в 2 центрах в течение 3 лет.

Таким образом, элективная нефронсохраняющая хирургия обеспечивает оптимальные отдаленные результаты у пациентов с локализованным ПКР не-

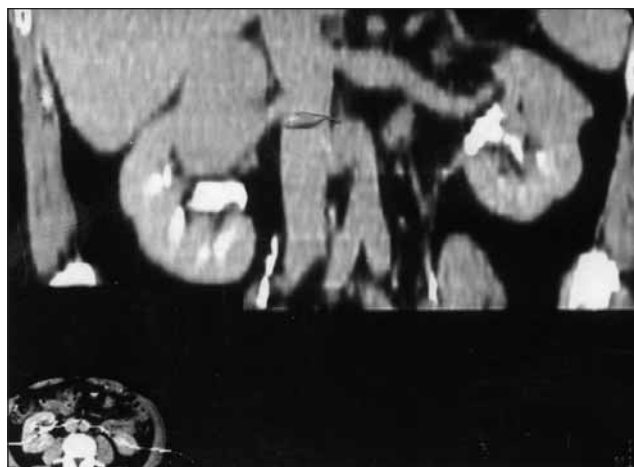


Рис. 6. КТ с контрастным усилением. Двусторонние опухоли почек размерами: справа — 7 см, слева — 5,6 см

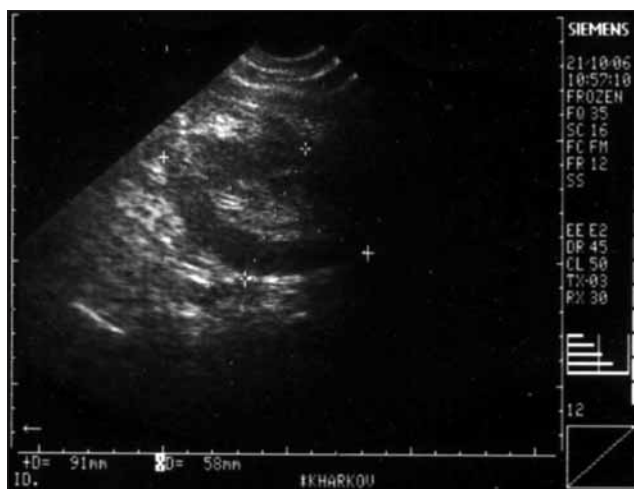


Рис. 7. УЗИ того же больного после поэтапной двусторонней энуклеорезекции через 3,5 года. Полное анатомическое восстановление левой почки



Рис. 8. УЗИ того же больного после поэтапной двусторонней энуклеорезекции через 2,5 года. Полное анатомическое восстановление правой почки

больших размеров. По сравнению с радикальной нефрэктомией сохранение почечной паренхимы устраняет неудобства, связанные с продолжительностью выживания. Результаты элективной органосохраняющей хирургии следует расценивать как золотой стандарт в лечении небольших почечных опухолей.

Заключение

Важнейшими аргументами в пользу проведения ОСО при РП являются следующие:

1) возросшее число диагностируемых опухолей почек малых размеров, локализованных как периферически, так и в любом другом сегменте;

2) наилучшая выживаемость больных после ОСО при ранних стадиях заболевания;

3) опухоли размером <4 см часто оказываются доброкачественными, в связи с чем проведение нефрэктомии в этих случаях не оправдано;

4) оперативная техника ОСО хорошо разработана, что позволяет свести к минимуму число осложнений либо избежать их полностью;

5) основными критериями для расширения ОСО при опухолях T1b служат экстраренальный рост и наличие четкой капсулы.

Литература

- Hollenberg B.K., Taub D.A., Miller D.C. et al. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case or underutilization? *Urology* 2006;(67):50—4.
- Leibovich B.C., Blute M.L., Chevile J.C. et al. Nephron sparing surgery for appropriately selective renal cell carcinoma between 4 and 7 sm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;(17):1066—70.
- Переверзев А.С. Органосохраняющие операции при опухолях почек и верхних мочевых путей. Урол респ сборн (Киев) 1985;(19):93—6.
- Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. Харьков, 1987.
- Huang W.C., Levey A.C., Serio A.M. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;(7):735—40.
- Becker F., Siemer S., Humke U. et al. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006;49:308—13.
- Potard J.J., Crepel M., Pantuck A.J. et al. Morbidity and clinical outcome of nephron sparing surgery in relation to tumor size and indication. *Eur Urol* 2006;(50):abstr 447.
- Kleinmann N., Nadu A., Mor Y., Ramon G. Partial nephrectomy for centrally located tumor. *Eur Urol* 2006;(50):abstr 633.
- Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczun M.A. et al. European Association of Urology Guideline Group for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;(51):1502—10.
- Переверзев А.С., Щукин Д.В., Илюхин Ю.В. Отдаленные результаты консервативного хирургического лечения почечно-клеточного рака (ПКР). *Урология* 2001;(3):15—20.
- Pereverzev A.C., Shukin D.V. Ergebnisse der konservativen Chirurgie von Nierenzellkarzinomen. *J Urol Urognakol* 2001;(2):7—13.
- Carini M., Minervini A., Masieri G. et al. Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;(50):1263—71.
- Carini M., Minervini A., Serni S. et al. Nephron sparing surgery: current developments and controversies. *Eur Urol* 2007;(51):12—4.
- Terrone C., Cracco C., Poriglia F. et al. Reassessing the current TMN lymph node staging renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:324—31.
- Antonelli A., Cozzoli A., Nicolai M. et al. Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of intracapsular renal cell carcinoma up to 7 cm. *Eur Urol* 2008;(53):803—9.
- Campbell S.C., Novick A.C. Expanding the indication for elective partial nephrectomy: is this advisable? *Eur Urol* 2006;(49):952—4.
- Lang H., Linder V., Martin M. Prognostic value of multifocality on progression and survival in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2004;(45):749—53.
- Shvarts O., Ajenezaffardier V., Kim H.J. et al. Nephron-sparing surgery vs. the new gold standard for N1 7 cm results cell carcinoma; results of contemporary UCLA series. *J Urol* 2004;171:74—80.
- Roos F.S., Pahernick S., Brenner W. Elektive organerhaltende Nierentumor-Chirurgie bei Legenniere. *Urologe* 2008;(47):824—9.
- Corini M., Minervini A., Lapini A. Simple enucleation for the treatment of greatest dimension: progression and long-term survival. *J Urol* 2006;157:2022—6.
- Becker F., Siemer S., Roting J. et al. Organ erhaltnde Nierentumorchirurgie. *Urologe* 2008;(47):215—23.
- Pahernik S., Roos F., Rohrn B. Elective nephron sparing for renal cell carcinoma large than 4 cm. *J Urol* 2008;(179):71—9.
- Joniau S., Van Poppel H. Nephron sparing surgery: experiens in 159 consecutive cases. *Eur Urol* 2006;(50):abstr 640.
- Frank I., Blute M.G., Chevile J.C. et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological feature related to tumor size. *J Urol* 2003;(170):2217.
- Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция? *Онкоурология* 2005;(1):10—5.
- Novic A.C., Campbell S.C. Renal tumor. *Campbell's Urology: Philadelphia*, 2002. p. 2672—731.
- Van Poppel H., Deroo F., Joniau S. Open surgical treatment of localized renal cell cancer. *EAU Update series* 2003;(1):220—5.
- Krejci K.G., Blute M., Chevile J.C. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma: clinicopathologic feature patient outcome. *Urologe* 2003;(62):641—64.
- Sengupta Sh., Zinke H., Leibovich B.C., Blute M.L. Surgical treatment of stage pT3b renal cell carcinoma in solitary kidney: a case series. *Br J Urol Int* 2005;96:54—7.
- Boormans J., Marchand W., Uermans J. et al. «Bench» surgery with autotransplantation for hilar kidney tumors: a nephron sparing alternative in patients with solitary kidney. *Eur Urol* 2006, abstr 637.
- Аляев Ю.Г., Григорян З.Г., Крапивин А.А. Тактика лечения при двустороннем раке почки. В сб.: Материалы конференции «Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике». М., 2004.
- Uzzo R.G., Novic A.C. Nephron-sparing surgery for renal tumor: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001;166:166—8.
- Hruby G., Reissiger K., Venkatesh R. et al. Comparison of laparoscopic partial nephrectomy and laparoscopic cryoablation for renal hilar tumors. *Urology* 2006;(67):254—9.
- Celia A., Albouy B., Lopes D et al. Laparoscopic partial nephrectomy: a multi-institutional Italian survey. *Eur Urol* 2006;(50):abstr 454.

Прерывистый режим введения интерферона- α при метастазах рака почки

С.Л. Гуторов, Е.В. Черноглазова, Н.А. Ветрова

Отделение химиотерапии и комбинированных методов лечения
злокачественных опухолей ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

INTERMITTENT INTERFERON- α USE IN RENAL METASTASES

S.L. Gutorov, Ye.V. Chernoglazova, N.A. Vetrova

Department of Chemotherapy and Combined Treatments for Malignancies, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The immediate and late results of treating patients with renal metastases with a new intermittent interferon- α (IFN- α) use regimen are presented.

Subjects and methods. *The study included 131 patients receiving IFN- α as 3106 IU subcutaneously, days 1–10 at a further 2-week interval.*

Results. *Complete and partial effects were achieved in 11 (8.4%) and 18 (13.7%) patients, respectively; stable disease (≥ 6 months) was observed in 35 (26.7%). The median time to progression was 23.3 months. The sizes and number of lung metastases were found to have a great impact on survival: with metastases sizing ≤ 2 cm and their number of ≤ 10 , the median overall survival was 29.9 months. These patients are the most promising candidates for the effective first-line IFN- α therapy.*

Key words: renal cancer, metastases, interferon- α , intermittent interferon- α administration

Рак почки (РП) составляет около 1,9% всех злокачественных новообразований, регистрируемых ежегодно в мире. В развитых странах наблюдается постоянная тенденция к повышению заболеваемости, прирост которой составляет порядка 2% в год [1, 2]. Примерно у 25–33% больных к моменту установления диагноза выявляются отдаленные метастазы и у 30–40% возникает рецидив болезни после выполнения радикальной операции [3, 4]. Таким образом, как минимум 50% вновь диагностированных больных имеют перспективу системного лечения.

Назначение интерферона- α (ИФН- α) до последнего времени являлось основным методом лечения метастазов РП. Самостоятельное применение ИФН- α , по данным ряда исследований, позволяет достичь объективного эффекта (ОЭ) у 3–31% больных, в среднем — у 15%. Медианы длительности эффекта и общей выживаемости (ОВ) составляют 6 и 15 мес соответственно [5].

К настоящему времени не установлена связь величины дозы ИФН- α , клинической эффективности и выживаемости больных. Тем не менее в ряде исследований установлено, что высокие дозы ИФН- α индуцируют чаще ОЭ лечения. Показана прямая связь разовой дозы и частоты развития побочных эффектов, поэтому считаются предпочтительными дозы от 5 до 18×10^6 МЕ 3 раза в неделю [6].

Продолжительность лечения ИФН- α до сих пор не определена. Ряд авторов считают неоправданной длительность применения ИФН- α в высо-

ких дозах более 3 мес, так как основная когорта больных к этому времени имеет прогрессирование болезни или значимые побочные эффекты. Последнее является обоснованием назначения ИФН- α в более низких дозах при условии большей длительности лечения. Альтернативой могут служить прерывистые режимы лечения ИФН- α .

Рациональное самостоятельное применение ИФН- α нуждается в современном анализе. С учетом появления новых таргетных препаратов, дорогостоящих и обладающих значительными побочными эффектами, представляется актуальным выделить группы больных для назначения ИФН- α в терапии 1-й линии с высоким шансом достижения лечебного эффекта.

Материалы и методы

Работа выполнена в отделении химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей ГУ РОНЦ РАМН. В исследование включен 131 больной (47 женщин и 84 мужчины), средний возраст — 56,3 (от 24 до 78) года. Общее состояние до начала лечения составило 0–2 по критериям ВОЗ. Все пациенты имели морфологическое подтверждение диагноза, измеряемые и/или оцениваемые проявления болезни; адекватную функцию кроветворения, печени и почек по данным лабораторных исследований. Нефрэктомия выполнена 117 больным, у 14 — первичная опухоль не удалена; срок от нее до выявления метастазов составил в среднем $23,6 \pm 3,6$ мес. У 37 (31,6%) пациентов метастазы бы-

ли обнаружены до или к моменту проведения нефрэктомии, у 33 (28,2%) — в течение первого года с момента осуществления нефрэктомии, у 47 (40,2%) — в более отдаленные сроки. Информация о больных представлена в табл. 1.

Режим лечения: ИФН-α 3×10⁶ МЕ подкожно, ежедневно, дни 1—10; интервал между курсами — 2 нед. Всего проведено 1065 курсов лечения, в среднем 8,4±0,6 (от 1 до 34).

Результаты

Эффективность прерывистого режима назначения ИФН-α оценена у 131 больного. Полный эффект достигнут у 11 (8,4%) пациентов, частичный — у 18 (13,7%); ОЭ (полная + частичная ремиссии) составил 22,2%. Длительная стабилизация болезни (≥6 мес) отмечена у 35 (26,7%) больных. Общая частота лечебного эффекта (полная + частичная ремиссии + длительная стабилизация) — 48,8%.

Полный эффект лечения достигнут у 11 больных. Всем пациентам выполнена нефрэктомия.

Таблица 1. Характеристика больных, получивших терапию ИФН-α

Показатель	Число больных (%)
Возраст, годы	56,3±0,9
Нефрэктомия да нет	117 (89,3) 14 (10,7)
Гистология рака светлоклеточный почечно-клеточный смешанно-клеточный другие не уточнена	102 (77,9) 7 (5,3) 3 (2,3) 3 (2,3) 16 (12,2)
Время от нефрэктомии до выявления метастазов, мес	23,6±3,6
Зоны выявления метастазов легкие и другие органы только легкие	99 (75,6) 42 (32,1)
Число метастазов в легкие ≤10 ≥11	66 (66,7) 33 (33,3)
Размер метастазов в легкие, см >2 ≤2	42 (42,4) 56 (56,6)
Локализация метастазов ложе удаленной почки печень опухолевый тромб в НПВ ЛУ средостения забрюшинные ЛУ кости скелета мягкие ткани надпочечники другие органы	21 (16,0) 11 (8,4) 6 (4,6) 13 (9,9) 16 (12,2) 29 (22,1) 24 (18,3) 9 (6,9) 4 (3,1)

Примечание. НПВ — нижняя полая вена; ЛУ — лимфоузлы.

До начала лечения ИФН-α у всех 11 были метастазы в легкие. У 1 больного, кроме метастазов в легкие зафиксировано наличие метастаза в ложе удаленной почки и у 1 — в надпочечнике. У 8 пациентов метастазы в легкие были размером ≤2 см, у 3 — больших размеров. У 9 больных число метастазов в легкие было не более 10, у 2 — 11 очагов и более. У 6 пациентов метастазы были выявлены до нефрэктомии или к моменту ее проведения, у 2 — в течение 1 года после нефрэктомии и у 3 — в более поздние сроки.

Всего больным было проведено 187 курсов лечения: от 7 до 34, в среднем — 17. У 3 пациентов наблюдалось прогрессирование болезни: у 1 больного через 4 мес после завершения лечения при сохранении эффекта в легких были выявлены метастазы в забрюшинные ЛУ; у 1 — через 34 мес после завершения лечения обнаружены метастазы в легкие и печень; у 1 — через 12 мес после завершения лечения диагностировано наличие новых метастазов в легкие.

На момент завершения исследования были живы 6 больных, умерли — 3 (все от прогрессирования болезни), выбыли из-под контроля — 2. Медианы времени до прогрессирования и ОВ не достигнуты при среднем сроке наблюдения 82,9 (от 15 до 166) мес.

Частичный эффект отмечен у 18 пациентов: у 16 выполнена нефрэктомия, у 2 первичная опухоль не удалена. Метастазы в легкие выявлены у 15 больных, из них только в легкие — у 6; в легкие и другие органы — у 9. У 1 пациента имели место метастазы в печень и забрюшинные ЛУ.

Размер метастазов в легких у 11 больных был ≤2 см, у 4 — >2 см. У 12 пациентов число метастазов в легкие было не более 10, у 3 больных — 11 очагов и более.

Метастазы до нефрэктомии или к моменту ее проведения выявлены у 5 больных, в течение 1 года — у 6 и в более поздние сроки — у 5.

Всего проведено 253 курса лечения — от 4 до 28. Максимальный эффект достигался в среднем после 5 курсов. У 17

больных установлено прогрессирование болезни, из них у 16 — на фоне лечения. При этом у 11 пациентов отмечено сохранение частичного эффекта со стороны оцениваемых проявлений болезни. На момент завершения исследования 2 больных живы, 16 — умерли. Медиана времени до прогрессирования составила 14,7 мес, медиана выживаемости — 27,5 мес.

Из 35 больных с **длительной стабилизацией болезни** нефрэктомия была выполнена у 32 и у 3 первичная опухоль не удалена. Развитие метастазов в легкие зафиксировано у 21 больного, из них только в легкие — у 9. Размер метастазов в легкие у 12 больных был ≤ 2 см и у 9 — > 2 см. У 16 пациентов число метастазов в легких было не более 10, у 5 — 11 очагов и более.

Метастазы до или к моменту проведения нефрэктомии выявлены у 4 больных, в течение первого года — у 9 и в более поздние сроки — у 19.

В общей сложности проведено 396 курсов лечения — от 4 до 28. У 32 больных зарегистрировано прогрессирование болезни, из них у 25 — на фоне лечения и у 7 — более чем через 4 мес по завершении терапии. Длительность эффекта составила 11 (от 4 до 33) мес, медиана времени до прогрессирования — 12,0 мес, медиана выживаемости — 25,1 мес. На момент завершения исследования 8 больных живы, 26 — умерли, 1 — не прослежен.

Анализ влияния ряда характеристик на частоту достижения лечебного эффекта

Влияние размеров метастазов в легкие на частоту достижения лечебного эффекта. При анализе всех случаев достижения ОЭ (полная и частичная регрессия) установлено, что метастазы в легкие размером ≤ 2 см имели место у 73,1% больных, а метастазы диаметром > 2 см — у 26,9%. При стабилизации болезни соотношение было 76,2% против 23,8%. Лечебный эффект (полный + частичный эффект + длительная стабилизация) при метастазах в легкие ≤ 2 см достигнут у 66% больных, а при их больших размерах — у 34%.

Влияние числа метастазов в легкие на частоту достижения эффекта. При выявлении не более 10 метастазов ОЭ был достигнут в 80,1% случаев, при более чем 10 метастазах — в 19,2%, лечебный эффект — 78,7 и 21,3% соответственно, разница достоверна ($p=0,02$).

Зависимость частоты достижения лечебного эффекта от наличия метастазов только в легкие и их размера. При метастазах только в легкие ОЭ и стабилизация болезни установлены у 62,8% больных, достоверно реже было прогрессирование болезни — 37,2% ($p<0,05$).

При метастазах только в легкое размером ≤ 2 см лечебный эффект достигнут у 77,3% больных, случаев прогрессирования было достоверно меньше — 22,7% ($p<0,05$). В свою очередь, при размере метастазов > 2 см лечебный эффект отмечен только в 45% наблюдений.

При анализе **сроков выявления метастазов** за точку отсчета был принят момент выполнения нефрэктомии. При выявлении метастазов до или к моменту проведения нефрэктомии ОЭ (полный + частичный) наблюдался у 40,8% пациентов, а длительная стабилизация — у 15,4%; соответственно лечебный эффект составил 56,2%. При выявлении метастазов в течение 1 года после выполнения нефрэктомии ОЭ был достигнут у 25,9% больных, стабилизация — у 28,2%, лечебный эффект составил 54,1%. При установлении метастазов в более поздние сроки ОЭ получен у 33,3%, а стабилизация — у 56,4% больных, таким образом, лечебный эффект достигнут в 89,7% случаев.

Наличие неудаленной первичной опухоли ($n=14$) значимо негативно влияло на частоту достижения лечебного эффекта ИФН- α . Частичный эффект имел место только у 2 больных, стабилизация — у 4.

Анализ выживаемости

Средний срок наблюдения за 131 больным, получавшим лечение ИФН- α , составил $30,7 \pm 2,8$ мес.

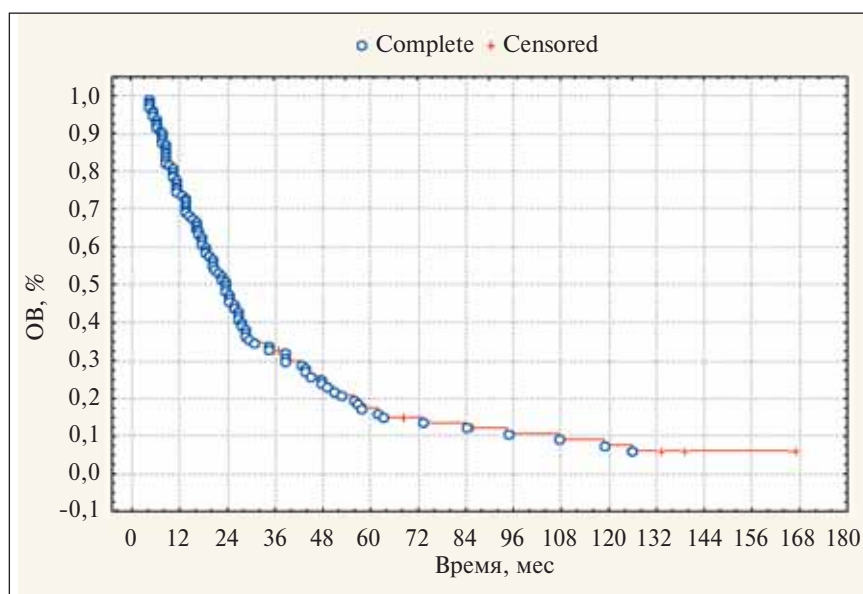


Рис. 1. Кривая ОВ больных

На момент завершения исследования были живы 24 (18,3%), умерли 105 (80,2%) пациентов, не прослежены — 2 (1,5%). Медиана времени до прогрессирования составила 6,1 мес, а ОВ — 23,3 мес (рис. 1).

Достижение лечебного эффекта прямо коррелировало с выживаемостью больных. Так, при достижении полного эффекта медиана времени до прогрессирования не была достигнута; при частичном эффекте и стабилизации болезни она составила 13,2 и 12 мес соответственно, а при прогрессировании — 2,9 мес.

Медиана ОВ при достижении полного эффекта не была достигнута, при частичном эффекте она составила 27,5 мес, при стабилизации болезни — 25,1 мес и при прогрессировании — 11,5 мес (рис. 2).

Влияние нефрэктомии на выживаемость больных. Удаление первичной опухоли значимо улучшало прогноз лечения. Так, у больных с неудаленной первичной опухолью медиана ОВ составила 12,3 мес, у пациентов, подвергшихся нефрэктомии, — 25,6 мес, разница достоверна ($p < 0,05$).

Влияние срока выявления метастазов на выживаемость больных. При обнаружении метастазов до или к моменту проведения нефрэктомии медиана времени до прогрессирования составила 6,0 мес, при выявлении метастазов в течение первого года после операции — 4,0 мес, в более поздние сроки — 8,2 мес. Медиана ОВ при выявлении ме-

тастазов до или на момент выполнения нефрэктомии — 24,2 мес, в течение первого года после нефрэктомии — 18 мес, при более поздних сроках — 26 мес. Таким образом, при развитии метастазов в течение первого года после нефрэктомии отмечена наименьшая выживаемость по сравнению с другими группами. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$).

Влияние размера метастазов в легкие на выживаемость больных. Размер метастазов в легкие не оказал достоверного влияния на медиану времени до прогрессирования. Она составила 5,6 мес при диаметре их ≤ 2 см и 3,5 мес — при размере > 2 см.

В свою очередь, ОВ пациентов была связана с размерами метастазов в легкие. Так, при их диаметре ≤ 2 см медиана ОВ была 24,2 мес, > 2 см — 16,0 мес, $p = 0,07$.

Влияние числа метастазов в легкие на выживаемость больных. Не установлено достоверной связи медианы времени до прогрессирования и количества метастазов в легкие. При числе метастазов не более 10 она составила 7,1 мес, при их большем количестве — 3,1 мес.

Число метастазов в легкие оказало существенное влияние на ОВ больных. Медиана ОВ у пациентов, имевших не более 10 метастазов, составила 27,5 мес, при их большем количестве — 12,0 мес. Разница была статистически достоверна ($p = 0,005$).

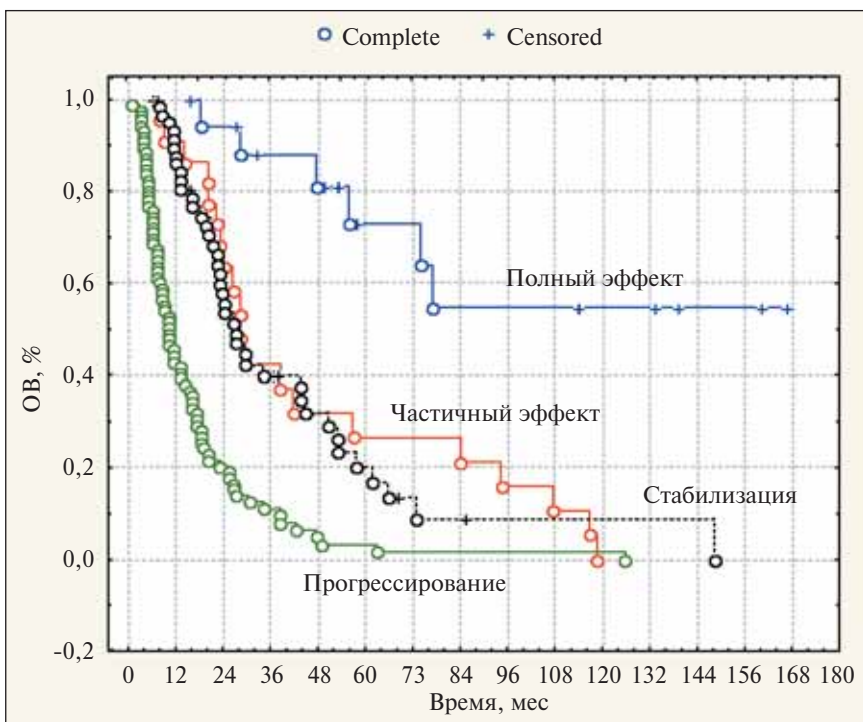


Рис. 2. Кривые ОВ в зависимости от эффекта лечения ИФН-α

Побочные эффекты лечения ИФН-α приведены в табл. 2. Чаще всего наблюдали гриппоподобный синдром. Основным его проявлением было повышение температуры тела, зафиксированное у 92,4% больных, из них I степени выраженности — у 69,5%, с ее пиком через 2—5 ч после введения ИФН-α.

Озноб отмечался у 74,0% пациентов, из них I степени — у 63,4%. Головная боль наблюдалась у 16,8% больных, из них II степени — у 2,3%. Следует отметить, что повышение температуры тела и озноб обычно имели место только в первые дни курса. Астения была у 20,6% больных, из них II степени выраженности — у 4,6%. Снижение аппетита отмечали 17,6% пациентов, из них существенное (II степени) — 3 (2,3%) больных.

Анемия выявлена у 19,1% пациентов, из них II степени — в 1,5% случаев. Как правило, развитие анемии на фоне лечения предшествовало прогрессированию болезни. Нейтропения осложняла лечение у 16,0% больных, из них у 1,5% — II степени и у 1% — III степени. Тромбоцитопения на фоне проводимого лечения установлена у 8,4% пациентов, из них у 6,1% — I степени, во всех случаях она была клинически незначимой.

При продолжительном лечении (как правило, более 6 курсов) больные предъявляли жалобы на постепенно нарастающую слабость, увеличение частоты головной боли после инъекций ИФН-α и снижение аппетита.

Необходимо отметить, что побочные эффекты лечения ИФН-α были незначительными и не ухудшали качество жизни больных. Развитие гриппоподобного синдрома в подавляющем большинстве случаев успешно контролировалось приемом парацетамола.

Заключение

Режим прерывистого применения ИФН-α высокоэффективен при метастазах РП. Полный + частичный эффект + длительная стабилизация (≥6 мес) достигнуты в 48,9% случаев. Медиана времени до прогрессирования составила 6,1 мес, медиана ОВ — 23,3 мес.

Проведенный анализ показал значение числа и размеров метастазов в легкие для достижения эффекта. При метастазах в легкие размером

Таблица 2. Побочные эффекты лечения 131 больного ИФН-α в прерывистом режиме

Осложнение	Степень			все
	I	II	III	
Гриппоподобный синдром				
озноб	83 (63,4)	14 (10,7)	—	97 (74,0)
повышение температуры тела	91 (69,5)	30 (22,9)	—	121 (92,4)
головная боль	8 (13,7)	3 (2,3)	—	22 (16,8)
артралгия/миалгия	20 (15,2)	4 (3,1)	—	24 (18,3)
Астения	21 (16,0)	6 (4,6)	—	27 (20,6)
Снижение аппетита	20 (15,2)	3 (2,3)	—	23 (17,6)
Тошнота	9 (6,9)	2 (1,5)	—	11 (8,4)
Диарея	3 (2,3)	—	—	3 (2,3)
Повышение давления	6 (4,6)	1 (0,8)	—	7 (5,3)
Боли за грудиной	2 (1,5)	—	—	2 (1,5)
Нарушение ритма сердца	—	2 (1,5)	—	2 (1,5)
Аллергия	2 (1,5)	—	—	2 (1,5)
Анемия	22 (16,8)	2 (1,5)	1 (0,8)	25 (19,1)
Нейтропения	19 (14,5)	2 (1,5)	1 (0,8)	22 (16,8)
Лейкопения	20 (15,2)	3 (2,3)	—	23 (17,6)
Тромбоцитопения	8 (6,1)	3 (2,3)	—	11 (8,4)
Повышение АЛТ/АСТ	15 (11,5)	3 (2,3)	—18 (13,7)	
Повышение билирубина	2 (1,5)	—	—	2 (1,5)
Повышение креатинина	2 (1,5)	—	—	2 (1,5)

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент). АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

≤2 см и их числе ≤10 полный + частичный эффект + длительная стабилизация (≥6 мес) отмечены в 62,5% случаев. Медиана ОВ — 29,9 мес. Через 5 лет и больше 24% больных этой группы не имели признаков болезни, т.е. считались излеченными. Эти пациенты наиболее перспективны для эффективного лечения ИФН-α в терапии 1-й линии.

Литература

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74—108.
2. Parton M., Gore M., Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2006;24:5584—92.
3. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell

- carcinoma. N Engl J Med 2005;353: 2477—90.
4. Glaspy J.A. Therapeutic options in the management of renal cell carcinoma. Semin Oncol 2002;29:41—6.
5. Small E.J., Motzer R.J. Interferon for renal cell carcinoma. In: Belldgrun A., Ritchie A.W.S., Figlin R.A. et al.

- (eds). Renal and adrenal tumors. New York: Oxford University Press, 2003. p. 381—7.
6. Saitoh H., Hida M., Nakamura K. et al. Metastatic processes and a potential indication of treatment for metastatic lesions of renal adenocarcinoma. J Urol 1982;128(5):916—8.

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

Л.В. Демидов, В.Б. Матвеев, И.В. Тимофеев, Г.Ю. Харкевич

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

SMALL-DOSE CYTOKINES IN COMBINATION WITH 5-FLUOROURACIL IN OLIGOMETASTATIC RENAL CELL CARCINOMA: FINAL RESULTS OF A RANDOMIZED TRIAL

L. V. Demidov, V. B. Matveev, I. V. Timofeyev, G. Yu. Kharkevich

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

Background: High and intermediate IL-2 regimens are difficult to recommend because of great toxicity and efficacy is not sufficient. We suggest that a combination of very low-dose cytokines is effective and safe in metastatic renal cell carcinoma (MRCC) patients (pts). A prospective randomized study was started in 2003. The primary end-point was a response rate. Methods: The eligibility criteria included histopathologically confirmed MRCC, ECOG PS 0-2, no autoimmune diseases, no brain metastases, and normal organ function. All pts were randomized in three arms: IL-2 alone, 1.5 MIU, iv, t.i.w., weeks 1-3 or IL-2 1.0 MIU, iv, t.i.w., weeks 1-3 plus IFN 5 MIU, sc, t.i.w., weeks 1-3 or biochemotherapy group 5-FU, 500 mg/m², iv, once a week, weeks 1-3 plus IL-2 1.0 MIU, iv, t.i.w., weeks 1-3 plus IFN 5 MIU, sc, t.i.w., weeks 1-3. Courses were repeated every three weeks. A response was assessed according to the RECIST every 2 courses.

Results: 64 pts were enrolled, of whom 63 were analyzed. Their median age was 55.4 years (range 16-74). 42.9% of the patients had previously received chemo- or immunotherapy. 55.6 percent of the pts had poor prognosis (according to Motzer et al., 2002). Bone metastases were present in 52.4% of the pts. Sixteen patients treated with IL-2 alone showed no CR, PR, 2 SD, or 14 PD. Of 23 patients in the IL-2+IFN group, there were 5 PR, 8 SD, and 10 PD, with a response rate of 21.7%. Amongst 24 patients in the 5-FU+IL-2+IFN group, there were 1 CR, 3 PR, 10 SD, and 10 PD, with a response rate of 16.7%. One-year survival was 20.0%, 81.3% and 81.0%, respectively. The influenza-like syndrome was the most common side effect in the pts who received IFN (89.1%, grade 1, CTC). Hypotension associated with IL-2 (all groups) was seen in 56.3% (50%, grade 1 and 6.3%, grade 2). The other adverse reactions were 12.7% grade 1 neutropenia and vomiting in 4.7% pts (Group 3).

Conclusion: All regimens are well tolerated. Small-dose IL-2 alone is ineffective. 5-FU does not improve the efficacy of a cytokine combination. Small-dose IL-2 and IFN demonstrate a reasonable efficacy and can be recommend for MRCC pts outside clinical trials.

Key words: disseminated renal cancer, low-dose cytokines, efficacy of cytokine combinations

Ежегодно в России почечно-клеточным раком (ПКР) заболевают более 15 тыс. человек. В связи с тем что 1/3 случаев выявляется уже на стадии диссеминации процесса и еще 1/3 больных прогрессируют после хирургического лечения, смертность от ПКР остается чрезвычайно высокой — 8 тыс. человек в год [1]. Известно, что 5-летняя выживаемость пациентов с IV стадией в среднем составляет 23%, а с диссеминацией после радикального лечения — менее 10% [2].

Несмотря на успехи лекарственной терапии, вопрос о высокоэффективном лечении остается открытым. Многофакторный и метаанализ показали, что существует группа пациентов, у которых с высокой вероятностью можно ожидать успеха от иммунотерапии (ИТ) и, главным образом, при использовании высоких доз рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2) [3]. В эту группу входят больные с опухолевым процессом, ограниченными метастазами в легкие, и благоприятным прогнозом. Недавно был выделен дополнительный прогностический фактор эффективности ИТ ИЛ-2 — высокая экспрессия белка СА IX в опухолевых клетках [4].

Одним из методов повышения частоты ответов на лечение может быть комбинирование ИЛ-2 с другими цитокинами [5], в том числе с интерфероном- α (ИФН), а также химиопрепаратами, из которых наибольший интерес представляет 5-фторурацил (5-ФУ) [6]. Кроме того, ряд проведенных лабораторных исследований указывает на снижение аффинности рецепторов лимфоцитов к ИЛ-2 при применении высоких доз этого белка [7], а также появление субпопуляции супрессорных регуляторных Т-лимфоцитов CD25/FoxP3 [8]. Малые дозы рекомбинантного ИЛ-2 не только менее токсичны, но и более физиологичны и именно поэтому могут демонстрировать большую эффективность [9].

Соответственно, целью настоящего исследования явилось изучение эффективности малых доз отечественного рекомбинантного ИЛ-2 в лечении метастатического ПКР в виде монотерапии, комбинации с отечественным рекомбинантным ИФН и биохимиотерапии с 5-ФУ.

Дрожжевой рекомбинантный ИЛ-2 человека — Ронколейкин — получен с использованием методов

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

Материалы и методы

С января 2003 г. по февраль 2006 г. в исследование включены 66 больных метастатическим раком почки (РП) в возрасте 18—70 лет. Характеристика больных представлена в табл. 1. Критериями включения были гистологически или цитологически подтвержденный ПКР, ECOG PS 0—2, наличие измеряемых очагов поражения, отсутствие хронических декомпенсированных заболеваний, а также заболеваний аутоиммунной природы.

Удовлетворяющие критериям включения больные были рандомизированы простым способом без предварительной стратификации на 3 лечебные группы.

1. Режим монотерапии. ИЛ-2 (Ронколейкин) вводили внутривенно (в/в) в течение 3 ч в дозе 1,5 млн МЕ в 400 мл физиологического раствора с добавлением 5 мл 10% раствора альбумина 3 раза в неделю на протяжении 3 нед.

2. Комбинация ИЛ-2+ИФН. ИЛ-2 (Ронколейкин) вводили в виде 3-часовой инфузии 3 раза в неделю по 1 млн МЕ в 400 мл физиологического раствора с добавлением 5 мл 10% раствора альбумина, ИФН (Реаферон) — 5 млн МЕ — подкожно 3 раза в неделю, в дни, свободные от ИЛ-2, на протяжении 3 нед.

3. Системная биохимиотерапия. 5-ФУ — 500 мг/м² вводили в/в капельно медленно в 1-й день каждой недели в течение 3 нед, цитокины — так же как в предыдущей схеме.

Приготовление раствора Ронколейкина для инфузии и Реаферона для инъекции. Введение препаратов

Сухой порошок Ронколейкина 1,0 мг разводили 2—3 мл воды для инъекций. Растворенное содержимое ампулы осторожно, без образования пены, переносилось во флакон с физиологическим раствором. Добавление альбумина требуется для повышения

активности Ронколейкина в физиологическом растворе. Введение Ронколейкина осуществлялось не позднее 1 ч после разведения препарата в/в капельно медленно в течение 3—4 ч. Хранение сухого препарата осуществлялось в запаянных ампулах при температуре -6 — -20°C, в темноте.

Сухой порошок Реаферона — 5 млн МЕ в ампуле разводили 1 мл воды для инъекций. Раствор вводили подкожно, с чередованием мест введения. Хранение ампул Реаферона осуществлялось при температуре 2—8°C.

Перерыв между курсами терапии составлял 2—3 нед. Лечение проводилось до прогрессирования. Эффективность терапии оценивалась по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; критерии оценки ответа при солидных опухолях) после каждых 2 курсов.

Переносимость лечения и качество жизни больных изучались в зависимости от частоты и степени выраженности основных побочных эффектов согласно критериям СТСАЕ v.3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; критерии оценки неблагоприятных событий, 3-я версия).

Учитывая, что побочные эффекты Ронколейкина — Реаферона и 5-ФУ в целом различаются, в случае выявления отчетливой связи между развившейся токсичностью (III степень и выше) и одним из препаратов было возможным уменьшить дозу препарата, ответственного за эти эффекты, на 25%.

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=66)

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Пол		
мужчины	45	
женщины	21	
Гистологический тип опухоли		
светлоклеточный		87,9
папиллярный		7,6
хромобобный		4,5
Степень анаплазии		
I		23,5
II и III		76,5
Нефрэктомия	60	90,9
Неблагоприятный прогноз (по Motzer* и соавт.)	36	54,5
Метастазы более чем в 1 орган	50	75,8
+ метастазы в печень	17	25,8
Метастазы в кости	33	50,0
Предшествующее лекарственное лечение	27	42,4

* 5 критериев неблагоприятного прогноза, выделенных R. Motzer: ECOG>1, Hb<N, ЛДГ (лактатдегидрогеназа) >1,5×N, Ca²⁺>10 мг/дл, отсутствие нефрэктомии (наличие ≥2 критериев у пациента указывает на неблагоприятный прогноз)

В случае если четкая связь между Ронколейкином или Реафероном, которые имеют сходные побочные реакции, и токсичностью не установлена, дозы обоих препаратов должны быть уменьшены на 25%. Если, несмотря на это, токсичность снова достигла III степени (за исключением гриппоподобного синдрома), лечение отменяется, так как еще большее снижение дозы биогенных препаратов нецелесообразно в связи с возможной потерей эффективности при метастатических опухолях.

К началу нового курса допустимая степень токсичности должна превышать II. Лечение не проводилось, если уровень токсичности был выше, и перерыв между курсами продлевался до соответствия 2-му уровню, но не более 4 нед.

Побочные эффекты купировались соответствующими лекарственными препаратами, допустимыми по одновременному применению с основным лечением, а также не влияющими на результативность терапии (повышение или снижение эффективности).

Оценка эффективности и статистический анализ

Первичной конечной точкой оценки эффективности являлось изучение частоты объективных ответов в каждой группе. Заключение об эффективности терапии могло быть сделано при достоверной статистической разнице в частоте ответов между группами.

Вторичные конечные точки включали медиану выживаемости (сравнение между группами методом Каплана — Майера, $\log \text{rank } p > 0,05$) и токсичность в группах. При одинаковой частоте ответов на лечение в группах преимущество по эффективности определялось на основании выживаемости.

Результаты

За отчетный период из 66 оцененных пациентов более 4 курсов терапии получили 60 (91%) человек. Общее число проведенных курсов составило 291. Частота объективных ответов на лечение представлена в табл. 2.

Учитывая неэффективность ИЛ-2 в монорежиме (предварительный анализ — июнь 2005 г.), набор пациентов в группу был завершен при $n=16$. Дальнейшая рандомизация проходила на группы 2 и 3.

Таблица 2. Частота объективных ответов в группах

Показатель	ИЛ-2	ИЛ-2+ИФН	5-ФУ+ИЛ-2+ИФН
<i>n</i>	16	24	26
CR, %	0	0	3,9 ($n=1$)
PR, %	0	25 ($n=6$)	15,4 ($n=4$)
OR, %	0	25	19,3
SD, %	12,5 ($n=2$)	41,7 ($n=10$)	38,5 ($n=10$)

Примечание. CR — полный ответ, PR — частичный ответ, OR — общий ответ, SD — стабилизация болезни. Статистических отличий в частоте объективных ответов между 2-й и 3-й группой нет.

Получен 1 полный ответ у больного с метастазами светлоклеточного РП в легкие через 2 курса терапии по схеме 5-ФУ+ИЛ-2+ИФН. Исходно у пациента был выявлен РП с метастазами в легкие. Была выполнена паллиативная нефрэктомия, и через 3 нед после нее начат 1 курс биохимиотерапии. По прошествии 2 курсов лечения метастазы в легких перестали определяться (по данным компьютерной томографии — КТ). После этого было проведено еще 5 курсов лечения, и пациент включен в группу наблюдения с контрольными обследованиями (ультразвуковое исследование — УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов; рентгенография легких и органов средостения) 1 раз в 3 мес. Самочувствие больного улучшилось, температура тела нормализовалась (исходно — гипертермия до 38°C ежедневно), увеличилась масса тела. Пациент вернулся к работе. Длительность ответа составила 29 мес. При очередном контрольном обследовании выявлены мелкие метастазы в легких и рецидив в ложе удаленной почки. На основании высокой эффективности биохимиотерапии было решено возобновить лечение по той же схеме — 5-ФУ+ИЛ-2+ИФН. В настоящее время проводится 1-й курс после длительного перерыва.

Результаты КТ легких до и после лечения представлены на рис. 1.

В этой же группе проводимое лечение 5-ФУ, ИЛ-2 и ИФН привело к длительной стабилизации болезни у пациента Ф. с метастазами РП в легкие и прогрессированием болезни на фоне ИФН, а затем ИФН и винбластина в анамнезе. Длительность стабилизации болезни составила 6 мес, после чего было решено выполнить удаление метастатических очагов из легких хирургическим путем. Хирургический полный ответ (ХПО) у пациента Ф. длится по настоящее время (общее время длительности ответа — 53 мес).

2 ХПО были получены в группе ИЛ-2+ИФН. В первом случае после достигнутого успеха в лекарственном лечении (длительное течение частичного ответа — 12 мес) было произведено хирургическое удаление метастазов в лимфатические узлы средостения. ХПО длится по настоящее время (общее время длительности ответа — 26,8 мес).

Во втором случае достигнутый частичный эффект с продолжительностью 20 мес позволил принять решение о термоабляции метастазов в печени. ХПО продолжается 2 мес. Практически полный ответ на лечение при применении циткинов был получен у пациентки А. Метастазы в легких перестали определяться через 2 мес терапии.

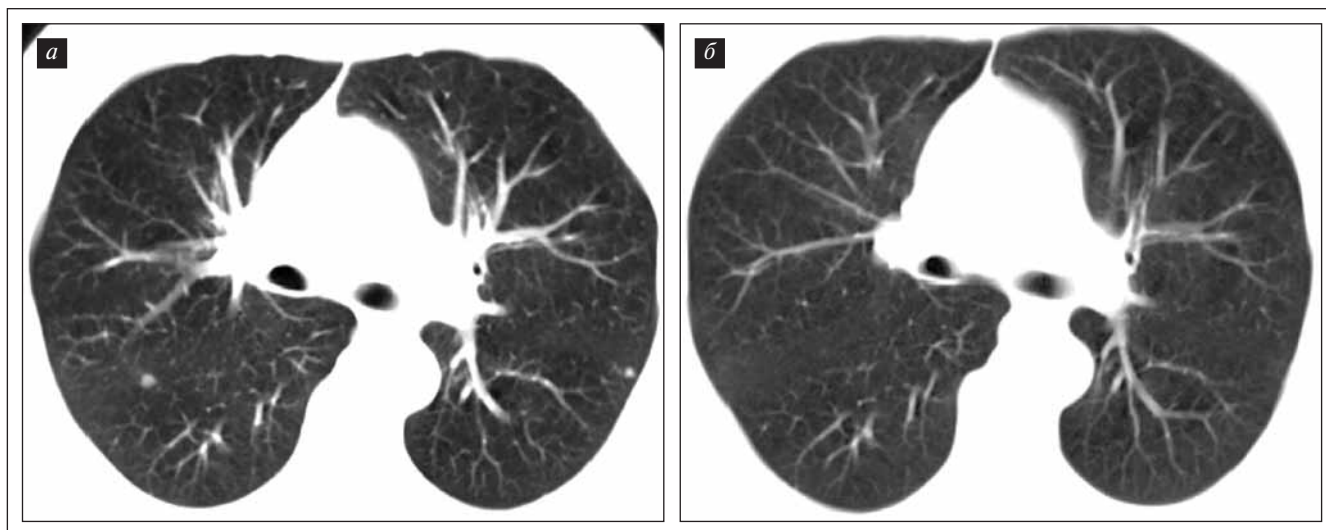


Рис. 1. Пациент В., 56 лет. Полная регрессия метастатических очагов в легких на фоне биохимиотерапии: а — до лечения; б — после 2 курсов терапии

Выявляемые образования в легких на КТ трактовались как «следы метастазов» (рис. 2). Частичный ответ продолжался на протяжении 24,5 мес, после чего зарегистрировано прогрессирование заболевания, и пациентка включена в протокол по исследованию эффективности сунитиниба. Сейчас больная продолжает лечение.

Вторичная оценка эффективности включала в себя медиану выживаемости (табл. 3; рис. 3), токсичность и переносимость.

Отличия в медиане выживаемости между группами 2—3 и группой 1 достоверны ($p < 0,05$). Статистических различий между группами 2 и 3 по этому параметру нет.

Все пациенты переносили лечение хорошо. Наиболее частыми побочными эффектами явились гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, миалгии, слабость) и гипотензия. Выраженность реакций не была существенной, не требовала отмены препаратов.

Для купирования гриппоподобного синдрома использовались нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол, диклофенак, кетонал, целебрекс) с полным эффектом. Гипотензия, связанная с инфузиями ИЛ-2, только в 6,3% случаев ($n=4$) требовала проведения реинфузионной терапии. Из других нежелательных эффектов наблюдались эритема в месте инъекции ИФН, лейкопения, тошнота/рвота, аллергические реакции (крапивница, аллергический ринит). Все перечисленные осложнения не носили угрожающий жизни пациента характер и легко регрессировали при назначении патогенетической терапии. Редукция доз не проводилась. Частота и степень выраженности всех побочных реакций представлены в табл. 4.

В 1 случае развилась аллергическая реакция на альбумин, добавляемый в раствор ИЛ-2 для инфузии. В дальнейшем у пациента инфузия цитокина выполнялась без включения альбумина.

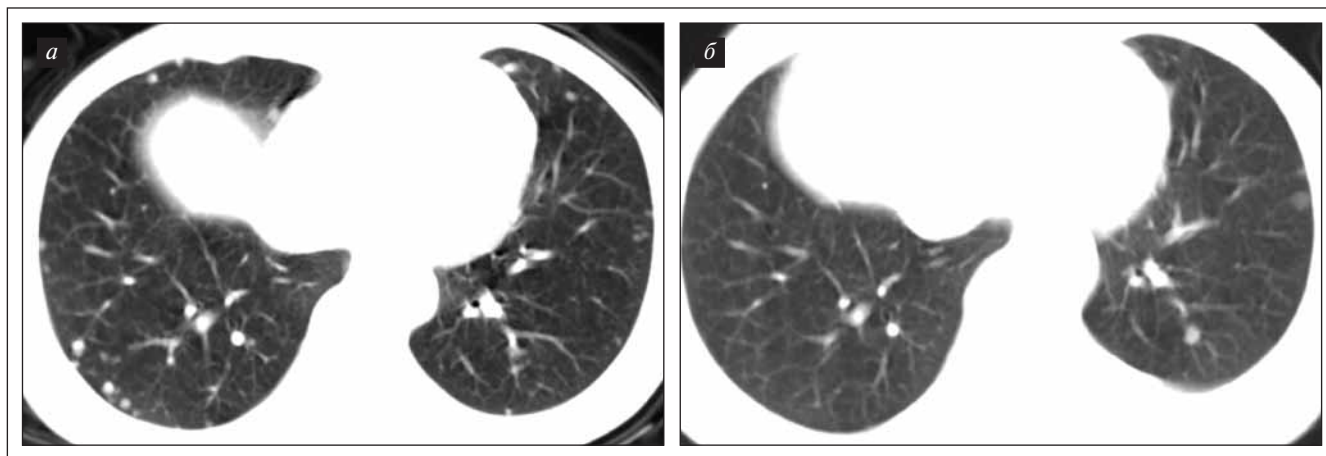


Рис. 2. Пациентка А., 51 год. Частичная регрессия метастатических очагов в легких на фоне лечения по схеме ИЛ-2+ИФН: а — до начала лечения, множественные метастазы в легкие; б — спустя 4 курса — «следы метастазов»

Таблица 3. Медиана выживаемости

Показатель	ИЛ-2	ИЛ-2+ИФН	5-ФУ+ИЛ-2+ИФН
Медиана выживаемости, мес	5,9	14,0	13,0
95% доверительный интервал	4,7—7,1	13,0—15,0	12,0—14,0

Токсичность III и IV степени не наблюдалась. Пациенты переносили лечение удовлетворительно, отказов от него не было.

Обсуждение

До настоящего времени терапией выбора метастатического РП в России остается ИТ на основе 2 рекомбинантных цитокинов — ИФН- α_{2b} и ИЛ-2. Этот метод направлен на модификацию естественного биологического ответа. Под действием цитокинов происходит активация иммунных клеток, в том числе лимфоцитов, а также создаются условия для распознавания последними опухолевых клеток (например, повышение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости).

Клинические работы по использованию ИФН продемонстрировали воспроизводимую эффективность в среднем у 15% больных распространенным РП с медианой общей выживаемости 13 мес и медианой времени до прогрессирования 4,7 мес.

Несколько позже появился ИЛ-2. По данным метаанализа, проведенного R. Bukowski и соавт., монотерапия ИЛ-2, включая различные пути введения и режимы, у пациентов с метастатическим ПКР характеризуется общей эффективностью метода 15% с частотой полных ремиссий 3—5%. Отмечено, что, несмотря на невысокий процент ответов на лечение, достигнутые эффекты ИЛ-2-терапии (особенно полные) могут быть длительными и занимать многие месяцы. Меди-

ана выживаемости в среднем составляет 10 мес. Однако в группе с неблагоприятным прогнозом показатели медианы выживаемости более скромны — 5—6 мес.

После изучения цитокинов в монорежиме стало интересным

оценить эффективность их комбинации. Основным исследованием, отрицающим роль комбинации ИФН и ИЛ-2 в терапии РП, явилось французское исследование CRECY. Несмотря на достоверные отличия в частоте объективных ответов на лечение между цитокинами в монорежиме и в комбинации, статистических различий в выживаемости не получено. В этом протоколе были использованы высокие дозы ИЛ-2, оказавшиеся токсичными.

В настоящем рандомизированном исследовании CRT-001 проведено изучение эффективности и безопасности применения малых доз рекомбинантного отечественного ИЛ-2 (Ронколейкина), комбинации ИЛ-2 и рекомбинантного отечественного ИФН (Реаферона), а также эффективности и безопасности биохимиотерапии ИЛ-2, ИФН и 5-ФУ. Исследование носило проспективный характер, распределение пациентов в группы было случайным, путем рандомизации.

Как уже отмечалось, ожидать высокую эффективность ИТ в прогностически неблагоприятной группе больных не приходится. В нашей выборке около 50% пациентов имели неблагоприятный прогноз по известным факторам. Кроме того, ограничений по гистологическому типу ПКР и числу метастатических очагов при включении в исследование не было. Оказалось, что по гистологическому варианту прогностически группы больных были относительно благоприятными (около 88% — светлоклеточный ПКР, поддающийся ИТ), но по фактору количества метастазов — неблагоприятными (75% больных с метастазами в 2 органа и более, из них у 25% — метастазы в печень). Половина пациентов в нашем исследовании имели метастазы в кости, которые, как известно, плохо поддаются какому-либо лечению при ПКР. Соответственно, вывод следующий: ожидать успеха ИТ можно было у половины больных согласно всем известным прогностическим факторам.

Первичной точкой оценки в исследовании была частота объективных ответов в 3 группах. Изучая эффективность малых доз отечественного ИЛ-2 в различных комбинациях, мы пришли к тем же выводам, что и зарубежные коллеги, использующие высокие дозы.

Так, ИЛ-2 в монорежиме, в дозе 1,5 млн МЕ, не оказался высокоэффективным средством, поэтому набор пациентов в эту группу пришлось завершить при $n=16$.

Применение ИЛ-2 в комбинации с ИФН не сопровождалось высокой частотой ответов (25%) на ле-

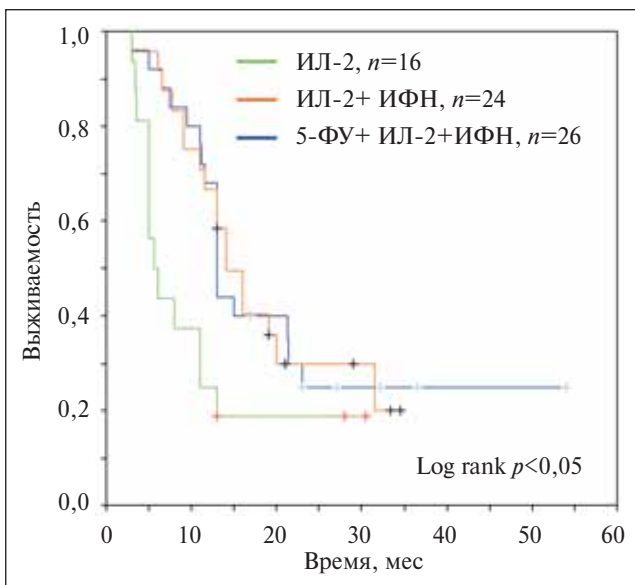


Рис. 3. Кривые выживаемости

чение в виде полных и частичных ремиссий и по данному параметру опять же соответствовало известным цифрам в 20–30%. Тем не менее в совокупности с достигнутой стабилизацией ответ на лечение составил около 67%. Это, по нашему мнению, привело к положительному значению показателей выживаемости, являющейся вторичной точкой оценки эффективности — 14 мес. Данные по медиане выживаемости сопоставимы с данными других исследований, в которых медиана составила 13–18 мес, но при этом использовались высокие дозы ИЛ-2 и ИФН, являющиеся высокотоксичными. Это подтверждает эффективность комбинации и длительность контроля над болезнью при лечении ИЛ-2 и ИФН. По параметрам медианы выживаемости комбинация цитокинов выигрывает по сравнению с применением ИЛ-2 в монорежиме (14 мес против 5,9 мес).

Добавление 5-ФУ к схеме ИЛ-2+ИФН не влияет на повышение ее эффективности по частоте объективных ответов, а также не продлевает достоверно время жизни пациентов при сравнении с режимом ИЛ-2+ИФН (25% против 19,2%; 14 мес против 13 мес: 13,2% против 15,2% соответственно). Применение биохимиотерапии представляется нецелесообразным.

Таким образом, комбинация 2 цитокинов, используемых в малых дозах, может быть предложена больным диссеминированным РП в качестве 2-й линии терапии в отсутствие клинических исследований и таргетного лечения.

Удовлетворительная переносимость — важнейший критерий, отражающий целесообразность использования малых доз при соответствующей эффективности. Установлено, что токсичность режимов минимальная. Все пациенты переносили лечение хорошо. Наиболее частыми побочными эффектами были

Таблица 4. Токсичность режимов биохимиотерапии

Побочный эффект	Частота встречаемости, %	Степень выраженности, СТС, %
Гриппоподобный синдром	89,4	I
Гипотензия	60,6	I (54,6) II (6,0)
Эритема в месте введения реаферона	4,5 (из 50 пациентов 2-й и 3-й групп)	I
Лейкопения	10,6	I
Повышение уровня печеночных ферментов	13,6	I
Тошнота, рвота	4,5	I
Аллергические реакции	3,0	I
Миокардит*	1,5	—

* Связать развитие миокардита, который был в анамнезе у больной, только с проводимым лечением не представляется возможным. Тем не менее лечение было остановлено.

гриппоподобный синдром, вызванный ИЛ-2 и ИФН, и гипотензия на фоне в/в введения ИЛ-2. Выраженность реакций не была существенной (нет III и IV степеней токсичности), не требовала отмены препаратов. Возникающие побочные эффекты легко купировались вспомогательными лекарственными средствами.

Описано, что применение высоких доз ИЛ-2 и длительное использование ИФН влияют на частоту развития депрессий у больных. Мы показали, что применение малых доз цитокинов не отражается на психическом состоянии больных РП.

Комбинация ИФН и ИЛ-2 приводила к большей частоте побочных эффектов в целом по сравнению с ИЛ-2, но степень токсичности при этом не увеличивалась. Добавление 5-ФУ могло влиять на появление тошноты, а также лейкопении (I степени токсичности). Тем не менее четкой связи не выявлено, поскольку цитокины также способны вызывать тошноту/рвоту, равно как и лейкопению. В любом случае, учитывая низкую степень токсичности и хорошую переносимость, различиями в частоте побочных реакций между 3 режимами можно пренебречь.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М., 2005.
2. DeVita V. Jr., Hellman S., Rosenberg S. et al. Cancer principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott W&W, 2004.
3. Margolin K. Interleukin-2 in the treatment of renal cancer. *Semin Oncol* 2000;27(2):194–203.
4. Atkins M., Regan M., McDermott D. et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3601–5.
5. Negrier S., Escudier B., Lasset C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:1272.
6. Atzpodien J., Kirchner H., Jonas U. et al. Interleukin-2 and interferon-a2a based immunotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004;22(7):1188–94.
7. Calugiuri M.A. Low-dose recombinant interleukin-2 therapy: rationale and potential clinical applications. *Am J Clin Oncol* 1994;17:199.
8. Gitlitz B., Figlin R. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell cancer. *Urol Clin North Am* 2003;3(3):589–600.
9. Lissoni P., Barni S., Ardizzoia A. et al. A randomized study of low-dose interleukin-2 plus interferon-alpha first line therapy for metastatic RCC. *Tumor* 1993;79:397–400.

Сорафениб у больных старческого возраста, страдающих почечно-клеточным раком: анализ подгруппы рандомизированного исследования

Т. Эйзен, С. Оудард, С. Сжулик, Г. Гравис, Х. Хейнзер,
Р. Миддлтон, Ф. Сихон, С. Андерсон, С. Шах, Р. Буковски
(TARGET Study Group)

SORAFENIB FOR OLDER PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA: SUBSET ANALYSIS FROM A RANDOMIZED TRIAL

T. Eisen, S. Oudard, C. Szczylik, G. Gravis, H. Heinzer, R. Middleton, F. Cihon,
S. Anderson, S. Shah, R. Bukowski, B. Escudier for the TARGET Study Group
J Natl Cancer Inst 2008;100:1454-63

Background. The perception that older cancer patients may be at higher risk than younger patients of toxic effects from cancer therapy but may obtain less clinical benefit from it may be based on the underrepresentation of older patients in clinical trials and the known toxic effects of cytotoxic chemotherapy. It is not known how older patients respond to targeted therapy.

Methods. This retrospective subgroup analysis of data from the phase 3, randomized Treatment Approach in Renal Cancer Global Evaluation Trial examined the safety and efficacy of sorafenib in older (age ≥ 70 years, $n = 115$) and younger patients (age < 70 years, $n = 787$) who received treatment for advanced renal cell carcinoma. Patient demographics and progression-free survival were recorded. Best tumor response, clinical benefit rate (defined as complete response plus partial response plus stable disease), time to self-reported health status deterioration, and toxic effects were assessed by descriptive statistics. Health-related quality of life was assessed with a Cox proportional hazards model. Kaplan - Meier analyses were used to summarize time-to-event data.

Results. Median progression-free survival was similar in sorafenib-treated younger patients (23.9 weeks; hazard ratio [HR] for progression compared with placebo = 0.55, 95% confidence interval [CI] = 0.47 to 0.66) and older patients (26.3 weeks; HR = 0.43, 95% CI = 0.26 to 0.69). Clinical benefit rates among younger and older sorafenib-treated patients were also similar (83.5% and 84.3%, respectively) and were superior to those of younger and older placebo-treated patients (53.8% and 62.2%, respectively). Adverse events were predictable and manageable regardless of age. Sorafenib treatment delayed the time to self-reported health status deterioration among both older patients (121 days with sorafenib vs 85 days with placebo; HR = 0.66, 95% CI = 0.43 to 1.03) and younger patients (90 days with sorafenib vs 52 days with placebo; HR = 0.69, 95% CI = 0.59 to 0.81) and improved quality of life over that time.

Conclusions. Among patients with advanced renal cell carcinoma receiving sorafenib treatment, outcomes of older (≥ 70 years) and younger (< 70 years) patients were similar.

Key words: renal cell cancer, elderly patients, sorafenib, quality of life

Сорафениб (Нексавар, «Bayer Health Care Pharmaceuticals», Монтвиль, Нью-Джерси) — новый мультикиназный ингибитор с антиангиогенной и проапоптотической активностью. Сорафениб блокирует такие тирозинкиназы, как рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста 1, 2 и 3-го типов, рецептор тромбоцитарного фактора роста, c-Kit и Flt-3 [1]. Сорафениб — пероральный агент — был утвержден в США как препарат для лечения рака почки (РП) в декабре 2005 г. на основании исследования III фазы Treatment Approach in Renal Cancer Global Evaluation Trial (TARGET), наибольшего современного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, посвященного РП. Последний независимый анализ, проведенный в январе 2005 г. [2], выявил статистически достоверное удвоение беспрогрессивной выживаемости (БПВ) с 2,8 до 5,5 мес ($p < 0,001$) и клинически значимую тенден-

цию к увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) с 14,7 мес до недостигнутой в группе, получавшей сорафениб, по сравнению с плацебо. Отношение рисков (ОР) смерти от любой причины составило 0,72 ($p = 0,018$). Из-за статистически значимого увеличения БПВ, тенденции к улучшению ОВ на фоне управляемого профиля токсичности исследование было преждевременно остановлено, а пациенты из группы плацебо переведены на терапию сорафенибом. Окончательный анализ БПВ подтвердил высокую эффективность сорафениба как первого агента, утвержденного в качестве препарата для системной терапии РП в течение последних 10 лет.

В данном ретроспективном анализе данных, полученных до перевода пациентов из группы плацебо на терапию сорафенибом, мы изучили связь возраста с результатами лечения сорафенибом у больных распространенным почечно-клеточным

раком (ПКР) путем сравнения исходов больных <70 лет и пациентов ≥70 лет, включенных в исследование TARGET.

Материалы и методы

Критерии включения. Популяция, вошедшая в TARGET, представлена пациентами не моложе 18 лет с гистологически подтвержденным диссеминированным РП. В исследовании приняли участие больные с прогрессированием заболевания после как минимум 1 линии терапии метастатического ПКР в течение предшествующих 8 мес. Другие критерии включения в протокол были следующими: соматический статус Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1, промежуточный или хороший прогноз согласно прогностической классификации Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), адекватная функция костного мозга, печени, поджелудочной железы и почек. Пациенты с метастазами в головной мозг в протокол не вошли. Все больные предоставляли подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования. Исследование представляет собой ретроспективный анализ исходов лечения у пациентов <70 и ≥70 лет, являющийся частью пилотного двойного слепого международного рандомизированного исследования III фазы TARGET, сравнивавшего сорафениб и плацебо во 2-й линии терапии при распространенном РП. Детали дизайна исследования TARGET опубликованы ранее [2]. В период с 24 ноября 2003 г. по 31 марта 2005 г. в протокол включены 903 больных, рандомизированных на терапию сорафенибом ($n=451$) или плацебо ($n=452$). Исходные характеристики заболевания изучали в клинике на момент включения в исследование и регистрировали в соответствующей документации вместе с данными рандомизации. Больных стратифицировали в соответствии со страной, группой риска по классификации MSKCC, после чего рандомизировали на группу терапии сорафенибом (400 мг дважды в сутки перорально) или плацебо (6-недельные циклы в течение 24 нед, 8-недельные циклы после 24 нед) до прогрессирования заболевания или неприемлемых проявлений токсичности. Так как 115 больных, вошедших в данный протокол, были старше 70 лет, это предоставило редкую возможность оценить эффективность и токсичность у пациентов старческого (≥70 лет) возраста. Единственный плановый независимый анализ БПВ, проведенный в январе 2005 г., продемонстрировал, что терапия сорафенибом ассоциирована с достоверным увеличением данного показателя (ОР прогрессирования заболевания — 0,44, 95% доверительный интервал — ДИ 0,35–0,55, $p<0,001$, при медиане БПВ в группе сорафениба 24 нед, в группе плацебо — 12 нед). Перевод больных из

группы плацебо на терапию сорафенибом состоялась в мае 2005 г. Данная публикация основана на анализе БПВ, выполненном в мае 2005 г., когда включение в протокол было завершено, а перевод пациентов в другую группу еще не состоялся.

Анализируемые результаты. В настоящем исследовании ретроспективному анализу подвергнуты БПВ, наиболее благоприятный ответ опухоли на лечение, частота клинических эффектов и качество жизни. Полным эффектом считали исчезновение всех целевых очагов, частичным — уменьшение суммы наибольших диаметров целевых очагов на 30%, стабилизацией — небольшие изменения очагов, не соответствующие критериям полного, частичного ответов или прогрессирования заболевания. Продолжительность жизни без прогрессирования определялась как время от рандомизации до прогрессирования (по радиологическим или клиническим данным, по наиболее ранним сведениям) или смерти (если она наступила до прогрессирования). Опухоль оценивали с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии груди, живота и таза до начала лечения, в 1-й день 2-го цикла и в течение каждого последующего цикла до окончания терапии. Ответ на лечение определяли по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — RECIST [3]. Частота клинических эффектов рассчитывалась как доля пациентов с полным, частичным ответами и стабилизацией заболевания. Качество жизни определяли путем анкетирования с использованием Functional Assessment of Cancer Therapy — Kidney Symptom Index (FKSI) и the Physical Well-Being (PWB) частей Functional Assessment of Cancer Therapy — General version (FACT-G) [4, 5]. С помощью данных анкет пациент оценивает симптомы РП (FKSI) и качество медицинского обслуживания (PWB). Чем больше число баллов, тем выше качество жизни. Опросники заполнялись в 1-й день каждого цикла и в конце лечения. При анализе безопасности лечения выявлены побочные эффекты, ассоциированные с проводившейся терапией и не связанные с лечением. Классификацию побочных эффектов проводили по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events from the National Cancer Institute. Данные, касающиеся качества жизни, собирали в течение первых 5 циклов терапии.

Результаты

В период с 24 ноября 2003 г. по 31 марта 2005 г. 903 больных были рандомизированы на терапию сорафенибом ($n=451$) или плацебо ($n=452$). Из всех пациентов 902 получали лечение согласно протоколу и были включены в данный анализ. Из 115 больных ≥70 лет 70 были рандомизированы на терапию сорафенибом и 45 — плацебо. Из 788

пациентов <70 лет 381 вошел в группу сорафениба, 407 — плацебо. Значимых различий исходных характеристик пациентов разных возрастных когорт в подгруппах сорафениба не выявлено, за исключением того, что среди больных старческого возраста выше была доля женщин, лиц с соматическим статусом ECOG 1–2 и больных группы промежуточного риска MSKCC. На момент включения в исследование больные группы сорафениба в возрасте ≥70 лет имели более высокую частоту развития артериальной гипертензии (66 и 36%), сахарного диабета (20 и 11%), ишемической болезни сердца (7 и 6%), анемии (14 и 7%), нарушений дыхания (16 и 9%), чем пациенты <70 лет.

Эффективность. Наиболее благоприятный ответ опухоли на лечение оценивали в зависимости от возраста и вида терапии (табл. 1). Из 381 больного <70 лет, рандомизированного на терапию сорафенибом, частичный эффект зарегистрирован у 33 (8,7%), стабилизация — у 285 (74%). Среди пациентов в возрасте <70 лет, вошедших в группу плацебо, частичный эффект отмечен у 6 (1,5%), стабилизация — у 213 (52%). Из больных ≥70 лет, получавших сорафениб, полный эффект зарегистрирован у 1 (1,4%), частичный — у 10 (14%), стабилизация — у 48 (69%). Тест Кохрана — Мантеля — Хензеля продемонстрировал меньшую разницу частоты объективных ответов (сумма полных и частичных ответов) между лечебными группами в когорте пациентов <70 лет (8,7% в группе сорафениба и 1,5% — плацебо; разница — 7,2%, 95% ДИ 4,3–11), чем среди больных ≥70 лет (15,7% в группе сорафениба и 4,4% — плацебо; разница — 11,3%, 95% ДИ 10,5–17). Среди

пациентов старческого возраста, рандомизированных на плацебо, частичный ответ зарегистрирован у 2 (4,4%), стабилизация — у 26 (58%). Частота клинических эффектов (сумма полных, частичных эффектов и стабилизаций) у больных ≥70 лет и <70 лет, получавших сорафениб (84,3 и 83,5% соответственно), оказалась выше, чем в соответствующих подгруппах группы плацебо (62,2 и 53,8%).

БПВ в группе, получавшей сорафениб, была приблизительно в 2 раза больше, чем в группе плацебо, и не зависела от возраста. Среди больных ≥70 лет, принимавших сорафениб и плацебо, медиана БПВ составила 26,3 и 13,9 нед соответственно (ОР прогрессирования 0,43; 95% ДИ 0,26–0,69). У пациентов <70 лет, получавших сорафениб и плацебо, медиана БПВ составила 23,9 и 11,9 нед соответственно (ОР 0,55, 95% ДИ 0,47–0,66). БПВ больных старческого возраста, принимавших сорафениб, соответствовала таковой в группе пациентов <70 лет и популяции, включенной в протокол TARGET в целом [2]. Преимущество БПВ может быть оценено путем сравнения длительности терапии в группах, рассчитанной от момента начала до окончания лечения по протоколу. У больных <70 лет медиана длительности терапии сорафенибом составила 25,6, плацебо — 15,7 нед (разница — 9,9 нед; 95% ДИ 9,83–9,97). Среди пациентов ≥70 лет медиана длительности терапии сорафенибом была равна 24,1 нед, плацебо — 18,8 (разница — 5,3 нед; 95% ДИ 4,77–5,83).

Токсичность. Анализ токсичности проводился в возрастных и лечебных группах. Среди больных, получавших сорафениб, общая частота побочных

Таблица 1. Лучший ответ опухоли на лечение

Лучший ответ	Возраст больных			
	<70 лет		≥70 лет	
	Сорафениб (n=381)	Плацебо (n=407)	Сорафениб (n=70)	Плацебо (n=45)
Полный ответ				
n	0	0	1	0
частота, % (95% ДИ)	0,0 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–0,9)	1,4 (0,0–7,7)	(0,0–7,9)
Частичный ответ				
n	33	6	10	2
частота, % (95% ДИ)	8,7 (6,0–11,9)	1,5 (0,5–3,2)	14,3 (7,1–24,7)	4,4 (0,5–15,1)
Стабилизация				
n	285	213	48	26
частота, % (95% ДИ)	74,8 (70,1–79,1)	52,3 (47,4–57,3)	68,6 (56,4–79,1)	57,8 (42,2–72,3)
Прогрессирование				
n	48	152	8	15
частота, % (95% ДИ)	12,6 (9,4–16,4)	37,3 (32,6–42,2)	11,4 (5,1–21,3)	33,3 (20,0–49,9)
Клинический эффект (полный ответ + частичный ответ + стабилизация), %	83,5	53,8	84,3	62,2

эффектов всех степеней составила 94,2% в когорте пациентов <70 лет и 98,6% — ≥70 лет; среди группы плацебо — 85,7% в подгруппе <70 лет и 86,7% — ≥70 лет. Практически половина (47,7%) побочных эффектов в обеих возрастных когортах группы сорафениба имела I и II степень выраженности. Частота токсичности III и IV степени тяжести была несколько выше среди больных старческого возраста, чем у пациентов <70 лет, принимавших сорафениб (III степени — 40,0 и 29,4%, IV степени — 5,7 и 7,3% соответственно). Наиболее распространенные побочные эффекты сорафениба, встречающиеся не менее чем в 10% наблюдений, перечислены в табл. 2. У больных ≥70 лет несколько чаще регистрировались гастроинтестинальные осложнения, чем в когорте более молодых пациентов. В возрасте <70 лет, напротив, чаще развивались связанные с приемом сорафениба гипертония, сенсорная нейропатия, кожный зуд. Больные старческого возраста чаще, чем пациенты <70 лет, предъявляли жалобы на слабость. Наиболее распространенными побочными эффектами сорафениба в возрасте ≥70 лет являлись сыпь или десквамация эпителия, диарея, алоpecia, слабость, ладонно-подошвенный синдром и анорексия. Данные проявления токсичности имели в основном I—II степень тяжести и подвергались медикаментозной коррекции. Все побочные эффекты сорафениба у пожилых были ожидаемыми. Кардиологические побочные эффекты, в частности, у пациентов ≥70 лет, получавших антиангио-

генные препараты, в группах больных старческого возраста, которым назначали терапию сорафенибом и плацебо, были следующими: ишемия миокарда IV степени/инфаркт миокарда (1 и 0 больных соответственно), ишемия миокарда V степени/инфаркт миокарда (2 и 0), систолическая дисфункция III степени (1 и 0). В группе сорафениба преждевременно прервали лечение 31 (8,1%) пациент <70 лет и 15 (21,4%) больных ≥70 лет, перенесли предусмотренную протоколом терапию 350 (91,8%) и 55 (78,6%) пациентов в возрастных когортах соответственно. Причиной преждевременного прекращения терапии в возрасте <70 лет чаще всего являлись проявления легочной токсичности и симптомы поражения верхних дыхательных путей ($n=8$; 2,1%), конституциональные расстройства — слабость, лихорадка ($n=5$, 1,3%). Пациенты старческого возраста преждевременно прекращали прием сорафениба преимущественно из-за проявлений гастроинтестинальной токсичности ($n=4$; 5,7%) и дерматологических осложнений ($n=3$; 4,3%). Редукция дозы потребовалась в 43 (11,3%) наблюдениях в когорте <70 лет и в 15 (21,4%) — среди пациентов ≥70 лет, получавших сорафениб. Наиболее распространенными причинами снижения дозы препарата являлась дерматологическая токсичность (чаще всего ладонно-подошвенный синдром) — 25 (6,6%) больных <70 лет и 6 (8,6%) пациентов ≥70 лет, гастроинтестинальные побочные эффекты (обычно диарея) — 11 (2,9%) и 4 (5,7%) больных соответственно, общие

Таблица 2. Побочные эффекты лечения, развившиеся как минимум у 10% больных, в зависимости от возраста

Побочные эффекты	Возраст <70 лет		p**	Возраст ≥70 лет		p
	Сорафениб (n=381)	Плацебо (n=406*)		Сорафениб (n=70)	Плацебо (n=45)	
Конституциональные						
слабость	138 (36,2)	109 (26,8)	0,006	27 (38,6)	16 (35,6)	0,844
потеря веса	39 (10,2)	25 (6,2)	0,38	7 (10,0)	0 (0,0)	0,041
Дерматологические						
алопеция	101 (26,5)	11 (2,7)	<0,001	21 (30,0)	4 (8,9)	0,010
сухость кожи	42 (11,0)	17 (4,2)	<0,001	8 (11,4)	1 (2,2)	0,088
ладонно-подошвенный синдром	118 (31,0)	26 (6,4)	<0,001	16 (22,9)	4 (8,9)	0,077
зуд	77 (22,0)	25 (6,2)	<0,001	8 (11,4)	4 (8,9)	0,763
сыпь/десквамация	149 (39,1)	62 (15,3)	<0,001	31 (44,3)	8 (17,8)	0,005
Гастроинтестинальные						
анорексия	54 (14,2)	49 (12,1)	0,399	19 (27,1)	8 (17,8)	0,270
запоры	54 (14,2)	43 (10,6)	0,130	14 (20,0)	6 (13,3)	0,453
диарея	165 (43,3)	51 (12,6)	<0,001	30 (42,9)	7 (15,6)	0,002
рвота	84 (22,0)	78 (19,2)	0,333	18 (25,7)	9 (20,0)	0,509
Другие						
гипертония	69 (18,1)	8 (2,0)	<0,001	7 (10,0)	0 (0,0)	0,041
сенсорная нейропатия	57 (15,0)	26 (6,4)	<0,001	2 (2,9)	3 (6,7)	0,378

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент). *Один из 407 больных выбыл, осталось 406; ** разница достоверна при $p < 0,05$.

кардиологические симптомы (в основном артериальная гипертензия) — 4 (1,0%) и 3 (4,3%). Гематологическая токсичность сорафениба регистрировалась редко (<5%), за исключением анемии ($n=8$; 11,4% в когорте ≥ 70 лет и $n=26$; 6,8% — <70 лет).

Качество жизни. У пациентов <70 лет медиана времени до ухудшения состояния здоровья, оцененного с помощью анкеты FKSI-15, составила 90 дней в группе, получавшей сорафениб, и 52 дня — у больных, рандомизированных на плацебо (ОР 0,69, 95% ДИ 0,59—0,81). При оценке состояния здоровья с применением анкеты PWB данные показатели были равны 93 и 73 дням соответственно (ОР 0,69, 95% ДИ 0,58—0,81). Среди больных старческого возраста, получавших сорафениб, также отмечено увеличение времени до ухудшения состояния здоровья по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу плацебо (анкета FKSI-15: 121 и 85 дней соответственно, ОР 0,66, 95% ДИ 0,43—1,03; анкета PWB: 126 и 84 дня, ОР 0,65, 95% ДИ 0,42—1,01); различие результатов между группами не достигло статистической значимости. В течение 2-го и 3-го лечебных циклов частота больных с улучшением, стабилизацией и ухудшением состояния относительно исходного, оцененного по критерию изменений суммы баллов по анкетам FKSI-15 и PWB на 4 пункта, не различалась в лечебных и возрастных группах. К 4-му лечебному циклу в когорте пациентов <70 лет доля больных, у которых зарегистрированы улучшение или стабилизация состояния, оказалась выше в группе, получающей сорафениб, по сравнению с группой плацебо (анкета FKSI-15: 54,7 и 31,8%; анкета PWB: 56 и 36,4%). Аналогично в когорте больных старческого возраста к 4-му циклу улучшение и стабилизация чаще имели место на фоне терапии сорафенибом, чем плацебо (анкета FKSI-15: 57,8 и 40,7%; анкета PWB: 63,3 и 42,4%). Подобная тенденция к улучшению или стабилизации состояния по шкалам FKSI и PWB независимо от возраста также наблюдалась к 5-му лечебному циклу.

Обсуждение

В ретроспективном анализе подгрупп больных, включенных в исследование TARGET, продемонстрировано улучшение результатов лечения распространенного РП при использовании сорафениба независимо от возраста заболевших. Анализ данных, полученных до перевода пациентов из группы плацебо на терапию антиангиогенным агентом, показал, что как в старческом, так и в молодом возрасте применение сорафениба приводит к удвоению медианы БПВ по сравнению с плацебо. Увеличение частоты объективных ответов на лечение оказалось практически одинаковым в воз-

растных группах <70 и ≥ 70 лет. Проявления токсичности были ожидаемыми, имели умеренную степень выраженности и легко поддавались коррекции. Не зарегистрировано значимой разницы частоты и степени тяжести побочных эффектов между возрастными группами.

Сорафениб — мультикиназный ингибитор, замедляющий опухолевый рост путем ингибирования пути внутриклеточной передачи сигнала Ras — Raf и блокады рецепторов тирозинкиназ, вовлеченных в опухолевый ангиогенез [6]. TARGET — наибольшее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, направленное на изучение РП. Его результаты подтвердили эффективность сорафениба в лечение почечно-клеточных опухолей. Больные старческого возраста (≥ 70 лет) составляли 12,7% всей популяции протокола TARGET. Настоящий анализ подгрупп исследования TARGET продемонстрировал сравнимое улучшение результатов лечения распространенного РП у пациентов старческого и молодого возраста при использовании сорафениба, проявляющееся в удвоении медианы БПВ по сравнению с плацебо. Представляет интерес тот факт, что выраженность преимущества результатов таргетной терапии была выше среди больных ≥ 70 лет (26,3 и 13,9 нед соответственно), чем в более молодом (<70 лет) возрасте (23,9 и 11,9 нед). Это различие может быть объяснено характером васкуляризации у пожилых, делающим их более чувствительными к ингибированию агентами — блокаторами рецепторов тирозинкиназ. Препринципальные исследования выявили увеличение числа и уменьшение диаметра сосудов у старых животных по сравнению с молодыми [7]. Кроме того, отмечен более выраженный противоопухолевый эффект ингибиторов ангиогенеза, выражающийся в увеличении выживаемости, у старых мышей по сравнению с молодыми [8].

До введения в клиническую практику сорафениба наиболее распространенным методом консервативного лечения РП являлась иммунотерапия (ИТ) интерфероном- α или интерлейкином-2. Медианы БПВ и ОВ больных ≥ 65 лет, получавших ИТ, больше, чем у пациентов <65 лет (8 и 4 мес, 23 и 20 мес соответственно) [9]. Несмотря на преимущество выживаемости, предоставляемое ИТ больным старческого возраста по сравнению с молодыми пациентами, ограниченная эффективность и выраженная токсичность делают применение интерферонов и интерлейкина менее привлекательным, чем таргетной терапии сорафенибом [10]. Данная концепция нашла свое подтверждение в настоящем субанализе, продемонстрировавшем эффективность сорафениба у больных РП ≥ 70 лет.

Наиболее распространенными проявлениями токсичности сорафениба в старческом возрасте являлись сыпь или десквамация эпителия, диарея, алопеция, слабость, ладонно-подошвенный синдром и анорексия. Данные побочные эффекты чаще всего имели I и II степень тяжести и легко корригировались медикаментозно. У больных ≥ 70 лет неожиданные осложнения не зарегистрированы. Обычно особое беспокойство в отношении пациентов старческого возраста, получающих антиангиогенное или цитотоксическое лечение, вызывает возможность развития сердечных осложнений. В данном исследовании ишемия/инфаркт миокарда на фоне терапии сорафенибом регистрировались нечасто: у 10 (2,6%) пациентов < 70 лет и у 3 (4,3%) больных ≥ 70 лет; дисфункция левого желудочка отмечена в 3 случаях в молодом и только в 1 — в старческом возрасте.

Несмотря на обоснованное предположение, что пожилые могут хуже переносить цитотоксическую терапию или ИТ, в настоящем исследовании, так же как и в когорте < 70 лет, около 79% больных перенесли терапию сорафенибом. Медиана длительности лечения составила 25 нед независимо от возраста. Наиболее распространенными побочными эффектами являлись гастроинтестинальные (прежде всего диарея и тошнота) и дерматологические (чаще ладонно-подошвенный синдром и алопеция). Некоторые проявления токсичности имели III и IV степени тяжести. Эти данные являются свидетельством того, что проведение профилактики и/или поддерживающего лечения, направленного на контроль гастроинтестинальных и дерматологических сим-

птомов, может увеличить долю больных старческого возраста, которые способны перенести терапию сорафенибом, до уровня, наблюдающегося в когорте пациентов < 70 лет (92%). Следует подчеркнуть низкую частоту развития сердечных осложнений в возрасте ≥ 70 лет.

Качество жизни (оценивавшееся по анкетам FKSI и FACT-G) на фоне плацебо ухудшалось быстрее, чем при назначении сорафениба, независимо от возраста. Кроме того, в группе больных, получающих сорафениб, наблюдались стабилизация или улучшение качества жизни к более поздним фазам лечения, чем у пациентов, рандомизированных на плацебо. Таким образом, терапия сорафенибом приводит к сохранению или улучшению качества жизни.

Данный анализ предоставляет информативные результаты, которые могут помочь клиницистам избрать таргетную терапию, а также способствовать формированию дизайна последующих исследований с использованием таргетных агентов. Несмотря на эксплоративный характер, данный анализ подгрупп протокола TARGET продемонстрировал, что сорафениб предоставляет статистически значимое преимущество БПВ и частоты объективных ответов на лечение без ухудшения качества жизни больных распространенным РП независимо от возраста. Эффективность сорафениба сохраняется у больных ≥ 70 лет. Этот факт в сочетании с приемлемой токсичностью у пациентов < 70 и ≥ 70 лет подтверждает возможность применения сорафениба для лечения распространенного РП во всех возрастных группах.

Литература

- Ahmad T., Eisen T. Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(18): 6388—92.
- Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125—34.
- Therasse P., Arbuuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205—16.
- Cella D.F., Yount S., Du H. et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol* 2006;4(4):191—9.
- Cella D.F., Tulsky D.S., Gray G. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570—9.
- Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64(19):7099—109.
- Pili R., Guo Y., Chang J. et al. Altered angiogenesis underlying age-dependent changes in tumor growth. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(17):1303—14.
- Kaplan T., Skutelsky E., Itzhaki O. et al. Efficacy of anti-angiogenic treatment of tumors in old versus young mice. *Mech Ageing Dev* 2006;127(4):398—409.
- Atzpodien J., Wandert T., Reitz M. Age does not impair the efficacy of immunochemotherapy in patients with metastatic renal carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55(3):193—9.
- Schoffski P., Dumez H., Clement P. et al. Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. *Ann Oncol* 2006;17(8): 1185—96.

Опыт проведения трансуретральной биопсии в раннем послеоперационном периоде у больных поверхностным раком мочевого пузыря

О.Ф. Каган¹, Р.Л. Казаров², Л.Р. Казаров¹, В.Х. Хейфец¹

¹Клиника «Оркли»; ²СПбГУЗ Мариинская больница

EXPERIENCE WITH TRANSURETHRAL BIOPSY IN PATIENTS WITH SUPERFICIAL URINARY TRACT CARCINOMA IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

O.F. Kagan¹, R.L. Kazarov², L.R. Kazarov², V.Kh. Kheifets¹

¹«Orcley» Clinic; ²Mariinsk Hospital, Saint Petersburg

Objective: to monitor the efficacy of transurethral resection (TUR) of a urinary bladder tumor, which has performed under the standard conditions and by using fluorescence cystoscopy (FCS), to diagnose early bladder cancer (BC), and to determine tumor aggression and prognosis of the disease.

Subjects and methods. 174 BC patients, who had undergone 4–6 weeks postoperatively re-endoscopy comprising routine cystoscopy (CS), FCS, and TUR biopsy of a postoperative scar area and fluorescent portions, were examined. Group 1 included 95 patients who had undergone routine TUR; Group 2 consisted of 79 patients in whom TUR had performed under fluorescence guidance.

Results. Re-endoscopy revealed fluorescence portions in 56 (58.9%) patients in Group 1 and in 28 (35.4%) in Group 2. Endothelial tumors were found in 45 (47.4%) patients from Group 1 and in 19 (24.1%) from Group 2. In the latter, residual tumors were less frequently observed than those in Group 1 (24.1 and 47.4%, respectively; $p < 0.005$). Control endoscopic study of Tis identified in 15 (15.8%) of the 95 examinees in Group 1 and only in 4 (5.1%) of 79 in Group 2 ($p < 0.001$). There was a significant difference in the frequency of residual tumors (Ta stage) in Groups 1 and 2 patients (16.8 and 8.9%; $p < 0.005$). The differences in the frequency of residual papillary tumors at T1 stage were also significant in the analyzed groups (10.5 and 6.3%, respectively; $p < 0.05$). At the same time, the difference was insignificant in the incidence of a recurrence at T2 stage. Amongst 27 Group 1 patients with multiple urinary bladder involvement, residual tumors were identified in 14 (51.9%); these were present only in 4 (18.2%) of 22 patients from Group 2 ($p < 0.001$).

Conclusion. Early repeated CS and biopsy under fluorescence guidance should be recommended to patients with BC at stages Tis and Ta–T1 for the timely detection and removal of residual tumors and for the prevention of recurrences.

Key words: superficial bladder cancer, early postoperative period, recurrence risk, transurethral biopsy

Введение

Диагностика рака мочевого пузыря (РМП) и его лечение остаются наиболее актуальной проблемой современной онкоурологии. РМП составляет, по данным ВОЗ, около 3% (11-я по частоте встречаемости форма рака в мире) всех злокачественных образований или 70% всех опухолей мочевого тракта и занимает 2-е место среди причин смертности от всех злокачественных урогенитальных опухолей [1, 2]. По данным многих авторов [2–8], у 75–85% больных при установлении диагноза РМП обнаруживается поверхностная стадия заболевания. Поверхностный РМП представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, включающих как папиллярные и ограниченные слизистой оболочкой (Ta) либо прорастающие в подслизистый слой или собственную пластинку слизистой оболочки мочевого пузыря — МП (T1), так и плоские эпителиальные новообразования (Tis) с низкой степенью дифференцировки [5, 6, 9–12]. В свою очередь из поверхностных опухолей МП 60% составляют опухоли в стадии Ta, 25% — T1 и до 15% — Tis [3, 6–8, 13–19].

Развитие поверхностного РМП трудно предугадать из-за гетерогенности опухолей, представляющих данное заболевание. Два основных фактора определяют судьбу пациента с поверхностным РМП: рецидивирование и прогрессирование заболевания [2, 5–7, 9–11, 13–16, 20–22].

Несмотря на то что трансуретральная резекция (ТУР) признана золотым стандартом в лечении поверхностного РМП, остается достаточно большое число рецидивов, выявляемых в ранние сроки после первой операции. По данным многих авторов [3, 4, 7, 8, 13, 17–23], высокая доля рецидивов (60–90%) поверхностного рака наблюдается уже в ранние сроки после ТУР МП. Рост заболеваемости РМП, а также большое количество рецидивов после первичного оперативного лечения диктуют необходимость поиска возможностей раннего выявления рецидивов и установления истинной стадии заболевания для определения адекватной тактики лечения.

По данным зарубежной литературы [7, 8, 14–19, 22–26], отмечается высокая частота развития ранних рецидивов (до 70%) в первые 2–8 нед после ТУР. Эти показатели практически идентичны

частоте возникновения рецидивов (до 80%) через 3 мес после оперативного лечения, а частота рецидивов в первые 5 лет достигает 90%, что наводит на мысль, не являются ли так называемые рецидивы РМП опухолями, пропущенными при первичной ТУР [3, 4, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 21—23]? Традиционно первая контрольная цистоскопия (ЦС) выполняется пациентам с поверхностным РМП через 3 мес после первичной ТУР. Ряд исследователей [3, 5, 7, 8, 13, 15, 16, 23] высказывают сомнения в адекватности первичной ТУР, несмотря на уверенность урологов в радикальности ее исполнения, и предлагают проведение ранней повторной ЦС и биопсии в сроки 2—8 нед после первой ТУР. С учетом изложенного выше для выявления ранних рецидивов поверхностного рака было предложено выполнять в сроки от 2 до 8 нед после оперативного лечения ЦС с биопсией МП, хорошо известную в зарубежных литературных источниках под термином «second look TUR» [6, 8, 11, 12, 23].

Многие клиницисты отмечают зависимость частоты обнаружения рецидива при выполнении ранней повторной ЦС и биопсии от характера первичного опухолевого поражения МП — солитарного или множественного [3—5, 7, 9, 13, 17]. Так, если при первичной резекции была обнаружена только солитарная папиллярная опухоль, то при ранних повторных ЦС и биопсиях зарегистрировано до 25% случаев резидуальных злокачественных образований. Соответственно, при первичном множественном поражении частота обнаружения рецидива составляет до 59% [23]. При повторных биопсиях МП у больных, перенесших ТУР, при опухолях в стадии T1G3 был установлен высокий уровень инвазивности, в 21% случаев выявлены резидуальные опухоли. Для сравнения ранние рецидивы среди пациентов с опухолями в стадии T1G1 наблюдались только у 18% [23]. При анализе литературы, посвященной лечению РМП в стадии T1G3, продемонстрированы не только спорные, но и диаметрально противоположные взгляды на рассматриваемую проблему: одни авторы предлагают выполнять раннюю ЦС, другие отстаивают возможность органосохраняющего лечения (ТУР) с последующей внутривезикулярной иммунотерапией или внутривезикулярной химиотерапией. Важными прогностическими признаками вероятности возникновения рецидива при ранней повторной ЦС являются число первичных опухолей, их размеры и частота предыдущих рецидивов.

Нами проводилось сравнительное исследование с целью контроля радикальности ТУР опухоли МП, выполненной в стандартных условиях и с применением флюоресцентной ЦС (ФЦС), для диагностики ранних рецидивов РМП и определения степени агрессивности опухоли и прогноза течения заболевания.

Материалы и методы

Исследование включало 174 больных РМП, которым через 4—6 нед после операции выполнено повторное эндоскопическое исследование, включающее стандартную ЦС, ФЦС и ТУР-биопсию области послеоперационного рубца и флюоресцирующих участков, рандомную биопсию неизмененной слизистой оболочки МП. 1-ю группу составили 95 больных, которым проводилась традиционная ТУР, 2-ю — 79 пациентов, которым ТУР выполнялась под флюоресцентным контролем (ТУР-Ф). Группы были сопоставимы по стадиям заболевания, дифференцировке опухолей, их размерам, числу рецидивных новообразований и множественности поражения МП. Среди больных 1-й группы мультифокальное поражение МП зафиксировано у 27 (28,4%), а среди пациентов 2-й группы — у 22 (27,8%); рецидивные опухоли — соответственно у 30 (31,6%) и 26 (32,9%) больных.

Результаты

При повторном эндоскопическом обследовании участки флюоресценции обнаружены у 56 (58,9%) больных 1-й группы и у 28 (35,4%) пациентов 2-й группы. Морфологическое исследование биопсийного материала выявило эндотелиальные опухоли среди больных 1-й группы у 45 (47,4%), а среди больных 2-й группы — у 19 (24,1%). Флюоресценция у остальных пациентов обеих групп была обусловлена неспецифическим воспалением. Короткий срок между операциями позволяет исключить образование истинных рецидивов опухолей. Частота и стадии резидуальных опухолей среди больных в анализируемых группах представлены в табл. 1.

Таблица 1. Частота и стадии резидуальных опухолей после ТУР по поводу поверхностного РМП

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Обследовано	95	79	
Резидуальная опухоль	45 (47,4)	19 (24,1)	<0,005
Стадия (T)			
Tis	15 (15,8)	4 (5,1)	<0,001
pTa	16 (16,8)	7 (8,9)	<0,005
pT1	10 (10,5)	5 (6,3)	<0,05
pT2	4 (4,2)	3 (3,7)	<0,5

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент).

На основании приведенных данных очевидно, что у больных, которым выполнялась ТУР-Ф, резидуальные опухоли встречаются достоверно реже по сравнению с пациентами, которым проводилась традиционная ТУР (24,1 и 47,4% соответственно, $p < 0,005$). Чаще всего остаются незамеченными плоские неоплазии и папиллярные новообразования в стадии рТа. Так, в 1-й группе при контрольном эндоскопическом обследовании Tis обнаружена у 15 (15,8%) из 95 обследованных больных, а во 2-й группе — только у 4 (5,1%) из 79 ($p < 0,001$). Достоверная разница в частоте развития резидуальных опухолей стадии рТа у больных 1-й и 2-й групп (16,8 и 8,9%, $p < 0,005$) объясняется тем, что опухоли в этой стадии были небольших размеров и могли быть легко пропущены при традиционном эндоскопическом обследовании. Особенно часто это наблюдалось при наличии участков слизистой оболочки МП с неспецифическим воспалением. Достоверны различия в частоте развития резидуальных папиллярных опухолей и в стадии рТ1 в анализируемых группах больных (10,5 и 6,3% соответственно, $p < 0,05$). В то же время разница в частоте встречаемости рецидива в стадии рТ2 была недостоверна.

К факторам, влияющих на частоту рецидивирования РМП, кроме стадии заболевания, дифференцировки опухоли и ее размеров, относят множественность поражения. Отмечена статистически достоверная разница в числе резидуальных опухолей у больных с множественными опухолями в зависимости от способа проведения ТУР. Так, среди 27 пациентов с множественным поражением МП, которым выполнялась традиционная ТУР, резидуальные опухоли обнаружены у 14 (51,9%). Из 22 больных с мультифокальным поражением МП, ко-

торым проводилась ТУР-Ф, резидуальные опухоли обнаружены лишь у 4 (18,2%, $p < 0,001$). Эти данные представлены на рис. 1.

Указанную зависимость подтверждает и анализ локализации резидуальных опухолей (табл. 2).

На основании представленных данных видно, что среди больных, оперированных под флюоресцентным контролем, статистически достоверно реже ($p < 0,005$) выявлялись резидуальные опухоли, расположенные как в зоне, так и вне зоны предшествующей операции. Основное число резидуальных опухолей, обнаруженных вне зоны предшествующей электрорезекции, представляли собой мелкие папиллярные образования или плоские неоплазии и в подавляющем большинстве случаев наблюдались у больных с мультифокальным поражением МП.

Среди пациентов 1-й группы, оперированных по поводу рецидивного РМП, резидуальные опухоли зафиксированы у 6 (20,0%) из 30 больных, а среди больных 2-й группы — у 5 (19,2%) из 26 ($p > 0,5$); рис. 2.

Таким образом, установлено, что у больных, оперированных по поводу рецидивного РМП, частота развития резидуальных опухолей не зависит от способа проведения эндоскопической операции.

Заключение

Ранняя повторная ЦС и биопсия с применением флюоресцентного контроля должны быть рекомендованы пациентам с РМП в стадиях Tis и Та—Т1 при наличии сомнений в адекватности первоначального оперативного лечения, а также больным с высоким риском возникновения раннего рецидивирования и прогрессирования РМП. Ранняя повторная ЦС и биопсия с применением ФЦС дают возможность своевременного выявле-

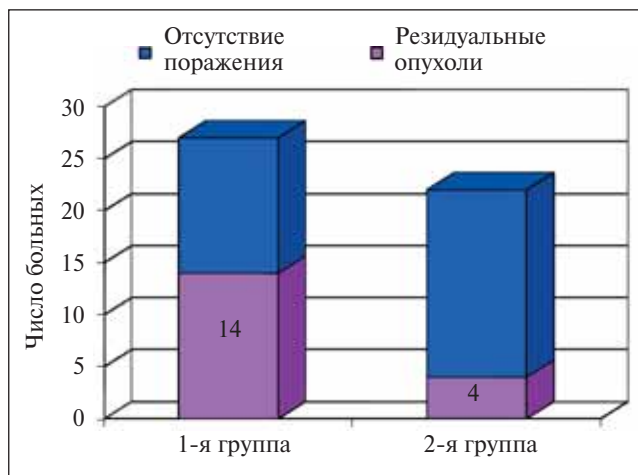


Рис. 1. Частота развития резидуальных опухолей после ТУР при мультифокальном поражении МП

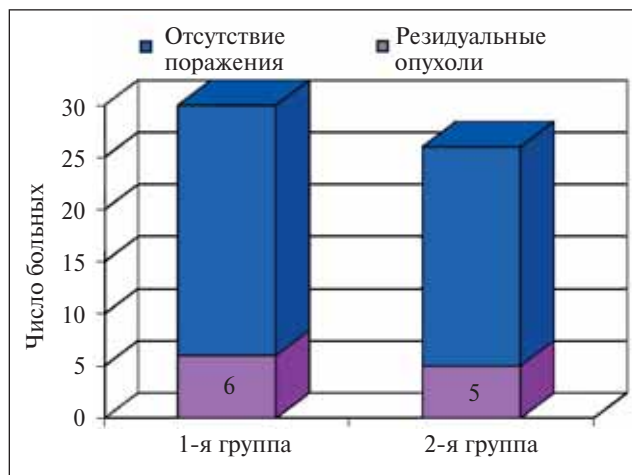


Рис. 2. Частота развития резидуальных опухолей у больных, оперированных по поводу рецидивного РМП

ния и удаления резидуальных опухолей и рецидивов поверхностного РМП после первичного оперативного лечения и позволяют установить истинную стадию заболевания, что определяет дальнейший подход к лечению.

Таблица 2. Локализация резидуальных опухолей

Локализация	1-я группа	2-я группа	p
В зоне операции	23 (24,2)	13 (16,5)	<0,005
Вне зоны операции	14 (14,7)	3 (3,8)	<0,005
В зоне и вне зоны операции	8 (8,4)	3 (3,8)	<0,005

Литература

1. Аполихин О.А., Какорина Е.П., Сивков А.В. и др. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. Урология 2008;(3):3, 5–7.
 2. Лоран О. Б. Онкоурология сегодня: проблемы и достижения. Мед вестн 2007;13:7–8.
 3. Горелов С.И., Карелин М.И., Каган О.Ф. и др. Флюоресцентная цистоскопия в ранней диагностике и лечении рака мочевого пузыря. В кн.: Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия: Тезисы докладов 1-го Российского науч. форума с международным участием. М., 2000. с. 157–9.
 4. Горелов С.И., Хейфец В.Х., Каган О.Ф. Метод флуоресцентной цистоскопии и его применение в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря. Пособие для врачей. СПб., 2004.
 5. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Новые тенденции и технологии в диагностике рака мочевого пузыря. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. М., 2002. с. 26–7.
 6. Brauers A. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early? J Urol (Baltimore) 2001;165:791–808.
 7. Kriegmair M., Stepp H., Baungartner R. et al. Fluorescence controlled transurethral resection of bladder cancer following intravesical application of 5-aminolevulinic acid. J Urol 1996;155:665A.
 8. Oosterlinck W., Witres F., Sylvester R. Diagnostic and prognostic factors in non-muscle-invasive bladder cancer and their influence on treatment and outcomes. Eur Urol 2008;4:321–4.
 9. Горелов С.И., Каган О.Ф., Хейфец В.Х., Хролович А.Б. Применение флуоресцентной цистоскопии в хирургическом лечении поверхностного рака мочевого пузыря. Отечественная

урология: история и перспективы. Материалы научно-практической конференции, посвященной 300-летию основания Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко. М., 2006. с. 165.
 10. Ghoneim M., El-McKresh M., El-Baz M. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol (Baltimore) 1997;158:389–93.
 11. Heney N.M., Ahmes S., Flanagan M.J. et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol (Baltimore) 1983;130:1083–96.
 12. Herr H., Jakse G., Sheinfeld J. The T1 bladder tumour. Semin Urol 1990;8:254.
 13. Медведев В.Л., Костюков С.И., Вакуленко И.Т. и др. Применение метода фотодинамической диагностики у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. М., 2002. с. 38–9.
 14. Heney N. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. Urol Clin N Am 1992;19:373–429.
 15. Kiemeny L., Witjes J.A., Debruyne F.M. et al. Dysplasia in normal-looking urothelium increases the risk of tumour progression in primary superficial bladder cancer. Eur J Cancer 1994;11:157–62.
 16. Klan R., Loy V., Huland H. et al. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol (Baltimore) 1991;146:324.
 17. Fitzpatrick J.M., West A.B., Butler M.R. et al. Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. J Urol (Baltimore) 1986;135:920.
 18. Mauritio B., Laurence C., Karlheinz K. et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of

the bladder: A combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 2002;41:523–31.
 19. Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo R. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol (Baltimore) 2000;163:68–73.
 20. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Крендель Б.М. и др. Современные подходы в лечении поверхностного рака мочевого пузыря. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. М., 2002. с. 50–1.
 21. Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Токарев Ф.В. и др. Возможности флуоресцентной диагностики рака мочевого пузыря. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. М., 2002. с. 17–8.
 22. Holmang S., Johansson S. Stage Ta–T1 bladder cancer. The relationship between findings at first follow up cystoscopy and subsequent recurrence and progression. J Urol (Baltimore) 2002;167:1634–7.
 23. Thomas K., O'Brien T. Improving transurethral resection of bladder tumour. The gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumours. Eur Urol 2008;4:328–30.
 24. Sylvester R., Kurth K., Denis L. et al. Predicting the short-term and long-term prognosis of patients with Ta–T1 bladder cancer. Results of EORTC/MRC randomised clinical trials. Eur Urol 2001;39:471–80.
 25. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in a large group of patients. J Urol (Baltimore) 1998;159:213–37.
 26. Walsh P.C. Superficial bladder cancer. In: Campbell's urology. 7-th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000. p. 326–30.

Цистэктомия с сохранением предстательной железы и семенных пузырьков: прогноз и реальность

Д.Т. Гоцадзе, В.Т. Чакветадзе

Отделение урологии Онкологического научного центра им. А.Р. Гвамичава, Тбилиси, Грузия

CYSTECTOMY WITH THE PROSTATE AND SEMINAL VESICLES BEING PRESERVED: PROGNOSIS AND REALITY

D.T. Gotsadze, V.T. Chakvetadze

Department of Urology, A.R. Gvamichava Cancer Research Center, Tbilisi, Georgia

The results of cystectomy (CE) in bladder cancer, performed in the standard and modified modes, were compared. The case histories of 153 patients operated on, by completely or partially preserving the prostate, were analyzed.

With the extent $\leq T2N0$, the rates of local and distant dissemination after standard and modified CE was 4%/2.1% and 9.5%/10.9%, respectively; i.e. the values did not differ greatly. The data of the performed analysis suggest that the compared values after modified CE are not worse than those after standard CE with orthotopic cystoplasty and do not allow one to doubt the oncological appropriateness in reducing the volume of an operation in specially selected patients.

Key words: bladder cancer, cystectomy, preservation of prostate and seminal vesicles

Накопленный опыт проведения стандартной радикальной цистэктомии (СРЦЭ) позволяет заключить, что субституция мочевого пузыря (МП) не решает проблему сохранения дооперационного функционального статуса. Ведущей причиной инконтиненции и импотенции является нарушение иннервации сфинктера уретры и кавернозных тел. Повреждение тазового нервного сплетения происходит во время удаления предстательной железы (ПЖ) и семенных пузырьков. В связи с этим, несмотря на впечатляющие успехи в области ортотопической цистопластики СРЦЭ, по-прежнему остается много спорных вопросов.

Выполнение функционально-щадящих операций ассоциировано с угрозой компрометации онкологических результатов. Минимальное уменьшение объема СРЦЭ за счет нервосберегающей методики (НМ) не ухудшило показатели радикализма, но и не позволило решить проблему реабилитации. Основ-

ной причиной неудачи является невозможность визуализации нейроанатомических структур таза. По этой причине даже скрупулезное выполнение НМ не позволяет избежать случайного повреждения как самого тазового сплетения, так и исходящих из него нервных волокон. Естественным ресурсом улучшения функциональных показателей остается удаление МП без ПЖ и семенных пузырьков. Уменьшение объема операции до «простой» ЦЭ должно не только предотвратить повреждение иннервации тазовых органов, но и сохранить анатомические структуры, ответственные за функциональное выздоровление. Сообщения о сохранении ПЖ и семенных пузырьков у больных, нуждающихся в ЦЭ, следует считать противоречивыми, а мнения скептиков — предвзятыми, без углубленного анализа имеющихся результатов.

Материалы и методы

За период с мая 1991 г. до 1 сентября 2008 г. в отделении урологии ОНЦ Грузии им. А.Р. Гвамичава 153 мужчинам по поводу рака МП (РМП) проведены модифицированная ЦЭ (МЦЭ) и ортотопическая цистопластика по Штудеру. Методика и варианты МЦЭ описаны нами ранее [1]. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

С 1991 по 2001 г. (ретроспективная группа) выполнено 13 МЦЭ с сохранением ПЖ и семенных пузырьков. Операция проводилась без специального отбора, по настоятельной просьбе больных, требующих сохранения дооперационного функционального статуса.

Таблица 1. Общая характеристика больных с переходно-клеточным РМП (средний возраст — 55,1 года)

Показатель	Число больных (%)	pN+ (%)
Стадия (TNM 2002)		
pT1	13 (8,8)	0
pT2a	59 (39,9)	1 (0,7)
pT2b	47 (31,8)	11 (7,5)
pT3a	18 (12,2)	3 (2)
pT3b	2 (1,4)	0
pT4a	9 (6,1)	0
Всего ...	148 (100)	15(10,2)
Дифференциация опухоли		
G ₁	8 (5,4)	
G ₂	96 (64,9)	
G ₃	44 (29,7)	

С мая 2001 г. начато проспективное исследование. Оперированные больные были информированы о поисковом характере исследования и в деталях ознакомлены со всеми возможными последствиями уменьшения стандартного объема операции. Критериями отбора на операцию было распространение первичной опухоли $\leq T2$, отсутствие поражения проксимального отдела уретры (трансуретральная резекция — ТУР-биопсия) и синхронного рака ПЖ — РПЖ (дигитальное ректальное исследование, простатспецифический антиген — ПСА ≤ 4 нг/мл, при показаниях — пункционная биопсия). Указанным требованиям соответствовали 148 мужчин. В зависимости от возраста, мотивации больного, локализации и индивидуального распространения первичной опухоли выполнялись различные МЦЭ — от сохранения только апекса до полного сохранения ПЖ и семенных пузырьков. Наличие злокачественного роста по линии пересечения уретры и/или ПЖ при срочном гистологическом исследовании было критерием отказа от МЦЭ ($n=8$). В этих случаях выполнялось удаление оставшихся анатомических структур, позволяющее считать завершенным объем СРЦЭ. Всем пациентам старше 50 лет или при шеечной локализации опухоли производилось сохранение задней поверхности капсулы ПЖ (субтотальное внутрикапсулярное удаление ПЖ, за исключением апекса) с ($n=68$) или без ($n=15$) семенных пузырьков. Целью модификации было оптимальное удаление ткани ПЖ (профилактика РПЖ и уменьшение риска инфравезикальной обструкции) и максимальное смещение в дистальном направлении линии пересечения уретры (при шеечных локализациях опухоли). Из остальных больных полностью ПЖ и семенные пузырьки сохранены у 12, а периферическая зона ПЖ и семенные пузырьки — у 45 пациентов. Контрольное обследование рекомендовалось проводить каждые 3 мес в течение первого года и затем 1 раз в 6 мес. Наряду с общеклиническими и биохимическими анализами обследование включало пальцевое ректальное исследование, рентген легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, определение уровня ПСА 1 раз в 6 мес и компьютерную томографию по показаниям. Уретроскопия и цитологическое исследование промывных вод выполнены 1 раз на первом и втором году наблюдения всем прослеженным боль-

ным, а далее по показаниям. Отдаленные результаты изучены на основании амбулаторных карт. Дата прогрессирования заболевания фиксировалась в момент контрольного обследования. Местным считался рецидив, развившийся в области ложа МП, анастомоза и/или зон лимфодиссекции. В случае диагностики локального рецидива вместе с другими признаками прогрессирования (поражением лимфатических узлов вне зоны лимфаденэктомии и/или метастазов во внутренние органы или кости больные отнесены в группу отдаленного метастазирования.

Поиск литературы проведен в электронных базах данных MEDLINE и PubMed по ключевым словам: bladder, bladder neoplasms, cystectomy, prostate, impotence, incontinence, oncological outcome. Для сравнительного анализа использованы наиболее часто цитируемые работы, касающиеся СРЦЭ с восстановлением естественного мочеиспускания [2].

Результаты

Из общего числа мужчин сохранение ПЖ и семенных пузырьков произведено 25, апекса ПЖ — 15, части ПЖ (выше и ниже семенного бугорка) и семенных пузырьков — 113 пациентам.

В послеоперационном периоде умерли 4 (2,6%) из 153 больных. К моменту публикации прослежены 126 мужчин с переходно-клеточным РМП. Результаты лечения представлены в табл. 2. Местный рецидив диагностирован у 2 (1,6%), метастазы в отдаленные органы — у 26 (20,6%) пациентов. У больных со стадией $\leq pT2N0$ по сравнению с $\geq pT3aN0$ эти показатели составили 2 (2,2%)/12 (13,0%) из 92 и 0/7 (30,4%) из 23 соответственно. В группе с $pN+$ метастазы в отдаленные органы диагностированы у 7 (63,6%) из 11 пациентов. Дальнейшему анализу подверглись результаты лечения

Таблица 2. Результаты лечения переходно-клеточного РМП в зависимости от патологической стадии

Стадия	Местный рецидив	Отдаленные метастазы
pT1N0	0/11	0/11
pT2aN0	0/49	4/49
pT2bN0	2/32	8/32
pT3aN0	0/13	2/13
pT3bN0	0/2	1/2
pT4aN0	0/8	4/8
Всего ...	2/115	19/115
Любое pTN+	0/11	7/11
Итого ...	2/126	26/126

больных с распространением \leq pT2N0M0. За период наблюдения умерли 22 (23,9%) больных: от прогрессирования опухоли и интеркуррентных заболеваний — 14 (15,2%) и 8 (8,6%) соответственно. РПЖ или рецидива в области анастомоза за исследуемый период времени не выявлено. У больных с pT1 (n=11) прогрессирования заболевания не отмечено. При распространении, соответствующем pT2 (n=81), показатель местного и отдаленного прогрессирования составил 2,4 и 14,8% соответственно. У больных с T2a (n=49) и T2b (n=32) эти данные соответствовали 0/4 (8,2%) и 2 (6,3%)/8 (25%). Среднее время прогрессирования (местного/отдаленного) составило 12/29,6 (медиана — 18) мес соответственно. У 2 мужчин в сроки наблюдения от 3 до 6 лет диагностированы метастазные опухоли — рак легкого и прямой кишки. Первый умер от прогрессирования рака легкого, другой жив в течение года после экстирпации прямой кишки.

Согласно проведенному поиску найдено 25 оригинальных статей и 6 критических обзоров. Несмотря на отсутствие единых показаний к проведению МЦЭ, многообразии методик и методов сохранения паравезикальных анатомических структур, общим критерием отбора для всех является отсутствие опухолевого поражения ПЖ и проксимального отдела уретры. С учетом того что основным аргументом оппонентов МЦЭ [3] является недостаточное число больных и малый срок наблюдения у отдельных авторов, для получения конкурентоспособных данных нами суммированы результаты лечения (11 источников) с негативным хирургическим краем в гомогенных группах — переходно-клеточный рак только с внутривезикальным распространением опухоли \leq pT2N0M0 (табл. 3). В первую очередь внима-

ние акцентировано на существовании 2 основных методик выполнения МЦЭ: одномоментной — со срочным гистологическим исследованием хирургического края [4—7] и двухмоментной — ТУР проксимального отдела уретры и прилежащего участка ПЖ + отсроченная (в среднем 2 нед) МЦЭ [8—13].

В качестве критериев для сравнительного анализа использованы частота местного рецидивирования и отдаленного метастазирования. В группе МЦЭ сфокусировано внимание на диагностике метастазного (*de novo*) РПЖ.

Обсуждение

Основным принципом хирургического лечения онкологических больных является удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Следовательно, показателем радикализма служит не объем удаляемых органов, а отсутствие опухоли по краю резекции. Практической иллюстрацией правомочности обсуждаемого тезиса при РМП является отказ от тактики профилактической уретрэктомии. Доказано, что, несмотря на обилие факторов риска, только наличие опухоли по линии пересечения уретры является противопоказанием к ее сохранению. Данные гистологического исследования удаленного при СРЦЭ препарата свидетельствуют о наличии у большинства больных опухоли \leq pT2 и отсутствии в среднем у половины опухолевого поражения ПЖ. Таким образом, многим мужчинам удаляют ответственные за качество жизни, не пораженные опухолью паравезикальные анатомические структуры. Какова же опасность сохранения ПЖ и семенных пузырьков у специально отобранных больных?

Согласно данным литературы, после СРЦЭ в группе pT1N0/pT2N0 частота локального рецидивирования и отдаленного метастазирования состав-

Таблица 3. Результаты проведения МЦЭ у больных переходно-клеточным РМП (по данным литературы)

Автор	Число пациентов \leq pT2N/все	Отдаленное метастазирование	Местное рецидивирование	Срок наблюдения, мес	Средний возраст
Одномоментная МЦЭ					
Muto и соавт.	61/68	5	0	68	49
Terrone и соавт.	23/28	2	0	90,5	51
Martis и соавт.	15/32	0	0	32	59
Gotsadze	92/153	12	2		55
Puppo и соавт.	36/37	0	0	35	58
Всего ...	227/318	19 (8,4%)	2 (0,9%)		
Двухмоментная МЦЭ (ТУР + МЦЭ)					
Rozet и соавт.	62/108	11	3	55	62
Colombo и соавт.	26/27	0	0	32	52
Botto и соавт.	22/34	4	1	26	61
Brauzi и соавт.	12/12	0	0	16	53
Zhou и соавт.	10/10	1	0	9	—
Simone	16/20	6	2	32	57
Всего ...	148/211	22 (14,8%)	6 (4,1%)		
Итого ...	375/529	41 (10,9%)	8 (2,1%)		

ляет 1,5%/4,9% и 5,8%/12,7% соответственно [2]. Аналогичные показатели после МЦЭ составили 1,0%/4,6% и 3,4%/17,9% соответственно (см. табл. 3). В анализируемых группах существенной разницы в частоте местного рецидивирования не выявлено. Показатель же отдаленного метастазирования при МЦЭ выше и соответствует таковому при Т3а после СРЦЭ [2]. Именно этот факт является основным аргументом противников МЦЭ [3]. В отличие от оппонентов мы постарались разобраться в причине столь необычного увеличения частоты отдаленного метастазирования без ухудшения показателей местного рецидивирования. При углубленном анализе установлено, что оптимальные показатели метастазирования при рТ2 после СРЦЭ коррелируют с аналогичными при одномоментной МЦЭ — 12,1%. Ухудшение показателей метастазирования (в 2 раза) отмечается в подгруппе ТУР+МЦЭ и достигает 25% (разница статистически достоверна, $p < 0,05$). Эти результаты не являются сюрпризом, так как характерны и для отсроченной СРЦЭ после не-радикальной ТУР, а по механизму прогрессирования вряд ли отличаются от такового при двухмоментной МЦЭ. Мы согласны с авторами [10], которые полагают, что оголенная поверхность шейки мочевого пузыря и ПЖ после диагностической ТУР при не-удаленной первичной опухоли способствует распространению раковых клеток в лимфатические протоки и кровеносные сосуды. При поверхностном раке наблюдается тенденция уменьшения метастазирования в группе с двухмоментной МЦЭ — 2,9% по сравнению с 5,5% (разница показателей статистически недостоверна, $p > 0,05$). Несмотря на отсутствие статистической достоверности, эти данные требуют по-

яснения. Во-первых, результаты лечения с трудом поддаются сравнению из-за неомогенности входящих в подгруппу больных (от рТ0 до рТ1 и разные G), отсутствия единых показаний и критериев отбора на ЦЭ при поверхностном раке, а также разницы во времени между окончанием попыток органосохраняющего лечения и выполнением ЦЭ. Во-вторых, в случае полного удаления первичной опухоли (рТ0) в сочетании с одномоментной диагностической ТУР проксимального отдела уретры и ПЖ отсроченная ЦЭ не может оказать влияния на метастазирование.

Следует отметить, что высокие показатели метастазирования у отдельных авторов обусловлены методикой выполнения МЦЭ и различными критериями отбора больных, а не уменьшением объема СРЦЭ за счет сохранения ПЖ и семенных пузырьков.

По опубликованным на сегодняшний день данным литературы, из общего числа мужчин, подвергнутых МЦЭ, рецидив в области резервуаро-простатического соустья диагностирован у 3 пациентов. У 9 больных в сроки наблюдения от 39 до 76 мес диагностирована опухоль ПЖ: 2 из них умерли от прогрессирования РМП, остальные живы после консервативного лечения.

Таким образом, существующие результаты лечения не оправдали прогноза скептиков. У больных, не имеющих РПЖ, и с отсутствием опухоли по хирургическому краю МЦЭ не компрометирует онкологические результаты лечения. В связи с этим исключение МЦЭ из арсенала хирургического лечения РМП у тщательно отобранных больных — «шаг в неверном направлении» [3].

Литература

1. Гоцадзе Д.Т., Чакветадзе В.Т., Данелия Э.В. Цистэктомия с сохранением предстательной железы и семенных пузырьков. Онкоурология 2006;(1): 29—34.
2. Hautmann R.E., Gschwend J.E., de Petriconi R.C. et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. J Urol 2006;176(2):486—92; discussion 491—2.
3. Hautmann R.E., Stein J.P. Neobladder with prostatic capsule and seminal-sparing cystectomy for bladder cancer: a step in the wrong direction. Urol Clin North Am 2005;32(2):177—85.
4. Muto G., Bardari F., D'Urso L., Giona C. Seminal sparing cystectomy and ileocapsuloplasty: long-term followup results. J Urol 2004;172(1):76—80.
5. Terrone C., Cracco C., Scarpa R.M., Rossetti S.R. Supra-ampullar cystectomy with preservation of sexual function and ileal orthotopic reservoir for bladder tumor: twenty years of experience. Eur Urol 2004;46(2):264—9; discussion 269—70.
6. Martis G., D'Elia G., Diana M. et al. Prostatic capsule- and nerve-sparing cystectomy in organ-confined bladder cancer: preliminary results. World J Surg 2005;29(10):1277—81.
7. Puppo P., Intorini C., Bertolotto F., Naselli A. Potency preserving cystectomy with intrafascial prostatectomy for high risk superficial bladder cancer. J Urol 2008;179(5):1727—32; discussion 1732.
8. Rozet F., Lesur G., Cathelineau X. et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. J Urol 2008;179(6):2170—4; discussion 2174—5.
9. Colombo R., Bertini R., Salonia A. et al. Overall clinical outcomes after nerve and seminal sparing radical cystectomy for the treatment of organ confined bladder cancer. J Urol 2004;171(5):1829.
10. Botto H., Sebe P., Molinie V. et al. Prostatic capsule- and seminal-sparing cystectomy for bladder carcinoma: initial results for selected patients. BJU Int 2004;94(7):1021—5.
11. Brausi M., Gavioli M., Viola M. et al. Radical cystectomy and orthotopic neobladder with prostate and seminal sparing in young patients with transitional cell carcinoma (TCC) of bladder. Eur Urol Suppl 2004;4(4):61—6.
12. Zhou F.J., Qin Z.K., Han H. et al. Radical cystectomy with sparing partial prostate for invasive bladder cancer. Ai Zheng 2003;22(10):1066—9.
13. Simone G., Papalia R., Leonardo C. et al. Prostatic capsule and seminal vesicle-sparing cystectomy: improved functional results, inferior oncologic outcome. Urology 2008;72(1):162—6.

Значение маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике рака мочевого пузыря

П.В. Глыбочко, А.Н. Понукалин, Н.К. Шахпазян, Н.Б. Захарова

НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии и ЦНИЛ ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава

THE SIGNIFICANCE OF TUMOR GROWTH MARKERS AND ANGIOGENESIS IN THE DIAGNOSIS OF URINARY BLADDER CANCER

P.V. Glybochko, A.N. Ponukalin, N.K. Shakhpazyan, N.B. Zakharova

Research Institute of Fundamental and Clinical Urology; Saratov State Medical University, Russian Agency for Health Care

Examinations were made in 121 patients, including 76 patients with urinary bladder cancer (UBC) (superficial ($T_1N_0M_0$) ($n = 16$) and invasive ($T_2N_0M_0$ and $T_3aN_0M_0$) ($n = 39$) carcinomas, carcinoma invading into and out of the bladder wall ($n = 21$), including $T_3bN_0M_0$ ($n = 14$), $T_3bN_1M_0$ ($n = 6$), and with $T_4N_1M_1$ ($n = 1$)), 10 patients with cystitis, 10 with urolithiasis, and 25 apparently healthy individuals who made up a control group. The patients with UBC were additionally divided into the following groups according to the degree of tumor cell differentiation: 27 with a low-grade tumor (G1), 24 with a moderate-grade tumor (G2), and 25 with a high-grade tumor (G3). The levels of onco-markers (urinary bladder carcinoma antigen (UBCA), tissue polypeptide antigen (TPA), tissue-specific polypeptide antigen (TSPA), cytokines (interleukin (IL)-12, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and angiogenetic factors (vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor- α (TGF α), fibroblast growth factor (FGF), and insulin-like growth factor-I (IGF-I) were studied by solid-phase enzyme immunoassay. It has been established that measuring the level of cytokeratin oncomarkers (UBC II, TPA, TPS) in the serum, urine, and washings can be, along with cystoscopy, used in the early diagnosis of UBC. A combination of UBC II, TPA, and TPS contents allows specification of the stage of UBC and the grade of tumor cells. The increased levels of TNF- α and IL-12 in patients with UBC confirm the development of a proinflammatory cytokine shift and activation of angiogenesis. The ratio of proangiogenic TNF- α to anti-angiogenic IL12 rises with UBC progression. This may be considered to cause increased vascular permeability and a proneness to bleedings from tumor tissues in patients with UBC. Tumor growth and UBC progression are accompanied by a pronounced increase in the serum levels of growth and angiogenetic factors (VEGF, TGF- α , b-FGF, and IGF-I) as compared to the normal values and to those seen in noncancer diseases. Angiogenetic and growth factors may be used in the early diagnostics of UBC and in the verification of the stage and malignancy of tumor growth.

Key words: bladder cancer, diagnostics, markers of tumor growth and angiogenesis

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 2-е место среди онкоурологических заболеваний и 3-е — по смертности от них. Заболеваемость РМП постоянно растет. За последние 10 лет прирост больных РМП в России составил 58,6% [1].

Поверхностные и мышечно-инвазивные опухоли мочевого пузыря в 90—95% случаев представлены уротелиальной карциномой, но отличаются по целому ряду молекулярно-генетических, морфологических и иммуногистохимических признаков. Доказано, что с началом инвазии опухоли в мышечный слой увеличивается частота метастазирования в регионарные лимфоузлы и отдаленные органы. Выживаемость и прогноз заболевания тесно коррелируют с распространенностью онкологического процесса [2].

В Российской Федерации в 2003 г. у 43,8% пациентов установлена T3—4 стадия РМП, в 5,3% случаев распространенность болезни вообще не выявлена. Число умерших на 100 вновь выявленных больных составляет 59% [3]. Эти цифры отражают как позднюю обращаемость пациентов и неточное определение стадии заболевания, так и неадекватность проводимого лечения [4]. Ошибки в стадировании связаны с отсутствием маркеров прогноза РМП.

Как известно, оценить биологическую агрессивность первичной опухоли можно, исследуя показатели

ее пролиферативной активности, активность апоптоза, факторы ангиогенеза, состояние ряда регуляторных рецепторов и систем. Для этого проводится исследование целого ряда белков — регуляторов клеточного цикла, генов-супрессоров опухолей и их продуктов, белков, регулирующих запрограммированную клеточную гибель, многочисленные факторы роста и их рецепторы, многие другие регуляторные системы клетки.

Цель исследования — определение значения маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике РМП.

Материалы и методы

В ходе представленной работы обследован 121 человек, 96 больных из этого числа находились на лечении в НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава. 25 человек составили группу контроля. Возраст пациентов колебался от 44 до 79 лет (средний возраст — 63 года). В числе обследованных пациентов — 27 женщин и 69 мужчин.

Группу сравнения составили 10 больных циститом и 10 — мочекаменной болезнью. При проведении клинико-инструментального обследования у 16 пациентов установлен поверхностный РМП ($Ta-T1N0M0$), у 39 — инвазивный РМП в пределах органа ($T2aN0M0-T3aN0M0$), а у 21 — прорастающий паравезикальную

клетчатку и окружающие органы (T3bN0M0 — 14; T3bN1M0 — 2; T4N1M0 — 4; T4N1M1 — 1).

При гистологическом исследовании у всех 76 больных диагностирован переходно-клеточный рак. Опухоли имели следующие градации: G₁ — 27; G₂ — 24; G₃ — 25.

Исследование содержания онкомаркеров, цитокинов, факторов ангиогенеза проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием анализатора Stat Fax 2100. При определении онкомаркеров UBC (антиген РМП), ТРА (тканевый полипептидный антиген), TPS (тканевый специфический полипептидный антиген) применяли наборы фирмы «IDL Biotech AB» (Швеция). Результаты выражали соответственно в мкг/л, нг/л и ЕД/л.

UBC определялся в моче и смыве 0,9% раствором NaCl со стенки мочевого пузыря, полученном во время проведения диагностической цистоскопии, ТРА и TPS исследовались в сыворотке крови. Факторы роста эндотелия сосудов (ФРЭС), трансформирующий (ТРФ-α), фактор роста фибробластов (ФРФ) и инсулиноподобный (ИФР-1) определяли в сыворотке крови с применением наборов реактивов фирм «Biosource, Europe S.A.» (ФРЭС, ФРФ, ИФР-1),

«R&D Systems» (ТРФ-α). Результаты выражали в пг/мл. Содержание цитокинов интерлейкина-12 (ИЛ-12), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) определяли с помощью наборов реактивов фирм «Biosource, Europe S.A.» во взвеси мононуклеаров в плазме крови, полученной с использованием пробирок Vacutainer с фиколом. Результаты выражали в фг/1000 клеток.

Статистическую обработку результатов проводили с применением набора программ StatSoft Statistica v6.0. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25—75-й процентиль), для определения достоверности различия результатов исследования между группами использовали критерий Крускала — Уоллиса.

Результаты исследования

Анализ полученных результатов показал, что у всех больных РМП имеют место значимые изменения исследуемых показателей. Непараметрический критерий Крускала — Уоллиса при сопоставлении контрольной группы и групп сравнения с группами больных РМП не превышал 0,05.

На рис. 1—4 представлены изменения содержания в моче, смывных водах, полученных при цистоскопии мочевого пузыря, и в сыворотке крови онкомарке-

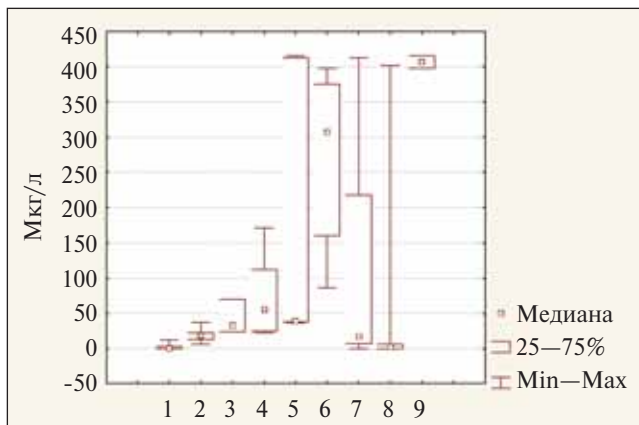


Рис. 1. Уровень UBC мочи у больных контрольной группы

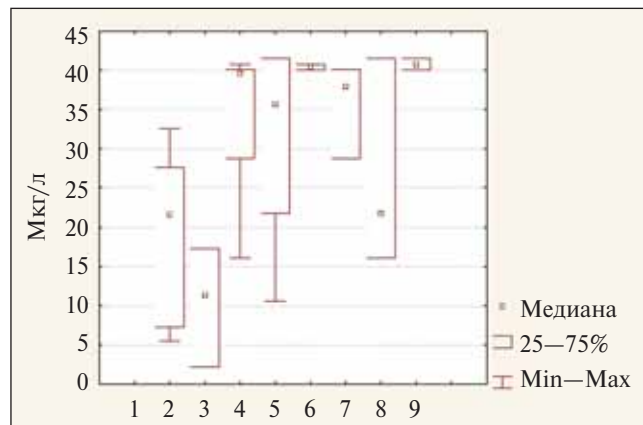


Рис. 2. Уровень UBC смывных вод у пациентов с циститом

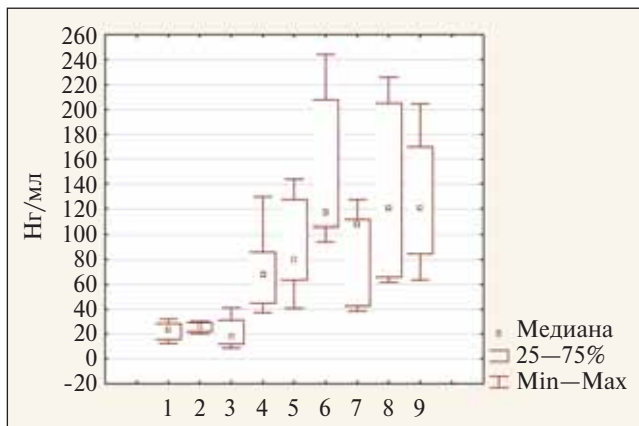


Рис. 3. Уровень TPS сыворотки крови у больных мочекаменной болезнью

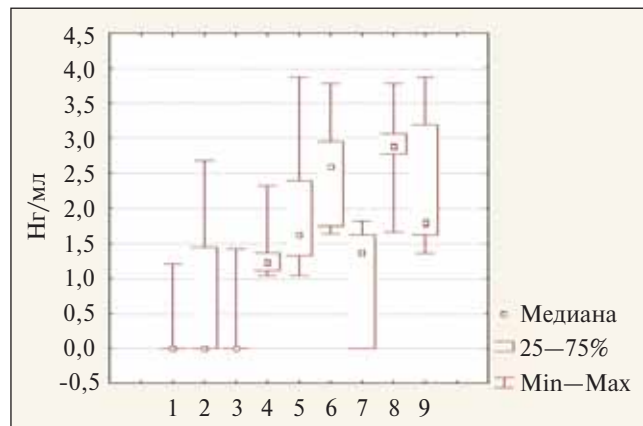


Рис. 4. Уровень ТРА сыворотки крови у больных неинвазивным РМП

ров UBC, ТРА и TPS. Показано, что увеличение содержания данных маркеров опухолевого роста зависит как от стадии и распространенности опухолевого роста, так и от степени дифференцировки ткани опухоли.

Существенное повышение диагностических качеств такого маркера, как UBC II, удалось получить при исследовании его содержания в смывных водах, полученных при цистоскопии. Также значимое увеличение уровня UBC отмечено у больных поверхностным раком. Разница уровней UBC у больных с разной степенью дифференцировки опухоли связана с высокой пролиферативной активностью низкодифференцированных опухолей.

Нарастание содержания TPS в сыворотке крови пациентов групп сравнения значительно меньше, чем у пациентов с РМП. Повышение содержания TPS зависит от стадии онкологического процесса и, в меньшей степени, от степени дифференцировки опухоли. Уровень ТРА возрастает по сравнению с группой контроля как при РМП, так и при циститах. При циститах экспрессия ТРА сравнима с высокодифференцированным РМП. По мере прорастания опухолью стенки мочевого пузыря уровень ТРА увеличивается.

При сравнении изменения уровней ФНО- α и ИЛ-12 во взвеси мононуклеаров у больных РМП и контрольной группы (рис. 5, 6) установлено, что по мере нарастания глубины инвазии и снижения степени дифференцировки ткани опухоли происходит достоверное увеличение их содержания в крови.

На рис. 7—10 представлены изменения содержания факторов роста у больных РМП.

Одновременно с изменением содержания вышеперечисленных цитокинов у больных РМП происходит возрастание уровней в сыворотке крови таких факторов ангиогенеза, как ФРЭС, ТФР- α , ТФР, и понижение ИФР-1. По мере нарастания глубины инвазии и снижения степени дифференцировки ткани опухоли в сыворотке крови повышалось количество ФРЭС, ТФР- α , ТФР и уменьшилось содержание ИФР-1.

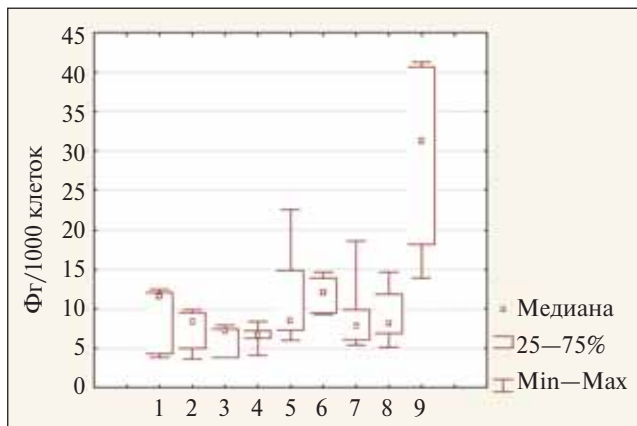


Рис. 5. Уровень ФНО- α мононуклеаров у больных инвазивным РМП в пределах органа

Наиболее высокие значения ФРЭС отмечаются у больных экстраорганным и низкодифференцированным РМП.

Самые высокие значения ФРФ зафиксированы на стадии инвазивного РМП.

Обсуждение результатов

В последнее десятилетие диагностика РМП и онкологических заболеваний в целом выходит на новый этап благодаря широкому внедрению в клиническую практику молекулярных маркеров опухолевого роста.

Исследования экономической эффективности диагностики и лечения РМП показали, что опухолевые маркеры могут значительно снизить стоимость мониторинга РМП, изменив режим наблюдения, а именно — удлинив интервалы между цистоскопиями [5].

Такие наиболее широко используемые онкомаркеры, как UBC (цитокератины 8 и 18, определяемые в моче), ТРА и TPS (фрагменты цитокератинов, определяемые в сыворотке крови), можно рекомендовать к применению для диагностики рецидивов и оценки эффективности методов лечения [6].

В моче обследованных больных РМП обнаруживается высокое содержание онкомаркера UBC, колеблющееся от 22 до 416 мкг/л, при максимальном уровне в контрольной группе 16 мкг/л. Уровень UBC несколько выше, чем в группе контроля, в группах сравнения (цистит, мочекаменная болезнь), зависит также от стадии роста опухоли. Можно считать, что UBC как онкомаркер имеет диагностическое значение на ранних этапах выявления РМП и может подтвердить переход РМП в стадию T2. Стадия T2 РМП характеризуется увеличением содержания UBC в моче >170 мкг/л.

Также высокие значения уровня UBC отмечаются у больных РМП с высоким риском инвазивного роста и плохим прогнозом — низкодифференцированный РМП. Таким образом, измерение уровня UBC может помочь в выделении группы больных с высоким риском инвазии и неблагоприятным прогнозом. По данным литературы [7], определение данного онкомаркера

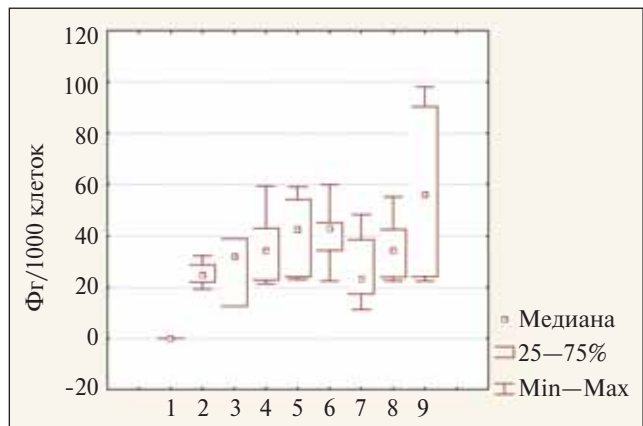


Рис. 6. Уровень ИЛ-12 мононуклеаров у больных инвазивным РМП с экстраорганным ростом

в моче считается одним из лучших методов неинвазивной диагностики РМП в дополнение к цистоскопии.

Измерение уровня UBC в смывных водах, полученных при цистоскопии, позволяет значительно повысить чувствительность данного онкомаркера. По сравнению с определением UBC в моче данный вид биоматериала позволяет лучше дифференцировать РМП от неонкологических заболеваний, затрагивающих уретелий.

На более поздних стадиях уровень онкомаркера UBC не позволяет отличить инвазивный рак в пределах органа от рака с экстраорганный локализацией. Возможно, это связано с тем, что в мочу попадают цитокератины с поверхности слизистой оболочки.

Помимо UBC, более точно верифицировать стадию заболевания позволяют маркеры ТРА и TPS, особенно на этапах инвазивного РМП в пределах органа и инвазивного экстраорганный РМП.

TPS как наиболее чувствительный серологический маркер можно рекомендовать для мониторинга рецидивов РМП.

Выступающие в качестве иммунорегуляторных и ангиогенных факторов цитокины также рассмат-

риваются и как показатели диагностики и прогноза РМП. ИЛ-12 и ФНО- α относятся к провоспалительным цитокинам с разнонаправленным влиянием на ангиогенез. ФНО- α обладает проангиогенным, а ИЛ-12 — антиангиогенным действием.

ИЛ-12 ингибирует ангиогенез. Антиангиогенное действие ИЛ-12 реализуется на уровне рецепторов протеинкиназ, адгезивных молекул, интегринов и других поверхностных структур.

У всех больных РМП в ответ на инвазию раковых клеток в стенку мочевого пузыря происходит повышение экспрессии ряда провоспалительных цитокинов основными иммунокомпетентными клетками крови. Усиление образования ФНО- α и ИЛ-12, по-видимому, связано с активацией так называемых вторичных каскадов иммунной реакции, или клеточного звена иммунного ответа.

Подъем уровней ФНО- α и ИЛ-12 у больных РМП можно рассматривать как следствие активации явлений апоптоза и ангиогенеза, сопровождающихся процессами перестройки структурно-функциональных свойств эндотелия сосудов. Очевидно, в процессе опухолевого роста одновременно с усилением выброса

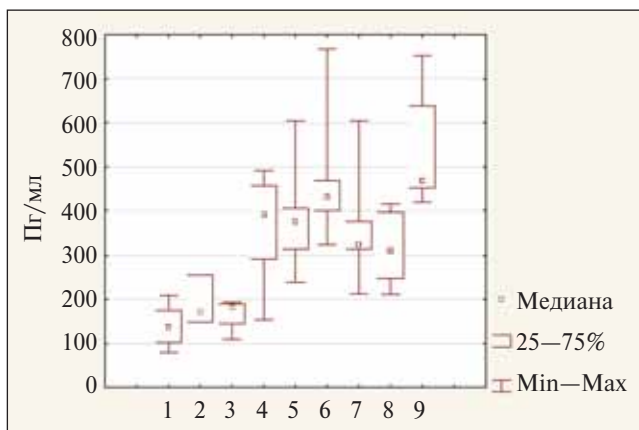


Рис. 7. Уровень ФРЭС сыворотки крови у пациентов с высокодифференцированным РМП

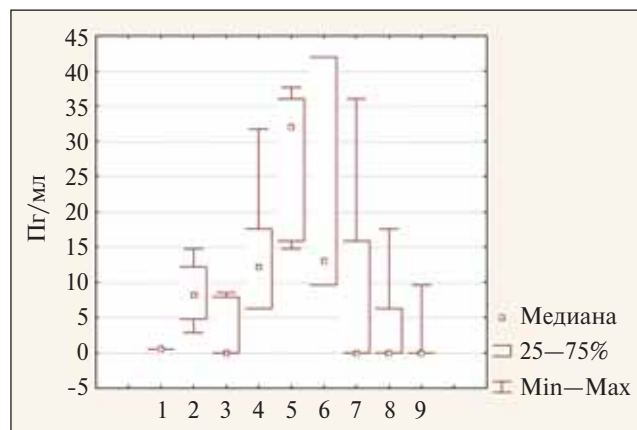


Рис. 8. Уровень ФРФ сыворотки крови у больных умеренно дифференцированным РМП

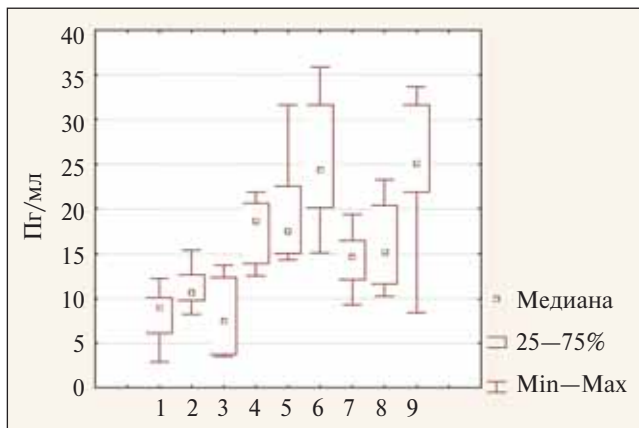


Рис. 9. Уровень ТФР- α сыворотки крови у больных низкодифференцированным РМП

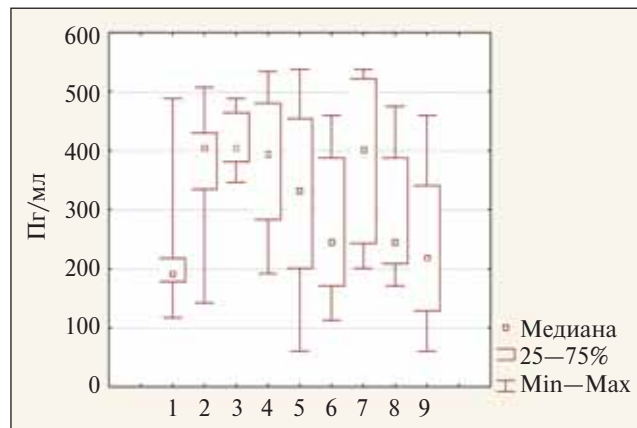


Рис. 10. Уровень ИФР-1 сыворотки крови

провоспалительных цитокинов развивается активация ангиогенеза. Образование новых сосудов происходит на фоне изменения соотношения между содержанием ангиогенных и антиангиогенных цитокинов. Отношение проангиогенного ФНО- α к антиангиогенному ИЛ-12 возрастает по мере прогрессирования РМП. У больных с неинвазивным РМП соотношение ФНО- α /ИЛ-12 в среднем составляет 0,19. По мере прорастания опухоли соотношение увеличивается от 0,2 до 0,28 на стадиях Т3b и Т4. Степень дифференцировки опухоли также влияет на увеличение соотношения ФНО- α /ИЛ-12 (от 0,33 при высокодифференцированном до 0,56 — при низкодифференцированном РМП). Вероятно, выброс проангиогенных факторов приводит к переходу эндотелиальных клеток из дремлющего состояния в активное и характеризуется как момент «включения» ангиогенеза. Данные процессы становятся причиной аномального формирования слоя эндотелиальных клеток сосудистого русла РМП. Это можно считать причиной возникновения повышенной проницаемости сосудов и склонности к кровотечениям из опухолевой ткани у больных РМП.

В качестве перспективных маркеров прогноза и диагностики РМП могут быть предложены целый ряд факторов ангиогенеза [8]. Ключевой фактор ангиогенеза — ФРЭС [5, 6] секретируется опухолевыми и окружающими опухоль клетками. Он способствует образованию новых кровеносных сосудов и повышению проницаемости сосудистой стенки. ФРЭС участвует в регуляции пролиферации эндотелиоцитов, хемотаксиса и дифференцировки предшественников эндотелиоцитов, играет важную роль в реорганизации структуры внеклеточного матрикса [9—11].

Другими известными факторами ангиогенеза являются ФРФ, ИФР-1, ТФР- α [12, 13].

ФРЭС при участии ТФР- α , ФРФ, проангиогенных цитокинов инициирует пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, образование новых кровеносных

сосудов, в конечном счете способствуя метастазированию. Нарастание уровней ФРЭС и ТФР- α в сыворотке крови свидетельствует о формировании новой сети капилляров, усиленном росте и метастазировании РМП.

ФРФ необходим для образования сосудистой стенки новообразованных сосудов и ремоделирования экстрацеллюлярного соединительнотканного матрикса. Самые высокие значения ФРФ отмечены на стадии инвазивного РМП, когда образуются крупные сосуды в самой опухоли, играющие роль магистральных для сети питающих опухоль капилляров.

Поскольку способность к инвазии опухоли в мышечный слой является решающим критерием выбора метода хирургического лечения больных РМП, в качестве кандидатов среди лабораторных показателей инвазивности РМП могут быть рассмотрены такие факторы роста, как ФРЭС и ФРФ.

Выводы

1. Уровень онкомаркеров класса цитокератинов UBC, TPA, TPS повышается при РМП. Данные онкомаркеры могут быть использованы в ранней диагностике РМП совместно с цистоскопией. В комплексе UBC, TPA, TPS позволяют уточнить стадию РМП и степень дифференцировки клеток.

2. Уровни ФНО- α и ИЛ-12 при РМП возрастают. Повышение содержания данных цитокинов свидетельствует об активации провоспалительного сдвига иммунной системы. При прогрессировании РМП происходит сдвиг отношения ФНО- α /ИЛ-12 в пользу проангиогенного ФНО- α .

3. Рост и прогрессирование РМП сопровождаются выраженным увеличением содержания в сыворотке крови факторов роста и ангиогенеза ФРЭС, ТФР- α , ФРФ, ИФР-1 по сравнению с нормой и неонкологическими заболеваниями. Факторы ангиогенеза и роста могут быть использованы для ранней диагностики РМП и верификации стадии и злокачественности опухолевого роста.

Литература

1. Аполихин О.И., Какорина Е.П., Сивков А.В. и др. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. Урология 2008;(3):3—9.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003.
3. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России. Онкоурология 2005;(1):3—9.
4. Карякин О.Б., Попов А.М. Неoadъювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против. Онкоурология 2006;(2):31—4.
5. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А. Общие принципы лечения больных раком мочевого пузыря. Значение клинических, гистологических и биологических факторов прогноза для выбора метода лечения. Практ онкол 2003;4(4):204—13.
6. Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М. Опухолевые маркеры в современной клинической практике. Вест Моск онкол общ 2007;(1):56—9.
7. Quentin T., Schlott T., Korabiowska M. et al. Alteration of the vascular endothelial growth factor and angiopoietins-1 and -2 pathways in transitional cell carcinomas of the urinary bladder associated with tumor progression. Anticancer Res 2004;24(5A):2745—56.
8. Dvorak H.F., Brown L.F., Detmar M., Dvorak A.M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. Am J Pathol 1995;146:1029—39.
9. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. Am J Physiol Cell Physiol 2001;280:1358—66.
10. Behzadian M.A., Windsor L.J., Ghaly N. et al. VEGF-induced paracellular permeability in cultured endothelial cells involves urokinase and its receptor. FASEB J 2003;17:752—4.
11. Infanger M., Kossmehl P., Shakibaei M. et al. Vascular endothelial growth factor inhibits programmed cell death of endothelial cells induced by clinorotation. J Gravit Physiol 2004;11:199—200.
12. Conklin B.S., Zhong D.S., Zhao W. et al. Shear stress regulates occludin and VEGF expression in porcine arterial endothelial cells. J Surg Res 2002;102(1):13—21.
13. Kocak H., Oner-Iyidogan Y., Kocak T., Oner P. Determination of diagnostic and prognostic values of urinary interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha, and leukocyte arylsulfatase-A activity in patients with bladder cancer. Clin Biochem 2004;37(8):673—8.

Прогностическая и диагностическая ценность повторной сатурационной биопсии предстательной железы

М.А. Курджиев, А.В. Говоров, М.В. Ковылина, Д.Ю. Пушкарь

Кафедра урологии МГМСУ

THE PROGNOSTIC AND DIAGNOSTIC VALUE OF REPEATED TRANSRECTAL PROSTATE SATURATION BIOPSY

M.A. Kurdzhev, A.V. Govorov, M.V. Kovylnina D. Yu. Pushkar

Department of Urology, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Objective: to determine the rate of prostate cancer (PC) development after repeated transrectal saturation prostate biopsy (RTRSPB), to study the characteristics of diagnosed tumors, and to estimate their clinical significance from the data of radical retropubic prostatectomy (RRP).

Materials and methods. The results of RTRSPB were analyzed in 226 patients with a later evaluation of a tumor from the results of RRP. All the patients underwent at least 2 prostate biopsies (mean 2.4). The average number of biopsy cores was 26.7 (range 24–30). The average value of total prostate-specific antigen before saturation biopsy was 7.5 (range 7.5 to 28.6) ng/ml. The mean age of patients was 62 years (range 53 to 70).

Results. PC was diagnosed in 14.6% of cases (33/226). An isolated lesion of the prostatic transition zone was in 12.1% of cases. If this zone had been excluded from the biopsy scheme, the detection rate of PC during saturation biopsy should be reduced by 13.8%. Better PC detectability during repeated saturation biopsy generally occurred due to the localized forms of the disease (93.3%). The agreement of Gleason tumor grading in the biopsy and prostatectomy specimens was noted in 66.7% of cases.

Conclusion. Saturation biopsy allows prediction of a pathological stage of PC, Gleason grade of a tumor and its site localization with a greater probability. Most tumors detectable by saturation biopsy were clinically significant, which makes it possible to recommend RTRSPB to some cohort of high PC-risk patients.

Key words: prostate cancer, diagnostics, secondary saturational biopsy

Введение

В последнее время в мировой литературе все чаще специалисты описывают так называемую сатурационную биопсию предстательной железы (ПЖ), что подразумевает пункцию железы из 18–21 точки и более. Как правило, данная биопсия выполняется пациентам, входящим в группу риска по обнаружению у них рака ПЖ (РПЖ) и имеющим уже в анамнезе 2 отрицательные биопсии и более, выполненные по расширенному «протоколу» (10–12 точек). Анализ мировой литературы показал, что доля случаев выявления злокачественной опухоли ПЖ при данной методике биопсии составляет от 20 до 34% [1–6]. Учитывая столь высокий процент обнаружения РПЖ и клиническую значимость сатурационной биопсии ПЖ, мы решили провести собственное исследование.

Материалы и методы

В клинике урологии МГМСУ повторная сатурационная биопсия ПЖ выполнена 226 мужчинам. Все пациенты ранее перенесли не менее 2 биопсий (в среднем 2,4). Показания к выполнению третьей биопсии ПЖ представлены в табл. 1. В изучаемой группе среднее значение уровня общего ПСА крови составило 17,5 (от 7,5 до 28,6) нг/мл,

средний возраст — 62 (от 53 до 70) года, средний объем ПЖ — 51 (32–144) см³. Повторное пункционное исследование ПЖ включало 22, 24 и 30 пункций.

Результаты и обсуждение

По результатам сатурационной биопсии аденокарцинома ПЖ была диагностирована у 33 (14,6%) больных, у 17 (7,5%) пациентов выявлена высокая ПИН и у 171 (75,7%) — доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ), а также ее сочетание с хроническим простатитом. Результаты гистоморфологического исследования биопсии ПЖ представлены в табл. 2.

На рис. 1 приведены результаты выполнения сатурационной биопсии в соответствии с числом полученных фрагментов ткани ПЖ. При увеличении числа получаемых столбиков ткани с 24 до 26 и 30 выяв-

Таблица 1. Показания к выполнению сатурационной биопсии ПЖ

Показания к сатурационной биопсии ПЖ	Число пациентов	
	абс.	%
Сохраняющееся высокое значение ПСА или его рост	192	85
ПИН высокой степени	21	9,3
ASAP	13	5,8
Общее число больных	226	100

Примечание. Здесь и далее: ПСА — простатспецифический антиген; ПИН — простатическая интраэпителиальная неоплазия; ASAP — атипическая мелкоацинарная пролиферация.

Таблица 2. Гистоморфологические результаты третьей биопсии

Гистологическое заключение	Число пациентов	
	абс.	%
РПЖ	33	14,6
ДГПЖ	66	29,2
ДГПЖ, хронический простатит	105	46,5
Высокая ПИН	17	7,5
ASAP	5	2,2

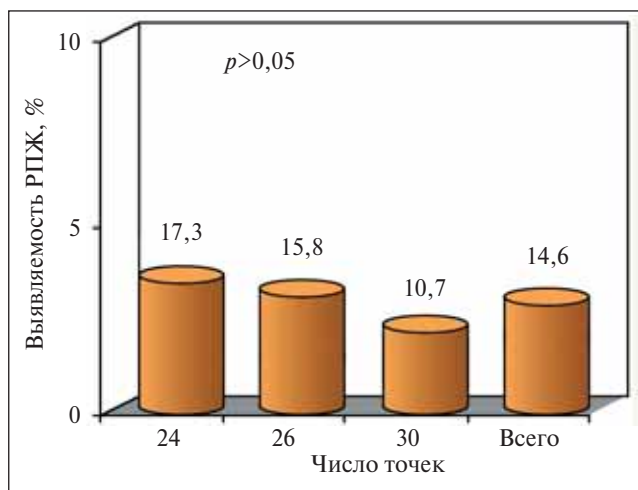


Рис. 1. Выявляемость РПЖ при сатурационной биопсии в зависимости от числа точек

Таблица 3. Характеристики больных РПЖ, выявленные при повторной сатурационной биопсии ПЖ

Показатель	РПЖ		p
	выявлен	не выявлен	
Возраст, годы	65,3	61,4	>0,05
Уровень ПСА, нг/мл	17,1	14,7	>0,05
Свободный ПСА, %	7,7	19,1	<0,05
Объем ПЖ, см ³	41	64	<0,05
Объем переходной зоны, мл	26	49	<0,05

Таблица 4. Выявляемость РПЖ при сатурационной биопсии в зависимости от числа пораженных столбиков ткани ПЖ

Число пораженных фрагментов ткани ПЖ	Число пациентов (n=33)	
	абс.	%
1	20	60,6
2	6	18,2
3	5	15,2
4	2	6

ляемость РПЖ составила 17,3, 15,8 и 10,7% соответственно. Наибольший процент выявленной злокачественной опухоли отмечался при использовании схемы биопсии, состоящей из 24 точек.

При сравнении характеристик больных с выявленными при сатурационной биопсии опухолями и пациентов без РПЖ было установлено, что при наличии карциномы ПЖ достоверно меньше оказывались процент

свободного ПСА, общий объем ПЖ и объем переходной зоны (табл. 3).

Анализ полученных результатов показал, что в 60,6% случаев (20 пациентов из 33) аденокарцинома локализовалась изолированно в 1 фрагменте ткани и опухоль занимала <10% ткани биоптата, у 6 (18,2%) пациентов — в двух фрагментах, у 5 (15,2%) — в 3 фрагментах и у 2 (6%) — в 4 фрагментах ткани и более (табл. 4). Благодаря раздельному размещению получаемых фрагментов ткани было установлено, что наиболее часто встречаемая локализация РПЖ отмечена в периферических отделах ПЖ (51,5%). Четыре (12,1%) пациента имели изолированное поражение транзитной зоны железы (табл. 5). Таким образом, если исключить данную область ПЖ из схемы пункционного исследования, выявляемость РПЖ в нашем исследовании при сатурационной биопсии снизилась бы с 14,6 до 12,8% (с 33 до 29 человек).

По результатам выполнения сатурационной биопсии не выявлено ни одного случая РПЖ с суммой баллов <6 по шкале Глисона. У всех больных опухоль была высоко- и умереннодифференцированной — 6 и 7 баллов у 25 (75,8%) и 8 (24,2%) пациентов соответственно. Ни у одного больного не обнаружена низкодифференцированная опухоль со степенью дифференцировки по шкале Глисона >7.

Мы решили проанализировать, в каком проценте случаев будет отмечаться совпадение клинической и патологической стадий РПЖ и степени дифференцировки опухоли по Глисона в биоптатах со степенью дифференцировки опухоли по Глисона в образцах простатэктомий у пациентов, ранее перенесших повторную сатурационную био-

псию. В последующем 30 (90,9%) из 33 больных, у которых РПЖ обнаружен по результатам повторной сатурационной биопсии, перенесли оперативное лечение в объеме радикальной позадилоной простатэктомии (РПП).

На основании данных пре-доперационного обследования преобладала клиническая стадия T1c ($n=17$, 56,7%). Клиническая стадия T2 диагностирована у 13 (43,3%) больных. Односторонняя локализация опухоли по результатам сатурационной биопсии отмечена у 26 пациентов, у 4 больных аденокарцинома локализовалась в 2 долях ПЖ.

При анализе сведений, полученных по результатам гистоморфологической оценки материала, забранного в ходе РПП, было определено, что в 93,3% случаев опухоль не выходила за пределы капсулы ПЖ и только в 6,7% случаев не была ограничена пределами органа. После тщательного патоморфологического исследования образцов простатэктомии зафиксировано преобладание опухолей на стадии pT2. В общей сложности эта стадия выявлена у 28 пациентов. Стадия pT2a—b обнаружена у 21 (70%) больного, стадия pT2c — у 7 (23,3%). У 2 (6,7%) пациентов диагностирована стадия pT3a. Данные по количественному распределению больных в зависимости от патоморфологической стадии РПЖ представлены в табл. 6. В 16,6% случаев ($n=5$) опухоль была объемом не более 0,1 см³ и степенью дифференцировки по системе градации Глисона не более 5. У всех этих пациентов при сатурационной биопсии аденокарцинома локализовалась изолированно в 1 фрагменте и занимала <10% ткани биоптата. Средний объем опухоли составил 0,6 (от 0,01 до 1,5) см³. Таким образом, клинически локализованный РПЖ имел место у 28 (93,3%) пациентов. Занижение клинической стадии РПЖ отмечено у 2 (6,7%) больных, перенесших РПП. После патоморфологического исследования образцов простатэктомий у 7 (23,3%) пациентов выявлена билатеральная локализация опухоли, у остальных 23 (76,7%) — одностороннее поражение ПЖ.

Аналогично сравнению подверглась степень дифференцировки опухоли по Глисону в биоптатах с таким же показателем в образцах простатэктомии. Показатели шкалы Глисона колебались в пределах от 6 до 7 в биоптатах и от 5 до 8 — в образцах простатэктомии. Соответствие степени дифференцировки опухоли по системе градации Глисона в биоптатах и образцах простатэктомии выявлено в 66,7% случаев ($n=20$). В 26,7% наблюдений ($n=8$) разница составила 1 балл по шкале Глисона и в 6,6% случаев ($n=2$) — 2 балла.

Таблица 5. Выявляемость рака в различных зонах ПЖ при сатурационной биопсии

Зона ПЖ	Число пациентов ($n=33$)	
	абс.	%
Периферическая	17	51,5
Центральная	3	9,1
Периферическая и центральная	9	27,3
Переходная	4	12,1

При гистоморфологической оценке материала, полученного в ходе РПП, отмечена преобладающая локализация опухоли в периферических отделах ПЖ в 53,3% случаев (16 пациентов из 30). У 3 (10%) из 30 больных опухоль локализовалась в центральных отделах железы и у 9 (30%) из 30 прослежено мультифокальное поражение ПЖ. 2 (6,7%) из 4 пациентов, у которых аденокарцинома была выявлена изолированно в транзитной зоне по результатам сатурационной биопсии, имели поражение этого отдела в образцах простатэктомий, у остальных наряду с опухолью переходной зоны определялись фокусы в периферическом отделе ПЖ (рис. 2). В ходе сравнительного анализа отмечена корреляция локализации опухоли в образцах простатэктомий с местоположением опухоли, диагностированной при сатурационной биопсии ПЖ.

Таблица 6. Патоморфологическая стадия РПЖ у пациентов, перенесших РПП ($n=30$)

Стадия РПЖ	Число пациентов
pT2a—b	21
pT2c	7
pT3a	2

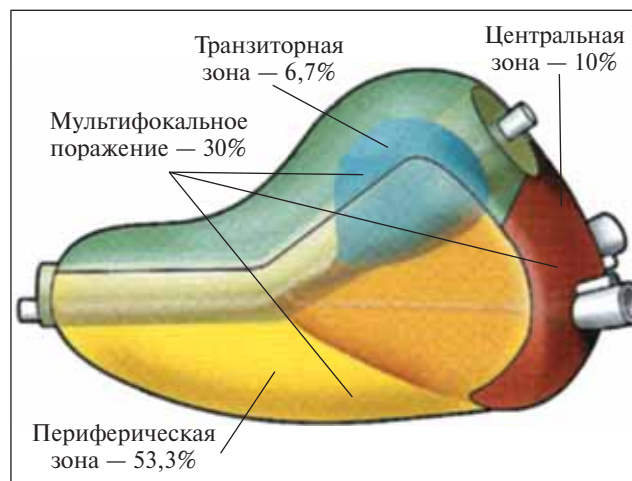


Рис. 2. Локализация аденокарциномы в образцах простатэктомий

Заключение

Выполнение повторной сатурационной трансректальной биопсии ПЖ позволило диагностировать РПЖ у 14,6% пациентов, перенесших ранее не менее 2 биопсий. При наличии в анамнезе 2 негативных биопсий и более и сохраняющемся риске выявления РПЖ при третьей биопсии в обязательном порядке следует проводить забор материала из транзиторной зоны железы. В случае исключения данной области ПЖ из схемы пункционной биопсии выявляемость РПЖ в нашем исследовании при сатурационной биопсии снизилась бы на 13,8%. Следовательно, ценность пункции данной области ПЖ возрастает с увеличением порядкового номера биопсии и при сохраняющемся риске обнаружения злокачественной опухоли.

Установлено, что улучшение выявляемости рака при выполнении повторной сатурационной биопсии ПЖ происходит в основном за счет локализованных форм заболевания (93,3%). По результатам РПП 83,4% опухолей оказались клинически значимыми, что позволяет рекомендовать проведение повторной сатурационной биопсии отдельным категориям пациентов высокого риска наличия РПЖ. Проведя сравнительный анализ патоморфологического заключения по результатам сатурационной биопсии и простатэктомии, можно сделать вывод, что сатурационная биопсия с большей долей вероятности позволяет прогнозировать патологическую стадию РПЖ, степень дифференцировки опухоли по системе градации Глисона и ее локализацию.

Литература

1. Borboroglu P.G., Comer S.W., Riffenburgh R.H. et al. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000;163(1):158–62.
2. Fleshner N., Klotz L. Role of «saturation biopsy» in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. *Urology* 2002;60:93–7.
3. Patel A.R., Jones J.S., Rabets J. et al. Parasagittal biopsies add minimal information in repeat saturation prostate biopsy. *Urology* 2004;63:87–9.
4. Rabets J.C., Jones J.S., Patel A. et al. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *J Urol* 2004;172:94–7.
5. Stewart C.S., Leibovich B.C., Weaver A.L. et al. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;66(1):86–92.
6. Walz J., Graefen M., Chun F. et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50(3):498–505.

Апробация «Универсального опросника качества жизни больных раком предстательной железы»

С.А. Ракул, С.Б. Петров, М.Д. Иванова, Н.Н. Петрова

Кафедра урологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург;
кафедра психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета

APPRAISAL OF A UNIVERSAL QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE FOR PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

S.A. Rakul, S.B. Petrov, M.D. Ivanova, N.N. Petrova

Department of Urology, Military Medical Academy, Saint Petersburg; Department of Psychiatry and Narcology, Saint Petersburg State University

Background. The main goal of treatment in patients with prostate cancer (PC) is not only to achieve the maximum survival, but also to assure the high quality of life (QL). By taking into account the fact there are no specialized Russian adapted questionnaires to assess QL in PC, the authors have developed a test system to evaluate the specific changes in the QL of patients, which occurred before and during treatment of this disease.

Materials and methods. The «universal quality of life questionnaire for patients with prostate cancer» comprises 4 scales (sections): «Urination», «Intestinal function», «Sexual function», «Hormonal function». Each section includes subscales (subsections) which concretize the degree of dysfunction of the above systems and ascertain how these changes influence patients' social life. Unified variants of answers that provide a rather objective assessment of the degree of dysfunction of the above systems of an organism are given to all questions.

The authors examined 235 patients treated for PC at the Clinic of Urology, Military Medical Academy, of them 182 males had underwent radical retropubic prostatectomy (RRP) and 60 had received maximum androgenic blockade (surgical or medical).

The validity of the questionnaire was assessed, by evaluating resistance and internal consistency.

Results. After various medical measures, QL in patients with PC became worse due to impaired urination, and sexual and hormonal dysfunctions. After RRP, the major impairments were urinary incontinence lowering their social disadjustment, as well as related troubles. The men who have undergone antiandrogenic deprivation suffer mainly from dysuria.

The Pearson's correlation coefficient was 0.7, which signifies its high reliability. To estimate validity, the authors calculated the Cronbach coefficient that was >0.8, which is indicative of the high validity of the test.

Conclusion. The questionnaire presented by the authors is a reliable tool in assessing the QL in patients with PC and may be recommended for its wide use by oncurological specialists in clinical practice and researches in the out- and inpatient settings.

Key words: prostate cancer, quality of life, universal questionnaire

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных заболеваний мужчин пожилого возраста [1—3]. Главной целью лечебных мероприятий при РПЖ является обеспечение максимальной длительности жизни пациентов и достаточно высокого ее качества. Термин «качество жизни» (КЖ) используется в медицине более 20 лет и, по мнению многих исследователей, определяется как самооценка общего благополучия человека, в том числе восприятие собственного здоровья, эмоционального состояния и их влияние на профессиональную, социальную и другие виды жизнедеятельности [4—7]. В настоящее время в мировой практике КЖ считается высокоинформативным показателем состояния здоровья различных социальных групп и используется как для оценки, так и для совершенствования эффективности медицинской помощи больным [4, 8].

Сегодня разработан и применяется в различных областях медицины ряд стандартных тест-систем оценки КЖ [9]. Наиболее распространенными из них являются опросники, которые позволяют оценивать общие компоненты здоровья: SF-36 (RAND Medical Outcomes Study 36-item Health Survey), Шкала качества благополучия (Quality of well-being scale, QWB), Профиль воздействия болезни (Sickness impact profile, SIP) и др. [10—13]. В онкологической практике применяются Опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30), Опросник функционального исследования терапии рака (FACT-G), Опросник оценки реабилитации больных раком (CARES) и др. [13—15]. Они позволяют определить не только физическое, но и эмоциональное, а также социальное функционирование больных. Однако приведенные в них методики не учитывают влияния локализации патологического процесса на организм, не отражают характерных для данного заболевания изменений состояния здоровья. Наряду с вышеприведенными, разработаны также опросники, которые позволяют оценивать КЖ пациентов, страдающих новообразованиями мочеполовых органов. При РПЖ рекомендуется применение Лос-Анджелесского опросника (UCLA PCI), специального раздела Опросника качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению больных РПЖ (EORTC QLQ-PR25), Расширенного комбинированного опросника исследования КЖ при РПЖ (EPIC) и др. [16—18]. Эти тест-системы дают возможность оценивать специфические изменения после оперативного, лучевого, медикаментозного лечения пациентов, страдающих РПЖ. Однако они не определяют степень влияния болезни и методов ее лечения на эмоциональную

составляющую здоровья, а также на профессиональную и социальную деятельность больного. К этому следует добавить, что все перечисленные опросники имеют иностранное происхождение и подавляющее большинство из них не адаптированы к применению в России (не учитывают особенностей менталитета обследуемых) и поэтому редко используются в клинической практике. В связи с этим имеется необходимость создания отечественных тест-систем, соответствующих упомянутым требованиям.

Материалы и методы

Для оценки характерных изменений (осложнений) при различных видах лечебных мероприятий у больных РПЖ нами разработана оригинальная анкета «Универсальный опросник качества жизни больных раком предстательной железы» (см. Приложение). Она состоит из 4 шкал (разделов): «Функция мочеиспускания», «Функция кишечника», «Половая функция», «Гормональная функция». Каждый раздел включает подшкалы (подразделы), позволяющие конкретизировать степень нарушения функции указанных систем, оценку беспокойств, вызванных этими нарушениями, а также определять, насколько эти изменения влияют на социальную жизнь больных. На все вопросы предложены унифицированные варианты ответов, с помощью которых можно достаточно объективно оценить степень нарушения функции указанных систем организма.

Благодаря предложенной нами методике обследованы 235 пациентов, которым в клинике урологии Военно-медицинской академии проводилось лечение по поводу РПЖ, из них 182 мужчинам выполнена позадилоная радикальная простатэктомия (ППЭ) и 60 — максимальная андрогенная блокада — МАБ (хирургическая или медикаментозная). Пациенты заполняли анкеты самостоятельно при визите к врачу. Данные сравнивали с результатами, полученными при анкетировании 150 мужчин аналогичного возраста без онкоурологических заболеваний (контрольная группа). Демографические и клинические данные обследованных приведены в табл. 1.

После заполнения исследуемыми опросника оригинальным способом осуществляли перекодировку данных (шкалирование) в баллы КЖ. Ее суть состоит в том, что полученные варианты ответов трансформировали в 100-балльную шкалу, баллы в пределах подразделов суммировали и определяли среднее значение. Более высокие показатели соответствуют более высокой степени нарушения качества жизни. Различия показателей в наблюдавшихся группах считали достоверными, если значение p по t -критерию было $<0,05$.

Нами проведена оценка количественных характеристик методики, в ходе которой изучалась ее надежность. Надежностью называется один из критериев качества теста, его устойчивость по отношению к погрешностям измерения. Различают 2 вида надежности - надежность как устойчивость и надежность как внутреннюю согласованность. Устойчивость результатов теста — это возможность получения одинаковых результатов у испытуемых в различных случаях. Устойчивость определяется с помощью повторного тестирования (ретеста). Внутренняя согласованность зависит от связи каждого конкретного элемента с общим результатом, насколько каждый отдельный вопрос измеряет признак, на который направлен весь тест. Для оценки надежности опросника проводили повторный опрос пациентов с интервалом 2—4 нед, а затем исследовали коэффициент корреляции Пирсона [19]. Тест считается надежным, если коэффициент корреляции составляет не менее 0,70. Для оценки внутренней согласованности опросника использовали коэффициент Кронбаха (оценка разброса каждого вопроса с общим разбросом всей шкалы).

Анализ результатов исследования и их иллюстрацию выполняли с помощью стандартного пакета программ Statistica 6.0 и пакета SPSS 12.0 (США).

Результаты исследования

В табл. 2 приведены результаты исследования качества жизни мужчин, которым выполнена ПРПЭ по поводу РПЖ. Из представленных материалов следует, что в группе пациентов, которым была выполнена ПРПЭ, достоверно большее число баллов — в шкалах «Функция мочеиспускания», «Половая функция», «Гормональная функция» по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о нарушении функции мочеиспускания, половой и гормональной функций.

Более глубокий анализ нарушений функции мочеиспускания и их влияния на жизнедеятельность

обследованных пациентов показал, что у оперированных по поводу РПЖ выявлено большее количество баллов в подшкалах «Нарушение функции», «Беспокойства», «Недержание мочи» и «Нарушение жизнедеятельности» ($p \leq 0,05$). Показатели «Ирритативные/обструктивные расстройства» в обеих группах практически не различались ($p > 0,05$).

Как показано выше, абсолютное число баллов шкалы «Функция кишечника» у оперированных и здоровых пациентов не имело достоверных различий. Такие же результаты зарегистрированы и во всех подшкалах этой шкалы («Нарушение функции», «Беспокойства» и «Нарушение жизнедеятельности»).

Представленные в шкале «Половая функция» различные показатели в упомянутых группах обследованных нашли полное подтверждение в ее подшкалах (абсолютное количество баллов у оперированных достоверно больше в подшкалах «Нарушение функции» и «Беспокойства» по сравнению со здоровыми).

Аналогичный характер изменений обнаружен и в подшкалах раздела «Гормональная функция». Гормональные нарушения выявлены в группе мужчин, перенесших ПРПЭ по поводу РПЖ, на что указывает достоверное различие показателей в подшкалах «Нарушение функции» и «Беспокойства» по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов после ПРПЭ по поводу РПЖ имеются нарушения функции мочеиспускания, значительное — половой функции и менее значимое нарушение гормональной функции. Нарушения функции мочеиспускания обусловлены в основном недержанием мочи, что вызывает беспокойства, оказывает влияние на социальную жизнедеятельность больных и существенно снижает их КЖ. Большое число нарушений половой функции обусловлено эректильной дисфункцией. Однако беспокойства, вызванные этим

послеоперационным осложнением, менее выражены по сравнению с контрольной группой и не оказывают сильного влияния на общее КЖ. Нарушения гормональной функции имеют место в послеоперационном периоде, но они также не выражены и не оказывают влияния на жизнедеятельность и КЖ оперированных пациентов. Нарушения функции кишечника после ПРПЭ минимальны и не вызывают беспокойств и снижения общего благополучия больных РПЖ.

Таблица 1. Демографические и клинические данные мужчин, включенных в исследование

Показатель	Больные РПЖ		Контрольная группа
	ПРПЭ	МАБ	
Число больных	182	60	150
Возраст, годы	64,69±6,4	71,49±6,75	65,4±6,94
Клиническая стадия заболевания:			
Т1	56 (30,77)	6 (11,67)	—
Т2	97 (53,29)	11 (18,33)	
Т3	32 (15,94)	42 (70,0)	
Время после операции/начала медикаментозного лечения, мес	19,41±5,63	34,4±19,5	—

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент).

Таблица 2. Сравнительная оценка КЖ больных, перенесших ПРПЭ по поводу РПЖ, и мужчин контрольной группы

Показатель	Больные, перенесшие ПРПЭ		Контрольная группа		p
Число больных	182		175		—
Возраст, годы	63,9		65,38		>0,05
Шкалы	Me	Q25÷Q75	Me	Q25÷Q75	—
Функция мочеиспускания	17,78	5,55÷31,11	6,67	2,22÷14,44	≤0,05
Функция кишечника	2,94	0÷8,82	2,94	0÷6,37	>0,05
Половая функция	57,69	51,28÷76,92	34,62	21,15÷48,72	≤0,05
Гормональная функция	12,04	5,56÷22,22	5	0÷10	≤0,05
Подшкалы					
Функция мочеиспускания					
Нарушение функции	14,58	0÷41,67	0	0÷6,25	≤0,05
Беспокойство	16,67	8,33÷29,17	12,5	4,17÷25	≤0,05
Ирритативные/обструктивные расстройства	11,11	0÷22,22	8,33	0÷25	>0,05
Недержание мочи	16,65	0÷50	0	0	≤0,05
Нарушение жизнедеятельности	11,11	0÷33,33	0	0	≤0,05
Функция кишечника					
Нарушение функции	0	0÷7,14	0	0÷3,57	>0,05
Беспокойство	4,76	0÷14,28	0	0	>0,05
Нарушение жизнедеятельности	0	0	0	0	>0,05
Половая функция					
Нарушение функции	92,86	83,33÷100	47,62	29,76÷65,48	≤0,05
Беспокойство	25,00	0÷61,11	16,67	5,56÷36,11	≤0,05
Гормональная функция					
Нарушение функции	20	0÷30	5	0÷10	≤0,05
Беспокойство	8,33	0÷16,67	0	0÷8,33	≤0,05

В табл. 3 представлены сведения о КЖ больных РПЖ, лечение которых проводится методом МАБ. У этих пациентов достоверно более высокие значения в шкалах «Функция мочеиспускания», «Половая функция» и «Гормональная функция» по сравнению со здоровыми. Не выявлены различия между упомянутыми группами только в шкале «Функция кишечника».

Более подробный анализ нарушений функции мочеиспускания показал, что больные РПЖ, подвергнутые антиандрогенному лечению, имели достоверно большее число баллов в подшкалах «Ирритативные/обструктивные расстройства», «Беспокойства» и «Нарушения жизнедеятельности», тогда как в подразделах «Нарушение функции» и «Недержание мочи» таковые отсутствуют. В шкале «Функция кишечника» сопоставимы значения показателей во всех подшкалах. Мужчины, получающие лечение по поводу РПЖ, отметили значительное ухудшение половой функции по сравнению с контрольной группой, однако значения в подшкале «Беспокойства» не имеют достоверных различий. В шкале «Гормональная функ-

ция» отмечены достоверные различия в количестве баллов в подшкалах «Нарушение функции» и «Беспокойства» в сравнении с обследованными контрольной группой.

Таким образом, лечение пациентов методом андрогенной депривации также вызывает нарушения мочеиспускания, которые обусловлены в основном ирритативными/обструктивными нарушениями и связанными с этим беспокойствами, половыми и в меньшей степени другими нарушениями. Функция кишечника на фоне проводимого лечения не изменяется. Пациенты отмечают выраженное нарушение половой функции, однако это не вызывает каких-либо эмоциональных беспокойств. Нарушение гормональной функции у данной категории пациентов обусловлено антиандрогенной направленностью проводимого лечения, клинически менее значимо и, соответственно, вызывает меньше беспокойств у обследованных.

Для оценки надежности опросника проводили повторное анкетирование пациентов с интервалом 2—4 нед, результаты которого сопоставляли с полученными при первичном обследовании данными.

Таблица 3. Сравнительная оценка КЖ больных РПЖ после МАБ и мужчин контрольной группы

Показатель	Больные, перенесшие МАБ		Контрольная группа		p
Число пациентов	60		179		—
Возраст, годы	69,54		65,38		≤0,05
Шкалы	Me	Q25÷Q75	Me	Q25÷Q75	
Функция мочеиспускания	15,55	6,66÷25,83	6,67	2,22÷14,44	≤0,05
Функция кишечника	3,92	0÷10,78	2,94	0÷6,37	>0,05
Половая функция	53,85	51,6÷68,59	34,62	21,15÷48,72	≤0,05
Гормональная функция	22,22	7,87÷39,56	5	0÷10	≤0,05
Подшкалы					
Функция мочеиспускания					
Нарушение функции	0	0÷8,33	0	0÷6,25	>0,05
Беспокойства	25	10,42÷37,5	12,5	4,17÷25	≤0,05
Ирритативные/обструктивные расстройства	22,22	11,11÷33,33	8,33	0÷25	≤0,05
Недержание мочи	0	0÷10	0	0	>0,05
Нарушение жизнедеятельности	0	0÷22,22	0	0	≤0,05
Функция кишечника					
Нарушение функции	0	0÷7,14	0	0÷3,57	>0,05
Беспокойства	4,76	0÷16,67	0	0	>0,05
Нарушение жизнедеятельности	0	0÷0	0	0	>0,05
Половая функция					
Нарушение функции	100	8 86,31÷100	47,62	29,76÷65,48	≤0,05
Беспокойства	2,78	0÷33,33	16,67	5,56÷36,11	>0,05
Гормональная функция					
Нарушение функции	20	10÷30	5	0÷10	≤0,05
Беспокойства	16,67	8,33÷33	0	0÷8,33	≤0,05

Результаты корреляционного анализа оценки надежности опросника приведены в табл. 4. Как следует из материалов анализа, коэффициент корреляции Пирсона для всех шкал составил >0,7, что свидетельствует о достаточно высокой надежности опросника. При подробном анализе отмечается неоднозначность ответов в следующих подшкалах: «Ирритативные/обструктивные расстройства» и «Нарушение жизнедеятельности» (шкала «Функция мочеиспускания»), «Нарушение функции» и «Беспокойства» (шкала «Функция кишечника»), $r < 0,7$.

Для оценки степени отклонения отдельных показателей от всей их совокупности рассчитали коэффициент Кронбаха (см. табл. 4), отражающий внутреннюю согласованность опросника. Для всех шкал и подшкал его значение составило >0,8, что информирует о высокой внутренней согласованности данной тест-системы.

Обсуждение

Лечебные мероприятия при РПЖ направлены на сохранение максимально возможной продолжительности жизни пациентов, при этом с сохранением достаточно высокого ее качества. Оценку КЖ

больных осуществляют с помощью различных методик, основанных на опросах. Для этого применяются различные тест-системы (опросники). Они должны учитывать влияние на КЖ основного патологического процесса, его осложнений, различных видов лечебных мероприятий, а также воздействие этих факторов на эмоциональное состояние больных и их социальную деятельность.

Таким образом, при оценке КЖ пациентов следует применять специализированные (рассчитанные на определенную болезнь) тест-системы, которые должны учитывать влияние болезни, различных методов лечения и их осложнений, а также оценивать эмоциональное состояние пациентов и изменение их социальной деятельности.

В доступной нам отечественной литературе мы не нашли работ, посвященных всестороннему исследованию КЖ урологических и онкоурологических больных. Все авторы для этих целей использовали переведенные на русский язык зарубежные опросники (SF-36, QLQ-C30 и некоторые другие), которые не учитывают влияния локализации патологического процесса на организм, не отражают хара-

ктерных для данного заболевания изменений состояния здоровья, в том числе в эмоциональной сфере пациентов. В литературе также отсутствуют отечественные методики, которые можно использовать для изучения КЖ урологических и онкоурологических больных.

Предложенный нами «Универсальный опросник качества жизни больных раком предстательной железы» позволяет оценивать специфические изменения жизни пациентов, страдающих РПЖ, а также влияние на нее лечебных мероприятий. Вопросы опросника сгруппированы в 4 раздела (шкалы), что позволяет оценить изменения КЖ вследствие нарушения функции мочеиспускания, кишечника, половой и гормональной функций.

Нами обследованы пациенты после ПРПЭ и андрогенной депривации в связи с РПЖ. В качестве контрольной группы анкетированы мужчины аналогичных возрастных групп без каких-либо онкологических и урологических заболеваний.

Известно, что у пациентов после различных лечебных мероприятий (ПРПЭ, медикаментозная и хирургическая андрогенная депривация) ухудшается КЖ, обусловленное нарушениями функции мочеиспускания, а также половой и гормональной функций. Проведенное нами обследование больных РПЖ показало, что основными нарушениями после ПРПЭ были недержание мочи, снижающее их социальную адаптацию, и связанные с этим беспокойства. Мужчины, подвергнутые антиандрогенной депривации, страдают прежде всего дизурией (обструктивно-ирритативная симптоматика). Кроме того, в обеих группах больных значительно нарушается половая функция и в меньшей степени — гормональная. Нарушения половой функции обусловлены эректильной дисфункцией. Однако беспокойства по этому поводу выражены только в группе, перенесшей ПРПЭ. Нарушения гормональной функции клинически проявляются приливами жара, слабостью, депрессивным состоянием. Эти симптомы имеют место в большей степени у мужчин, подвергнутых консервативному лечению. В то же время применявшиеся виды лечения больных РПЖ не вызвали каких-либо нарушений функции кишечника.

Исследование надежности предложенного нами опросника для оценки КЖ больных РПЖ определяли методом определения устойчивости и внутренней согласованности. Первый из них изучали с помощью корреляционного анализа сведений, полученных при первичном и повторном обследовании пациентов, выражающегося коэффициентом корреляции Пирсона. Его значение было $>0,7$ для всех разделов (шкал). Существует незначительный разброс в подшкалах при оценке качества мочеиспускания и нарушения функции кишечника, а также их влияния на социальную адаптацию ($r < 0,7$). Внутренняя согласованность опросника (оценка разброса каждого вопроса с общим разбросом всей шкалы) доказана с помощью коэффициента Кронбаха, который для всех шкал и подшкал составил $>0,8$. Приведенные материалы свидетельствуют о достаточно высокой надежности данной методики исследования КЖ больных РПЖ.

Таким образом, представленный нами «Универсальный опросник качества жизни больных раком предстательной железы» является надежным инструментом оценки КЖ больных, страдающих РПЖ, и может быть рекомендован для широкого использования специалистами онкоурологического профиля в клинической практике и научно-исследовательской работе в амбулаторных и стационарных условиях.

Таблица 4. Оценка надежности опросника

Шкалы	Коэффициент корреляции Пирсона	Индекс Кронбаха
Функция мочеиспускания	0,92	0,84
Функция кишечника	0,74	0,85
Половая функция	0,92	0,86
Гормональная функция	0,8	0,85
Подшкалы		
Функция мочеиспускания		
Нарушение функции	0,95	0,86
Беспокойства	0,91	0,84
Ирритативные/обструктивные расстройства	0,64	0,85
Недержание мочи	0,98	0,86
Нарушение жизнедеятельности	0,6	0,84
Функция кишечника		
Нарушение функции	0,6	0,86
Беспокойства	0,34	0,85
Нарушение жизнедеятельности	0,92	0,85
Половая функция		
Нарушение функции	0,97	0,87
Беспокойства	0,8	0,87
Гормональная функция		
Нарушение функции	0,72	0,86
Беспокойства	0,89	0,85

Дата заполнения: День _____ Месяц _____ Год _____

ФИО _____

Функция мочеиспускания

<p>1.1. Как часто в последнее время Вы отмечали недержание мочи?</p> <p>Чаше, чем 1 раз в день 1</p> <p>1 раз в день 2</p> <p>Чаше, чем 1 раз в неделю 3</p> <p>1 раз в неделю 4</p> <p>Редко или никогда 5</p> <p>1.2. Сколько прокладок (памперсов) в день Вы используете при недержании мочи?</p> <p>Ни одной 1</p> <p>1 прокладку в день 2</p> <p>2 прокладки в день 3</p> <p>3 прокладки в день или больше 4</p> <p>1.3. Как часто в последнее время Вы ощущали боль или жжение при мочеиспускании?</p> <p>Чаше, чем 1 раз в день 1</p> <p>1 раз в день 2</p> <p>Чаше, чем 1 раз в неделю 3</p> <p>1 раз в неделю 4</p> <p>Редко или никогда 5</p> <p>1.4. Насколько Вы осуществляете контроль за актом мочеиспускания?</p> <p>Контроль отсутствует, моча всегда выделяется непроизвольно. . . 1</p> <p>Моча часто выделяется непроизвольно 2</p> <p>Моча редко выделяется непроизвольно 3</p> <p>Я всегда контролирую акт мочеиспускания 4</p> <p>1.5. Насколько беспокоит Вас нижеперечисленное в последнее время?</p> <p style="text-align: center;"><i>Не беспокоит Беспокоит</i> <i>беспокоит редко часто всегда</i></p> <p>А. Подтекание мочи. 1 2 3 4</p> <p>Б. Боли или жжение при мочеиспускании 1 2 3 4</p> <p>В. Кровь в моче 1 2 3 4</p> <p>Г. Вялая струя мочи 1 2 3 4</p> <p>Д. Ночные мочеиспускания 1 2 3 4</p> <p>Е. Частые мочеиспускания в дневное время 1 2 3 4</p>	<p>1.6. Насколько беспокоит Вас нарушение функции мочеиспускания в последнее время?</p> <p>Не беспокоит 1</p> <p>Редко беспокоит 2</p> <p>Создает определенные проблемы 3</p> <p>Это большая проблема для меня 4</p> <p>1.7. Насколько проблемы с мочеиспусканием или беспокойства по этому поводу ограничивают Вашу социальную активность (препятствуют общению с друзьями или родственниками) в последнее время?</p> <p>Не ограничивают 1</p> <p>Создают определенные проблемы 2</p> <p>Значительно ограничивают 3</p> <p>Полностью ограничивают 4</p> <p>1.8. Насколько проблемы с мочеиспусканием или беспокойства по этому поводу ограничивают Вашу физическую активность (препятствуют прогулкам, выполнению работы по дому и пр.) в последнее время?</p> <p>Не ограничивают 1</p> <p>Создают определенные проблемы 2</p> <p>Значительно ограничивают 3</p> <p>Полностью ограничивают 4</p> <p>1.9. Насколько проблемы с мочеиспусканием или беспокойства по этому поводу ограничивают Вашу профессиональную деятельность (препятствуют работе) в последнее время?</p> <p>Не ограничивают 1</p> <p>Создают определенные проблемы 2</p> <p>Значительно ограничивают 3</p> <p>Полностью ограничивают 4</p> <p>1.10. Как часто нарушение функции мочеиспускания доставляло Вам неприятности в последнее время?</p> <p>Никогда 1</p> <p>Редко 2</p> <p>Часто 3</p> <p>Постоянно 4</p>
--	--

Функция кишечника

2.1. Как часто в последнее время у Вас были ложные позывы к дефекации?	
Чаще, чем 1 раз в день	1
1 раз в день	2
Чаще, чем 1 раз в неделю	3
1 раз в неделю	4
Редко или никогда	5
2.2. Как часто в последнее время у Вас было недержание стула?	
Чаще, чем 1 раз в день	1
1 раз в день	2
Чаще, чем 1 раз в неделю	3
1 раз в неделю	4
Редко или никогда	5
2.3. Как часто в последнее время стул был жидкий или неоформленный?	
Чаще, чем 1 раз в день	1
1 раз в день	2
Чаще, чем 1 раз в неделю	3
1 раз в неделю	4
Редко или никогда	5
2.4. Как часто в последнее время у Вас был стул с кровью или кровотечение из прямой кишки?	
Чаще, чем 1 раз в день	1
1 раз в день	2
Чаще, чем 1 раз в неделю	3
1 раз в неделю	4
Редко или никогда	5
2.5. Как часто в последнее время у Вас был болезненный стул?	
Чаще, чем 1 раз в день	1
1 раз в день	2
Чаще, чем 1 раз в неделю	3
1 раз в неделю	4
Редко или никогда	5
2.6. Сколько раз в течение суток у Вас был стул в последнее время?	
2 раза или меньше	1
3—4 раза	2
5 раз или более	3

2.7. Как часто в последнее время у Вас были боли в животе, в области прямой кишки?	
Чаще, чем 1 раз в день	1
1 раз в день	2
Чаще, чем 1 раз в неделю	3
1 раз в неделю	4
Редко или никогда	5
2.8. Насколько беспокоит Вас нижеперечисленное в последнее время?	
	<i>Не беспокоит</i> <i>Беспокоит</i> <i>редко</i> <i>часто</i> <i>всегда</i>
А. Неотложные позывы к дефекации 1 2 3 4	
Б. Увеличение частоты стула в день 1 2 3 4	
В. Жидкий стул 1 2 3 4	
Г. Отсутствие контроля за дефекацией 1 2 3 4	
Д. Кровь в стуле 1 2 3 4	
Е. Боли в животе 1 2 3 4	
2.9. Насколько беспокоят Вас нарушения выделительной функции кишечника в последнее время?	
Не беспокоят 1	
Практически не беспокоят 2	
Часто беспокоят 3	
Всегда беспокоят 4	
2.10. Насколько нарушения выделительной функции кишечника или беспокойства по этому поводу ограничивают Вашу социальную активность (препятствуют общению с друзьями или родственниками) в последнее время?	
Не ограничивают 1	
Создают определенные проблемы 2	
Значительно ограничивают 3	
Полностью ограничивают 4	
2.11. Насколько нарушения выделительной функции кишечника или беспокойства по этому поводу ограничивают Вашу физическую активность (препятствуют прогулкам, выполнению работы по дому и пр.) в последнее время?	
Не ограничивают 1	
Создают определенные проблемы 2	
Значительно ограничивают 3	
Полностью ограничивают 4	

2.12. Насколько нарушения выделительной функции кишечника или беспокойства по этому поводу ограничивают Вашу профессиональную деятельность (препятствуют работе) в последнее время?	
Не ограничивают 1	Значительно ограничивают 3
Создают определенные проблемы. 2	Полностью ограничивают 4

Половая функция

3.1. Как Вы оцениваете уровень сексуального желания в последнее время?	
Повышение сексуального влечения 1	
Как и ранее. 2	
Снижение сексуального влечения. 3	
Отсутствует желание 4	

3.2. Как Вы охарактеризуете эрекцию полового члена в последнее время?	
Достаточно твердый для полового акта 1	
Достаточно твердый для мастурбации 2	
Недостаточно твердый для полового акта 3	
Эрекция не возникает. 4	

3.3. Как часто в последнее время эрекция возникала при Вашем желании?	
Всегда 1	
Часто 2	
Редко. 3	
Никогда 4	

3.4. Как часто у Вас возникали ночные или утренние эрекции в последнее время?	
Ежедневно 1	
Несколько раз в неделю 2	
Примерно 1 раз в неделю 3	
Реже чем раз в неделю 4	
Никогда 5	

3.5. Как часто Вы имели половые акты в последнее время?	
Несколько раз в неделю 1	
Примерно 1 раз в неделю 2	
Реже чем раз в неделю 3	
Никогда 4	

3.11. Как часто отсутствие/снижение потенции доставляло Вам неприятности в последнее время?	
Никогда 1	Часто 3
Редко. 2	Всегда 4

3.6. Как Вы оцениваете половую функцию в последнее время?	
Хорошо 1	
Удовлетворительно 2	
Плохо 3	
Очень плохо 4	

3.7. Насколько беспокоит Вас нижеперечисленное в последнее время?	
	<i>Не беспокоит</i> <i>Беспокоит</i>
	<i>редко</i> <i>часто</i> <i>всегда</i>
А. Снижение или отсутствие сексуального желания 1 2 3 4	
Б. Снижение или отсутствие эрекции 1 2 3 4	
В. Отсутствие или проблемы с достижением оргазма. 1 2 3 4	

3.8. Насколько нарушение потенции или беспокойства по этому поводу ограничивали Вашу сексуальную активность (препятствовали половой жизни) в последнее время?	
Не ограничивали 1	
Практически не ограничивали. 2	
Значительно ограничивали 3	
Полностью ограничивали. 4	

3.9. Влияет ли нарушение/отсутствие потенции на отношения с партнершей (супругой)?	
Нет 1	
Да 2	

3.10. Насколько важно для Вас снижение или отсутствие половой функции в последнее время?	
Не имеет значения 1	
Важно 2	
Очень важно. 3	

Гормональная функция

4.1. Как часто в последнее время Вы отмечали приливы жара?		4.4. Как часто в последнее время Вы чувствовали общую слабость?	
Чаше, чем 1 раз в день	1	Чаше, чем 1 раз в день	1
1 раз в день	2	1 раз в день	2
Чаше, чем 1 раз в неделю	3	Чаше, чем 1 раз в неделю	3
1 раз в неделю	4	1 раз в неделю	4
Редко или никогда	5	Редко или никогда	5
4.2. Как часто Вы отмечали болезненность и/или увеличение грудных желез в последнее время?		4.5. Насколько изменилась Ваша масса тела в последнее время?	
Чаше, чем 1 раз в день	1	Поправился более чем на 5 кг	1
1 раз в день	2	Поправился менее чем на 5 кг	2
Чаше, чем 1 раз в неделю	3	Масса тела не изменилась	3
1 раз в неделю	4	Похудел менее чем на 5 кг	4
Редко или никогда	5	Похудел более чем на 5 кг	5
4.3. Как часто в течение 4 последних недель Вы чувствовали угнетенность и подавленность?		4.6. Насколько беспокоит Вас нижеперечисленное в течение 4 последних недель?	
Редко или никогда	1	<i>Не беспокоит</i> <i>Беспокоит</i> <i>редко</i> <i>часто</i> <i>всегда</i>	
1 раз в неделю	2	А. Приливы жара 1 2 3 4	
Чаше, чем 1 раз в неделю	3	Б. Болезненность или увеличение молочных желез 1 2 3 4	
1 раз в день	4	В. Слабость 1 2 3 4	
Чаше, чем 1 раз в день	5	Г. Изменения массы тела 1 2 3 4	

Литература

1. Лоран О.Б. Рак простаты: современный взгляд на проблему. В сб.: Материалы XI съезда урологов России. М., 2007. с. 5—13.
2. Marberger M. Current prostate cancer: 20 years later. Br J Urol Intern 2007;100(Suppl 2):11—4.
3. Jemal A., Murray T., Ward E. et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J. Clin 2005;55:10.
4. Новик А. А. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: ЭЛБИ, 1999.
5. Gill T.M., Feinstein A.R. A critical appraisal of the quality-of-life measurement. JAMA 1994;272(8):619—26.
6. WHOQOL Group, Division of Mental Heals, World Health Organization. Study protocol for the World Health Organization: organization to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). J Qual Life Res 1993;2(2):153—9.
7. Cella D.F., Tulsky D.S. Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. Cancer Invest 1993;11(3):327—36.
8. Giyar G.H. Feeny D.K., Patrick D.L. Measuring health-related quality of life. Ann Intern Med 1993;118(8):622—9.
9. Tulsky D.S. An introduction to test theory. Oncology 1990;4(5):43—8.
10. Bergner M., Bobbitt K.A., Carter W.B. et al. The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure. Med Care 1981;19(8):787—805.
11. Moinpour C.M., Feigl P., Metch B. et al. Quality of life end points in cancer clinical trials: review and recommendations. J Natl Cancer Inst 1989;81(7):485—95.
12. Kaplan R.M., Ganiats T.G., Sieber W.J. et al. The quality of well-being scale: critical similarities and differences with SF-36. Int J Qual Health Care 1998;10(6):509—20.
13. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQC30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85(5):365—76.
14. Cella D.F., Tulsky D.S. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;11(3):570—9.
15. Schag C.A., Heinrich R.L. Development of a comprehensive quality of life measurement tool: CARES. Oncology 1990;4(5):135—8.
16. Litwin M.S., Hays R.D., Fink A. et al. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a healthrelated quality of life measure. Med Care 1998;36(7):1002—12.
17. Augustin H., Pummer K., Daghofer F. et al. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol 2002;42(2):112—7.
18. Wei J.T., Dunn R.L., Litwin M.S. et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of healthrelated quality of life in men with prostate cancer. Urology 2000;56(6):899—905.
19. Streiner D.L., Norman G.R. Health Measurement Scales. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1995.

Заключительный метаанализ исследования EPC (Early Prostate Cancer)

Компания «АстраЗенека ЮК Лимитед» уведомляет о завершении одного из самых масштабных в мире исследований гормонотерапии рака предстательной железы (РПЖ). Программа «Ранний рак предстательной железы» (Early Prostate Cancer, EPC) была открыта в августе 1995 г. и завершилась в августе 2008 г. 4-м, заключительным анализом результатов при медиане срока наблюдения 10 лет [1].

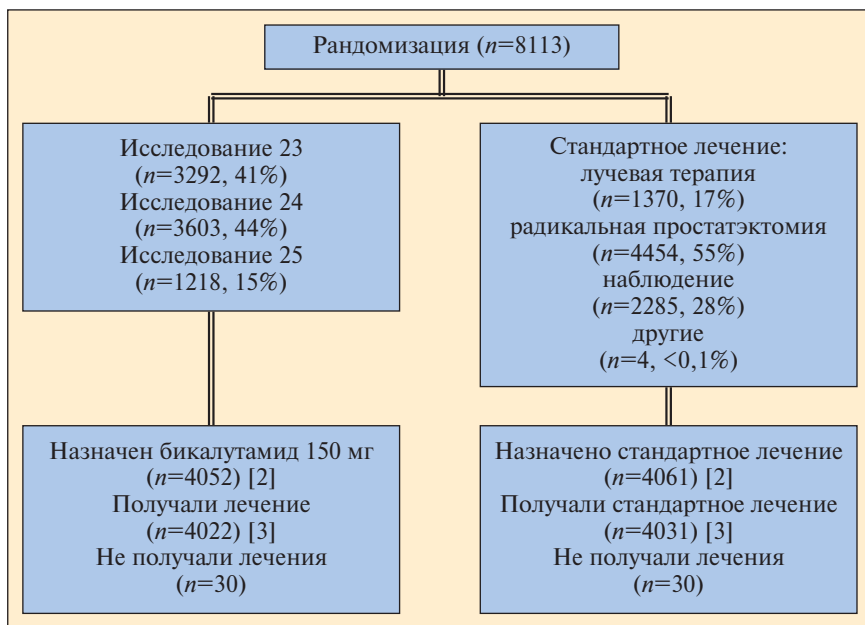
Исследование включало в себя 3 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, дизайн которых был разработан таким образом, чтобы сделать возможным комбинированный анализ. Оно было направлено на оценку эффективности и переносимости бикалутамида в дозе 150 мг/сут в сочетании со стандартными методами лечения при локализованном и мест-

но-распространенном РПЖ. Набор пациентов осуществлялся в Северной Америке, Европе, Южной Африке, Австралии, Израиле, Мексике и Скандинавии. Всего в исследовании приняли участие 8113 мужчин, получавших стандартные виды лечения по поводу локализованного (T1–2N0/Nx) и местнораспространенного (T3–4, любая N или любая T, N+) РПЖ, а именно — радиотерапию или радикальную простатэктомию либо динамическое наблюдение. Основными критериями оценки являлись выживаемость без признаков прогрессирования и общая выживаемость. Детально методы исследования EPC описаны в многочисленных публикациях [2, 3]. Ниже приведена схема.

Наиболее важным открытием исследования EPC по результатам 3-го анализа при медиане наблюдения 7,4 года являлось достоверное увеличение общей выживаемости больных с местнораспространенным раком, получавших бикалутамид в дозе 150 мг после лучевой терапии, за счет снижения риска смертельного исхода от прогрессирования опухолевого процесса на 35% [5].

Это первое исследование, позволившее добиться увеличения общей выживаемости с помощью применения некастрационной гормонотерапии при назначении адъювантного лечения при РПЖ.

Результаты заключительного анализа будут представлены научной общественности в скором времени.



Дизайн исследования EPC [4]

CAS 2039, дата одобрения 27.03.2009

Литература

1. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00657904?term=bicalutamide&rank=4>
2. See W.A., Wirth M.P., McLeod D.G. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer

- program. J Urol 2002;168:429–35.
3. Wirth M.P., See W.A., McLeod D.G. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median fol-

- lowup of 5.4 years. J Urol 2004;172:1865–70.
4. Онкоурология, спецвыпуск 2006;(2):13.
5. McLeod D.G., Iversen P., See W.A. et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. BJUI 2005;97:247–54.

Трансфузионная терапия при радикальном хирургическом лечении больных раком мочевого пузыря и предстательной железы

Н.А. Болихова, М.В. Петрова, А.А. Костин

ФГУ РНЦРР Росмедтехнологий, Москва

TRANSFUSION THERAPY IN THE RADICAL SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH URINARY BLADDER AND PROSTATE CANCERS

N.A. Bolikhova, M.V. Petrova, A.A. Kostin

Russian Radiology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

The authors describe a new technology for controlling blood loss during an oncological operation, which allows expansion of indications for radical surgical treatment in elderly patients with severe comorbidity.

Key words: bladder cancer, prostate cancer, radical surgical treatment, transfusional therapy

Одними из актуальных проблем современной онкоурологии остаются рак предстательной железы (РПЖ) и рак мочевого пузыря (РМП). Увеличивающаяся в развитых странах продолжительность жизни, общемировая тенденция к старению населения обуславливают рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе РМП и РПЖ [1, 2].

В последние годы достигнуты успехи в борьбе со злокачественными опухолями органов малого таза. Разработаны и активно применяются на практике комбинированные методы лечения, постоянно совершенствуются аппаратура и техника выполнения хирургических вмешательств и радиологических воздействий на опухолевый очаг и зоны регионарного метастазирования. При этом хирургическое лечение является основой всех комбинированных методик, а в некоторых случаях остается единственно возможным вариантом помощи ослабленным пациентам [2, 3].

Учитывая объем и травматичность операций при РПЖ и РМП, много внимания уделяется тактике кровосбережения во время операции.

К основным методам кровосбережения относят: аутоплазмодонорство, нормоволемическую или гипероволемическую гемодилюцию, интраоперационную реинфузию аутоэритроцитов. Известно, что пожилые онкологические больные с сопутствующими заболеваниями нуждаются в выборе определенных методик кровосбережения [4, 5].

В связи с этим **цель настоящего исследования** — улучшение результатов хирургического лечения больных РПЖ и РМП путем применения комплексной программы этапной периоперационной инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) у больных

при выполнении радикальной простатэктомии (РПЭ) и цистэктомии (ЦЭ).

Программа разработана в отделении анестезиологии и реанимации РНЦРР и предусматривает:

- предоперационную заготовку аутологичной плазмы за 7—10 дней до операции в объеме 700—1000 мл;
- превентивную коррекцию дефицита объема циркулирующей крови в предоперационном периоде и опережающую умеренную гипероволемическую гемодилюцию производными 6% гидроксипропилкрахмала в объеме 500 мл перед началом операции;
- применение интраоперационной аппаратной реинфузии эритроцитов с использованием аппаратов типа Cell Saver. Метод реинфузии отмытых эритроцитов на основе использования специальных аппаратов типа Cell Saver — высокоэффективный способ возврата в кровотоки эритроцитов, утраченных во время операции, в особенности в тех ситуациях, когда кровопотеря носит острый и массивный характер. Эффективность применения метода заключается в своевременном восстановлении кислородной емкости крови за счет собственных эритроцитов пациента, отсутствии значимых иммунных реакций, однозначно возникающих при переливании компонентов донорской крови [6];
- поддержку соотношения коллоидов и кристаллоидов 1:2,3 при восполнении интраоперационной кровопотери;
- трансфузию донорских эритроцитов только по строгим показаниям (при уровне гемоглобина <70 гр% и гематокрите <22%).

В соответствии с разработанной программой нами был проведен анализ результатов лечения 71 больного с диагнозами РПЖ и РМП. Этим пациентам проводились хирургические вмешательства в объеме РПЭ и цистпростатвезикулэктомии (табл. 1).

Продолжительность операций составила в среднем $6,3 \pm 2,2$ ч, анестезии — $7,1 \pm 2,1$ ч.

Для сбора излившейся крови и реинфузии отмытых эритроцитов использовали аппарат Hemonetic Cell Saver 5. Сбор крови из операционной раны осуществлялся с помощью аспиратора через контур аппарата Hemonetic Cell Saver 5 без использования марлевых салфеток. Давление в контуре не превышало 95 мм рт. ст. и было не менее 80 мм рт. ст., что обеспечивало адекватный сбор излившейся крови и позволило свести к минимуму разрушение эритроцитов. Объем собранной в резервуар крови составил 70—85% от измеренного объема кровопотери. Сепарацию эритроцитов проводили до образования эритро-

цитной массы с гематокритом 55%. После отмытия эритроциты переливались больному с использованием клеточного лейкоцитарного фильтра PALL SQ 40S. Интраоперационная кровопотеря у больных колебалась в пределах от 300 мл до 3000 л.

Показаниями для использования метода отмытых эритроцитов служила интраоперационная кровопотеря >700—800 мл.

По типу возмещения интраоперационной кровопотери больные были разделены на 2 группы: 1-я группа — с использованием аппарата Cell Saver ($n=41$), 2-я — с отсутствием показаний для его использования у 30 больных. Группы были достоверно сопоставимы по диагнозу, стадии заболевания, полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям.

Основной задачей нашего исследования было сравнение течения послеоперационного периода у больных 2 выделенных групп.

Сравнительный анализ результатов в группах проводился по следующим критериям: степень

кровопотери, время пребывания в реанимационном отделении, продленная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), послеоперационные осложнения, экспертная оценка (оценка реаниматолога по 3 степеням тяжести: гладкое течение — 0 баллов, осложненное — 1 балл, крайне тяжелое — 2 балла), необходимость послеоперационного переливания донорской эритроцитной массы и свежезамороженной плазмы; послеоперационное восстановление эритроцитарного роста. Состояние пациентов оценивали по шкалам APACHE II и SAPS.

Интраоперационная кровопотеря у больных колебалась в пределах от 300 мл до 3000 л. Кровопотеря в 1-й группе достоверно превышала кровопотерю во 2-й ($p < 0,05$), что отражено в табл. 2.

При сравнении состояния больных в раннем послеоперационном периоде в 1-й и 2-й группах установлено, что уровень баллов по APACHE II в 1—3-и сутки послеоперационного периода был достоверно одинаковым в обеих группах (табл. 3).

Таблица 1. Объем хирургического вмешательства

Объем хирургического вмешательства	Число пациентов
Цистпростатвезикулэктомия с формированием илеокондуита, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	1
РПЭ	31
Цистпростатвезикулэктомия с формированием илеокондуита	25
Цистэкт/илеокондуит, экстирпация матки с придатками	1
ЦЭ	2
ЦЭ, формирование илеокондуита	10
ЦЭ, резекция культи влагалища, резекция сигмовидной кишки	1
Всего ...	71

Таблица 2. Степень интраоперационной кровопотери

Группа	минимальная	Степень средняя	максимальная
1-я ($n=41$)	700	1800	3300
2-я ($n=30$)	200	950	1400

Таблица 3. Оценка тяжести состояния больных по шкале APACHE II

Группа	1-е	2-е	Сутки 3-и	4-е	5-е
1-я	17	18	16	16	16
2-я	19	18	16	16	16

Также не выявлено достоверных отличий между 2 группами по срокам пребывания в реанимации, экспертной оценке, длительности продленной ИВЛ, числу послеоперационных осложнений, показаниям для переливания донорской эритроцитной массы (табл. 4—7).

Послеоперационные осложнения возникли в 1-й группе у 22 (53,6%) больных, во 2-й — у 16 (53,3%). Разница недостоверна.

Таким образом, на основании полученных данных мы можем сделать заключение, что благодаря применению аппарата Cell Saver состояние пациентов со средней интраоперационной кровопотерей 1800 мл в ближайшем послеоперационном периоде достоверно не отличается от состояния больных со средней кровопотерей 950 мл, что подчеркивает преимущества применения метода реинфузии отмытых эритроцитов для восполнения кровопотери у больных при РПЭ и ЦЭ.

Внедрение новой технологии борьбы с кровопотерей при онкоурологических операциях позволяет значительно расширить показания к радикальному хирургическому лечению у пожилых больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Таблица 4. *Время пребывания пациентов после операции в отделении реанимации*

Группа	Среднее число дней	Стандартное отклонение
1-я	7,122	5,020
2-я	5,266	3,310

Примечание. Достоверных отличий не выявлено ($p=0,083$).

Таблица 5. *Экспертная оценка общего состояния пациентов*

Группа	Среднее число баллов	Стандартное отклонение
1-я	1,561	0,6344
2-я	1,366	0,5561

Примечание. Достоверных отличий не выявлено ($p=0,184$).

Таблица 6. *Время пребывания пациентов на продленной ИВЛ*

Группа	Число часов	
	среднее	максимальное
1-я ($n=18$)	2,1	14
2-я ($n=11$)	1,6	20

Примечание. Достоверных отличий не выявлено ($p=0,071$).

Таблица 7. *Показания для переливания донорской эритроцитной массы*

Группа	Среднее число	Стандартное отклонение
1-я	152,25	252,33
2-я	175,66	355,98

Примечание. Достоверных отличий не выявлено ($p=0,748$).

Рекомендуемая литература

- Каприн А.Д. Современные концепции лечения рака мочевого пузыря. Леч врач 1999;(4):54—5.
- Каприн А.Д., Костин А.А. Современные возможности диагностики и комбинированного лечения рака мочевого пузыря. Леч врач 2003;(7):13—25.
- Харченко В.П., Амосов Ф.Р. Рак предстательной железы: проблемы диагностики. Леч врач 1999;(1):4—8.
- Буйденко Ю.В. Массивная кровопотеря при расширенных комбинированных хирургических вмешательствах у онкологических больных. Вестн интенс тер 2004;(4):18—24; 2005;(1):19—25.
- Жибурт Е.Б., Калеко С.П., Данильченко В.В. и др. Аутогемотранфузии в клинической практике. Центр крови

- и тканей Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург. Трансфузиология 2001;(3):32—52.
- Селиванов Е.А., Литманович К.Ю., Солдатенков В.Е., Бураков В.В. Организация аутологичной заготовки крови и ее компонентов для восполнения операционной кровопотери. Трансфузиология 2004;5(2):86—90.
- Горобец Е.С. Проблема массивных кровопотерь в онкохирургии (аналитический обзор). Анестезиол реанимат 2001;(5):44—7.
- Давыдов М.И. Эволюция онкохирургии и ее перспективы. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Ч. 1, с. 36—42.
- Bortul M., Calligaris L., Roseano M. et al.

- Blood transfusion and results after curative resection for gastric cancer. Suppl Tumor 2003;2(5):627—30.
- Edelman M.J., Potter P., Mahaffey K.G. et al. The potential for reintroduction of tumor cells during intraoperative blood salvage: reduction of risk with use of the RC-400 leukocyte depletion filter. Urology 1996;47(2):179—81.
- Hansen E., Knuechel R., Altmeppen J. et al. Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells. Transfusion 1999;39(6):608—15.
- Klimberg I.W. Autotransfusion and blood conservation in urologic oncology. Semin Surg Oncol 1989;5(4):286—92.

Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря (обзор литературы)

А.С. Аль-Шукри¹, В.Н. Ткачук¹, Н.М. Волков², М.В. Дубина²

¹Кафедра урологии, ²отдел молекулярно-генетических технологий

Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Контакты: Михаил Владимирович Дубина Michael.dubina@gmail.com

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний. У мужчин РМП возникает чаще, чем у женщин. Так, в 2004 г. в России в структуре онкологической заболеваемости РМП составлял 4,5% у мужчин и 1,1% — у женщин [1]. Наиболее частой гистологической формой РМП является переходно-клеточная карцинома, составляющая >90% опухолей этой локализации. Высокая частота плоскоклеточного рака (до 55—80%) наблюдается в регионах, эндемичных для *Schistosoma haematobium*. Однако в России эта гистологическая форма имеет место не более чем у 7—9% больных. Еще реже встречаются аденокарциномы и низкодифференцированный рак [2].

При первичном диагнозе поверхностные формы РМП выявляют у 70—80% больных [3]. Пятилетняя выживаемость пациентов с поверхностным РМП достигает 80% [4], но при мышечно-инвазивном раке на стадиях T2—T4 прогрессивно уменьшается [5].

В настоящее время известно, что как среди поверхностных, так и среди мышечно-инвазивных опухолей существует биологическая неоднородность, которая определяется не только морфологической формой и степенью инвазии, но и молекулярно-генетическими изменениями [6]. В связи с этим стали развиваться прикладные аспекты применения молекулярной диагностики в клинической медицине, в том числе и в онкоурологии.

Перед исследованиями молекулярных маркеров РМП стоят следующие вопросы: 1) какие из поверхностных опухолей будут рецидивировать после первичного лечения и прогрессировать в мышечно-инвазивный рак; 2) какие из инвазивных опухолей будут рецидивировать местно, а какие — с диссеминацией после цистэктомии; 3) какова эффективность методов комплексного лечения РМП в зависимости от индивидуально выбранного способа лечения; 4) в чем заключаются ключевые молекулярные события в клетках опухоли мочевого пузыря (МП), которые могут стать мишенью для разработки новых селективных лекарственных препаратов.

Молекулярно-генетические критерии прогноза и прогрессии РМП

Современным стандартом диагностики поверхностных опухолей МП остается цистоскопия с биопси-

ей и гистологическим исследованием препарата. Стратификация риска развития рецидива и прогрессирования основывается на клинических и гистологических характеристиках опухоли, таких как уровень дифференцировки раковых клеток, наличие инвазии мелких сосудов, морфологическая форма роста, размер опухоли и ее мультифокальный рост [7, 8]. Ниже указаны основные недостатки этих методов: 1) цистоскопическая картина не всегда позволяет визуализировать опухоль, особенно в случаях наличия карциномы *in situ*; 2) в биопсийном материале часто отсутствует мышечный слой, что не позволяет правильно интерпретировать глубину инвазии опухоли; 3) в биопсийный материал может не быть включен участок опухоли с наибольшей глубиной инвазии; 4) оценка степени дифференцировки субъективна и осложнена малым объемом материала; 5) процедура требует значительных финансовых затрат и 6) тяжело переносится больными. Из-за указанных недостатков частота ошибок (недооценка стадии) в диагностике поверхностных форм РМП достигает 40% [9].

Подавляющую часть поверхностных форм РМП (до 70%) составляют преинвазивные папиллярные карциномы (Ta) — низкоккачественные по патоморфологическим критериям, склонные к рецидивированию, но при этом редко переходящие к инвазивному росту [6, 10]. Реже встречаются карциномы *in situ* (Tis), потенциально высококачественные опухоли, которые считаются предшественниками мышечно-инвазивного рака, склонными к мультифокальному росту с распространением на уротелий мочевого пузыря и уретры, а также опухоли, распространяющиеся на субэпителиальную соединительную ткань (T1) [10]. В пределах данной классификации существуют подгруппы, отличающие опухоли по клиническому течению и прогнозу, например опухоли TaG₃, которые отражают большую злокачественность, чем другие папиллярные раки [11]. При этом нет ясности в отношении общности природы самостоятельной карциномы *in situ* и карциномы, сопутствующей папиллярному раку [6]. Значительные различия в клиническом течении этих форм поверхностного РМП отражают биологическую разнородность опухолей, т.е. особенности молекулярного патогенеза.

Следовательно, перспективным направлением в поиске альтернативных подходов к диагностике

и прогнозированию течения РМП является выявление молекулярных маркеров, позволяющих адекватно классифицировать опухоли по степени инвазии и проводить стратификацию по риску развития их рецидива и/или прогрессирования (табл. 1). В последние годы об этом писали E. Pasin и соавт. [12], M. Knowles [6], M. Sanchez-Carbayo и соавт. [13], A. Mitra и соавт. [14] и др. Интенсивное изучение этого вопроса привело к формированию представления о 2 основных путях молекулярного патогенеза РМП [12, 13].

С молекулярно-генетической точки зрения 1-я патогенетическая группа (поверхностные папиллярные карциномы, т.е. стадия Ta) характеризуется ограниченным числом генетических изменений: делециями участков 9-й хромосомы (до 70% случаев) [15] и активаций мутации гена *FGFR3* — до 80% случаев [16]. Вторая патогенетическая группа РМП характеризуется выраженной хромосомной нестабильностью, нарушением контроля клеточного цикла и апоптоза за счет мутаций и делеций генов, кодирующих белки p53, Rb и других участников их каскадов [17]. Сходный спектр генетических аномалий в мышечно-инвазивных карциномах доказывает, что именно эта патогенетическая группа представляет собой поверхностный рак, склонный к прогрессии [6]. По мнению многих исследователей, наиболее информативными маркерами прогноза для поверхностного РМП служат мутации *FGFR3* и мутации/экспрессия p53, причем наличие этих нарушений является взаимоисключающим [17, 18]. При этом в группе опухолей T1G₂ не отмечено прогностической значимости мутаций гена *FGFR3* и отсутствует взаимоисключаемость мутаций *FGFR3* и p53, что характеризует их как некий промежуточный вариант между 2 основными патогенетическими типами [19].

FGFR3 участвует в регуляции клеточного роста, дифференцировки опухоли и ангиогенеза [20]. Показана прямая корреляция мутаций гена этого рецептора с низким уровнем злокачественности, хорошим прогнозом, низким риском прогрессирования поверхностного РМП, причем прогностическая значимость при совместном анализе этого показателя с экспрессией маркера пролиферации Ki-67 превышает таковую при определении стандартных патоморфологических факторов [17].

Белок p53 — основной участник одноименного каскада регуляции клеточного цикла и апоптоза и наиболее хорошо исследованный маркер прогноза при РМП [21], однако результаты изучения его значимости при этом заболевании весьма противоречивы. В частности, D. Esrig и соавт. [22] показали выраженную корреляцию ядерного окрашивания на белок p53 с 5-летней частотой развития рецидивов РМП стадии T1 (62% против 7%, $p=0,002$), а также достоверную обратную зависимость с 5-летней выживаемостью (78% против 93%, $p=0,004$). Тем не менее данные последую-

щих исследований выявили противоречивые результаты [23, 24]. Позитивное окрашивание ядер с антителами к p53 связано с накоплением белка или повышенным в результате мутации периодом полураспада, что было использовано в большинстве исследований как суррогатный маркер мутаций [25]. Однако следует учитывать, что до 20% мутаций гена p53 приводят к образованию неполноценного белка, который не может быть выявлен стандартными ИГХ-методиками. Кроме того, известны мутации в экзоне 5 гена p53, которые не нарушают функцию белка [26]. Доказано проявление гиперэкспрессии белка без изменения его структуры, связанное с эпигенетическими механизмами [27]. Таким образом, следует предположить, что прямой анализ мутаций гена p53 позволит более достоверно оценить прогностическую значимость этого молекулярного фактора для прогнозирования РМП.

Также при РМП выявлены мутации гена *Ras*, биологический эффект которых аналогичен мутации *FGFR3* и заключается в конститутивной активации внутриклеточного сигнального каскада MAPK [28]. Суммарная частота мутаций *FGFR3* и *Ras* в папиллярных карциномах составляет приблизительно 80% [28]. Указанные генетические нарушения редко обнаруживаются при инвазивном раке, что ставит под сомнение возможность прогрессии pTa в инвазивный рак [17, 18].

Среди других маркеров, достоверно отрицательно влияющих на прогноз поверхностного РМП, выявлены: потеря экспрессии p21WAF1/CIP1 (ингибитор циклинзависимых киназ, эффектор p53) [29], экспрессия VEGF [30], маркера пролиферации Ki-67 [24, 31], экспрессия матриксных металлопротеиназ, участвующих в процессе инвазии опухоли [32] и др.

Несмотря на статистическую значимость, в настоящее время ни один из индивидуальных молекулярных маркеров не может заменить стандартные клинико-морфологические прогностические факторы поверхностного РМП ввиду недостаточной информативности для принятия клинического решения. Тем не менее показано, что прогностическая значимость взаимодополняется при исследовании экспрессии таких регуляторов клеточного цикла, как p53, pRB, p21 и p27 [33]. По-видимому, информативность прогностических маркеров может быть повышена путем комбинированного анализа нескольких молекулярных факторов.

Дальнейшее развитие этой идеи, поддерживаемой представлениями о многофакторном механизме опухолевой прогрессии, реализовалось в постоянно возрастающем количестве исследований, основанных на анализе панелей маркеров при помощи микрочипов. Несколько исследований на экспрессионных микрочипах показали их применимость для определения основных гистопатологических форм РМП [34—36]. Например, E. Vlaevic и соавт. [36] успешно классифицировали опухоли на мышечно-инвазивные и неинвазивные. Неко-

Таблица 1. Молекулярно-генетические маркеры переходно-клеточной карциномы мочевого пузыря (по данным литературы)

Маркер	Молекулярно-генетические нарушения	Морфологическая характеристика	Частота проявления, %	Методы определения	Клиническая значимость
Регуляторы клеточного цикла					
P53	Мутации и/или делеция	Инвазивный РМП	50—70	ИГХ, SSCP, секвенирование	Плохой прогноз
P21	Потеря экспрессии	Инвазивный РМП, глубокая инвазия	35	ИГХ	Плохой прогноз (дополняет прогностическую значимость p53)
P27	Потеря экспрессии	Инвазивный РМП, глубокая инвазия	60	ИГХ	Плохой прогноз (дополняет прогностическую значимость p53)
Mdm2	Амплификация Гиперэкспрессия	Нет	4 30	FISH ИГХ	Тенденция к плохому прогнозу
E2F3	Амплификация Гиперэкспрессия	Инвазивный РМП	11	FISH ИГХ	Не ясно
CDKN2A	Делеция, метилирование, мутация	Высокая стадия и степень злокачественности	20—60	Количественная ПЦР, секвенирование	Плохой прогноз
pRB	Потеря экспрессии, делеция, мутация	Инвазивный РМП	37	ИГХ, секвенирование	Плохой прогноз (дополняет прогностическую значимость p53)
CCND1	Амплификация. Гиперэкспрессия	Все стадии и степени злокачественности	10—20	FISH, ИГХ, количественная ПЦР	Тенденция к плохому прогнозу
Сигнальные каскады пролиферации					
FGFR3	Активирующие мутации	Поверхностный рак, низкая злокачественность	30—80	Секвенирование	Хороший прогноз
Her-2/neu	Амплификация Гиперэкспрессия	Инвазивный РМП	10—20 10—50	FISH, ИГХ, количественная ПЦР	Плохой прогноз; мишень для терапии
EGFR	Гиперэкспрессия	Инвазивный РМП	30—50	ИГХ, количественная ПЦР	Плохой прогноз; резистентность к ХТ, ЛТ; мишень для терапии
HRAS/KRAS/NRAS	Активирующие мутации	Нет	10—15	SSCP, секвенирование	Потенциальная мишень для терапии. Маркер резистентности к таргетным препаратам
PTEN	Делеции. Инактивирующие мутации. Потеря экспрессии	Инвазивный РМП	30—35	SSCP, секвенирование, ИГХ, количественная ПЦР	Плохой прогноз. Потенциальная мишень для терапии. Маркер резистентности к таргетным препаратам
TSC1	Мутации, делеции		13 60	SSCP, секвенирование, количественная ПЦР	Плохой прогноз
Регуляторы ангиогенеза					
FGF	Экспрессия	—	—	ОТ-ПЦР, ИФА	Плохой прогноз
VEGF	Экспрессия	—	—	ОТ-ПЦР	Плохой прогноз; мишень для терапии
PDEGF	Экспрессия	Высокая стадия и степень злокачественности	—	ОТ-ПЦР	Плохой прогноз; мишень для терапии
Поверхностные молекулы					
E-cadherin	Снижение экспрессии	Высокая стадия и степень злокачественности	—	ИГХ	Плохой прогноз
CD44	Снижение и изменение спектра экспрессии изоформ	—	—	ИГХ, ОТ-ПЦР	Плохой прогноз
MMP	Повышение экспрессии	Высокая стадия и степень злокачественности	—	ИГХ, ИФА	Мишень для терапии

Примечание. ИГХ — иммуногистохимическое исследование; SSCP — исследование полиморфизма одноцепочечной ДНК. ПЦР — полимеразная цепная реакция; ОТ-ПЦР — ПЦР с обратной транскрипцией; ИФА — иммуноферментный анализ; ХТ — химиотерапия; ЛТ - лучевая терапия; FGFR3 — рецептор фактора роста фибробластов-3; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; FGF — эпидермальный фактор роста; VEGF — сосудисто-эндотелиальный фактор роста; PDEGF — тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток; MMP — молекулярно-массовое распределение.

торые исследования продемонстрировали возможность не только классификации опухолей по группам, но и стратификации прогноза внутри отдельных групп. Была разработана панель для прогноза риска развития рецидива папиллярной преинвазивной карциномы МП [37] и панели для прогноза прогрессии поверхностных опухолей в инвазивные [38, 39]. В одном из исследований [38] позитивная предиктивная значимость в отношении прогрессирования была невелика (0,3), тогда как негативная предиктивная значимость оказалась равной 0,95. В другом исследовании [39] по профилям экспрессии успешно дифференцировали между собой стадии Та, Тis, Т1 и Т2 и была показана возможность прогнозирования прогрессии с чувствительностью 85,7% и специфичностью 71,4%. Некоторые авторы [40] считают, что такие панели маркеров могут превосходить стандартную клиническую классификацию по критерию прогнозирования рецидива поверхностного РМП. Однако внедрение результатов этих работ в клиническую практику требует проведения дальнейших исследований, способных доказать их значение для обоснования клинического диагноза и выбора тактики лечения РМП в каждом конкретном случае.

Молекулярный мониторинг рецидивирования РМП после радикального хирургического лечения

Современным стандартом наблюдения после радикального лечения поверхностного РМП является цистоскопия с параллельным цитологическим исследованием мочи, проводящаяся каждые 3 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес до 5 лет и далее — раз в год. Однако продолжается поиск альтернатив цистоскопии. Наиболее удобный и обоснованный способ выявления рецидивирования РМП после радикального лечения — определение маркеров опухоли в осадке мочи из ДНК клеток эпителия МП и опухолевых клеток, которые ввиду частичной потери адгезивных свойств попадают в мочу в относительно большом количестве [41]. На сегодняшний день существует ряд тестов, способных определить опухолевые маркеры в моче.

Иммунологические тесты позволяют выявлять антиген опухолей мочевого пузыря ВТА (bladder tumor antigen), который является белком, сходным по строению с фактором комплемента Н. Полагают, что этот антиген выделяется опухолевыми клетками как фактор защиты от иммунного надзора организма [42]. Белок ядерного матрикса-22 (NMP-22), который экспрессируется в опухолевых клетках и попадает в мочу при апоптозе, также служит иммунологическим маркером РМП [43]. Комплексный тест ImmunoCyt/uCyt+ при

РМП используется в сочетании с цитологическим исследованием для определения специфичных к мучиноподобному антигену опухолевых клеток и гликозилированному раково-эмбриональному антигену [44].

Иной принцип применяется в тесте UroVysion, который основан на методе FISH с зондами к центромерам 3, 7 и 17-й хромосом и локусу 9p21, что позволяет выявлять хромосомные aberrации, наиболее часто встречающиеся при РМП [45]. Чувствительность и специфичность перечисленных тестов, по данным L. Vudman и соавт. [46], приведены в табл. 2. В настоящее время все эти тесты могут быть использованы лишь как дополнение к цистоскопии и цитологическому исследованию мочи, хотя и показано их возможное применение как фактора, позволяющего проводить цистоскопию реже [46]. Тем не менее в стандарты наблюдения за больными РМП после радикального лечения такой подход пока не вошел.

Перспективным способом определения рецидива РМП является применение нескольких маркеров в панели [47]. В частности, при поиске более чувствительных и специфичных методов скрининга был предложен метод ОТ-ПЦР мРНК hTERT для исследования маркера активности теломеразы, чувствительность и специфичность которого оказались равными 95 и 93,5% соответственно [48]. Данный метод также использовали для исследования мРНК ингибитора апоптоза Сурвивина (Survivin) с чувствительностью и специфичностью 68,6 и 100% соответственно [49]. Амплификационные методы скрининга обладают потенциально высокой чувствительностью, приспособлены к анализу большого числа образцов.

Молекулярно-генетический прогноз нехирургических методов лечения РМП

В комплексном лечении больных РМП применяют, кроме оперативного вмешательства, и другие методы: иммунотерапию — ИТ (внутрипузырные инстилляции вакцины VCG при поверхностном раке), ЛТ как самостоятельный метод либо в сочетании

Таблица 2. *Характеристики скрининговых тестов рака мочевого пузыря, основанных на определении маркеров в моче*

Тест	Чувствительность, %	Специфичность, %
Цитологический	12,2—84,6	78—100
ВТА Stat	52—78	73—87
ВТА Trak	51—100	72,6—92,5
ImmunoCyt / uCyt+	74—89,3	61—85,9
NMP22 Bladder Cancer Test	50—91,3	45,6—87,5
NMP22 BladderChek	49,5—84,8	40—89,8
UroVysion	68,6—100	65—96

с операцией, ХТ. Каждый из этих методов приводит к развитию нежелательных побочных явлений, но при этом не всегда позволяет достигнуть желаемого эффекта. Таким образом, определение эффективности планируемого лечения еще до его начала — одна из самых актуальных задач молекулярных исследований. Молекулярные предиктивные маркеры потенциально могут помочь не только в решении об отказе от того или иного метода лечения, но и при выборе наиболее эффективного метода лечения больных РМП.

Маркеры эффективности внутрипузырных инстилляций вакцины BCG у больных РМП. Относительно немногочисленны исследования молекулярных маркеров, позволяющих предсказать эффективность внутрипузырной ИТ с помощью вакцины BCG. Очевидно, что патогенетически обоснованным подходом является изучение факторов, определяющих параметры иммунного ответа, таких как наличие экспрессии иммуногенных молекул, молекул — медиаторов взаимодействия с клетками иммунной системы на поверхности опухолевых клеток, активность иммуномодулирующих гуморальных факторов в микроокружении опухоли и др.

Показано значение экспрессии антигена HLA I класса, который отвечает за представление антигенов Т-лимфоцитам, для предсказания 5-летней безрецидивной выживаемости больных РМП после внутрипузырного введения вакцины BCG (55,7% против 19,1% у пациентов с HLA-I-позитивными и HLA-I-негативными опухолями соответственно) [50]. Также отмечена высокая экспрессия лигандов NKp30, NKp44 и NKp46 рецептора натуральных киллеров в опухолях, ответивших на ИТ [51].

Кроме того, выявлено важное значение ряда других маркеров: потери экспрессии антигенов групп крови АВ0(Н), β_2 -микроглобулина [52], цитокератина 18 [53], белка теплового шока HSP90 [54], а также позитивное предиктивное значение концентрации интерлейкина-2 в моче [55], низкого пролиферативного индекса Ki-67 в опухоли [56]. Однако эти исследования были проведены на небольших группах пациентов и не включали контрольную группу больных, не получавших инстилляций BCG, что не позволяет судить об общей прогностической значимости маркеров. Не обнаружена связь и общего иммунного статуса с эффективностью ИТ поверхностного РМП [57]. Таким образом, ни один из перечисленных маркеров не является на сегодняшний день достаточно изученным для оценки эффективности внутрипузырных инстилляций вакцины BCG у больных.

Маркеры эффективности ЛТ больных РМП. ЛТ применяют как самостоятельный метод лечения или в комбинации с операцией у больных с инвазивным РМП. Однако этот метод лечения требует максимально выверенного отбора пациентов. На сегодняшний день существующие клинические факторы

не позволяют достаточно точно предсказать эффект ЛТ. Существует необходимость в изучении других детерминант ответа опухоли на облучение.

Эффект ЛТ определяется повреждением ДНК опухолевых клеток, в результате накопления дефектов клетки становятся нежизнеспособными. Одними из основных механизмов радиорезистентности являются репарация этих повреждений ДНК, а также нарушение механизмов клеточной смерти [58]. В связи с этим перед проведением ЛТ у больных РМП необходимо изучить экспрессию репарационных белков APE1 и XRCC1 [59], а также белков контроля клеточного цикла, вызывающих остановку деления для обеспечения репарации, таких как pRB [60]. Доказано значение как проапоптоических каскадов, например p53 и p21 [61], так и антиапоптоических — bcl-2 [62], а также фактора EGFR [63], определяющего выживание клетки в условиях повреждения. При этом спектр известных маркеров радиочувствительности при РМП в настоящее время достаточно ограничен.

Маркеры эффективности ХТ. Проблема выбора оптимальных комбинаций цитостатиков в паллиативном неoadъювантном и адъювантном лечении особенно широко изучена при более распространенных опухолях, таких как колоректальный рак, рак легкого, молочной железы [64]. Цитостатики, применяемые при этих заболеваниях, сходны с препаратами, используемыми при РМП. Кроме того, взаимоприменимы результаты фармакогенетических исследований для РМП и опухолей других локализаций. Например, при раке легкого и при РМП показана прогностическая значимость гиперэкспрессии ERCC1 для выживаемости после ХТ на основе цисплатина [65, 66].

Исследования индивидуальных маркеров химиочувствительности РМП не характеризуются многообещающими результатами [67]. При этом более перспективными представляются методы, основанные на микрочипах. Так, на основании профиля экспрессии различных клеточных линий РМП D. Navaleshko и соавт. [68] у 80% больных удалось предсказать наиболее эффективную комбинацию цитостатиков.

Перспективные молекулярные мишени для направленной (таргетной) терапии РМП

В патогенезе РМП принимает участие множество аутокринных и паракринных механизмов, реализующихся через каскады мембранных рецепторных систем, таких как Her-2/neu, EGFR, VEGF и VEGFR и др. [69]. Возможность воздействия на эти пути появилась при разработке нового поколения противоопухолевых агентов, так называемых таргетных препаратов. Данный подход используется и для совершенствования ХТ РМП, но в отличие от опухолей других локализаций (рак легкого, молочной железы, толстой кишки и др.) ни один таргетный препарат для РМП до сих пор не вышел за пределы научных исследований.

Семейство рецепторов Her (ErbB) представляет собой группу мембранных белковых молекул, обладающих тирозинкиназной активностью, и состоит из 4 представителей: Her-1 или EGFR, Her-2/neu, Her-3 и Her-4. Клиническое значение на сегодняшний день имеют первые 2 типа рецепторов. Her-2/neu — маркер агрессивного течения РМП [70]. Разработан препарат, специфически подавляющий функцию этого рецептора. В исследовании II фазы показана эффективность 70% комбинации ХТ с трастузумабом (анти-Her-2/neu-моноклональным антителом) при РМП, экспрессирующем Her-2/neu [71]. Роль этого препарата будет окончательно определена в исследованиях III фазы.

Известно, что РМП, как и многие другие виды опухолей, зависит от аутокринной стимуляции через EGFR, поэтому разработка и применение препаратов, направленных на подавление этого механизма, является одним из приоритетных направлений современной онкологии. В частности, достигнуты значительные успехи таргетной терапии при колоректальном раке и немелкоклеточном раке легкого. Предполагается высокая эффективность использования данного подхода и при РМП, так как экспрессия EGFR повышена в опухолях МП относительно неопухолевых тканей, что является отрицательным прогностическим фактором и подтверждает потенциальную значимость данного рецептора как мишени для направленной терапии [70].

Наличие эффективности в монорежиме во 2-й линии терапии у больных РМП показал лапатиниб — низкомолекулярный ингибитор сигнальной трансдукции, направленный на EGFR и Her-2/neu [72]. Несмотря на то что указанный эффект отмечен только у 3% больных, улучшение результатов лечения лапатинибом ожидается в комбинации с ХТ.

VEGF и его рецепторы (VEGFR) принимают участие в механизмах роста и метастазирования РМП и других опухолей путем влияния на ангиоген-

нез. Повышенная экспрессия VEGF служит негативным прогностическим фактором при поверхностном и инвазивном РМП [30]. При РМП в настоящее время проходят клинические испытания такие препараты-антагонисты этого сигнального пути, как бевацизумаб, сунитиниб и сорафениб.

Потенциальными мишенями для направленной терапии могут служить намного большее число молекул, определяющих злокачественные свойства опухоли. В частности, среди перспективных мишеней рассматриваются FGFR3, антиапоптотический белок NFκB, участники внутриклеточного каскада эпидермального фактора роста АКТ, PTEN, mTOR и др. [73].

Заключение

Молекулярная патология представляет собой развивающуюся область современной медицины. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о большом потенциале молекулярных маркеров как инструмента для диагностики, стадирования, прогнозирования клинического течения, выбора оптимальной тактики лечения РМП, поиска новых эффективных лекарственных препаратов. Тем не менее на сегодняшний день молекулярные методы все еще остаются в области экспериментальной разработки.

Очевидны тенденции к комплексному анализу молекулярного профиля опухоли при помощи микрочипов, что стало возможным с развитием современных технологий. При этом не прекращается и поиск более значимых индивидуальных маркеров. Основной задачей молекулярно-генетических исследований опухолей МП является проведение крупных, правильно спланированных клинических исследований, позволяющих выявлять значимые молекулярные маркеры для прогноза заболевания и эффективности избранного метода у каждого пациента с РМП. Развитие таких исследований в будущем позволит молекулярно-генетическим маркерам прочно войти в стандарты онкоурологической практики.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3):52—89.
2. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. СПб.: Питер, 2000.
3. Kaufman D. Challenges in the treatment of bladder cancer. Ann Oncol 2006;17(Suppl. 5):106—12.
4. Witjes J., Caris C., Mungan N. et al. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C alone in patients with superficial bladder cancer. J Urol 1998;160(5):1668—71.
5. Quek M., Stein J., Nichols P. et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol 2005;174(1):103—6.
6. Knowles M. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? Carcinogenesis 2006;27(3):361—73.
7. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А. Общие принципы лечения больных раком мочевого пузыря. Значение клинических, гистологических и биологических факторов прогноза для выбора метода лечения. Практ онкол 2003;4(4):204—13.
8. Craig Hall M., Chang S., Dalbagni G. et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 Update. J Urol 2007;178:2314—30.
9. Huguet J., Crego M., Sabat? S. et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. Eur Urol 2005;48(1):53—9.
10. Lee J. Bladder. In: Rosai J., ed. Ackerman's surgical pathology. Baltimore: Mosby, 2004. p. 1317—60.
11. Lee R., Droller M. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 2000;27:1—13.
12. Pasin E., Josephson D., Anirban P. et al. Superficial bladder cancer: An update on etiology, molecular development, classification, and natural history. Rev Urol 2008;10(1):31—43.
13. Sanchez-Carbayo M., Cordon-Cardo C. Molecular alterations associated with bladder cancer progression. Semin Oncol 2007;34(2):75—84.
14. Mitra A., Datar R., Cote R. Molecular staging of bladder cancer. Br J Urol Int 2005;96(1):7—12.
15. Hognlund M., Sall T., Heim S. et al. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways in transitional cell carcinoma. Cancer Res 2001;61:8241—6.
16. Ooi A., Herz F., Li S. et al. Ha-ras codon 12 mutation in papillary tumors of the urinary bladder: a retrospective study. Int J Oncol 1994;4:85—90.
17. Van Rhijn B., van der Kwast T., Vis A. et al. FGFR3 and p53 characterize alternative genetic pathways in the pathogenesis of urothelial cell carcinoma. Cancer Res 2004;64:1911—4.
18. Bakkar A., Wallerand H., Radvanyi F. et al. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the

- bladder. *Cancer Res* 2003;63:8108—12.
19. Hernandez S., Lopez-Knowles E., Lloreta J. et al. FGFR3 and Tp53 mutations in T1G3 transitional bladder carcinomas: Independent distribution and lack of association with prognosis. *Clin Cancer Res* 2005;11:5444—50.
 20. Ornitz D., Marie P. FGF signalling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev* 2002;16:1446—65.
 21. Mitra A., Birkhahn M., Cote R. p53 and retinoblastoma pathways in bladder cancer. *World J Urol* 2007;25(6):563-71.
 22. Esrig D., Elmajian D., Groshen S. et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994;331: 1259—64.
 23. Eltze E., Wild P., Wülfing C. et al. Expression of the endothelin axis in noninvasive and superficially invasive bladder cancer. Relation to clinicopathologic and molecular prognostic parameters. *Eur Urol* 2008;Oct 11. [Epub ahead of print]
 24. Alonso R.A., Fernandez P.S., Gonzalez-Carrero J. et al. Multivariate analysis of recurrence and progression in stage T1 transitional-cell carcinoma of the bladder. Prognostic value of p53 and Ki67. *Actas Urol Esp* 2003;27(2):132—41.
 25. Esrig D., Spruck C., Nichols P. et al. p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. *Am J Pathol* 1993;143:1389—97.
 26. Tominaga O., Hamelin R., Remvikos Y. et al. p53 from basic research to clinical applications. *Crit Rev Oncog* 1992;3(3):257—82.
 27. Dix B., Robbins P., Carrello S. et al. Comparison of p53 gene mutation and protein overexpression in colorectal carcinomas. *Br J Cancer* 1994;70(4):585—90.
 28. Jebar A., Hurst C., Tomlinson D. et al. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. *Oncogene* 2005;24:5218—25.
 29. Stein J., Ginsberg D., Grossfeld G. et al. Effect of p21WAF1/CIP1 expression on tumor progression in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1072—9.
 30. Crew J., O'Brien T., Bradburn M. et al. Vascular endothelial growth factor is a predictor of relapse and stage progression in superficial bladder cancer. *Cancer Res* 1997;57:5281—5.
 31. Santos L., Amaro T., Pereira S. et al. Expression of cell-cycle regulatory proteins and their prognostic value in superficial low-grade urothelial cell carcinoma of the bladder. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(1):74-80.
 32. Hara I., Miyake H., Hara S. et al. Significance of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase expression in the recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2001;165:1769—72.
 33. Shariat S., Zlotta A., Ashfaq R. et al. Cooperative effect of cell-cycle regulators expression on bladder cancer development and biologic aggressiveness. *Mod Pathol* 2007;20(4):445—59.
 34. Sanchez-Carbayo M., Socci N., Lozano J. et al. Gene discovery in bladder cancer progression using cDNA microarrays. *Am J Pathol* 2003;163:505—16.
 35. Modlich O., Prisack H., Pitschke G. et al. Identifying superficial, muscle-invasive, and metastasizing transitional cell carcinoma of the bladder: use of cDNA array analysis of gene expression profiles. *Clin Cancer Res* 2004;10:3410—21.
 36. Blaveri E., Simko J., Korkola J. et al. Bladder cancer outcome and subtype classification by gene expression. *Clin Cancer Res* 2005;11:4044—55.
 37. Dyrskjot L., Thykjaer T., Kruhoffer M. et al. Identifying distinct classes of bladder carcinoma using microarrays. *Nat Genet* 2003;33:90—6.
 38. Dyrskjot L., Zieger K., Kruhoffer M. et al. A molecular signature in superficial bladder carcinoma predicts clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2005;11:4029—36.
 39. Wild P., Herr A., Wissmann C. et al. Gene expression profiling of progressive papillary non-invasive carcinomas of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2005;11:4415—29.
 40. Dyrskjot L., Zieger K., Real F. et al. Gene expression signatures predict outcome in non muscle-invasive bladder carcinoma. A multicenter validation study. *Clin Cancer Res* 2007;13(12):3545—51.
 41. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики. *Практ онкол* 2003;4(4):196—203.
 42. Kinders R., Jones T., Root R. et al. Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell cancer of the bladder. *Clin Cancer Res* 1998;4:2511—20.
 43. Berezney R., Coffey D. Identification of a nuclear protein matrix. *Biochem Biophys Res Commun* 1974;60:1410—7.
 44. Fradet Y., Lockhard C. Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: Immunocyt trade mark. *Can J Urol* 1997;4:400—5.
 45. Zellweger T., Benz G., Cathomas G. et al. Multi-target fluorescence in situ hybridization in bladder washings for prediction of recurrent bladder cancer. *Int J Cancer* 2006;119:1660—5.
 46. Budman L., Kassouf W., Steinberg J. Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *CUAJ* 2008;2(3):212—21.
 47. Friedman K., Fox B. The promising future of proteomics in cancer diagnosis and treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:701—3.
 48. Bowles L., Bialkowska-Hobrzanska H., Bukala B. et al. A prospective evaluation of the diagnostic and potential prognostic utility of urinary human telomerase reverse transcriptase mRNA in patients with bladder cancer. *Can J Urol* 2004;11(6):2438—44.
 49. Weikert S., Christoph F., Schrader M. et al. Quantitative analysis of survivin mRNA expression in urine and tumor tissue of bladder cancer patients and its potential relevance for disease detection and prognosis. *Int J Cancer* 2005;116(1):100—4.
 50. Kitamura H., Torigoe T., Honma I. et al. Effect of human leukocyte antigen class I expression of tumor cells on outcome of intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:4641—4.
 51. Yutkin V., Pode D., Pikarsky E. et al. The expression level of ligands for natural killer cell receptors predicts response to bacillus Calmette-Guérin therapy: a pilot study. *J Urol* 2007;178(6):2660—4.
 52. Sanders H., McCue P., Graham S.D. Jr. ABO(H) antigens and beta-2 microglobulin in transitional cell carcinoma. Predictors of response to intravesical bacillus Calmette-Guérin. *Cancer* 1991;67(12):3024—8.
 53. Flam T., Chopin D., Leleu C. et al. Immunohistochemical markers defined by monoclonal antibodies and response to bacillus Calmette-Guérin endovesical immunotherapy for superficial bladder tumors. *Eur Urol* 1990;17(4):338—42.
 54. Le Bret T., Watson R., Molini V. et al. HSP90 expression: a new predictive factor for BCG response in stage Ta—T1 grade 3 bladder tumours. *Eur Urol* 2007;51(1):161—6.
 55. Sanchez-Carbayo M., Urrutia M., Romani R. et al. Serial urinary IL-2, IL-6, IL-8, TNFalpha, UBC, CYFRA 21-1 and NMP22 during follow-up of patients with bladder cancer receiving intravesical BCG. *Anticancer Res* 2001;21(4B):3041—7.
 56. Le Bret T., Becette V., Hervé J. et al. Prognostic value of MIB-1 antibody labeling index to predict response to Bacillus Calmette-Guérin therapy in a high-risk selected population of patients with stage T1 grade G3 bladder cancer. *Eur Urol* 2000;37(6):654—9.
 57. Saint F., Salomon L., Quintela R. et al. Do prognostic parameters of remission versus relapse after Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy exist? Analysis of a quarter century of literature. *Eur Urol* 2003;43(4):351—60.
 58. McBride W., Dougherty G. Molecular mechanisms of radiotherapy. In Alison M.R., ed. *The Cancer Handbook*. London: Nature Publishing Group, 2002. p. 1359—69.
 59. Sei S., Hamden P., Johnston C. APE1 and XRCC1 protein expression levels predict cancer-specific survival following radical radiotherapy in bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(17):6205—11.
 60. Agerbaek M., Alsner J., Marcussen N. et al. Retinoblastoma protein expression is an independent predictor of both radiation response and survival in muscle-invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2003;89:298—304.
 61. Del Muro X., Condom E., Viguees F. p53 and p21 expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder carcinoma treated with a combined-modality approach. *Cancer* 2004;100:1859—67.
 62. Rodel C., Grabenbauer G., Rodel F. et al. Apoptosis, p53, bcl-2, and Ki-67 in invasive bladder carcinoma: possible predictors for response to radiochemotherapy and successful bladder preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1213—21.
 63. Colquhoun A., Sundar S., Rajjyabun P. et al. Epidermal growth factor receptor status predicts local response to radical radiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(9):702—9.
 64. Peng Y., Innocenti F., Ratain M. The role of pharmacogenetics in cancer therapeutics. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(1):35—46.
 65. Olaussen K., Dunant A., Fouret P. et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2007;355:983—91.
 66. Bellmunt J., Paz-Ares L., Cuello M. et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18:522—8.
 67. Raghavan D. Molecular targeting and pharmacogenomics in the management of advanced bladder cancer. *Cancer* 2003;97(8 Suppl):2083—9.
 68. Havaleshko D., Cho H., Conaway M. et al. Lee and Dan Theodorescu Prediction of drug combination chemosensitivity in human bladder cancer. *Mol Cancer Ther* 2007;6(2):578—86.
 69. Al-Sukhun S., Hussain M. Current understanding of the biology of advanced bladder cancer. *Cancer* 2003;97(8 Suppl):2064—75.
 70. Black P., Dinney C. Growth factors and receptors as prognostic markers in urothelial carcinoma. *Curr Urol Rep* 2008;9(1):55—61.
 71. Hussain M., MacVicar G., Petrylak D. et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2218—24.
 72. Wülfing C., Machiels J., Richel D. et al. A single arm, multicenter, open label, phase II study of lapatinib as 2L treatment of pts with locally advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2005;23(16):4594.
 73. Sonpavde G., Ross R., Powles T. et al. Novel agents for muscle-invasive and advanced urothelial cancer. *Br J Urol Intern* 2007;101:937—43.

Отчет о 6-м Конгрессе Европейского общества онкоурологов

А.В. Говоров

Кафедра урологии МГМСУ

Контакты: Александр Викторович Говоров alexgovorov@newmail.ru

Информация о конгрессе

С 16 по 18 января 2009 г. в Стамбуле (Турция) прошел 6-й Конгресс Европейского общества онкоурологов — ESOU (президент — V. Ravery, Париж, Франция), в котором приняли участие более 600 делегатов из 44 стран. Тематика конгресса включала в себя различные аспекты диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ), мочевого пузыря (РМП), почки (РП) и яичка (РЯ). Помимо обзорных докладов, посвященных актуальным вопросам онкоурологии, за время Конгресса были проведены ряд дебатов в формате «за и против», а также интерактивное голосование по спорным диагностическим и лечебным подходам в онкологической урологии, что позволило участникам из разных стран сравнить собственную клиническую практику с действиями зарубежных коллег.

РПЖ

В первый день Конгресса обсуждались многие вопросы, связанные с лечением РПЖ — от активного наблюдения и фокальной терапии до медикаментозного лечения метастатического заболевания.

F. Hamdy (Оксфорд, Великобритания) в докладе, посвященном активному наблюдению, отметил, что, по его мнению, у значительного числа больных локализованным РПЖ, диагностированным при скрининге, целесообразно откладывать начало лечения на длительный срок. Такой подход может использоваться наряду с традиционными видами терапии при условии, что пациент адекватно информирован обо всех преимуществах и недостатках выжидательной тактики. Необходимо также проведение тщательно продуманных рандомизированных клинических исследований по данному вопросу, оценивающих не только онкологические параметры, но и качество жизни (морально-психологическое состояние) мужчин, у которых установлен диагноз «рак предстательной железы» и не проводится никакого лечения. Наконец, большое значение имеет изучение маркеров агрессивности течения РПЖ в сочетании с различными номограммами и калькуляторами риска прогрессии, основанными на современных генетических исследованиях.

В докладе E. Klein (Кливленд, США) была отражена противоположная точка зрения, согласно которой как ни одна существующая номограмма, так и ни какой-либо из новых биомаркеров не имеют достаточного прогностического значения при решении, кому из пациентов показано активное наблюдение. В то же время результаты ряда исследований свидетельствуют о значительном риске выявления неизлечимого РПЖ при радикальной простатэктомии (РПЭ) у больных, которым ранее проводилось наблюдение. По мнению докладчика, в настоящее время не существует объективной возможности прогнозировать медленный рост или быстрое развитие опухоли предстательной железы, поэтому активное наблюдение не может пока являться стандартным подходом к терапии РПЖ.

В дискуссии, посвященной фокальному лечению РПЖ, J. De La Rosette (Амстердам, Нидерланды) осветил преимущества и ограничения использования таргетной абляции ткани предстательной железы. Было отмечено, что основными препятствиями для широкого применения фокальной терапии являются склонность опухоли к мультифокальному росту

и недостаточное развитие методов визуализации опухолевой ткани, и что для эволюции концепции фокального лечения необходимо углубленное изучение клинических и иных факторов, указывающих на то, является ли опухоль монофокальной и/или односторонней. По данным ряда публикаций, с наибольшей вероятностью о наличии рака только в одной доле предстательной железы можно судить на основании биопсии, однако недостаточная корреляция ($r=0,39-0,76$) между результатами биопсии и РПЭ значительно затрудняет селекцию пациентов, которым показана фокальная терапия. До настоящего времени нет достоверных данных, подтверждающих возможность использования любого значения простатспецифического антигена (ПСА), суммы Глисона или клинической стадии заболевания для оптимизации отбора больных для фокального лечения. Многообещающими являются новые методики, такие как трансректальное ультразвуковое исследование с контрастированием (CEUS), контрастное пульсовое исследование (CPS) и микроваскулярная визуализация (MVI), однако их использование в рутинной клинической практике остается экспериментальным.

A. Zlotta (Торонто, Канада) в выступлении «против» фокальной терапии подчеркнул, что основным недостатком данного вида лечения остается невозможность достоверно оценивать биологический потенциал опухоли и ее способность угрожать жизни пациента.

Президент Европейской ассоциации урологов (EAU) P.-A. Abrahamsson (Мальме, Швеция) в обзорном докладе, посвященном лечению локализованного РПЖ, отметил, что использование скрининга при помощи ПСА приводит к выявлению большого числа медленно прогрессирующих и небольшого количества быстро растущих опухолей предстательной железы, и что в связи с этим излишне агрессивное лечение является серьезной проблемой. Для минимизации «гиперлечения» урологи могут использовать длительное время для принятия решения о выборе вида терапии, ориентируясь на такие факторы, как желание самого пациента, кинетика ПСА и прогрессия степени дифференцировки опухоли при биопсии. По мнению P.-A. Abrahamsson, активное наблюдение может быть оправдано у пациентов с высоко- или умеренно дифференцированной опухолью небольшого объема и ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет. Вместе с тем использование подобной тактики лечения у больных молодого возраста с низкодифференцированной опухолью может быть связано с повышенным риском смерти от РПЖ.

РМП

В начале второго дня Конгресса T. de Reijke (Амстердам, Нидерланды) представил последние данные о клинических исследованиях, проводимых Европейской организацией по исследованию и лечению рака органов мочеполовой системы (EORTC-GU). Относительно мышечно-неинвазивного РМП докладчик отметил, что таблицы EORTC существенно помогают в оценке риска рецидива и прогрессии заболевания и позволяют урологу обоснованно рекомендовать пациенту адьювантную химио- (ХТ) и иммунотерапию или немедленное агрессивное хирургическое лечение. Продолжительность и режим дозирования внутривезикулярной ХТ продолжают определять эмпирически. Установлено, что однократная инстилляция

ция химиопрепарата в течение менее чем 24 ч после неосложненной трансуретральной резекции мочевого пузыря оказывает благоприятное действие во всех случаях. У пациентов из группы низкого риска достаточно одной инстилляцией, у больных промежуточного риска для снижения риска рецидива рекомендуется проведение курса добавочных инстилляций. При опухолях промежуточного и высокого риска в стадиях Та и Т1 исследование EORTC 30911 подтвердило превосходство внутрипузырной БЦЖ-терапии в сочетании с изониазидом или без него по сравнению с инстилляциями эпидурбицина не только во времени до первого рецидива, но и в отношении отдаленного метастазирования, общей и раково-специфической выживаемости. Указанный протокол продемонстрировал, что БЦЖ-терапия эффективна не только у пациентов высокого риска, данный вид терапии оказывает положительное действие и у больных из группы промежуточного риска.

У больных мышечно-инвазивным РМП, которым в связи с плохим общим состоянием здоровья невозможно проведение ХТ препаратами цисплатина, рандомизированные исследования фазы II/III, оценивающие лечение гемцитабином/карбоплатином и метотрексатом/карбоплатином/винбластином, продемонстрировали эффективность обеих комбинаций препаратов.

Относительно планируемых в ближайшее время новых протоколов, T. de Reijke упомянул рандомизированное исследование II фазы у пациентов с поздними стадиями уротелиального рака (T3b, T4/N+/M+), сравнивающее лечение гемцитабином и цисплатином в сочетании с сорафенибом или плацебо.

В докладе G. Ludecke (Гисен, Германия) обсуждался вопрос необходимости скрининга РМП у асимптоматических пациентов группы повышенного риска развития заболевания. По данным современных эпидемиологических исследований, известны факторы риска возникновения уротелиального рака, на основании чего был составлен опросник RisikoCheck©, оценивающий вероятность наличия опухоли мочевого пузыря (<http://www.riskcheck-bladder-cancer.info>). По мнению докладчика, если по результатам опросника риск наличия рака у больного повышен, для раннего выявления опухоли, никак не проявляющей себя клинически, целесообразно проведение полного комплекса инвазивных диагностических манипуляций.

В дискуссии, посвященной диагностике рецидива уротелиальной карциномы в верхних мочевых путях (ВМП) после цистэктомии, R. Hautmann (Ульм, Германия) отметил, что регулярное обследование после операции не дает никаких преимуществ, за исключением следующих групп пациентов: 1) больных с карциномой *in situ*; 2) с рецидивной опухолью в анамнезе; 3) с опухолевым поражением дистального отдела мочеточника; 4) пациентов, у которых цистэктомия выполнена по поводу мышечно-неинвазивного заболевания. У больных без какого-либо фактора риска вероятность рецидива рака в ВМП оказалась минимальна (0,8% в течение 15 лет), что позволило сделать неоднозначное заключение об отсутствии необходимости регулярного послеоперационного обследования данной категории пациентов. R. Hautmann также подчеркнул, что если обследование начинается только при появлении симптомов рецидива, то выживаемость больных не снижается, а стоимость исследований оказывается ниже.

G. Thalmann (Берн, Швейцария), придерживаясь противоположной точки зрения, сделал заключение о том, что ограниченные возможности существующих методов исследования (в частности, экскреторной урографии) не оправдывают отказ от диагностических манипуляций. Весьма вероятно, что в ближайшем будущем новые методики — цитологиче-

ское исследование мочи, определение опухолевых маркеров и пр. — позволят оптимизировать наблюдение за пациентами, перенесшими радикальную цистэктомию по поводу переходящего РМП.

РЯ

При обсуждении оптимального лечения семиномы I стадии в третий день Конгресса G. Janetschek (Линц, Австрия) отметил, что в настоящее время европейские стандарты предусматривают проведение адьювантной лучевой терапии в дозе 20 Гр, разделенной на 10 фракций и направленной на парааортальные лимфоузлы. У таких пациентов частота рецидива через 5 лет наблюдения составляет 3,6%; при этом в забрюшинном пространстве рецидивировали 0,3% опухолей. Недавно были опубликованы результаты адьювантной монотерапии карбоплатином. Частота развития вторичных опухолей при использовании карбоплатина оказалась ниже по сравнению с лучевой терапией на парааортальную область (0,54 и 1,96%) при безрецидивной выживаемости 95 и 96% соответственно.

Относительно оптимальной хирургической техники проведения нервосберегающей ретроперитонеальной лимфаденэктомии (РПЛАЭ) при I стадии семиномы, докладчик подчеркнул, что новые схемы диссекции лимфоузлов позволяют сохранить эякуляцию почти в 100% случаев, а добавочная диссекция ипсилатеральных постганглионарных волокон не приводит к дальнейшему улучшению результатов. Иссечение постганглионарных волокон требуется только при двусторонней РПЛАЭ, и многими авторами продемонстрировано, что возможно лапароскопическое выполнение операции.

РП

В дебатах, посвященных роли активного наблюдения при небольших опухолях почки, H. Van Poppel (Лёвен, Бельгия) сделал заключение о том, что наблюдение возможно только в тех случаях, когда пациент и лечащий врач адекватно оценивают степень риска подобной тактики. Принимая во внимание эффективность и безопасность современных методов хирургического лечения почечно-клеточного рака (ПКР), выжидательная тактика оправдана в исключительных ситуациях, в то время как резекция почки остается методом выбора.

M. Remzi (Вена, Австрия) добавил, что возможными критериями для проведения активного наблюдения в ряде случаев могут являться доброкачественный характер опухоли при биопсии, пожилой возраст и отягощенный соматический статус пациента, размер опухоли <3—4 см, хромофобный или смешанный тип строения опухоли при биопсии, а также готовность пациента к регулярному полноценному обследованию.

Наконец, S. Baltaci (Анкара, Турция) в выступлении о прогностических факторах при метастатическом ПКР сделал вывод, что факторы прогноза, описанные в эпоху лечения цитокинами, могут отличаться от таковых в настоящее время, когда преобладает лечение таргетными препаратами. По его мнению, для достоверного прогнозирования исхода современных видов таргетной терапии необходима переоценка клинических и биологических характеристик метастатического ПКР. Определение профиля эффективности новых препаратов у больных различного риска может оптимизировать современную лечебную тактику.

Заключение

За время проведения 6-го Конгресса ESOU были представлены и обсуждены многие ключевые вопросы современной онкоурологии. Один из составителей научной программы, член Президиума ESOU L. Turkeri (Стамбул, Турция) в заключительном слове подчеркнул, что успех конгресса обеспечивается тем, что практикующие урологи и онкологи имеют возможность в сжатые сроки узнать о последних новостях и достижениях в своей специальности, что приносит несомненную пользу как врачам, так и пациентам.

Уважаемые читатели!

Приглашаем вас принять участие в мероприятиях Российского общества онкоурологов (РООУ) в 2009 г.

Зарегистрироваться для участия в мероприятиях РООУ и ознакомиться с более подробной информацией вы можете на сайтах www.roou.ru, www.netoncology.ru или отправив регистрационную анкету, вложенную в журнал, по факсу: +7(495) 625-85-78 или по адресу: 129090, г. Москва, а/я 33.

В анкете необходимо отметить, на какие мероприятия вы регистрируетесь.

После отправки регистрационных данных убедитесь, что они внесены в регистрационные списки, по телефону: (495) 988-89-92.

По вопросам участия в мероприятиях РООУ обращайтесь по телефонам: +7(495) 988-89-92, 8-962-954-01-19, e-mail: abv-expo@yandex.ru

28 мая 2009 г.

Конференция РООУ в Уральском федеральном округе «Новые технологии и методы лечения в онкоурологии»

Место проведения: г. Тюмень, дер. Патрушево, Тюменская областная больница интенсивного лечения

Организатор — РООУ

При участии Тюменского областного онкологического диспансера, Администрации Тюменской области, Департамента здравоохранения Тюменской области

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 28 апреля 2009 г. После 28 апреля 2009 г. регистрационный взнос — 3000 руб.

Основные научно-практические проблемы конференции:

1. Лапароскопические и робот-ассистированные операции при раке предстательной железы и почки.
2. Малоинвазивные аблативные методики лечения рака почки (радиочастотная абляция, криоабляция, HIFU).
3. Таргетная терапия распространенного рака почки.
4. Комбинированное лечение рака предстательной железы (брахитерапия, конформная лучевая терапия в комбинации с гормональной терапией, химиогормонотерапия).
5. Молекулярно-генетические методы исследования и новые маркеры в онкоурологии.

10 июня 2009 г.

VII Заседание Московского регионального отделения РООУ

Место проведения: г. Москва

Тема заседания: «Рак мочевого пузыря»

Вход свободный.

3 сентября 2009 г.

VIII Заседание Московского регионального отделения РООУ

Место проведения: г. Москва

Тема заседания: «Рак предстательной железы»

Вход свободный.

17 сентября 2009 г.

Конференция РООУ в Южном федеральном округе «Спорные вопросы онкоурологии»

Место проведения: г. Краснодар, ул. Первого Мая, д. 167, Краснодарская краевая клиническая больница им. проф. С.В. Очаповского № 1

Организатор — РООУ

При участии Кубанского государственного медицинского университета, Краснодарского краевого департамента здравоохранения, Краснодарской краевой клинической больницы №1 им. С.В. Очаповского, Краснодарского краевого онкологического диспансера

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 17 августа 2009 г. После 17 августа 2009 г. регистрационный взнос — 3000 руб.

Основные научно-практические проблемы Конференции

1. Рак мочевого пузыря:

- нужен ли скрининг рака мочевого пузыря?
- лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: результаты и перспективы;
- рак мочевого пузыря и уротелиальный рак верхних мочевых путей: как лечить?
- цистэктомия с сохранением нервно-сосудистых пучков и семенных пузырьков: показания, техника и результаты.

2. Рак яичка:

- эпидемиология, диагностика, классификация и стадирование опухолей яичка;
- тактика лечения герминогенных и негерминогенных опухолей яичка;
- роль забрюшинной лимфаденэктомии при I клинической стадии: кому она показана?
- видеосессия «Лапароскопическая забрюшинная лимфаденэктомия при раке яичка».

3. Рак предстательной железы:

- современная гормональная терапия рака предстательной железы: кому, когда и как долго?

4. Рак почки:

- распространенный рак почки: иммунотерапия или таргетная терапия?
- факторы прогноза эффективности терапии распространенного рака: какие модели следует использовать?

1—2 октября 2009 г.

IV Конгресс РООУ

Место проведения: г. Москва

Организатор — РООУ

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

В работе конгресса примут участие ведущие российские и зарубежные онкоурологи, урологи, химиотерапевты, лучевые терапевты.

Прием тезисов по e-mail: tezis@roou.ru до **25 августа 2009 г.**

Требования к оформлению тезисов: не более 2 печатных страниц, шрифт Times 12, интервал 1,5.

Тезисы для публикации принимаются по всем онкоурологическим нозологиям.

Авторы лучших тезисов будут награждены.

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 1 сентября 2009 г. После 1 сентября 2009 г. регистрационный взнос — 3000 руб.

3 декабря 2009 г.

IX Заседание Московского регионального отделения РООУ

Место проведения: г. Москва

Тема заседания: «Рак предстательной железы»

Вход свободный.

Уважаемые читатели!

Приглашаем вас принять участие в Международном научно-практическом семинаре «Импланты в урологии».

Дата проведения: 21—22 мая 2009 г.

Место проведения: кафедра урологии Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург, пр. Загородный, 47

Организатор — Клиника урологии Военно-медицинской академии

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

Участники — урологи из России, стран СНГ и Германии. Во время семинара планируется проведение показательных операций с трансляцией в конференц-зал, а также выставки производителей медицинского оборудования.

Предварительная программа семинара

1-й день

Выполнение операций:

- установка синтетического бульбоуретрального слинга у мужчины;
- установка синтетического субуретрального слинга в трансобтураторном положении у женщины;
- установка синтетического субуретрального слинга в позадилонном положении у женщины;
- протезирование яичка;
- протезирование полового члена;
- имплантация искусственного сфинктера;
- введение объемобразующих элементов при недержании мочи;
- пролифт.

2-й день

Доклады и лекции по проблемам имплантологии в урологии, перипротезной инфекции, особенностям хирургической техники протезирования в урологии и пр.

Зарегистрироваться для участия в семинаре и ознакомиться с более подробной информацией вы можете на сайтах www.urology.spb.ru, www.roou.ru, www.netoncology.ru

Регистрационный взнос — 1500 руб.

По вопросам участия в семинаре обращайтесь по телефонам: +7(495) 988-89-92, 8-962-954-01-19, e-mail: abv-expo@yandex.ru

Уважаемые члены РООУ!

Напоминаем вам, что на основании Устава Организации и решения Правления от 30 марта 2007 г. **необходимо оплатить членские взносы за 2008 и 2009 гг.** в размере 400,00 (четыреста) рублей. В случае неуплаты член РООУ может быть исключен из Организации по решению Правления.

Реквизиты для безналичной оплаты:

Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»:
ИНН 7724295792 КПП 772401001
р/счет № 40702810700002422001
в ООО КБ «Нэклис-Банк»
к/счет № 30101810700000000679
БИК 044583679

Назначение платежа: «Оплата членского взноса за 2008 (2009) г. НДС не облагается»

При оплате в назначении платежа обязательно указывать полное наименование организации: Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов», фамилию, имя, отчество плательщика!

На сайте www.roou.ru вы можете скачать квитанцию для оплаты по безналичному расчету.

Оплата наличными производится непосредственно в кассу организации по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, отделение урологии, каб. 1503.

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

По вопросам оплаты членских и вступительных взносов обращайтесь по тел.: 8 (495) 645-21-98, e-mail roou@roou.ru

Сайт РООУ www.roou.ru

Уважаемые онкоурологи! На сайте вы можете узнать о деятельности и структуре РООУ, ознакомиться с информацией о предстоящих мероприятиях и зарегистрироваться для участия, читать номера журнала «Онкоурология» и сборники тезисов прошедших мероприятий, получить информацию о членстве и вступлении в РООУ, а также задать вопрос коллегам или сотрудникам общества.

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ
И РОЛЬ ОНКОФАГА В УЛУЧШЕНИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Б.Я. Алексеев, Г.А. Франк, Ю.Ю. Андреева, А.С. Калинин
МНИОИ им. П.А. Герцена

Прогностическая ценность системы гистологической градации почечно-клеточного рака (ПКР) по Fuhrman была подтверждена многочисленными исследованиями. Высокая степень градации по Fuhrman при ПКР является признаком высокого риска развития рецидива даже у больных с ранними стадиями заболевания, особенно при светлоклеточной опухоли. Для предотвращения рецидива заболевания и/или увеличения безрецидивного периода пациентам с начальными стадиями ПКР рекомендована противораковая вакцина Онкофаг. При назначении этой вакцины необходимо руководствоваться системой гистологической градации по Fuhrman и использовать скоординированный многопрофильный подход к лечению данной группы больных. В статье представлено описание системы гистологической градации по Fuhrman, даны показания для применения Онкофага у больных с ранними стадиями ПКР и умеренным риском развития рецидива, а также рассмотрена роль хирургов-урологов, онкологов и патоморфологов в лечении пациентов с начальными стадиями ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, степень злокачественности по Fuhrman, вакцина Онкофаг

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

А.В. Серегин, О.Б. Лоран, В.Р. Ашугян
Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, ГКБ им. С.П. Боткина, Москва

Цель исследования — выявление независимых анатомических, гистологических и клинических факторов прогноза раково-специфической выживаемости больных раком почки (РП). Для этого ретроспективно проанализирован опыт радикального оперативного лечения 73 пациентов с РП, оперированных на базе кафедры урологии и хирургической андрологии РМАПО в период с 01.01.1999 г. по 31.12.2004 г. с известным к настоящему моменту исходом. Статистически значимая корреляционная связь раково-специфической выживаемости больных РП выявлена с такими ее параметрами, как патологическая стадия первичной опухоли, максимальный патологический ее размер, степень дифференцировки, поражение регионарных лимфатических узлов, венозный опухолевый тромбоз, уровень тромбоцитоза, а также со степенью выраженности клинической симптоматики заболевания. Многофакторный анализ выживаемости при РП в зависимости от факторов прогноза позволил выявить соотношение рисков для предельных величин значимых факторов прогноза. Установленные в настоящем исследовании статистически значимые параметры прогноза, а также те молекулярные факторы, значимость которых в настоящее время исследуется, в будущем могут стать эффективным дополнением к системе стадирования TNM в определении показаний к определенным методам лечения, а также в предсказании выживаемости пациентов.

Ключевые слова: рак почки, раково-специфическая выживаемость, факторы прогноза

Контакты: Олег Борисович Лоран loran@urotop.ru

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ ХИРУРГИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

А.С. Переверзев, Д.В. Щукин, А.Ю. Щербак
Харьковская медицинская академия последипломного образования, Национальная медицинская академия последипломного образования, Киев

Обсуждаются показания к органосохраняющим операциям при опухолях почки. Описана техника вмешательства, приведены отдаленные результаты лечения 429 больных.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, органосохраняющие операции, раково-специфическая выживаемость

Контакты: Алексей Сергеевич Переверзев pereverzev_as@inbox.ru

ПРЕРЫВИСТЫЙ РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНА- α ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКА ПОЧКИ

С.Л. Гуторов, Е.В. Черноглазова, Н.А. Ветрова
Отделение химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с метастазами рака почки новым прерывистым режимом с применением интерферона- α (ИФН- α).

Материалы и методы. В исследование включен 131 больной, получавший ИФН- α по 3×10^6 МЕ подкожно, дни 1—10, с последующим 2-недельным интервалом.

Результаты. Полный эффект достигнут у 11 (8,4%) больных, частичный — у 18 (13,7%); длительная стабилизация болезни (≥ 6 мес) — у 35 (26,7%). Медиана времени до прогрессирования составила 6,1 мес, медиана общей выживаемости — 23,3 мес. Установлено значимое влияние размеров и числа метастазов в легкие на выживаемость больных: при метастазах размером ≤ 2 см и их числе ≤ 10 медиана общей выживаемости составила 29,9 мес. Эти пациенты наиболее перспективны для эффективного лечения ИФН- α в терапии 1-й линии.

Ключевые слова: рак почки, метастазы, интерферон- α , режим прерывистого применения интерферона- α

Контакты: Нина Алексеевна Ветрова ev-onco@nm.ru

МАЛЫЕ ДОЗЫ ЦИТОКИНОВ И ИХ КОМБИНАЦИЯ С 5-ФТОРУРАЦИЛОМ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ПОЧКИ. ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.В. Демидов, В.Б. Матвеев, И.В. Тимофеев, Г.Ю. Харкевич
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ММА им. И.М. Сеченова

Токсичность и ограниченная эффективность режимов, включающих высокие и промежуточные дозы интерлейкина-2 (ИЛ-2), ограничивают их широкое использование. Возникло предположение, что комбинация низких доз 2 цитокинов (интерферона — ИФН и ИЛ-2) может быть эффективна и безопасна у пациентов с метастатическим и почечно-клеточным раком (ПКР). В 2003 г. было начато проспективное рандомизированное исследование, первичной точкой оценки которого послужила частота объективных ответов.

Материалы и методы. Основными критериями включения в исследование были: гистологически подтвержденный метастатический ПКР, статус по шкале ECOG 0–2, отсутствие аутоиммунных заболеваний, метастазов в головной мозг, отсутствие выраженных нарушений со стороны функции внутренних органов. Все пациенты рандомизировались в 3 группы:

1) ИЛ-2 (Ронколейкин) в монорежиме — 1,5 млн МЕ в/в 3 раза в неделю 1–3 нед;

2) ИЛ-2 + ИФН- α (Реаферон) — ИЛ-2 1,0 млн МЕ в/в 3 раза в неделю и ИФН 5 млн МЕ 3 раза в неделю 1–3 нед;

3) биохимиотерапия: 5-фторурацил (5-ФУ) — 500 мг/м² в/в в 1-й день каждой недели, ИЛ-2—1,0 млн МЕ в/в 3 раза в неделю, ИФН — 5 млн МЕ 3 раза в неделю 1–3 нед. Интервал между циклами составил 3 нед. Оценка ответа опухоли проводили каждые 2 цикла лечения.

Результаты. Из 64 пациентов с метастатическим ПКР, включенных в исследование, проанализированы данные 63 больных. Средний возраст составил 55,4 года (от 16 до 74 лет). 42,9% пациентов ранее получали химио- или иммунотерапию. 55,6% больных имели неблагоприятный прогноз заболевания (по классификации Motzer, 2002). Костные метастазы определялись у 52,4% пациентов. 16 больных были включены в 1-ю группу и получали ИЛ-2 в монорежиме, наилучшим ответом на лечение была стабилизация у 2 пациентов, у 14 — отмечено прогрессирование заболевания. Во 2-ю группу вошли 23 больных, из них у 5 зарегистрирован частичный эффект, у 8 — стабилизация и у 10 — прогрессирование. Частота объективного ответа составила 21,7%. Из 24 больных, включенных в 3-ю группу, зарегистрированы 1 полный эффект, 3 — частичных, 10 стабилизаций, частота объективного эффекта составила 16,7%. Показатели 1-годичной выживаемости в 1, 2 и 3-й группах оказались равными 20, 81,3 и 81% соответственно. Наиболее частым побочным эффектом ИФН было развитие гриппоподобного синдрома (89,1% — I степень по критериям CTC). Гипотензия при введении ИЛ-2 отмечалась у 567,3% (50% — I степень, 6,3% — II степень). Среди других побочных эффектов наиболее часто встречались нейтропения I степени (12,7%) и рвота у 4,7% больных 3-й группы.

Заключение. Все режимы характеризовались приемлемой токсичностью. ИЛ-2 в монорежиме оказался неэффективным. Добавление 5-ФУ не привело к улучшению эффективности комбинации 2 цитокинов. Назначение низких доз ИЛ-2 и ИФН, продемонстрировавших клиническую эффективность, может быть рекомендовано для пациентов с метастатическим ПКР вне рамок клинических исследований.

Ключевые слова: диссеминированный рак почки, малые дозы цитокинов, эффективность комбинации цитокинов

Контакты: Галина Юрьевна Харкевич gkharkevich@mail.ru

СОРАФЕНИБ У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ: АНАЛИЗ ПОДГРУППЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Т. Эйзен, С. Оудард, С. Сэжулик, Г. Гравис, Х. Хейнзер, Р. Миддлтон, Ф. Сихон, С. Андерсон, С. Шах, Р. Буковски
(TARGET Study Group)

Введение. В основе предположения о том, что онкологические больные старческого возраста подвергаются большему риску токсического воздействия при лечении рака, но могут получить меньшую клиническую пользу, лежат, возможно, недостаточная представленность клинических исследований больных старческого возраста, а также данные о токсических эффектах цитотоксической химиотерапии. Неизвестна степень реакции пожилых людей на целенаправленную терапию.

Методы исследования. Представлен ретроспективный анализ данных, полученных при проведении III фазы рандомизированного исследования по всесторонней оценке методов лечения рака почки у 115 больных старческого возраста (≥ 70 лет) и 787 больных моложе 70 лет, прошедших лечение по поводу запущенного почечно-клеточного рака. Регистрировали демографические характеристики больных и случаи выживаемости без прогрессирования заболевания. С помощью методов описательной статистики оценивали наилучший канцерогенный эффект, показатель клинической эффективности (полная ответная реакция + частичная реакция + стойкое заболевание), период времени до наступления ухудшения состояния, определяемого самим больным, а также токсические эффекты. Связанное со здоровьем качество жизни оценивалось с помощью модели пропорциональных вредных факторов Кокса. Проводили анализы по методу Каплана—Майэра для обобщения данных о периоде времени, предшествующем возникновению симптомов.

Результаты. Медианный показатель выживаемости без прогрессирования заболевания оказался одинаковым у лечившихся сорафенибом больных более молодого (23,9 нед; отношение рисков — ОР прогрессирования по сравнению с больными, получавшими плацебо, 0,55; 95% доверительный интервал — ДИ 0,47–0,66) и старческого возрастов (26,3 нед; ОР 0,43; 95% ДИ 0,26–0,69). Показатели клинической эффективности среди получавших сорафениб у более молодых больных и лиц старческого возраста были также идентичны (53,8 и 62,2% соответственно). Независимо от возраста побочные явления были предсказуемы и контролируемы. Лечение сорафенибом отсрочивало начало отмечаемого больными ухудшения состояния их здоровья как среди больных старческого возраста (на 121 день у лечившихся сорафенибом и на 85 дней у получавших плацебо; ОР 0,66; 95% ДИ 0,43–1,03) и моложе (на 90 дней в группе, получавшей сорафениб, и на 52 — в группе плацебо; ОР 0,69; 95% ДИ 0,59–0,81), а также улучшало качество жизни в данный период времени.

Заключение. Среди больных, страдающих запущенной формой почечно-клеточного рака и получавших лечение сорафенибом, исход заболевания одинаков как у больных старческого возраста (≥ 70 лет), так и у более молодых пациентов (< 70 лет).

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, больные старческого возраста, сорафениб, качество жизни

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ БИОПСИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ ПОВЕРХНОСТНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯО.Ф. Каган¹, Р.Л. Казаров², Л.Р. Казаров², В.Х. Хейфец¹¹Клиника «Оркли»; ²СПБГУЗ Мариинская больница

Цель исследования — контроль радикальности трансуретральной резекции (ТУР) опухоли мочевого пузыря, выполненной в стандартных условиях и с применением флюоресцентной цистоскопии (ФЦС), для диагностики ранних рецидивов рака мочевого пузыря (РМП) и определения степени агрессивности опухоли и прогноза течения заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 174 больных РМП, которым через 4—6 нед после операции выполнено повторное эндоскопическое исследование, включающее стандартную цистоскопию (ЦС), ФЦС и ТУР-биопсию области послеоперационного рубца и флюоресцирующих участков. 1-ю группу составили 95 больных, которым выполнялась традиционная ТУР, 2-ю — 79 пациентов, подвергшихся ТУР под флюоресцентным контролем.

Результаты. При повторном эндоскопическом обследовании участки флюоресценции обнаружены у 56 (58,9%) больных 1-й группы и у 28 (35,4%) — 2-й. Среди пациентов 1-й группы эндотелиальные опухоли выявлены у 45 (47,4%) человек, а среди больных 2-й группы — у 19 (24,1%). У больных 2-й группы резидуальные опухоли встречаются достоверно реже по сравнению с пациентами 1-й группы (24,1 и 47,4% соответственно, $p < 0,005$). В 1-й группе при контрольном эндоскопическом обследовании Tis обнаружена у 15 (15,8%) из 95 обследованных больных, а во 2-й группе — только у 4 (5,1%) из 79 ($p < 0,001$). Определена достоверная разница в частоте резидуальных опухолей стадии pTa у больных 1-й и 2-й групп (16,8 и 8,9%, $p < 0,005$). Различия в частоте резидуальных папиллярных опухолей в стадии pT1 в анализируемых группах также были достоверны (10,5 и 6,3% соответственно, $p < 0,05$). В то же время разница в частоте встречаемости рецидива в стадии pT2 была недостоверна. Среди 27 больных 1-й группы с множественным поражением мочевого пузыря резидуальные опухоли обнаружены у 14 (51,9%), а из 22 больных 2-й группы — лишь у 4 (18,2%, $p < 0,001$).

Выводы. Ранняя повторная ЦС и биопсия с применением флюоресцентного контроля должны быть рекомендованы пациентам с РМП в стадиях Tis и Ta—T1 для своевременного выявления и удаления резидуальных опухолей и рецидивов.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, ранний послеоперационный период, риск развития рецидива, трансуретральная биопсия

Контакты: Олег Феликсович Каган ofkagan@mail.ru

ЦИСТЭКТОМИЯ С СОХРАНЕНИЕМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ — ПРОГНОЗ И РЕАЛЬНОСТЬ

Д.Т. Гоцадзе, В.Т. Чакветадзе

Отделение урологии Онкологического научного центра им. А.Р. Гвамичава, Тбилиси, Грузия

Проведено сравнение результатов цистэктомии (ЦЭ), выполненной при раке мочевого пузыря в стандартном и модифицированном вариантах. Проанализированы истории 153 больных, прооперированных с полным или частичным сохранением предстательной железы.

При распространении $\leq pT2N0$ частота местного и отдаленного прогрессирования после стандартной ЦЭ составила 4%/2,1% и 9,5%/10,9% после модифицированной ЦЭ соответственно, т.е. показатели существенно не отличались. Данные проведенного анализа свидетельствуют о том, что сравниваемые величины при модифицированной ЦЭ не хуже, чем таковые при стандартной ЦЭ с ортотопической цистопластикой, и не позволяют усомниться в онкологической правомочности уменьшения объема операции у специально отобранных больных.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, цистэктомия, сохранение предстательной железы и семенных пузырьков

ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И АНГИОГЕНЕЗА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

П.В. Глыбочко, А.Н. Понукалин, Н.К. Шахпазян, Н.Б. Захарова

НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии и ЦНИЛ ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава

Проведено обследование 121 пациента: 76 — с раком мочевого пузыря — РМП (поверхностным — Ta—T1N0M0 — 16, инвазивным — T2aN0M0; T3aN0M0 — 39, раком, прорастающим и выходящим за пределы стенки мочевого пузыря — 21, в том числе T3bN0M0 — 14; T3bN1M0 — 6; T4N1M1 — 1), 10 — с циститом, 10 — с мочекаменной болезнью и 25 — практически здоровых пациентов, составивших группу контроля. Дополнительно больные РМП были разделены на группы в соответствии со степенью дифференцировки клеток опухоли: 27 пациентов с высокодифференцированной опухолью (G₁), 24 — с умеренно дифференцированной (G₂), 25 — с низкодифференцированной (G₃). Исследование содержания онкомаркеров (UBC — антиген РМП, TRA — тканевый полипептидный антиген, TPS — тканевый специфический полипептидный антиген), цитокинов (ИЛ-12 — интерлейкин-12, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α), факторов ангиогенеза (фактор роста эндотелия сосудов — ФРЭС, трансформирующий фактор роста- α — ТРФ- α , фактор роста фибробластов — ФРФ, инсулиноподобный фактор роста-1 — ИФР-1) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. Установлено, что исследование уровня онкомаркеров класса цитокератинов UBC, TRA, TPS в сыворотке крови, моче и мывных водах могут быть использованы в ранней диагностике РМП совместно с цистоскопией. В комплексе UBC, TRA, TPS позволяют уточнить стадию РМП и степень дифференцировки клеток. Повышение уровней ФНО- α и ИЛ-12 у больных РМП подтверждает развитие провоспалительного цитокинового сдвига и активацию ангиогенеза. Соотношение проангиогенного ФНО- α и антиангиогенного ИЛ-12 возрастает по мере прогрессирования РМП. Это можно считать причиной повышенной проницаемости сосудов и склонности к развитию кровотечений из опухолевой ткани у больных РМП. Рост и прогрессирование РМП сопровождаются выраженным увеличением содержания в сыворотке крови факторов роста и ангиогенеза — ФРЭС, ТРФ- α , ФРФ, ИФР-1 по сравнению с нормой и с неонкологическими заболеваниями. Факторы ангиогенеза и роста могут быть использованы для ранней диагностики РМП и верификации стадии и злокачественности опухолевого роста.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, диагностика, маркеры опухолевого роста и ангиогенеза

Контакты: Петр Витальевич Глыбочко rector@med.sgu.ru

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПОВТОРНОЙ САТУРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Курджиев, А.В. Говоров, М.В. Ковылина, Д.Ю. Пушкарь
Кафедра урологии МГМСУ

Цель исследования — определение частоты развития рака предстательной железы (РПЖ) при повторной сатурационной биопсии, изучение характеристики выявленных опухолей и оценка их клинической значимости по данным радикальной позадилоной простатэктомии (РПП).

Материалы и методы. Проанализированы результаты выполнения повторных сатурационных биопсий предстательной железы (ПЖ) у 226 пациентов с последующей оценкой выявленной опухоли по результатам РПП. Все больные ранее перенесли не менее 2 биопсий (в среднем 2,4). Среднее число столбиков ткани при сатурационной биопсии составило 26,7 (24—30), среднее значение уровня общего простатспецифического антигена перед сатурационной биопсией — 17,5 (от 7,5 до 28,6) нг/мл, средний возраст — 62 (от 53 до 70) года.

Результаты. РПЖ диагностирован в 14,6% (33 из 226) случаев. В 12,1% наблюдений имело место изолированное поражение транзиторной зоны железы, и при исключении данной области ПЖ из схемы пункции выявляемость РПЖ в нашем исследовании при сатурационной биопсии снизилась бы на 13,8%. Улучшение выявляемости РПЖ при выполнении повторной сатурационной биопсии происходит в основном за счет локализованных форм заболевания (93,3%).

Заключение. Сатурационная биопсия с большой долей вероятности позволяет прогнозировать патологическую стадию РПЖ, степень дифференцировки опухоли по системе градации Глисона и ее локализацию. Большинство опухолей, выявляемых при сатурационной биопсии, клинически значимо, что позволяет рекомендовать проведение повторной сатурационной биопсии отдельным категориям пациентов с высоким риском наличия РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, повторная сатурационная биопсия

Контакты: Михаил Александрович Курджиев mkurd@mail.ru

АПРОБАЦИЯ «УНИВЕРСАЛЬНОГО ОПРОСНИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»

С.А. Ракул, С.Б. Петров, М.Д. Иванова, Н.Н. Петрова
Кафедра урологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург;
кафедра психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета

Введение. Основной целью лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) является не только достижение максимальной длительности жизни, но и обеспечение высокого ее качества. Учитывая отсутствие специализированных, адаптированных для применения в России, опросников для оценки качества жизни (КЖ) при РПЖ, нами разработана тест-система, позволяющая оценивать специфические изменения КЖ пациентов, которые возникли до и в результате лечения заболевания.

Материалы и методы. «Универсальный опросник качества жизни больных раком предстательной железы» состоит из 4 шкал (разделов): «Функция мочеиспускания», «Функция кишечника», «Половая функция», «Гормональная функция». Каждый раздел включает подшкалы (подразделы), позволяющие конкретизировать степень нарушения функции вышеуказанных систем, оценку беспокойств, вызванных этими нарушениями, а также определить, насколько эти изменения влияют на социальную жизнь больных. На все вопросы предложены унифицированные варианты ответов, с помощью которых можно достаточно объективно оценить степень нарушения функции указанных систем организма.

Нами обследованы 235 пациентов, которым в клинике урологии Военно-медицинской академии проводилось лечение по поводу РПЖ, из них 182 мужчинам выполнена позадилоная радикальная простатэктомия (ПРПЭ) и 60 — максимальная андрогенная блокада (хирургическая или медикаментозная). Надежность опросника определяли методом оценки устойчивости и внутренней согласованности.

Результаты. У пациентов, страдающих РПЖ, после различных лечебных мероприятий ухудшается КЖ, что выражено нарушениями функции мочеиспускания, а также половой и гормональной функций. После ПРПЭ основным нарушением было недержание мочи, снижающее их социальную дезадаптацию, и связанные с этим беспокойства. Мужчины, подвергнутые антиандрогенной депривации, страдают прежде всего дизурией. Коэффициент корреляции Пирсона составил 0,7, что означает высокую его надежность. Для оценки валидности рассчитан коэффициент Кронбаха, значения которого были $>0,8$, что также свидетельствует о высокой валидности теста.

Заключение. Представленный нами опросник является надежным инструментом оценки КЖ больных, страдающих РПЖ, и может быть рекомендован для широкого использования специалистами онкоурологического профиля в клинической практике и научно-исследовательской работе в амбулаторных и стационарных условиях.

Ключевые слова: рак предстательной железы, качество жизни больных, универсальный опросник

Контакты: Сергей Анатольевич Ракул rakul@newmail.ru

ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАДИКАЛЬНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.А. Болихова, М.В. Петрова, А.А. Костин
ФГУ РНЦРР Росмедтехнологий, Москва

Описана новая технология борьбы с кровопотерей при онкоурологических операциях, позволяющая значительно расширить показания к радикальному хирургическому лечению у пожилых больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, радикальное хирургическое лечение, трансфузионная терапия

Контакты: Андрей Александрович Костин andocrey@mail.ru



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Атаковать опухоль

Спасти пациента

УВЕЛИЧИВАЕТ
ОБЩУЮ
ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ



**Компания Байер Шеринг Фарма
получила приз «Платиновая Унция»
в номинации «За инновационные разработки,
представленные на российском рынке».**



ЗАО «АО Шеринг» — полномочный представитель компании Bayer Schering Pharma в России
Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. . . . (495) 231 12 00

Отдел оптовых продаж	(495) 231 12 10
Северо-Западный филиал	(812) 331 36 00
Поволжский филиал	(843) 267 61 27
Южный филиал	(863) 295 05 14
Уральский филиал	(343) 355 31 76
Сибирский филиал	(383) 222 18 97
Дальневосточный филиал	(4212) 41 42 29

www.bayerscheringpharma.ru

Нексавар®
(сорафениб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Информация о препарате НЕКСАВАР (NEKAVAR)
Регистрационный номер: № ЛСР-000191. Торговое название препарата: Нексавар. Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Состав: 1 таблетка содержит действующее вещество: сорафениб тозилат - 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба оснований) вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгликолат, гипромеллоза (5 СР), желатин стевеад, карния гидроксисульфат, гипромеллоза (15 СР) состав оболочки: гипромеллоза, карбонат 3350, диоксид титана, оксид железа красный. Описание: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с одной стороны таблетки выделен логотип компании, с другой стороны - цифра 200. Фармакологическая группа: противоопухолевый препарат, ингибитор тирозинкиназы. Код АТХ: L01XE05. Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с кризантаном. Способ применения и дозы: Рекомендованная суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей умеренное количество жира. Таблетки запивают стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может

потребовать временного прекращения или уменьшения дозы сорафениба. При необходимости доза сорафениба может быть снижена до 400-200 мг один раз в сутки. Побочное действие: Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (>10%), часто (>10% до <10%), нечасто (>1% до <10%), редко (<1%). Со стороны системы кровообращения: очень часто - лейкопения, лимфоцитоз; часто - анемия, нейтропения, тромбоцитопения; нечасто - нарушение свертываемости крови. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - кровотечения (включая кровотечения из ротовой полости, желудочно-кишечные, репальные, дыхательного тракта, носовые, ногтевого ложа, гематомы), приливы крови к лицу; часто - повышение артериального давления; нечасто - гипертонический криз, ишемия миокарда или инфаркт миокарда. Со стороны дыхательной системы: часто - сухость во рту; нечасто - риноррея. Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - кожная сыпь, элопсия, ладонно-подошвенная эритема, синдром Рейно (холод колик); часто - акроцианозный дерматит, зуд, сухость кожи, шелушение кожи; нечасто - фолликулит, экзема, мультиформная эритема. Со стороны системы пищеварения: очень часто - диарея, тошнота; часто - мукозит, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, glossodinia, диспепсия, дисфагия, рвота, анорексия, запор; нечасто - гастроинтестинальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, повышение уровня билирубина (включая желтуху). Со стороны нервной системы: часто - дисестезия, парестезия, депрессия; нечасто - тремор (взрыв в ушах). Со стороны костно-мышечной системы: часто - артрит, миалгия. Со стороны репродуктивной функции: часто - эректильная дисфункция; нечасто - гинекомастия. Алергоидные реакции: нечасто - кожные реакции и уртикария. Нарушения лабораторных показателей: очень часто - гипофосфатемия, увеличение уровня лиганды и антитела; часто - транзиторное повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ); нечасто - деградация

цит, гипонатриемия, транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение международного нормализованного отношения (МНО), гипотиреозидион. Прочие: очень часто - астенция, повышенная утомляемость, часто - триптофановый синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто - присоединение вторичных инфекций. Особые указания: Лечение сорафенибом следует проводить под наблюдением специалиста имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Во время терапии сорафенибом необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты). Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба были кожные реакции в области конечностей (ладонно-подошвенная эритема/эритезий) и сыпь. В большинстве случаев они были I и II степени тяжести и проходили, главным образом, в течение первых шести недель лечения сорафенибом. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекращать лечение или изменять дозы сорафениба или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию сорафенибом отменить. У больных, получавших лечение сорафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкой или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения сорафенибом следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при появлении гипертонических кризов, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. Сорафениб может привести к увеличению риска кровотечения. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровоте-

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

Спокойная ночь для активного дня

Омник® Окас уменьшает частоту мочеиспусканий в ночное время и способствует восстановлению сил, необходимых пациенту в течение дня

 **Омник® Окас**

тамсулозин

Побеждает ноктурию. Повышает качество жизни.

Омник® Окас. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

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

Омник® Окас. Одновременное назначение других антагонистов α_1 -адренорецепторов может привести к гипотензивному эффекту.

Особые указания: Прежде чем начать терапию препаратом Омник® Окас, пациент должен быть обследован с тем, чтобы исключить наличие других заболеваний, которые могут вызывать такие же симптомы, как и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Перед началом лечения и регулярно во время терапии должно выполняться ПРИ и, если требуется, определение специфического простатического антигена (ПСА). При почечной недостаточности не требуется изменения дозы.

Омник® Окас 0.4 является зарегистрированным товарным знаком. Регистрационное удостоверение №: ЛС-000849 от 28.10.2005

Астеллас Фарма Юроп Б.В.
Московское Представительство,
109147, Москва, Марксистская ул. 16
Тел. (495) 737-07-55 Факс. (495) 737-07-57

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни