

№ **4**

ОНКОУРОЛОГИЯ

(2009)

■ Интермиттирующая гормональная терапия
при раке предстательной железы

■ Фотодинамическая диагностика
у больных раком мочевого пузыря

■ Нефробластоматоз
у детей



**V КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА
ОНКОУРОЛОГОВ
состоится в Москве
в октябре 2010 г.**

**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

4 '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 (Томель)
проф., докт. мед. наук А.Д. Каприн (Москва)
канд. мед. наук П.А. Карлов (С.-Петербург)
проф., докт. мед. наук М.И. Коган (Ростов)
канд. мед. наук 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. Шапльгин (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**
Редактор-координатор **Б.Ш. Камолов**
Редактор **Н.В. Черножукова**
Корректор **А.Ф. Матвейчук**
Дизайн и верстка **А.В. Амаспюр**
Служба подписки и распространения
Н.А. Гаркавцева, 8 (495) 645-21-98,
baza@roou.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.
ISSN 1726-9776. Онкоурология. 2009. №4. 1—88.
© ООО ИД «АБВ-пресс», 2009
При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкоурология» обязательна
Подписной индекс
в каталоге «Пресса России» — 42169

Отпечатано в типографии ЗАО «Д-графикс»
Тираж 2000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко

Интермиттирующая гормональная терапия у больных раком предстательной железы 7

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

О.Е. Молчанов, М.И. Карелин

Иммунологический мониторинг биотерапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака 13

Т.А. Шароев, И.Н. Соколова, Н.М. Иванова, М.В. Рубанская, Н.А. Кошечкина, Т.Р. Панферова

Нефробластоматоз у детей: обзор литературы и собственные материалы исследования. 19

N. Bhojani, C. Jeldres, J.-J. Patard, P. Perrotte,

N. Suardi, G. Hutterer, F. Patenaude, S. Oudard, P.I. Karakiewicz

Побочные эффекты сорафениба, сунитиниба и темсиrolимуса
и их лечение у больных метастатическим почечно-клеточным раком 25

Рак мочевого пузыря

В.Н. Павлов, В.З. Галимзянов, Л.М. Кутляров,

А.Р. Загитов, А.А. Измайлов, С.М. Измайлова, А.Д. Фазлетдинов

Илеоцистопластика при инвазивном раке мочевого пузыря. 37

И.Г. Русаков, В.В. Соколов, Н.Н. Булгакова, А.А. Теплов, Р.В. Ульянов

Фотодинамическая диагностика
и флуоресцентная спектроскопия при поверхностном раке мочевого пузыря. 41

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, М.М. Константинова, Л.В. Шаплыгин, Г.М. Манихас

Комбинация гемцитабина (Цитогем®) и цисплатина
в 1-й линии терапии распространенного рака мочевого пузыря:
результаты проспективного открытого несравнительного нерандомизированного исследования. 46

Рак предстательной железы

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

Повторная трансректальная биопсия предстательной железы у пациентов
с атипической мелкоацинарной пролиферацией: оптимальные сроки и особенности проведения 50

С.А. Иванов, Е.В. Хмелевский, С.В. Фастовец

Использование простатического специфического антигена
как фактора прогноза отдаленных результатов брахитерапии при раке предстательной железы. 54

О.Б. Карякин, В.А. Бирюков

Новые тенденции в применении Таксотера (доцетаксела) при раке предстательной железы. 58

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.А. Костин, А.Д. Каприн, А.В. Семин, Д.П. Круглов, А.А. Даниелян

Бесплодие как аспект качества жизни онкологических больных 63

ОБЗОР

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, А.Д. Каприн, А.А. Костин

Роль бевацизумаба в лечении метастатического почечно-клеточного рака 68

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

П.Г. Яковлев, В.В. Мрачковский, В.С. Сакало, А.В. Кондратенко, Г.П. Олейниченко

Редкое наблюдение синхронной двусторонней опухоли мочеточников. 74

Ю.Г. Аляев, А.А. Буланов, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин, А.В. Амосов, Д.В. Бутнару, Н.З. Гафаров

Герминогенная опухоль забрюшинного пространства: клиническое наблюдение. 78

Л.Н. Мкртчян

О новой стратегии в профилактической онкологии 83

МЕРОПРИЯТИЯ РООУ 84

C O N T E N T S

LECTURE

B.Ya. Alekseyev, K.M. Nyushko

Intermittent hormone therapy in patients with prostate cancer	7
---	---

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal Cancer

O.E. Molchanov, M.I. Karelin

Immunological monitoring of biotherapy for disseminated renal-cell carcinoma	13
--	----

T.A. Sharoyev, I.N. Sokolova, N.M. Ivanova, M.V. Rubanskaya, N.A. Koshechkina, T.R. Panferova

Nephroblastomatosis in children: review of literature and the authors' study findings	19
---	----

N. Bhojani, C. Jeldres, J.-J. Patard, P. Perrotte,

N. Suardi, G. Hutterer, F. Patenaude, S. Oudard, P.I. Karakiewicz

The side effects of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma	25
--	----

Bladder Cancer

V.N. Pavlov, V.Z. Galimzyanov, L.M. Kutliyarov,

A.R. Zagitov, A.A. Izmailov, S.M. Izmailova, A.D. Fazletdinov

Ileocystoplasty in invasive urinary bladder carcinoma	37
---	----

I.G. Rusakov, V.V. Sokolov, N.N. Bulgakova, A.A. Teplov, R.V. Ulyanov

Photodynamic diagnosis and fluorescence spectroscopy in superficial bladder cancer	41
--	----

V.B. Matveyev, M.I. Volkova, M.M. Konstantinova, L.V. Shaplygin, G.M. Manikhas

Gemcytabin (Cytogem®) and cisplatin as first-line therapy for advanced bladder cancer: results of a prospective open-labeled non-comparative non-randomized study	46
--	----

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

Repeated transrectal prostate biopsy in patients with atypical small acinar proliferation: optimal timing and the specific features of performance	50
---	----

S.A. Ivanov, E.V. Khmelevsky, S.V. Fastovets

Use of prostatic specific antigen as a predictor of the long-term results of brachytherapy for prostate cancer	54
---	----

O.B. Karyakin, V.A. Biryukov

New trends in the use of Taxotere (docetaxel) in prostate cancer	58
--	----

QUALITY OF LIFE IN UROLOGICAL CANCER PATIENTS

A.A. Kostin, A.D. Kaprin, A.V. Semin, D.P. Kruglov, A.A. Daniyelyan

Infertility as an aspect of quality of life in cancer patients.	63
---	----

REVIEW

B.Ya. Alekseyev, A.S. Kalpinsky, A.D. Kaprin, A.A. Kostin

Role of bevacizumab in the treatment of metastatic renal-cell carcinoma	68
---	----

CLINICAL NOTES

P.G. Yakovlev, V.V. Mrachkovsky, V.S. Sakalo, A.V. Kondratenko, G.P. Oliynichenko

A rare case of bilateral synchronous ureteric tumor	74
---	----

Yu.G. Alyaev, A.A. Bulanov, A.A. Tryakin, S.A. Tyulandin, A.V. Amosov, D.V. Butnaru, N.Z. Gafarov

Retroperitoneal germinoma: a clinical case	78
--	----

L.N. Mkrtchyan

New strategy in preventive oncology	83
---	----

MEASURES OF THE RUSSIAN SOCIETY OF ONCOUROLOGISTS	84
---	----

Интермиттирующая гормональная терапия у больных раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко

МНИОИ им. П.А. Герцена

INTERMITTENT HORMONE THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

B. Ya. Alekseyev, K.M. Nyushko

P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute

Intermittent hormone therapy (IHT) is an effective and safe hormonal method in patients with prostate cancer (PC), which is as efficacious as continuous hormone therapy. IHT substantially improves quality of life at a therapy-free interval and reduces the cost of the performed therapy. IHT may be recommended for the treatment of patients with PC in different clinical situations, including those with distant metastases.

Key words: prostate cancer, treatment policy, intermittent hormone therapy

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкологии, а также одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 550 000 новых случаев РПЖ. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации. В России в 2007 г. зарегистрировано 20 223 новых случая РПЖ, стандартизованный показатель заболеваемости в 2007 г. составил 23,85 на 100 000 мужского населения, среднегодовой прирост — 7,29 %. Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение в ряде клиник мониторинга уровня простатспецифического антигена (ПСА), заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. В 2007 г. IV стадия РПЖ, при которой уже невозможно проведение радикального лечения, выявлена у 19,8% больных, III — у 37,6 % [1].

Лечебная тактика у пациентов с РПЖ определяется стадией онкологического процесса. Основными методами лечения больных локализованным РПЖ (стадия T1—T2N0M0) являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ), которые обеспечивают сопоставимые результаты выживаемости пациентов. Существенной проблемой местных вариантов лечения местно-распространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ (стадии T3a—T3bN0—N1M0) является высокий риск развития как локорегионарного рецидива, так и генерализации процесса. Для улучшения результатов лечения РПЖ с экстракапсулярным распространением опухоли или лимфогенными метастазами широко используют

проведение адъювантной гормональной терапии (ГТ). При развитии биохимического прогрессирования после радикального местного лечения в большинстве случаев также проводится эндокринная терапия. У больных метастатическим РПЖ ГТ является основным и наиболее эффективным методом лечения.

Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показали в своем исследовании С. Huggins и соавт. еще в 1941 г. [2]. В своих работах С. Huggins и соавт. доказали, что рост и развитие как нормальных, так и злокачественных клеток предстательной железы зависят от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрировали эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ. Основными методами ГТ являются билатеральная орхиэктомия, монотерапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), монотерапия антиандрогенами, комбинация аналогов ЛГРГ и антиандрогенов — максимальная (комбинированная) андрогенная блокада (МАБ) и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии 1-й линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности эстрогенов [3]. Наиболее распространенной в клинической практике на данном этапе является методика андроген-депривационной (кастрационной) ГТ, которая может быть реализована путем хирургической или медикаментозной (аналоги ЛГРГ) кастрации.

До недавнего времени ГТ в непрерывном режиме, т.е. постоянная ГТ (ПГТ), являлась общепризнанной у больных РПЖ. Тем не менее в последние 2 десятилетия появился новый подход к эн-

докринной терапии РПЖ, который активно изучался в экспериментальных и клинических исследованиях и связан с проведением прерывистой (интермиттирующей) ГТ (ИГТ) у больных РПЖ. Интерес к проведению ИГТ возник вследствие стремления клиницистов улучшить качество жизни больных РПЖ, которым показано проведение ГТ, а также благодаря теоретическим и экспериментальным предпосылкам, указывающим на возможности увеличения продолжительности времени до развития гормонорефрактерного РПЖ (ГРРПЖ). Как известно, продолжительная ГТ не приводит к полной элиминации опухолевых клеток у больных РПЖ, и по истечении определенного периода времени (в среднем через 24—36 мес) опухолевые клетки теряют чувствительность к проводимой ГТ, что обуславливает прогрессирование заболевания и развитие так называемого андрогеннезависимого или ГРРПЖ. Экспериментальные исследования показывают, что развитие андрогеннезависимого РПЖ может начаться сразу после назначения ГТ и совпасть с остановкой андрогениндуцированной дифференциации стволовых клеток [4]. Таким образом, теоретическое обоснование ИГТ основано на возможном продлении андрогенной чувствительности клеток РПЖ посредством чередования фаз назначения ГТ и перерывов между ними, в период которых сохраняющийся пул андрогензависимых опухолевых клеток предотвращает неудержимую пролиферацию андрогеннезависимых клеток, что способствует удлинению фазы андроген-зависимого РПЖ.

Первые экспериментальные исследования по изучению эффекта ИГТ на опухоли предстательной железы проведены в University of British Columbia в Ванкувере [5, 6]. Для оценки влияния прерывистой андрогенной депривации на развитие гормонорефрактерности гормонально-зависимые опухоли Shionogi и LNCaP перевивали последовательно кастрированным и некастрированным мышам. В первой серии экспериментов до развития нечувствительности опухоли к андрогенам удалось провести 4 цикла трансплантации опухоли. В последующих работах оказалось возможным проведение 5-го и 6-го циклов ИГТ (осуществляемых путем инъекций тестостерона кастрированным мышам) до регистрации рефрактерности. Средний период до развития гормонорезистентности составил 26 дней при проведении ПГТ и 75 дней — при ИГТ. Уровень ПСА увеличился выше предкастрационных значений у всех мышей, которым проводили ПГТ, через 28 дней, а у 75% животных в группе ИГТ он оставался ниже начального через 60 дней после кастрации. Таким образом, данное исследование показало увеличение периода до развития

андроген-нечувствительной стадии опухолевого процесса при проведении прерывистой гормональной депривации.

Сохранение удовлетворительного качества жизни больных распространенным РПЖ является наряду с увеличением выживаемости актуальной задачей лечения, в том числе в связи с тем что самостоятельная ГТ — паллиативный метод лечения, не приводящий к излечению больных, но обладающий рядом побочных эффектов. Сегодня хорошо известно, что длительная кастрационная ПГТ приводит к стойкому снижению сексуальной функции (либидо и эректильная функция), приливам, остеопорозу, увеличению риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Восстановление уровня тестостерона в период отмены андроген-депривационной терапии приводит к регрессии симптоматики и, возможно, снижает риск развития долгосрочной токсичности, что способствует улучшению качества жизни при проведении ИГТ по сравнению с ПГТ. Естественно, проведение ИГТ возможно только в режиме терапии аналогами ЛГРГ, но не хирургической кастрации, что является сегодня основным недостатком билатеральной орхиэктомии.

Впервые в клинической практике метод ИГТ апробировали I. N. Klotz и соавт., применившие циклическое назначение диэтилстильбэстрола (ДЭС) у 19 больных [7]. При этом средняя продолжительность начального курса составила 30 мес, а средняя длительность перерыва в лечении — 8 мес. У 90% больных в течение 3 мес после отмены лечения восстановилась потенция, потеря которой была связана с проводимым лечением. Отмечено также значительное снижение числа случаев кардиоваскулярных осложнений. В другом исследовании была проведена ИГТ по схеме МАБ: длительность инициального курса составила 6 мес, а длительность перерыва — от 2 до 11 мес. Лечение возобновлялось при повышении уровня ПСА > 20 нг/мл. S. L. Goldenberg и соавт. [8] проводили прерывистое лечение 47 больным с различными стадиями опухолевого процесса. Длительность 4 проведенных курсов лечения составила 21, 19, 18 и 13 мес, средняя продолжительность ремиссии — 108 нед, а средняя выживаемость — 166 нед. Авторы также отмечают значительное улучшение качества жизни больных за счет восстановления потенции и общего хорошего самочувствия в процессе перерыва в гормональном лечении.

Несколько исследований II фазы также продемонстрировали состоятельность концепции ИГТ у больных метастатическим РПЖ и у пациентов с наличием биохимического рецидива. Эффектив-

ность терапии проявлялась регрессией симптомов заболевания, так же как и при проведении ГТ в режиме МАБ. Некоторые исследования еще продолжаются, и отдаленные результаты по выживаемости и качеству жизни остаются неполными [9].

В крупном нерандомизированном исследовании [10], включившем 566 больных (218 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ или дистанционной ЛТ — ДЛТ и 348 — с наличием отдаленных метастазов), оценивали эффективность и побочные эффекты ИГТ. В группе ИГТ лечение прерывали при уровне ПСА < 4 нг/мл и возобновляли при показателе ПСА > 20 нг/мл или при появлении клинических симптомов. Медиана уровня ПСА до начала терапии составила 17 (0,4—433) нг/мл. В течение 81 мес (средний период наблюдения) развитие ГРРПЖ отмечено у 182 (32%) больных. Медиана опухолево-специфической выживаемости составила 12 лет. Содержание ПСА на момент начала терапии являлось важным фактором, ассоциированным с выживаемостью больных.

Эффективность ИГТ у больных нематастатическим РПЖ оценена в исследовании К.Ж. Orfermann и соавт. [11]. В исследование включено 103 больных, получавших ИГТ при выявлении биохимического рецидива после РПЭ или ДЛТ. Медиана уровня ПСА на момент начала терапии составила 8 нг/мл, медиана периода наблюдения — 45,5 мес. Ответ на терапию в виде снижения уровня ПСА зафиксирован у 94 (85,5%) больных. Медиана времени до развития ГРРПЖ составила 48 (9,4—93,4) мес.

В исследование М. Pether и соавт. [12] вошли 102 больных рецидивным РПЖ, которым ИГТ проводили на протяжении среднего периода наблюдения 219 нед. Прогрессирование заболевания установлено у 28% больных, среднее время до развития ГРРПЖ — 194 нед. Опухолево-специфическая смертность составила 18% за период наблюдения 258 нед. Авторы пришли к выводу, что ИГТ является эффективным и безопасным методом терапии у больных РПЖ с возможностью снижения стоимости проводимого лечения и улучшения качества жизни больных.

В другом исследовании ИГТ проводили 75 больным при достижении уровня ПСА < 4 нг/мл после индукционной фазы на протяжении 9 мес или при снижении содержания ПСА более чем на 90% от исходного [13]. При повышении уровня ПСА > 20 нг/мл в период отмены терапии ГТ вновь возобновляли и проводили на протяжении 9 мес, затем цикл повторяли. По результатам исследования, 86% больных живы при среднем периоде наблюдения 134 мес. Медиана выживаемости от момента начала терапии составила 95 мес, 5-летняя выживаемость —

100 и 70% для больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ.

Результаты исследований III фазы не определили существенных различий показателей эффективности ГТ в режиме МАБ и ИГТ у больных распространенным и рецидивным РПЖ после РПЭ [13—15].

В исследование Юго-Западной онкологической группы (SWOG 9346) включены 1134 больных РПЖ со стадией D2, которых рандомизировали в группы ПГТ и ИГТ после 6-месячного индукционного курса и снижения уровня ПСА < 4 нг/мл. По данным предварительного анализа, существенных различий показателей выживаемости между группами не выявлено [14]. Степень снижения уровня ПСА (<0,2, <4 и >4 нг/мл) являлась важным прогностическим фактором выживаемости больных (медианы выживаемости 13, 44 и 75 мес соответственно).

В другое проспективное рандомизированное многоцентровое исследование вошли 68 больных с медианой периода наблюдения 31 мес [15]. Пациентов рандомизировали на группы ИГТ и ПГТ, терапию проводили в режиме МАБ гозерелином (золадекс) и флутамидом. Медиана периода наблюдения 30,8 мес. В группе больных, получавших ИГТ с использованием золадекса и флутамида, медиана продолжительности курса терапии составила 9,5 мес, а время без проведения ГТ — 59,5% от всего периода лечения. Средняя частота прогрессирования заболевания в течение 3 лет была достоверно ($p=0,0052$) ниже в группе ИГТ (7%), чем в группе ПГТ (38,9%). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ИГТ, по крайней мере, равноценна ПГТ при оценке времени до развития ГРРПЖ.

Финское многоцентровое исследование [16], включившее 856 пациентов с местно-распространенным и метастатическим РПЖ, в котором для оценки гормональной чувствительности всем больным проведен индукционный курс ГТ на протяжении 24 мес с последующей рандомизацией 564 больных на группу ИГТ или ПГТ, также не показало существенных различий эффективности данных видов терапии.

В работе U.W. Tunn и соавт. [17] 168 больных РПЖ с биохимическим рецидивом после РПЭ рандомизированы в группы ИГТ и ПГТ. Для профилактики приливов пациентам назначали ципротерона ацетат. Исследование показало, что время до прогрессирования заболевания и частота ответов на терапию существенно не отличались в обеих группах больных, однако выраженность побочных эффектов терапии была достоверно ниже ($p<0,05$) в группе пациентов, получавших ИГТ.

В сравнительном исследовании У. Канеко и соавт. [18], включившем 46 больных рецидивным и местно-распространенным РПЖ, продемонстрировано, что существенных различий показателей выживаемости в группах ИГТ и ПГТ не наблюдалось. Пятилетняя выживаемость без признаков прогрессирования составила 58 и 89% в группах ИГТ и ПГТ соответственно ($p=0,5$). Тем не менее качество жизни больных было существенно лучше в группе ИГТ в период отсутствия терапии.

Наиболее убедительные данные в отношении эффективности ИГТ представлены в 2007 г. в исследовании Американского общества клинических онкологов (ASCO) [19]. Данное проспективное исследование включило 478 больных РПЖ с М1 (40%) или N+ (60%). ГТ проводили гозерелином (золадексом) и бикалутамидом (касодексом). Через 6 мес после вводного курса в режиме МАБ рандомизировано 335 больных, достигших уровня ПСА < 4 нг/мл или при снижении его > 90% от исходного значения. Средний уровень ПСА до начала лечения составлял 158 нг/мл в группе ИГТ и 139 — в группе ПГТ. В группе ИГТ лечение золадексом возобновляли при уровне ПСА > 10 нг/мл и прекращали при снижении его < 4 нг/мл. После среднего периода наблюдения (50,5 мес) достоверных различий показателей безрецидивной выживаемости в группах не отмечено (16,6 мес в группе ИГТ и 11,5 — в группе ПГТ, $p=0,17$). В группе ИГТ 88% пациентов не получали терапии > 50% от периода времени наблюдения, а концентрация тестостерона у данной группы больных достигала нормальных значений в среднем через 70 дней после прекращения лечения.

Оценка эффективности ИГТ проведена еще в одном крупном исследовании, включившем 129 больных, в котором индукционная фаза составляла 6 мес ГТ в режиме МАБ с последующей оценкой динамики ПСА. При среднем периоде наблюдения 44,8 мес не отмечено достоверных различий показателей общей, безрецидивной и опухолево-специфической выживаемости в группах ИГТ и ПГТ [20]. Качество жизни также существенно не отличалось в группах, за исключением того факта, что частота приема анальгетиков и сохранения эректильной функции была больше в группе ИГТ.

В 2009 г. F.E. Calais da Silva и соавт. [21] опубликовали результаты крупного рандомизированного исследования, сравнившего эффективность ИГТ и ПГТ и включившего 766 пациентов с местно-распространенным и метастатическим РПЖ. Все больные получали индукционный курс ГТ в течение 3 мес, в последующем было рандомизировано 626 пациентов, у которых после проведения индукционного курса уровень ПСА снизился на 80% от исход-

ного или составил < 4 нг/мл. ГТ в обеих группах проводили ципротерона ацетатом 200 мг/сут в комбинации с ежемесячными инъекциями аналога ЛГРГ. Результаты анализа показали, что частота прогрессирования заболевания ($p=0,11$), а также общая смертность ($p>0,05$) существенно не отличались в обеих группах. Побочные эффекты терапии были более выражены в группе ПГТ. В группе ИГТ у большинства больных отмечено сохранение половой функции в период отсутствия терапии. Медиана времени без назначения гормональных препаратов в группе ИГТ составила 52 нед.

В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2006 г. проведено ретроспективное исследование по сравнению эффективности ГТ в непрерывном и интермиттирующем режиме, включавшее 107 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ [22]. В группу ПГТ вошли 52 (48,6%) пациента, в группу ИГТ — 55 (51,4%) пациентов. Уровень ПСА до начала лечения в группе ПГТ составлял 3,6—94,2 (медиана 18,6) нг/мл, в группе ИГТ — 6,4—72 (медиана 25) нг/мл ($p=0,16$). Между группами не наблюдалось достоверных различий по частоте развития локализованных и экстракапсулярных опухолей, а также по степени дифференцировки РПЖ, т.е. группы ИГТ и ПГТ были однородными и сопоставимыми по основным характеристикам опухолевого процесса. Сроки наблюдения за больными составили 37—89 (средний период наблюдения — $62\pm 18,2$) мес.

В группе ИГТ лечение начинали с 3-месячного курса терапии в режиме МАБ, включающей золадекс и антиандроген (касодекс или флутамид). При снижении концентрации ПСА < 4 нг/мл лечение прерывали и контролировали уровень маркера ежемесячно. При росте уровня ПСА > 4 нг/мл ГТ возобновляли в режиме монотерапии золадексом или МАБ. В случае если в течение 3 мес содержание ПСА не снижалось < 4 нг/мл, индукционный цикл пролонгировали до 6 мес. Больные с сохраняющейся концентрацией ПСА > 4 нг/мл в исследовании не включались. В группе ПГТ при снижении уровня ПСА после индукционного курса ГТ продолжали в режиме монотерапии золадексом, в режиме МАБ или выполняли билатеральную орхиэктомию.

Сравнительный анализ результатов лечения в группах больных, получавших ПГТ и ИГТ, не выявил различий между группами как по частоте развития прогрессирования болезни, так и по показателям безрецидивной выживаемости. Частота выявления прогрессии РПЖ в группе пациентов, получавших ПГТ, составила 50%, в группе ИГТ — 60% ($p=0,3$). Показатели общей выживаемости (рис. 1), безрецидивной выживаемости без признаков кли-

нического и биохимического (ПСА) прогрессирования (рис. 2) также достоверно не отличались в двух группах.

Период между курсами ИГТ колебался от 1 до 7 мес, в среднем он составил $3,47 \pm 2,15$ мес. Медиана времени до клинического прогрессирования, т.е. до развития гормонорефрактерной фазы, в группе больных, получавших ПГТ, равнялась 49 (интерквартильный размах 31–63) мес, в группе пациентов, получавших ИГТ, — 45 (интерквартильный размах 33–55) мес. Различия медианы времени до развития гормонорефрактерной фазы, таким образом, оказались недостоверны ($p=0,32$).

Несмотря на уже накопленный немалый клинический опыт проведения ИГТ, остаются открытыми и спорными многие методологические вопросы. Не определена оптимальная длительность индукционного (начального) курса ГТ, после которого следует прерывать лечение. Уровень ПСА (или степень снижения концентрации ПСА), при котором можно останавливать терапию, также пока подбирается эмпирически. В большинстве протоколов по изучению ИГТ применяли режим МАБ, хотя эффективность монотерапии агонистами ЛГРГ (например, золадексом) незначительно уступает комбинированной андрогенной блокаде.

В рекомендациях Европейского общества урологов (2009) [23] ИГТ признана стандартным методом лечения, рекомендуемым к применению у больных РПЖ при различных клинических ситуациях. Данные рекомендации основаны на ряде крупных анализов [12–15], продемонстрировавших, что применение ИГТ не ухудшает отдаленные результаты терапии по сравнению с ПГТ, тем не менее качество жизни больных и стоимость терапии существенно сокращаются при временном прекращении назначения гормональных препаратов. В руководстве сформулированы основные принципы проведения ИГТ.

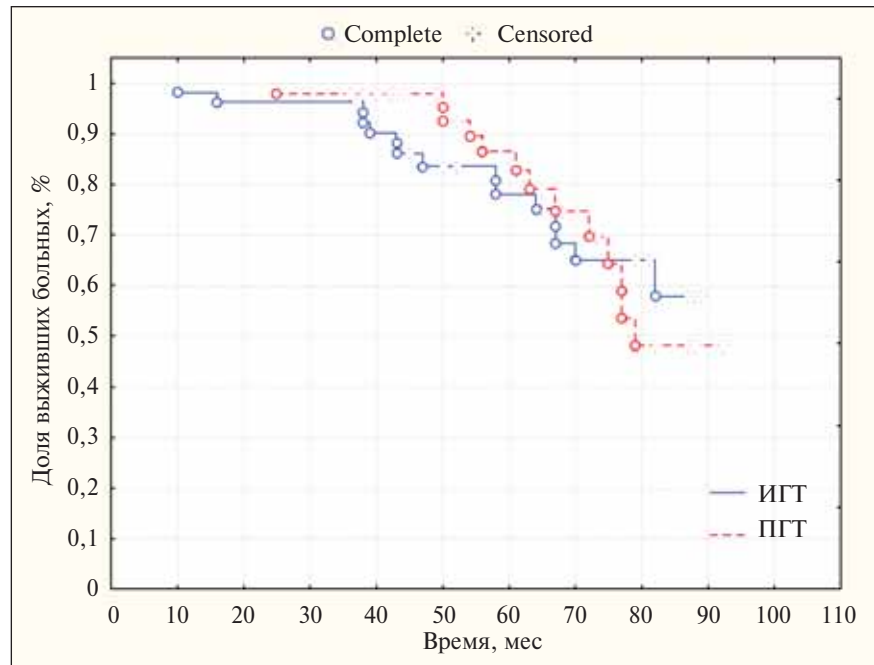


Рис. 1. Общая выживаемость больных в группах ПГТ и ИГТ

- Продолжительность индукционного курса должна составлять 6–9 мес, иначе восстановление уровня тестостерона маловероятно.
- Терапию следует прекратить только при наличии всех следующих критериев:
 - больной должен быть полностью проинформирован обо всех аспектах предполагаемого лечения;

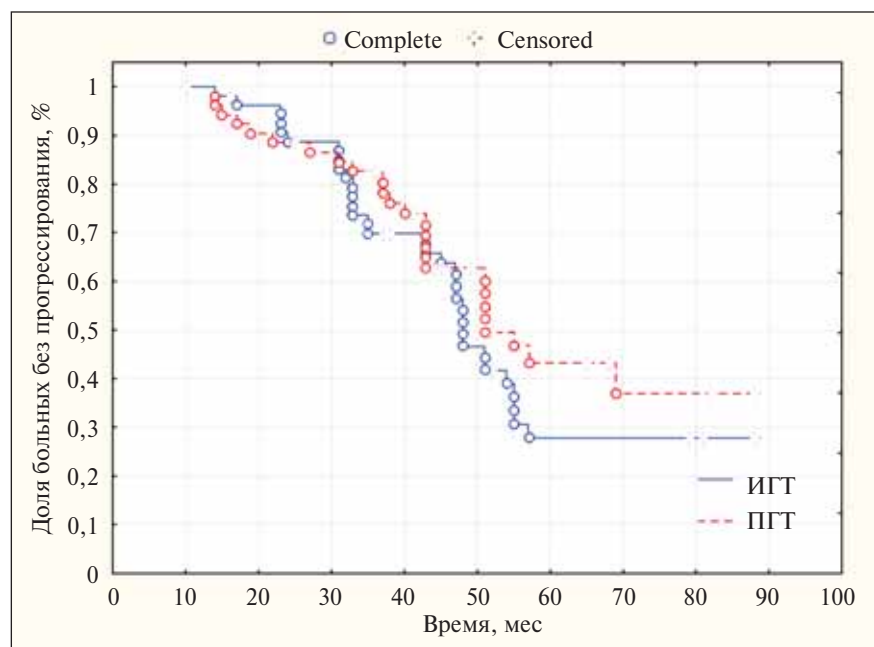


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость без признаков клинического и биохимического прогрессирования в группах ПГТ и ИГТ

- отсутствие признаков клинического прогрессирования заболевания;
- наличие ответа на терапию в виде снижения уровня ПСА, установленного эмпирически как < 4 нг/мл для больных метастатическим РПЖ и $< 0,5$ нг/мл — для пациентов с наличием биохимического рецидива.
- После индукционной фазы должно быть установлено строгое динамическое наблюдение за больным с интервалом 3—6 мес (пациентов с распространенным РПЖ необходимо обследовать чаще) с обязательным контролем уровня ПСА при одинаковых временных интервалах и в одной и той же лаборатории.
- Лечение должно быть возобновлено в случае клинического прогрессирования заболевания или при превышении эмпирически установленного предельно допустимого уровня ПСА (> 4 нг/мл

у больных с отсутствием отдаленных метастазов или > 10 — 15 нг/мл у пациентов с генерализованным РПЖ).

- Такую же терапию необходимо проводить на протяжении по крайней мере 3—6 мес.

- Последующие циклы терапии следует проводить по тем же правилам до появления первых признаков ГРПЖ.

Таким образом, ИГТ является эффективным и безопасным методом гормонального воздействия у больных РПЖ, эффективность которого не уступает ПГТ. Проведение ИГТ существенно улучшает качество жизни пациентов в период отсутствия терапии и снижает стоимость проводимого лечения. Проведение ИГТ может быть рекомендовано при терапии больных РПЖ в различных клинических ситуациях, в том числе у пациентов с наличием отдаленных метастазов.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2009.
2. Huggins C., Hoges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941;385—402.
3. Bayar D.P. Studies on prostatic cancer and its treatment. NY: Lea and Febiger, 1977.
4. Bruchovsky N., Rennie P.S., Coldman A.J. et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50(8):2275—82.
5. Sato N., Gleave M.E., Bruchovsky N. et al. Intermittent androgen suppression delays progression of androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumor model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;58(2):139—46.
6. Goldenberg S.L., Bruchovsky N., Gleave M.E. et al. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1995;45(5):839—44.
7. Klotz I.H., Herr H.W., Morse M.J. et al. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1996;58:2546—50.
8. Goldenberg S.L., Akakura K., Bruchovsky N. et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993;71(9):2782—90.
9. Pether M., Goldenberg S.L. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004;93(3):258—61.
10. Prapotnich D., Cathelineau X., Rozet F. et al. A 16-year clinical experience with intermittent androgen deprivation for prostate cancer: oncological results. *World J Urol* 2009 [Epub ahead of print].
11. Opfermann K.J., Lai Z., Essenmacher L. et al. Intermittent hormone therapy in nonmetastatic prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2006;5(2):138—43.
12. Pether M., Goldenberg S.L., Bhagirath K., Gleave M. Intermittent androgen suppression in prostate cancer: an update of the Vancouver experience. *Can J Urol* 2003;10(2):1809—14.
13. Lane T.M., Ansell W., Farrugia D. et al. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004;73(2):117—22.
14. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984—90.
15. De Leval J., Boca P., Yousef E. et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):163—71.
16. Salonen A.J., Viitanen J., Lundstedt S. et al. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: inter-
- im analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol* 2008;180(3):915—9.
17. Tunn U.W., Kurek R., Renneberg H. et al. Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur Urol* 1999;35 (Suppl 1): 27—31.
18. Kaneko Y., Maekawa S., Arakaki R. et al. Intermittent androgen deprivation therapy may prolong the duration of androgen dependence of well-differentiated prostate cancer. *Hinyokika Kyo* 2006;52(4):259—64.
19. Miller K., Steiner U., Lingnau A. et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous advanced androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;1(25):18.
20. Irani J., Celhay O., Hubert J. et al. Association for Research in Urological Oncology. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomised study. *Eur Urol* 2008;54(2): 382—91.
21. Calais da Silva F.E., Bono A.V., Whelan P. et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55(6):1269—77. Epub 2009 Feb 21.
22. Алексеев Б.Я. Лечение локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2006.
23. EAU Guidelines, 2009.

Иммунологический мониторинг биотерапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака

О.Е. Молчанов, М.И. Карелин
ФГУ РНЦПХТ Росздрава, Санкт-Петербург

IMMUNOLOGICAL MONITORING OF BIOTHERAPY FOR DISSEMINATED RENAL-CELL CARCINOMA

O.E. Molchanov, M.I. Karelin

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

Objective: to assess a role of immunomonitoring in patients with disseminated renal-cell carcinoma.

Subjects and methods. One hundred and seventy-five patients treated in 1998 to 2008 were followed up. The patients received various immunochemotherapy regimens including interleukin-2 (IL-2), interferon- α (IFN- α), Xeloda, cyclophosphamide. The immune status, including lymphocytes and their subpopulations, cytokine components (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12; IFN- α , IFN- γ ; tumor necrosis factor- α (TNF- α)), immunoglobulins (IgA, IgG, IgM), complement components (C1q, C3, C3a, C4, C5a), was evaluated before treatment and at therapy-free intervals.

Results. The time course of changes in cytokines (IL-6, IL-8, IL-10; TNF- α and IFN- γ) and some lymphocyte subpopulations (CD4⁺CD8⁺, CD3⁻CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD4⁺CD25⁺Foxp3) greatly differs in patients who belong to different prognostic groups according to the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) inclusion criteria. Multivariate analysis has shown that the levels of IL-6 (spontaneous and induced production), IL-8 (spontaneous and induced production), TNF- α (spontaneous production), IFN- γ (induced production), NK T cells (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺Foxp3) affect survival. Integration of the above indices into the MSKCC scale revealed that the groups were prognostically heterogeneous. The median survival in patients with good prognosis was 36.2 months (50.3, 38.3, and 24.5 months in those with 0–1, 2–3, and more than 3 immunological factors, respectively) and in those with relatively good and poor prognosis it was 15.3 (29.1, 15.3, and 18.1 months) and 8.5 (12.1, 9.3, and 6.3 months) months, respectively.

Conclusion. The cytokine status reflects the aggressiveness of a tumor process. The cytokine level changes may be used to predict the outcome of the disease.

Key words: disseminated renal cell cancer, biotherapy, role of immunomonitoring

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2–3% всех злокачественных новообразований взрослых. При этом заболеваемость и смертность неуклонно растут. Ежегодно диагностируется 208 000 новых случаев и 102 000 человек умирают от этого заболевания. Интенсивность прироста составляет около 2% в год. В России ПКР составляет 4% среди всех злокачественных опухолей. Темп прироста — 50% в год [1–3]. На момент диагностики у 30% пациентов выявляют диссеминированные формы заболевания, а у 30–50% — отдаленные образования появляются после оперативного вмешательства. Таким образом, более чем половине больных требуется проведение системной лекарственной терапии [2].

Несмотря на длительную историю изучения различных режимов биотерапии и иммунологических дисфункций у больных ПКР, вопрос о целесообразности использования динамики иммунологических показателей для коррекции тактики лечения до сих пор остается спорным. В 70-е годы XX в. была предложена концепция иммунологического надзора, основанная на клонально-селекционной теории Ф. Бернета, согласно которой зло-

качественная опухоль — источник чужеродной генетической информации, являющийся объектом защитной реакции со стороны иммунной системы. Общие принципы противоопухолевого иммунитета были разработаны на основе достижений инфекционной и трансплантационной иммунологии. Регресс опухоли рассматривался как признак адекватного иммунного ответа, а прогрессия — как признак иммунодефицита. На основе этих принципов было создано множество лечебных схем. В лечении онкологических больных использовались иммуномодуляторы с неизвестным механизмом действия [4, 5]. Иммунотерапия (ИТ) проводилась под контролем соотношений субпопуляций иммунокомпетентных клеток, относящихся к системам врожденного и адаптивного иммунитета. В 80-е годы появилась возможность использовать в клинике рекомбинантные цитокины. Этот период характеризовался интенсивным клиническим изучением возможностей ИТ, а также особенностей функционирования иммунной системы онкологического больного. Многими исследователями было показано, что она не только не отторгает растущую опухоль, но и способствует

опухолевой прогрессии. Эта концепция привела к необходимости пересмотра принципов ИТ в онкологии и создания более эффективных режимов [6, 7]. Конец 90-х годов характеризовался бурным развитием клеточной биологии и молекулярной иммунологии. Основное внимание было уделено выяснению роли цитокинов в канцерогенезе и реализации функций Т-регуляторных клеток. Иммунологические параметры в рамках новой концепции рассматривались как прогностические факторы и предикторы клинического ответа [2, 8, 9]. Данные, полученные при изучении микроокружения опухоли, позволили выделить 3 фазы взаимодействия иммунокомпетентных и злокачественных клеток: фазы иммунологического надзора, равновесия и ускользания [10, 11]. Фаза иммунологического надзора характеризуется появлением единичных опухолевых клеток, которые распознаются и элиминируются компонентами врожденного и адаптивного иммунитета. Фазы равновесия и ускользания характеризуются разной степени выраженности дисбалансом цитокиновой регуляции, повышением концентрации Т-регуляторных клеток и наличием молекулярных дефектов на стадиях распознавания, презентации антигена и трансдукции сигнала.

Цель исследования — оценка роли иммуномониторинга у больных диссеминированным ПКР.

Материалы и методы

В исследование включены 175 больных (119 мужчин, 56 женщин), которые находились под на-

блюдением урологического отделения ФГУ РНЦРХТ Росздрава в период с 1998 по 2008 г. и получали различные варианты системной и локорегионарной ИТ в амбулаторном и госпитальном режимах (табл. 1). Возраст больных — от 36 до 75 (медиана 57) лет.

Методы лечения

Больным проводили различные варианты биотерапии, включающие рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2 — ИЛ-2 (Ронколейкин®), рекомбинантный интерферон-α — ИФН-α (Интераль, Альфарона), 5-фторурацил (5-ФУ), Кселоду, циклофосфамид.

Рекомбинантный дрожжевой ИЛ-2 (Ронколейкин®) вводился внутривенно (в/в) капельно в 400 мл 0,9% раствора NaCl с добавлением 10 мл 10% раствора альбумина 3 раза в неделю в течение 4 нед. Рекомбинантный ИФН-α назначался внутримышечно (в/м) в дозе 9—15 млн МЕ в зависимости от переносимости 3 раза в неделю в течение 8 нед. 5-ФУ вводился в дозе 750 мг/м² в виде 72-часовых в/в инфузий в первые 3 дня каждого цикла курса. Препарат Кселода применялся в редуцированной дозе 1000 мг/м² 2 раза в сутки перорально в течение 14 дней. Циклофосфамид вводился в дозе 200 мг/в/м 3 раза в неделю в течение 3 нед. Препараты использовались в следующих комбинациях: Ронколейкин® + ИФН-α + 5-ФУ; Ронколейкин® + ИФН-α + Кселода; Ронколейкин® + ИФН-α + Кселода + циклофосфамид; Ронколейкин® + ИФН-α; Кселода + ИФН-α. Лечение состояло из 8-недельных курсов, которые повторялись с интервалом 4 нед. Всего было проведено от 2 до 18 курсов терапии. До 2002 г. использовался 5-ФУ, а с 2002 г. — Кселода. Из исследованной группы 45 больным в качестве циторедуктивного компонента лечения была проведена химиоиммуноэмболизация. В процессе ангиографии после введения айвалона и гемостатической губки в почечную артерию вводили 12—15 млн МЕ ИФН-α и 1000 мг 5-ФУ, после чего устанавливали металлические спирали. В послеэмболизационном периоде больным проводилось лечение по описанной выше схеме [12, 13].

Исследование иммунологических параметров

Оценка иммунологических параметров у больных, получавших системную иммуно-ХТ, проводилась с использованием лазерного проточного цитометра Cytomics FC 500 («Beckman Coulter», США) и моноклональных антител компаний «ДАКО», «Pharmagen», «Протеиновый контур», «Цитокин», Гос НИИ ОЧБ. Иммунный статус определялся до начала лечения, а также после каждого очередного курса. В периферической крови больных оценивались следующие параметры: лим-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование.

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Статус по Карновскому:		
100	82	46,8
90	63	36
80	18	10,3
70	12	6,9
Предшествующее лечение:		
нефрэктомия	48	27,7
эмболизация	73	42,2
резекция метастазов	12	6,9
локальная лучевая терапия	37	21,4
лекарственное лечение	47	27,2
Число метастатических очагов:		
1	32	18,5
2	54	31,2
3	37	21,5
≥4	52	28,8
MSKCC-прогностические критерии:		
благоприятный	44	25,1
относительно благоприятный	101	57,7
неблагоприятный	30	17,2

фоциты и их субпопуляции (CD3⁺CD16⁻, CD3⁺CD8⁺, CD4⁺, CD4⁺CD8⁺, CD3⁻CD16⁺, CD3⁻CD8⁺CD56⁺, CD3⁻CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺, CD4⁺CD25⁺FoxP3Treg); компоненты цитокиновой сети (ИЛ-1, 2, 4, 6, 8, 10, 12; ИФН-α, γ; фактор некроза опухоли-α — ФНО-α); иммуноглобулины (IgA, IgG, IgM); компоненты комплемента (C1q, C3, C3a, C4, C5a).

Оценка эффективности лечения. Методы статистической обработки

Перед началом лечения и после каждых 2 курсов больным проводили компьютерно-томографическое исследование легких, брюшной полости, малого таза, остеосцинтиграфию. Непосредственные результаты лечения оценивали с использованием критериев RECIST [14].

Оценка прогноза заболевания осуществлялась по шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), разработанной R.J. Motzer и соавт. (табл. 2) [15].

Статистическая обработка данных выполнялась с применением статистических пакетов Statistica 6.0 и SPSS 14. Влияние категоризированных параметров на выживаемость оценивалось с помощью log-rank-теста, а количественных — с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

Анализ динамики уровня цитокинов и субпопуляций лимфоцитов в периферической крови до лечения позволил выявить следующие закономерности.

1. Спонтанная продукция цитокинов. Уровни спонтанной продукции ИЛ-6 и ФНО-α достоверно различались во всех прогностических группах (ИЛ-6: благоприятный прогноз 85±21, относительно благоприятный 320±35, неблагоприятный 773±112 пг/мл, *p*<0,05; ФНО-α: 67±11, 423±32 и 483±94 пг/мл соответственно, *p*<0,05). Уровни спонтанной продукции ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН-γ достоверно отличались в группе с неблагоприятным прогнозом (ИЛ-8: благоприятный прогноз 651±82, относительно благоприятный 576±74, *p*>0,05, неблагоприятный 836±47 пг/мл, *p*<0,05; ИЛ-10: 110±31, 135±18, *p*>0,05 и 180±26 пг/мл, *p*<0,05 соответственно; ИФН-γ: 148±26, 133±24, *p*>0,05 и 310±34 пг/мл, *p*<0,05, рис. 1).

2. Индуцированная продукция цитокинов. Уровни индуцированной продукции ИЛ-6 и ИФН-γ

Таблица 2. Факторы риска. Шкала MSKCC

Фактор риска	Интервал, определяющий риск
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	>1,5 раза выше нормы (<2001)
Гемоглобин, г/л	< нормы (<13 — мужчины; <11,5 — женщины)
Скорректированный кальций (концентрация кальция — 0,707 × концентрация альбумина), мг/л	> 10
Статус по Карновскому, %	< 80
Предшествующая нефрэктомия	Нет

достоверно различались во всех прогностических группах (ИЛ-6: благоприятный прогноз 2327±465, относительно благоприятный 1830±224, неблагоприятный 976±116 пг/мл, *p*<0,05; ИФН-γ: 980±126, 547±92 и 487±62 пг/мл соответственно, *p*<0,05). Уровни спонтанной продукции ИЛ-8 и ФНО-α достоверно отличались в группе с неблагоприятным прогнозом (ИЛ-8: благоприятный прогноз 2032±432, относительно благоприятный 2312±257, *p*>0,05, неблагоприятный 950±211 пг/мл, *p*<0,05; ФНО-α: 1112±215, 997±115, *p*>0,05 и 315±72 пг/мл, *p*<0,05 соответственно). Уровни спонтанной продукции ИЛ-10 достоверно не отличались ни в одной из прогностических групп (рис. 2).

3. Сывороточная концентрация цитокинов. Сывороточные концентрации ИЛ-6 и ИФН-γ достоверно различались во всех прогностических группах (ИЛ-6: благоприятный прогноз 35±12, относительно благоприятный 120±32, неблагоприятный 175±27 пг/мл, *p*<0,05; ИФН-γ: 37±11, 75±21

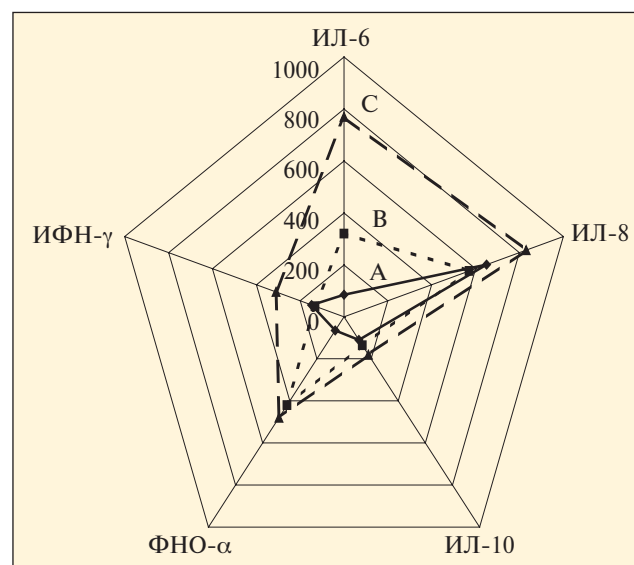


Рис. 1. Спонтанная продукция цитокинов, пг/мл. Здесь и в табл. 2—4: А — благоприятный; В — относительный благоприятный; С — неблагоприятный прогноз

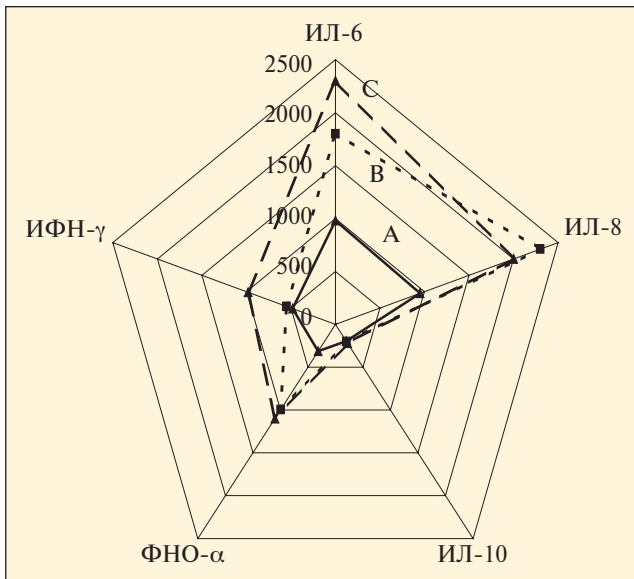


Рис. 2. Индуцированная продукция цитокинов, пг/мл

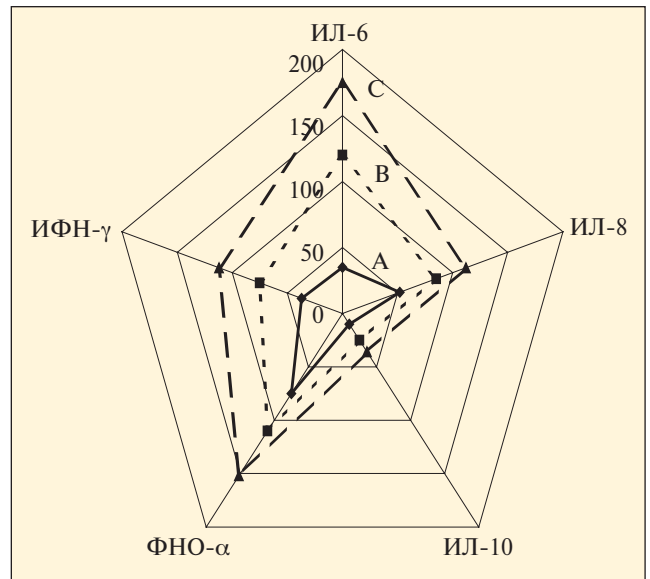


Рис. 3. Сывороточная концентрация цитокинов, пг/мл

и 111 ± 18 пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Сывороточные концентрации ИЛ-8 и ФНО-α достоверно отличались в группе с неблагоприятным прогнозом (ИЛ-8: благоприятный прогноз 52 ± 31 , относительно благоприятный 84 ± 26 , $p > 0,05$, неблагоприятный 112 ± 18 пг/мл, $p < 0,05$; ФНО-α: 75 ± 32 , 110 ± 24 , $p > 0,05$ и 153 ± 27 пг/мл, $p < 0,05$ соответственно). Сывороточные концентрации ИЛ-10 достоверно не отличались ни в одной из прогностических групп (рис. 3).

4. Уровни концентрации Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^+Foxp3$) достоверно отличались во

всех прогностических группах (благоприятный прогноз 63 ± 18 , относительно благоприятный 94 ± 22 , неблагоприятный 119 ± 31 кл/мл, $p < 0,05$). Концентрация НК ($CD3^-CD16^+CD56^+$), ТНК ($CD3^+CD16^+CD56^+$) и дубль-позитивных Т-лимфоцитов ($CD4^+CD8^+$) достоверно отличалась ($p < 0,05$) в группах с благоприятным (НК 42 ± 12 , ТНК 82 ± 18 , дубль-позитивные лимфоциты 32 ± 8 кл/мл) и неблагоприятным (112 ± 34 , 43 ± 19 и 15 ± 7 кл/мл соответственно) прогнозом. Динамика других субпопуляций лимфоцитов не зависела от прогноза заболевания (рис. 4).

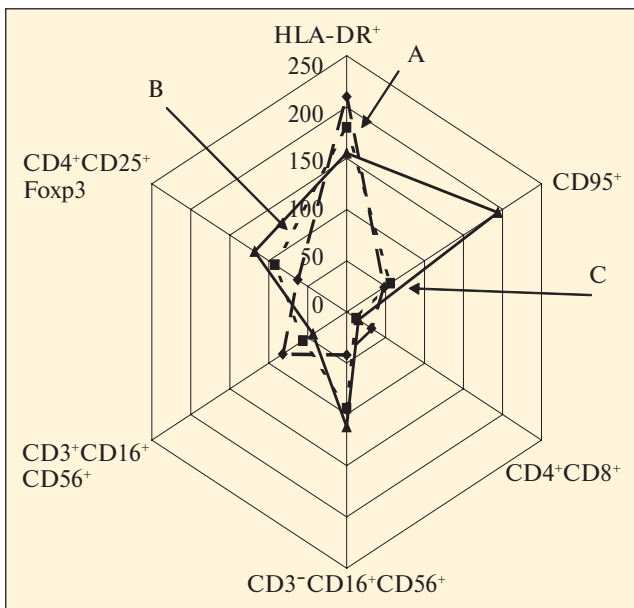


Рис. 4. Субпопуляции лимфоцитов периферической крови, кл/мл

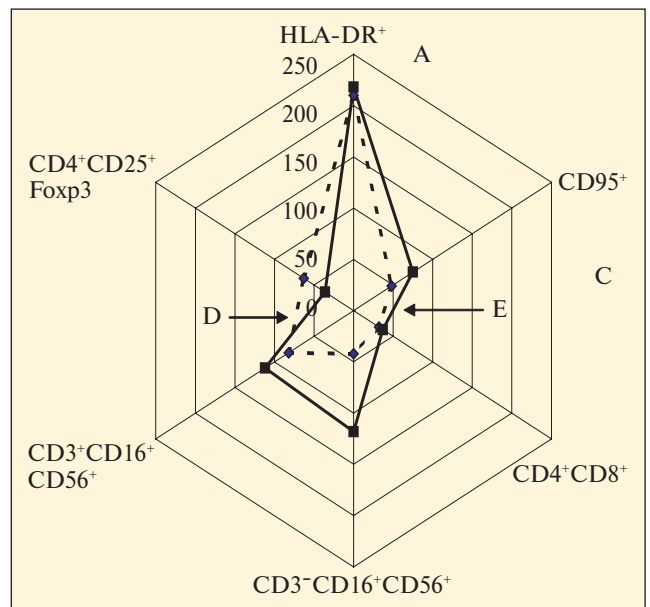


Рис. 5. Динамика субпопуляций лимфоцитов у больных с благоприятным прогнозом, кл/мл. D — до лечения; E — после лечения

После проведения 2 курсов системной химио-ИТ у больных с благоприятным прогнозом уровни концентрации Т-регуляторных клеток, НК и ТНК-клеток достоверно изменились по сравнению с первоначальным показателем (Т-регуляторные клетки: до лечения 63 ± 18 , после лечения 36 ± 12 кл/мл, $p < 0,05$; ТНК: 82 ± 18 и 112 ± 36 кл/мл, $p < 0,05$ соответственно; НК: 42 ± 12 и 118 ± 21 кл/мл, $p < 0,05$, рис. 5). Анализ динамики указанных субпопуляций лимфоцитов в группах с относительно благоприятным и неблагоприятным прогнозом не выявил существенных различий до и после лечения. Цитокиновый статус также не зависел от характера терапии.

Анализ влияния иммунологических параметров на отдаленные результаты лечения выявил, что значимыми являются следующие группы факторов.

1. Лимфоциты и их субпопуляции в периферической крови: лимфоциты (абсолютное число), $CD3^+CD16^-$, $CD3^+CD8^+$, $CD4^+CD8^+$, $CD3^-CD16^+$, $CD3^-CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD25^+$, $CD4^+CD25^+$ Foxp3.

2. Цитокины: ИЛ-2 (индуцированная продукция), ИЛ-6 (спонтанная, индуцированная продукция, сывороточная концентрация), ИЛ-8 (спонтанная, индуцированная продукция), ИЛ-10 (спонтанная продукция), ИФН- γ (спонтанная, индуцированная продукция), ФНО- α (спонтанная продукция).

При многофакторном анализе с использованием модели пропорциональных рисков Кокса свое влияние на отдаленные результаты лечения сохраняют 8 параметров: ИЛ-6 (спонтанная, индуцированная продукция), ИЛ-8 (спонтанная, индуцированная продукция), ФНО- α (спонтанная продукция), ИФН- γ (индуцированная продукция), $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD4^+CD25^+$ Foxp3. Влияние остальных факторов элиминировалось (табл. 3).

Сравнение результатов лечения в различных прогностических группах показало, что медиана выживаемости в группах с благоприятным (36,2 мес) и неблагоприятным (8,5 мес) прогнозом достоверно отличается от таковой в группе с относительно благоприятным прогнозом (15,3 мес, $p < 0,0001$). Интегрирование иммунологических показателей в систему MSKCC выявило прогностическую неоднородность групп. Каждая из

выделенных в результате первичного анализа подгрупп (благоприятный, относительно благоприятный, неблагоприятный прогноз) была разделена на 3 группы в зависимости от наличия иммунологических факторов риска (табл. 4).

В группе с относительно благоприятным прогнозом достоверно отличаются показатели выживаемости во всех 3 подгруппах. При благоприятном прогнозе четко выделяется подгруппа с числом иммунологических факторов > 3 . Показатели выживаемости в ней достоверно ниже. В случае неблагоприятного прогноза выделяется подгруппа с числом иммунологических факторов > 3 . Показатели выживаемости в ней достоверно выше. Указанные особенности свидетельствуют о скрытой прогностической неоднородности изучаемой популяции, выявляемой при интегрировании иммунологических факторов в шкалу MSKCC.

Обсуждение

Полученные данные согласуются с современными представлениями о взаимодействии опухоли и иммунной системы на разных этапах канцерогенеза. Большинство больных с диссеминированными формами ПКР находятся в фазах равновесия и ускользания от иммунологического надзора, которые характеризуются дисбалансом цитокиновой регуляции, наличием молекулярных дефектов системы трансдукции сигнала в лимфоцитах и повышением концентрации Т-регуляторных клеток. В ряде работ показано, что микроокружение опухоли формируется под действием гуморальных факторов, продуцируемых опухолевыми клетками (ИЛ-10, TGF- β). В результате этого лимфоциты начинают синтезировать цитокины, способствующие опухолевой прогрессии (ИЛ-6, 8, 10, TGF- β) и происходит сдвиг дифференцировки в сторону преобладания Т-регуляторных клеток. При дости-

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа

Фактор риска	Интервал, определяющий риск	p
ИЛ-6, пг/мл: спонтанная продукция индуцированная продукция	$> 100 (+); < 100 (-)$ $< 800 (+); > 800 (-)$	$< 0,001$ $< 0,001$
ИЛ-8, пг/мл: спонтанная продукция индуцированная продукция	$> 160 (+); < 160 (-)$ $< 1100 (+); > 1100 (-)$	$< 0,001$ 0,04
ФНО- α (спонтанная продукция), пг/мл	$> 80 (+); < 80 (-)$	$< 0,001$
ИФН- γ (индуцированная продукция)	$< 530 (+); > 530 (-)$	$< 0,001$
$CD3^+CD16^+CD56^+$ (ТНК-клетки), кл/мм ³	$< 12 (+); > 12 (-)$	0,028
$CD4^+CD25^+$ FoxP3Treg (Т-регуляторные клетки), кл/мм ³	$> 300 (+); < 300 (-)$	0,035

Примечание. «+» — интервал высокого риска; «-» — интервал без риска.

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения в разных прогностических группах

Прогностическая группа (MSKCC)	Медиана выживаемости, мес	Число иммунологических факторов риска	Медиана выживаемости, мес
Прогноз: благоприятный	36,2	0—1	50,3
		2—3	38,3
		> 3	24,5
относительно благоприятный	15,3	0—1	29,1
		2—3	15,3
		> 3	8,1
неблагоприятный	8,5	0—1	12,1
		2—3	9,3
		> 3	6,3

жении критической массы опухоли концентрация цитокинов начинает изменяться также и в сыворотке. Таким образом, цитокиновый профиль у больных диссеминированными формами отражает метаболическую активность опухоли, что позволяет использовать его в качестве компонента прогностических систем. У больных с благоприятным прогнозом метаболическая активность опухоли невелика, поэтому у них в меньшей степени выражен цитокиновый дисбаланс и в большей — динамика субпопуляций лимфоцитов в процессе лече-

ния. Это связано с усилением активности лимфоцитов под действием компонентов биотерапии в отсутствие супрессорного влияния опухоли. В 2004 г. создана международная рабочая группа по разработке единой надежной прогностической шкалы для больных ПКР. В ее состав вошли исследователи из 10 медицинских центров и ассоциаций США, Европы и Израиля. Существенная роль в создаваемых прогностических системах отводится иммунологическим факторам периферической крови и микроокружения опухоли.

Литература

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. Клинические рекомендации. М., 2006.
2. Donskov F, von der Maase H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1997—2005.
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43—66.
4. Драник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммунотропные препараты. Киев, 1994.
5. Ершов Ф.И., Новохатский А.С. Интерферон и его индукторы. М., 1980.
6. Atzpodien J., Kirchner H., Jonas U. et al. Interleukin-2 and Interferon-alfa-2A-based immunochemotherapy in advanced Renal Cell Carcinoma: A Prospective Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004;22(7):1—7.
7. Bordin V. Five-year survival results of subcutaneous low-dose immunotherapy with interleukin-2 alone in metastatic renal cell cancer patients. *Urol Int* 2000;64:3—8.
8. Siddiqui S.A., Frigola X., Mercader M. Tumor-infiltrating Foxp3-CD4+CD25+ T cells predict poor survival in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;57(7):2075—81.
9. Mocellin S., Marincola F.M., Yong H.A. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint. *J Leukocyt Biol* 2005;78:1043—51.
10. Malmberg K.J. Effective immunotherapy against cancer: A question of overcoming immune suppression and immune escape? *Cancer Immunol Immunother* 2004;53:879—92.
11. Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунобиология опухоли: Фундаментальные и клинические аспекты. *Вопр онкол* 2008;54:401—9.
12. Пат. 2179859 РФ, 7 А61 К38/20, 38/21, А61 P13/12, 35/00. Способ
13. Пат. 2216325 РФ, 7 А61 К31/505, 38/20, 38/21, А61 P13/12, 35/00. Способ определения тактики лечения диссеминированного почечно-клеточного рака. О.Е. Молчанов, М.И. Карелин и др. (РФ). № 2001113631/14. Заявлено 22.05.2001. Опубликовано 27.02.2002. Бюллетень № 26. с. 24.
14. Motzer R.J., Masumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma *J Clin Oncol* 1999;17(8): 2530—40.
15. Therasse P., Arbuuck S.G., Eisenhauer E.A. et. al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205—16.

Нефробластоматоз у детей: обзор литературы и собственные материалы исследования

Т.А. Шароев³, И.Н. Соколова², Н.М. Иванова¹,
М.В. Рубанская¹, Н.А. Кошечкина¹, Т.Р. Панферова¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии; ²НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина РАМН; ³Научно-практический центр медицинской помощи детям ДЗ, Москва

NEPHROBLASTOMATOSIS IN CHILDREN: REVIEW OF LITERATURE AND THE AUTHORS' STUDY FINDINGS

T.A. Sharoyev³, I.N. Sokolova², N.M. Ivanova¹, M.V. Rubanskaya¹, N.A. Koshechkina¹, T.R. Panferova¹

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology; ²Research Institute of Clinical Oncology,

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

³Research-Practical Center for Medical Care to Children, Health Care Department, Moscow

Some nontumor processes can resemble renal tumors both clinically and morphologically. Malformations in the kidneys can lead to that the latter preserve primitive renal tissue elements that can be mistaken for nephroblastic tumors. In their clinical practice, pediatric oncologists most frequently come across, among the tumor-like processes simulating nephroblastoma (NB), a massive renal blastema that is also known as nephroblastomatosis (NBM). The paper demonstrates that there is no unified notion of NBM in children and that of a need and options for treatment. It presents data on 37 patients with bilateral NB, the development of which NBM is responsible for. The morphological and radiological signs of NBM are given. The results of treatment in the patients are provided in relation to the extent of a tumor process and the concomitance of NBM and Wilms' tumor. NBM is shown to be a self-limiting pretumor proliferative process that is characterized by a high NB risk. When the diagnosis of NBM is verified, the patient needs antitumor treatment.

Key words: nephroblastomatosis, bilateral nephroblastoma, children, morphology, diagnosis, treatment

Нефробластома (НБ) — опухоль Вильмса (ОВ) — одна из наиболее изученных злокачественных опухолей, встречающихся в детском возрасте. Результаты терапии заболевания сегодня поистине впечатляют. При локализованных стадиях болезни выздоравливают подавляющее большинство детей (до 93—98%). Между тем и сегодня имеются вопросы, на которые нельзя дать однозначного ответа: до конца не выясненным остается гистогенез опухоли; нет четкого представления о пороках развития почек, которые могут предшествовать развитию ОВ; какие заболевания почек можно отнести к предраковым и есть ли необходимость в их лечении; не определена роль хирургии и не разработаны единые подходы к химиотерапии (ХТ) фоновых заболеваний (нефробластоматоз — НБМ) при НБ у детей.

Морфология

Некоторые неопухолевые процессы могут напоминать опухоли почек как клинически, так и морфологически. Нарушения развития почек нередко приводят к тому, что в них сохраняются элементы примитивной почечной ткани, которые могут быть ошибочно приняты за НБ-опухоли. Согласно Международной гистологической классификации опухолей почек, к таким неопухолевым (опухолеподобным) процессам относят: персистирующую почечную бластему, почечную дисгенезию, кисты [1].

Среди различных нарушений развития почки есть такое, при котором может развиваться патологическая дифференцировка метанефрогенной бластемы в различных вариациях: процесс может касаться только небольшой группы клеток, и тогда в нормальной почке доношенного новорожденного или ребенка нескольких лет жизни видны участки недифференцированной метанефрогенной бластемы с дифференцировкой нефронов (Э. Потер, 1971). Если в процесс вовлекается большая часть почки, то наблюдается состояние, которое Nowa и Holman (1961) назвали НБМ [2].

Наиболее часто в клинической практике среди опухолеподобных процессов, симулирующих НБ, педиатры-онкологи встречаются с «массивной почечной бластемой», известной также под названием «НБМ» («нефробластоматоз», гиперпластическая почечная бластема) [1].

Сведения о НБМ приводятся в различных работах [2—5]. Как указывают авторы, НБМ раньше причисляли к ОВ. При НБМ клинически регистрируется двустороннее увеличение почек.

D. Vlachos (1968) описывает НБМ, который он наблюдал у преждевременно родившегося ребенка. Макроскопически отмечалась более нежная дольчатость почки, чем у зародыша; на поверхности разреза видны участки с микроскопическим строением нефрогенной бластемы. При гис-

тологическом исследовании в почках обнаруживаются многочисленные участки недоразвитой почечной ткани, которая имеет тенденцию к дифференциации. Среди недоразвитых клубочков и канальцев наблюдается пролиферация веретенообразных и круглых клеток умеренной величины. В других случаях при НБМ участки измененной почечной ткани с признаками пиелонефрита чередуются с очагами метанефральной гамартомы и НБМ [2].

Некоторые авторы (Bove, Koffler, 1969) считают, что НБМ, который хотя и обнаруживает признаки опухолевой пролиферации и аномалии развития, не следует рассматривать как опухоль, так как его потенциальные возможности для опухолевой трансформации пока неизвестны, и называют его «узловатой почечной бластомой» [2].

По-видимому, НБМ представляет собой прогрессирующую форму персистирующей почечной бластомы, являясь двусторонним, многоочаговым и/или диффузным процессом, который может поражать большую часть коры почек.

Р.С. Garcia и соавт. [6] определяют НБМ как сложное патологическое состояние, при котором после выхода из нефрогенеза (36-я неделя гестации) выявляют персистирующие нефрогенные элементы, что сохраняет объем (функциональную активность) для развития НБ. Эта злокачественная трансформация необязательна и наблюдается редко (< 1% случаев), поэтому заболевание имеет хороший прогноз. Наличие нефрогенных остатков (НБМ) часто ассоциируется с синдромом Беквита—Видемана, гемигипертрофией и аниридией, в этих случаях велик риск развития ОВ. Следовательно, эти больные должны наблюдаться очень тщательно на протяжении всего детства.

Е. J. Perlman и соавт. [7] сообщают о 52 больных гиперпластическим перилобулярным НБМ. Исследование представляет собой изучение развития болезни, сложностей выявления и долговременного лечения пациентов с данным заболеванием. У 49 больных выявлено двустороннее поражение почек. Из 33 пациентов, которым первоначально была выполнена диагностическая биопсия и проведена вспомогательная ХТ, у 18 (55%) развилась ОВ в течение 35 мес после выявления заболевания. Две трети опухолей были анапластическими. Авторы делают заключение, что гиперпластический перилобулярный НБМ является самоограничивающимся предопухолевым пролиферативным процессом, характеризующимся высоким уровнем риска развития НБ.

Аналогичного мнения придерживаются и Р. Gunther и соавт. [8], считающие, что НБМ — это заболевание детского возраста, которое может

подвергнуться злокачественной трансформации в НБ. Такое сочетание двух указанных процессов должно быть непременно отмечено при составлении гистологического заключения из-за возможности существования в этих условиях билатеральных опухолей, также необходимо учитывать наличие семейных случаев и комбинаций с врожденными пороками.

Диагностика

Распознавание НБМ представляет известные трудности, так как патогномоничные признаки, свойственные данному заболеванию, при выполнении визуализирующих методов исследования отсутствуют. Имеются только косвенные признаки, выявляющиеся при ультразвуковом исследовании (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и указывающие на НБМ, который может быть диффузным, уни- или мультифокальным.

При диффузном НБМ определяется значительное (в несколько раз) увеличение размеров почки, паренхима ее представляется утолщенной до 20—40 см, однородной, пониженной эхогенности. При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) выясняется, что васкуляризованная почечная паренхима сдавлена и смещена в направлении собирательной системы, а наружные отделы почки представлены патологическими однородными гиповаскулярными тканями. При КТ с внутривенным (в/в) контрастированием обнаруживается аналогичная картина.

При очаговом НБМ на УЗИ можно зарегистрировать округлые гипоехогенные участки в паренхиме, имеющие 7—10 мм в диаметре, более мелкие очаги могут не определяться. При использовании высокочастотных датчиков визуализация улучшается. При ЦДК в очагах НБМ определяется нарушение сосудистой архитектоники со снижением васкуляризации. КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным усилением информативнее УЗИ в выявлении очагов НБМ. При КТ они визуализируются как участки сниженной плотности, расположенные в корковом слое паренхимы, накопление контрастного вещества в них меньше по сравнению с интактной паренхимой. При МРТ участки очагового НБМ выглядят гипоинтенсивными в T1-режиме и изо- или незначительно гиперинтенсивными в T2-режиме, при в/в контрастировании их интенсивность незначительно повышается [9—12]. Необходимо дифференцировать участки очагового НБМ и поражения почек при лимфоме. В сомнительных случаях требуется выполнение биопсии. При выявлении признаков очагового НБМ рекомендуется тщательное динамическое наблюдение, при увеличении размеров очагов и подозрении на трансфор-

мацию в НБ необходимо морфологическое подтверждение, проведение поли-ХТ (ПХТ) с последующим оперативным лечением.

Лечение

В настоящее время нет единого представления о лечении НБМ у детей.

Р.С. Garcia и соавт. [6], выполнив анализ данных литературы, пришли к заключению, что алгоритма диагностики и терапии сегодня нет. То малое, что опубликовано в литературе, остается дискуссионным. Авторы располагают двумя собственными наблюдениями пациентов: один — с монолатеральным, другой — с билатеральным НБМ, — которые нуждались в хирургическом лечении после того, как не ответили на ХТ.

Е.Ж. Perlman и соавт. [7] провели исследование, представляющее собой изучение развития болезни, сложностей выявления и особенностей лечения пациентов с гиперпластическим перилобулярным НБМ.

Был проведен ретроспективный анализ 52 больных гиперпластическим перилобулярным НБМ, за которыми осуществлялось долговременное наблюдение. Оценивали клинические, радиологические и патологические особенности. Средний возраст пациентов при выявлении заболевания составил 16 мес. У 49 детей отмечено поражение обеих почек. Из 33 больных, которым первоначально была выполнена биопсия и проведена вспомогательная ХТ, у 18 (55%) пациентов в течение 35 мес после выявления заболевания развилась НБ. Из 16 больных, первичное лечение которых включало нефрэктомия и вспомогательную ХТ, ОВ развилась в течение 36 мес после обнаружения заболевания у 3 (19%) детей. У всех 3 больных, которые после первоначальной биопсии не получали вспомогательной ХТ, НБ возникла спустя 4 ($n=2$) и 10 мес после выявления заболевания. У 24 из 52 пациентов одиночная ($n=13$) либо множественная ($n=11$) НБ развилась в течение проведения курсов ХТ, причем у 8 (32%) из них опухоль имела анапластический вид. Время от первоначального выявления

НБ до развития заболевания составляло от 13 до 116 (в среднем 42) мес. Трое детей, больных гиперпластическим перилобулярным НБМ, умерли от НБ в возрасте 3, 5 и 6 лет. Следует отметить, что 2/3 развившихся на фоне гиперпластического перилобулярного НБМ опухолей были анапластическими. Авторы делают вывод, что гиперпластический перилобулярный НБМ является самоограничивающимся предопухолевым пролиферативным процессом, для которого свойствен высокий риск развития НБ. Диагноз и выбор тактики лечения заболевания, которое часто принимает осложненный характер, зависят от доступности и точной интерпретации комбинации клинической, радиологической и патологической информации. Когда такая информация соответствующим образом получена и проанализирована, долговременное лечение больных гиперпластическим перилобулярным НБМ имеет хорошие результаты.

Цель исследования — разработка стратегии и тактики ведения детей, больных НБМ.

Задачи исследования:

- 1) дать определение НБМ с точки зрения клинического подхода к заболеванию;
- 2) изучить морфологические критерии НБМ у детей;
- 3) определить диагностические критерии при подозрении на НБМ у детей;
- 4) разработать подходы к лечению больных НБМ.

Материалы и методы

В НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) в период с 1980 по 2007 г. наблюдали 37 детей с гистологически подтвержденным диагнозом НБМ. Возраст пациентов — от 7 мес до 1 года 8 мес (в среднем 11 мес). У всех больных до начала лечения была диагностирована билатеральная НБ (БНБ).

С морфологической точки зрения выделяют несколько видов НБМ: перилобарный, интрало-

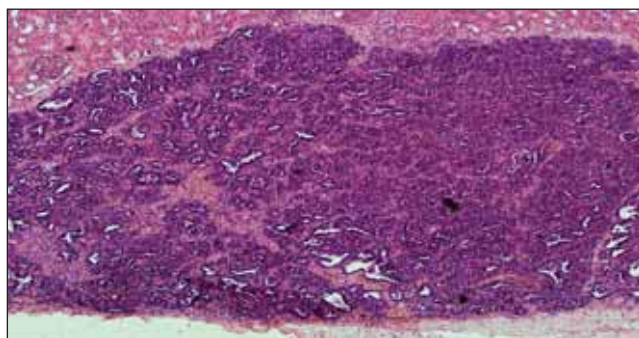


Рис. 1. Проллиферирующий интралобарный НБМ

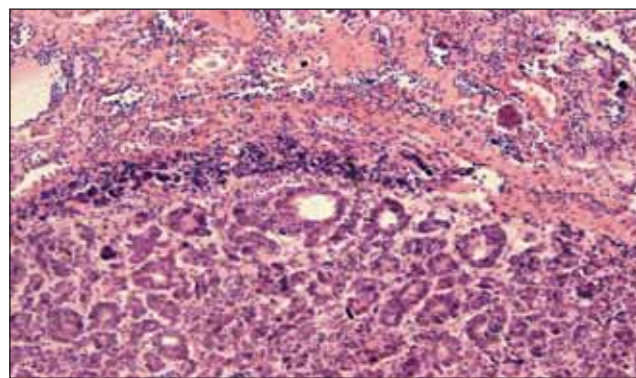


Рис. 2. Интралобарный НБМ с участком анапластической НБ

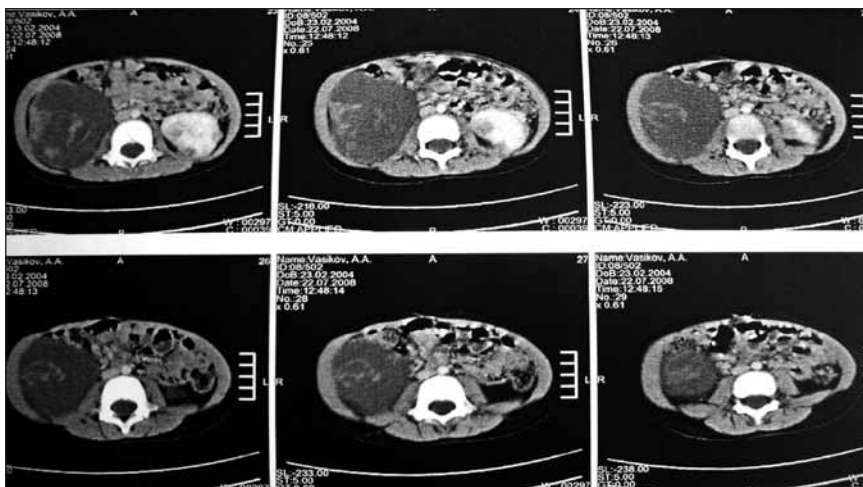


Рис. 3. Компьютерные томограммы больного В., 4 лет.
 В правой почке картина крупноочагового поражения верхнего и среднего отделов, в левой — несколько небольших по размеру узлов, расположенных по внутренней (2) и наружной (2) поверхностям



Рис. 4. Внешний вид почки с участками диффузного НБМ



Рис. 5. Внешний вид почки с участками крупноочагового НБМ (узловатая форма)

барный, смешанный. НБМ может быть очаговым и диффузным.

Анализ имеющегося морфологического материала показал, что существует наибольшая связь между интралобарным НБМ и ОВ. Все варианты заболевания могут находиться в фазах покоя, склероза и пролиферации, иногда резко выраженной. Последний вариант рассматривается как гиперпластический. С морфологической и клинической точки зрения наибольшую опасность представляют случаи пери- и интралобарного пролиферирующего НБМ, на фоне которого чаще всего и возникает ОВ (рис. 1).

Следует отметить большую частоту развития анапластической формы НБ на фоне гиперпластического интралобарного НБМ (рис. 2). С учетом данного обстоятельства НБМ (в особенности его пролиферирующие формы) следует рассматривать как фоновое заболевание для развития НБ.

Клинический диагноз был подтвержден радиологически, данными УЗИ и результатами аспирационной пункции опухоли тонкой иглой, которая проводилась всем детям. Интересен тот факт, что у всех 37 пациентов при анализе материала, полученного методом аспирационной пункции опухоли, была диагностирована НБ. При цитологическом исследовании НБМ не выявлен ни у одного больного.

Алгоритм обследования больных БНБ известен и представлен в литературе по детской онкологии. Как уже отмечалось выше, диагностические признаки, патогномичные для НБМ, отсутствуют. Между тем имеются определенные ультразвуковые и рентгенологические критерии, которые позволяют заподозрить НБМ у ребенка.

При УЗИ с ЦДК: почки увеличены за счет расположенного по периферии аваскулярного слоя опухолевой ткани средней эхогенности.

При КТ с в/в болюсным контрастированием обнаруживается пласт опухолевой тканей паренхиматозной плотности, расположенный кнаружи от коркового слоя почки, слабо накапливающий контрастное вещество во всех фазах исследования (рис. 3).

При диффузном НБМ определяется значительное (в несколько раз) увеличение размеров почки, паренхима ее представляется утолщенной, однородной, пониженной эхогенности (рис. 4). При ЦДК



Рис. 6. Резекция почки по поводу НБМ (пунктиром обозначена зона резекции)

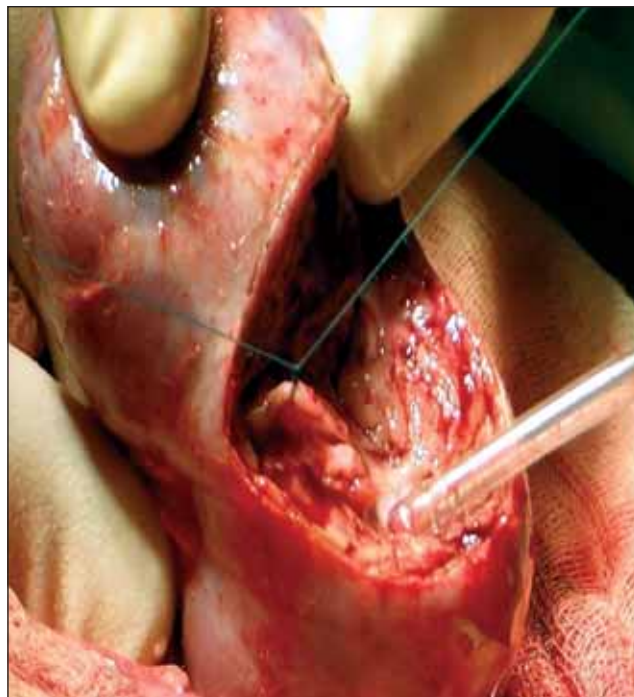


Рис. 7. Резекция среднего отдела почки по поводу НБМ

обнаруживается, что васкуляризированная почечная паренхима сдавлена и смещена в направлении собирательной системы, а наружные отделы почки представлены патологическими однородными гиповаскулярными тканями. При КТ с в/в контрастированием выявляется аналогичная картина.

При очаговом НБМ (рис. 5) на УЗИ можно зарегистрировать округлые гипоэхогенные участки в паренхиме, имеющие 7–10 мм в диаметре, более мелкие очаги могут не определяться. При использовании высокочастотных датчиков визуализация улучшается. При ЦДК в очагах НБМ визуализируется нарушение сосудистой архитектоники со снижением васкуляризации. КТ и МРТ с в/в усилением незначительно информативнее УЗИ в выявлении очагов НБМ. На КТ они выглядят как участки сниженной плотности, расположенные в корковом слое паренхимы, накопление контрастного вещества в них меньше по сравнению с интактной паренхимой.

Все больные, включенные в исследование, получали противоопухолевое лечение, объем которого зависел от стадии БНБ, соответственно имеющемуся протоколу терапии. Больным с локализованным опухолевым процессом проводилась нео- и адъювантная ПХТ, так же как при I–II стадиях НБ (комбинации винкристина, дактиномици-

на, доксорубицина). Больные местно-распространенной и диссеминированной формами БНБ получали нео- и адъювантную ПХТ, как при III–IV стадиях НБ (комбинации винкристина, дактиномицина, циклофосфана, а при необходимости — голоксана, вепезида и карбоплатина).

Тактика хирургического лечения определялась с учетом объема поражения почек. По возможности больным выполнялись органосохраняющие операции на почках — резекции (рис. 6, 7). При тотальном поражении почки после неoadъювантной ПХТ больному проводилась нефрэктомия.

У 30 детей зарегистрирована БНБ на фоне НБМ, у 16 из них имел место двусторонний НБМ. У 8 пациентов БНБ сочеталась с НБМ в одной почке. У 6 детей гистологический анализ выявил НБ в одной почке и НБМ в контралатеральном органе. В табл. 1 представлены результаты лечения данной группы больных.

Таблица 1. *Распределение больных в зависимости от гистологического диагноза и результатов лечения*

Морфология	Число больных	Результаты лечения	
		живы	умерли
БНБ на фоне НБМ	16	12	4
БНБ на фоне НБМ в одной почке	8	6	2 (1*)
НБ в одной почке, НБМ в контралатеральном органе	6	5	1*

*Анапластический вариант НБ.

Таблица 2. Лечение больных НБМ

Морфология	Цитологический диагноз	Неoadьювантная ХТ стадия		Объем оперативных вмешательств				Адьювантная ХТ	Результаты лечения
		I—II	III—IV	нефрэктомия* + резекция	резекция обеих почек	нефрэктомия + биопсия	резекция контралатеральной почки		
НБМ (7)	НБ (7)	VCR + Dact. (2)	VCR + Dact. + Adria. (5)	(1)	(1*)	(2)	(3)	VCR + Dact. или VCR + Dact. + Cycl. — 6 курсов	Все дети живы в сроки от 5 мес до 8 лет

Примечание. *Одномоментная резекция обеих почек. В скобках представлено число больных. VCR — винкристин, Dact. — дактиномицин, Adria. — доксорубин, Cycl. — циклофосфан.

У 7 из 37 пациентов был выявлен НБМ в обеих почках без сочетания с НБ (при гистологическом анализе операционного материала очагов НБ у больных не обнаружено). Диагноз НБМ был поставлен пациентам после проведения планового гистологического исследования операционного материала. В табл. 2 представлен анализ этой группы детей с учетом распространенности опухолевого процесса, вида и результатов терапии.

Выводы

- Клинически выраженный НБМ является самоограничивающимся предопухолевым пролиферативным процессом, характеризующимся высоким уровнем риска развития НБ.
- При гистологическом исследовании необходимо выделить гиперпластические (пролиферирующие) формы и участки ОМ, возникшие на фоне НБМ.

- Диагностика НБМ крайне затруднительна из-за отсутствия патогномичных признаков заболевания. Между тем имеются определенные рентгенологические и ультразвуковые критерии, позволяющие заподозрить НБМ.

- Аспирационная пункция тонкой иглой не является информативной при диагностике НБМ у детей. При наличии диффузных изменений в кортикальном слое, отсутствии крупноочагового поражения почек по данным визуализирующих методов обследования рекомендуется выполнение биопсии почки (эндоскопическая).

- При подтверждении диагноза НБМ больной нуждается в противоопухолевом лечении (ХТ как при I—II стадиях НБ, а при необходимости — хирургическое вмешательство), характеризующееся хорошими отдаленными результатами.

Литература

1. Международная гистологическая классификация опухолей №25. ВОЗ, Женева, 1984. с. 24—5.
2. Дурнов Л.А. Нейробластома. В кн.: Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. М.: Медицина, 1984. с. 140—1.
3. Дурнов Л.А., Лебедев В.И., Шанидзе Г.С. Двусторонние нефробластомы (билатеральные опухоли Вилмса). Тбилиси: Сабчота Сакартвело, 1980. с. 12—3.
4. Трапезникова М.Ф. Опухоли почек у детей. В кн.: Опухоли почек. М.: Медицина, 1976. с. 134—5.
5. Bar-Ziv J., Hirsch M., Perlmann M. Bilateral nephroblastomasis. *Pediatr Radiol* 1975;3(2):85—8.
6. Garcia P.C., Lopez V.F., Gomez F.A. Nephroblastomasis: wich therapeutic approach should be used? Reports of 2 cases. *Actas Urol Esp* 2003;27(10):809—13.
7. Perlman E.J., Faria P., Soares A. et al. Hyperplastic perilobar nephroblastomasis: Long-term survival of 52 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(2):203—21.
8. Gunther P., Troger J., Graf N. et al. MR volumetric analysis of the course of nephroblastomasis under chemotherapy in childhood. *Pediatr Radiol* 2004;34: 660—4.
9. Davis C.J. Jr., Barton J.H., Sesterhenn I.A. et al. Metanephric adenoma: clinico-pathological study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 1995;19:160—4.
10. Geller E., Smergel E.M., Lowry P.A. Renal neoplasms of childhood. *Radiol Clin North Am* 1997;35:1391—413.
11. Maudgil D.D., McHugh K. The role of computed tomography in modern paediatric urology. *Eur J Radiol* 2002;43:129—38.
12. Strouse P.J. Pediatric renal neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1996;34: 1081—100.

Побочные эффекты сорафениба, сунитиниба и темсиролимуса и их лечение у больных метастатическим почечно-клеточным раком

N. Bhojani^{1,2}, C. Jeldres^{1,2}, J.-J. Patard³, P. Perrotte²,
N. Suardi^{1,4}, G. Hutterer^{1,5}, F. Patenaude⁶, S. Oudard⁷, P.I. Karakiewicz^{1,2}

¹Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal; ²Department of Urology, University of Montreal Health Center (CHUM), QC, Canada; ³Department of Urology, Rennes 1 University Hospital, France; ⁴Department of Urology, Vita-Salute University San Raffaele, Milan, Italy; ⁵Department of Urology, Graz Medical University, Austria; ⁶Cancer Prevention Centre, McGill University, Montreal, QC, Canada; ⁷Medical Oncology Department, Gorges Pompidou European Hospital, Paris, France

THE SIDE EFFECTS OF SORAFENIB, SUNITINIB, AND TEMSIROLIMUS AND THEIR THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL-CELL CARCINOMA

N. Bhojani^{1,2}, C. Jeldres^{1,2}, J.-J. Patard³, P. Perrotte², N. Suardi^{1,4}, G. Hutterer^{1,5}, F. Patenaude⁶, S. Oudard⁷, P.I. Karakiewicz^{1,2}
¹Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal; ²Department of Urology, University of Montreal Health Center (CHUM), QC, Canada; ³Department of Urology, Rennes 1 University Hospital, France; ⁴Department of Urology, Vita-Salute University San Raffaele, Milan, Italy; ⁵Department of Urology, Graz Medical University, Austria; ⁶Cancer Prevention Centre, McGill University, Montreal, QC, Canada; ⁷Medical Oncology Department, Gorges Pompidou European Hospital, Paris, France

Objective: to provide a systematic review of the adverse reactions of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and to outline actions for their prevention and correction.

Materials and methods. To provide a description of the main methods to decrease the toxicity of these drugs, the authors made a systematic review of their adverse reactions, by using the publications available in the PubMed database, monographs on the medicines, and instructions for their medical use.

Results. The frequency of their adverse reactions varied from < 1 to 72%. Grades III—IV side effects are noted more rarely; their incidence is < 1 to 13% for sorafenib, < 1 to 16% for sunitinib, and 1 to 20% for temsirolimus. Sunitinib causes most grades III—IV adverse reactions and sorafenib does the least. However, close comparative studies of the safety of these kinase inhibitors are still lacking. Virtually all side effects can be effectively prevented and treated.

Conclusion. The prevention, timely recognition, and treatment of the adverse reactions of these agents are of great importance, which allows avoidance of the unneeded dosage reduction that may result in worse therapeutic efficiency.

Key words: adverse reactions, sorafenib, sunitinib, temsirolimus

Введение

Недавно Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило применение 3 таргетных препаратов для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). Выживаемость без прогрессирования в группе 903 больных, принимавших сорафениб (Нексавар), значительно выше таковой в группе плацебо [1]. В рандомизированном исследовании с участием 750 пациентов показано, что сунитиниб (Сутент) тоже статистически значимо улучшает выживаемость без прогрессирования по сравнению с интерфероном- α (ИФН- α) [2]. Наконец, у больных, получавших темсиролимус (Торизел), медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования выше, чем в группе, получавшей ИФН- α или комбинацию ИФН- α /темсиролимус [3]. Однако лечение данными препаратами сопровождается значимыми побочными эффектами [4, 5].

Нами проведен всесторонний поиск всех относящихся к проблеме исследований с целью установить основные побочные эффекты и представить обзор доступных методов их профилактики и лечения.

Методы

Выполнен систематический поиск англоязычной литературы с использованием ключевых слов «sorafenib», «sunitinib», «temsirolimus», «toxicity» и «adverse effects».

Результаты и обсуждение

Систематический обзор литературы

Поиск по международному названию препарата проводили в 3 базах данных: PubMed, Cancerlit и Cochrane. Учитывали все исследования ингибиторов киназ I, II и III фаз. Однако стоит отметить, что благодаря большому объему выборки наиболее надежную информацию о токсичности дают исследования III фазы.

Исследования I фазы

Безопасность и токсичность сорафениба оценены в 4 исследованиях I фазы ($n=173$). Дозы препарата варьировали от 50 до 800 мг 1 или 2 раза в сутки [6–9]. Максимальная переносимая доза (МПД) составила 400 мг 2 раза в сутки непрерывно. Отмечена следующая дозолимитирующая токсичность III степени и выше по общим критериям токсичности Национального института рака США (NCICTC), версия 2.0 [10]: диарея (у 2 из 6 пациентов, 800 мг 2 раза в сутки), слабость (1 из 6, 800 мг 2 раза в сутки) и дерматологическая токсичность (4 из 14, 600 мг 2 раза в сутки). С учетом соотношения эффективности и токсичности в качестве целевой для будущих исследований рекомендована доза 400 мг 2 раза в сутки, при которой возможно лечение симптомов, вызванных токсичностью препарата.

Безопасность и токсичность сунитиниба изучали в одном исследовании I фазы, включившем 28 больных (NCICTC, версия 2.0) [10, 11]. Дозы варьировали от 50 мг через день до 150 мг 1 раз в сутки. Дозолимитирующая токсичность III степени и выше развивалась при МПД 75 мг и была обратимой (слабость, артериальная гипертензия — АГ и ладонно-подошвенный синдром). Рекомендовано вводить сунитиниб в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед с 2-недельным перерывом. При таком режиме введения основные побочные эффекты — болезненность слизистой оболочки полости рта, отеки и тромбоцитопения. У 2 из 9 больных отмечена астения. Гематологическая токсичность в основном проявлялась тромбоцитопенией (2 из 9 пациентов) и нейтропенией (3 из 9). У большинства больных гематологическая токсичность и астения разрешились в течение 2-недельного перерыва. При более высоких дозах препарата у 2 из 3 пациентов отмечены незначительная дерматологическая токсичность и обратимая депигментация волос различной степени.

В исследовании безопасности и токсичности темсиролимуса (еженедельно внутривенно — в/в в дозе от 7,5 до 220 мг/м²) I фазы участвовало 24 больных [12]. Токсичность изучали в течение первых 4 инфузий препарата (NCICTC, версия 3.0) [13]. При введении препарата в дозе до 22,5 мг/м² токсичности III–IV степени не отмечено. У 1 больного, ранее получившего высокую дозу лучевой терапии, после введения 34 мг/м² темсиролимуса наблюдались нейтропения, тромбоцитопения и гипофосфатемия III степени. При дальнейшем увеличении дозы в 1 случае развились тромбоцитопения, астения и диарея III степени. Не отмечено какой-либо дополнительной дозолимитирующей токсичности при дозе темсиролимуса до 220 мг/м²,

а начиная с этого уровня наблюдались эйфория и бессонница II степени, а также депрессия, стоматит и повышение активности аминотрансфераз III степени. Проявления токсичности были обратимы в течение 2 нед после прекращения лечения. У больных, получавших темсиролимус (7,5–165 мг/м²), токсичность III–IV степени встречалась со следующей частотой: дерматологическая токсичность — 7%, астения — 7%, тромбоцитопения — 13%, диарея — 7% и гиперхолестеринемия — 20%. На основании этих данных рекомендовано в дальнейшем исследовать дозы темсиролимуса 25, 75 и 250 мг (в/в).

Исследования II фазы

В исследовании II фазы у 202 больных мПМКР, получавших сорафениб по 400 мг 2 раза в сутки в течение 12 нед, отмечены следующие побочные эффекты: слабость (73%), сыпь/шелушение (66%), ладонно-подошвенный синдром (62%), боль (58%), диарея (58%) и АГ (43%) — NCICTC, версия 2.0 [10, 14]. В целом побочные эффекты III степени наблюдались у 53% больных, IV степени — у 12%. Побочные эффекты III степени включали сердечно-сосудистые изменения (34%), АГ (31%), дерматологические (17%), желудочно-кишечные (13%), метаболические (12%) нарушения и боль (11%). Фебрильная нейтропения III степени возникла у 5% больных, IV степени — не выявлено. Другие побочные эффекты III степени отмечены менее чем в 10% случаев. Частота развития побочных эффектов IV степени была следующей: метаболические нарушения — 5%, неврологическая токсичность — 2%, легочная токсичность — 2%, далее следуют гематологическая токсичность, нарушение функции костного мозга, анемия и боль (по 1%). Не зафиксировано летальных исходов, непосредственно связанных с токсичностью сорафениба.

В другом исследовании II фазы 106 больных мПМКР получали сунитиниб в дозе 50 мг 1 раз в сутки циклами из 4 нед приема препарата и 2 нед перерыва [15]. В большинстве случаев имели место слабость (28%) и диарея (20%) — NCICTC, версия 3.0 [13]. Наиболее частыми побочными эффектами III степени были слабость (11%), ладонно-подошвенный синдром (7%), АГ (6%) и стоматит (5%). Анемия III и IV степени наблюдалась соответственно у 4 и 2% пациентов, нейтропения III и IV степени — у 14 и 2%. Не зафиксировано случаев лихорадки или сепсиса. У 8 (4,7%) больных снизилась фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), однако ни у одного из них не возникло застойной сердечной недостаточности. Единственный летальный исход (инфаркт миокарда), возможно, мог иметь связь с терапией сунитинибом.

Таблица 1. Наиболее частые побочные эффекты сунитиниба, сорафениба и темсиролимуса [1–3, 13, 16–19]

Побочные эффекты	Сорафениб 400 мг 2 раза в сутки		Сунитиниб 50 мг 1 раз в сутки Степень, %		Темсиролимус 25 мг каждую неделю	
	любая	III–IV	любая	III–IV	любая	III–IV
Системные:						
слабость/астения	37	5	58	7	51	11
гипотиреоз	—	НД	71	НД	—	НД
Сердечно-сосудистые:						
АГ	17	4	24	8	7	—
снижение ФВЛЖ	—	*	10	2	—	НД
Легочные:						
одышка	14	4	16	1	28	9
Гематологические:						
кровотечение	15	2	26**	<1	—	—
Желудочно-кишечные:						
диарея	43	2	53	5	27	<1
тошнота	23	<1	44	3	37	2
рвота	16	<1	24	4	19	2
диспепсия	—	—	28	1	—	—
снижение аппетита	16	<1	28	1	32	3
нарушение вкуса	—	—	44	<1	15	0
боль в животе	11	2	22	3	21	4
Дерматологические:						
сыпь	40	<1	19	2	47	4
ладонно-подошвенный синдром	30	6	20	5	—	—
алопеция	27	<1	—	—	—	—
мукозит/стоматит	21	6	45	3	41	3
изменение пигментации	—	—	16	0	—	—
зуд	19	<1	—	—	19	1
отеки	—	—	11	1	35	3
Отклонения лабораторных показателей:						
нейтропения	18	5	72	12	7	3
гипофосфатемия	45	13	36	5	8	5
повышение активности липазы	41	12	52	16	—	—
лимфопения	23	13	60	12	5	—
анемия	44	2	71	4	45	20
тромбоцитопения	12	1	65	8	14	1
Повышение уровня:						
креатинина	—	—	66	1	14	3
триглицеридов	—	—	—	—	27	4
общего холестерина	—	—	—	—	24	1
Гипергликемия	—	—	18	4	26	11

Примечание. НД — нет данных. * — у 3% больных отмечены ишемия или инфаркт миокарда; ** — 1/3 случаев — кровотечения из носа.

Еще в одном рандомизированном исследовании II фазы участвовало 111 больных мПКР, которым еженедельно в/в вводился темсиролимус в дозе 25, 75 или 250 мг [20]. Наиболее частые побочные эффекты включали [10] пятнисто-папулезную сыпь (76%), мукозит (70%), астению (50%) и тошноту (43%). Среди побочных эффектов III–IV степени чаще всего наблюдались гипергликемия (17%), гипофосфатемия (13%), анемия (9%) и гипертриглицеридемия (6%) — NCICTC, версия 3.0 [13]. О нейтропении не сообщалось. У 6 (5,4%) больных возник неспецифический пневмонит

(степень тяжести не указана). Летальных исходов, связанных с введением темсиролимуса, не зафиксировано.

Исследования III фазы

В исследование сорафениба III фазы было включено 903 больных, ранее получавших иммунотерапию; в ходе рандомизации им назначали плацебо или сорафениб по 400 мг 2 раза в сутки [1]. Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени были диарея (43%), сыпь или шелушение (40%), слабость (37%), ладонно-подошвенный синдром (30%), алопеция (27%) и тошнота

(23%) — NCICTC, версия 3.0 [13]. Самые распространенные побочные эффекты III—IV степени включали ладонно-подошвенный синдром (6%), слабость (5%), одышку (4%) и АГ (4%). Анемия III—IV степени отмечена у 3% больных, лимфопения III—IV степени — у 13%. Нейтропении не наблюдалось. Ишемия миокарда или инфаркт возникли у 3% больных.

В другом исследовании III фазы [2] 750 пациентам, ранее не получавшим химиотерапии, в ходе рандомизации был назначен сунитиниб (50 мг 4 раза в сутки в течение 4 нед с 2-недельным перерывом) или ИФН- α . Наиболее частыми нежелательными явлениями при введении сунитиниба были диарея (53%), слабость (51%), тошнота (44%), стоматит (25%), рвота (24%) и АГ (24%) — NCICTC, версия 3.0 [13]. Основные побочные эффекты III степени включали АГ (8%), слабость (7%) и диарею (5%). Из побочных эффектов IV степени наблюдалась только сыпь (1%). Наиболее частыми отклонениями лабораторных показателей III степени были повышение активности липазы (13%), лимфопения (12%), нейтропения (11%), тромбоцитопения (6%) и лейкопения (5%). К важным отклонениям лабораторных показателей IV степени были отнесены анемия (1%) и нейтропения (1%).

Еще в одном исследовании III фазы участвовало 626 больных мПКР с плохим прогнозом, ранее не получавших лечение. После рандомизации им назначали темсиrolimus (25 мг еженедельно), ИФН- α и темсиrolimus (15 мг еженедельно) или только ИФН- α [3]. Основными побочными эффектами темсиrolимуса любой степени были астения (51%), сыпь (46%), анемия (45%), тошнота (37%) и снижение аппетита (32%). В группе темсиrolимуса отмечены следующие побочные эффекты III—IV степени (NCICTC, версия 3.0): астения (11%), одышка (9%), боль (5%) и инфекция (5%). Для сравнения: в группе ИФН- α их частота составила 26, 6, 2 и 4% соответственно [13]. Наиболее распространенными отклонениями лабораторных показателей III—IV степени являлись анемия (20%), гипергликемия (11%), гиперлипидемия (3%), нейтропения (3%) и повышение уровня креатинина в сыворотке (3%) в группе темсиrolимуса по сравнению с 22, 2, 1, 7 и 1% в группе ИФН- α соответственно.

V.I. Rini и соавт. [19] оценили влияние сунитиниба на функцию щитовидной железы у 66 больных мПКР. Минимум одно нарушение функции щитовидной железы отмечено у 85% пациентов. Высокий уровень тиреотропного гормона (ТТГ), низкий уровень T_3 , T_4 и несвязанного тироксина выявлены соответственно у 70, 68, 23 и 30% боль-

ных. Из 17 (26%) пациентов, получавших заместительную терапию гормонами щитовидной железы, у 9 (53%) отмечено клиническое улучшение. После лечения сунитинибом в течение 3—4 мес также наблюдались макроцитоз и недостаточность кобаламина [21]. В табл. 1 представлен краткий обзор данных о побочных эффектах каждого препарата, упорядоченных по степени выраженности. Подсчет общего количества всех побочных эффектов III—IV степени для каждого препарата показывает, что при терапии сунитинибом эти эффекты отмечаются чаще всего, а при терапии сорафенибом — реже всего. Однако для объективного и достоверного сравнения профиля безопасности этих ингибиторов киназ требуются сравнительные исследования с одинаковыми критериями включения [22].

Лечение побочных эффектов

Системные побочные эффекты

Лечение слабости — симптоматическое. При слабости III—IV степени требуются перерывы в лечении или коррекция дозы. Все рассматриваемые препараты вызывают анемию. В связи с этим обязателен общий анализ крови, который проводится во время визитов к врачу на 1, 2 и 4-й неделях, затем каждые 4 нед или в зависимости от симптомов (табл. 2). Переливание крови показано при наличии симптомов анемии или падении концентрации гемоглобина < 9 г/дл. Причиной развития анемии могут быть кровотечения из первичной опухоли или метастазов; для их остановки может потребоваться эмболизация или хирургическое вмешательство. Однако чаще всего встречается анемия, связанная с хроническими заболеваниями. Несмотря на отсутствие объективных данных, рекомендуется прекратить введение препарата за 2—4 нед до операции и возобновить его не ранее 1—2 нед после нее.

У больных, получающих сунитиниб, этиология анемии также может быть связана с гипотиреозом, поэтому рекомендуется определять уровень ТТГ до начала лечения и каждые 2—3 мес в последующем [23] (табл. 3). При симптомах гипотиреоза и высоком уровне ТТГ назначают левотироксин, дозу которого корректируют каждые 6—8 нед в зависимости от клинических и лабораторных параметров. Слабость в сочетании с одышкой тоже нередко требует снижения дозы препарата. У больных, получающих темсиrolimus, на рентгенограммах грудной клетки могут обнаруживаться признаки интерстициального пневмонита [20].

Терминальная стадия онкологического заболевания в 13—26% случаев сопровождается депрессией, которая тоже может служить причиной слабости [25]. Частота возникновения депрессии у больных

Таблица 2. Профилактика и устранение наиболее частых гематологических побочных эффектов сунитиниба, сорафениба и темсилолимуса [16–18, 24]

Побочный эффект	Наблюдение и профилактика	Медикаментозное лечение
Тромбоцитопения	<ul style="list-style-type: none"> Избегать синяков, порезов и ожогов Лечение запора Не следует принимать аспирин, ибупрофен и другие нестероидные противовоспалительные препараты, за исключением ацетаминофена 	Симптоматическое лечение и/или коррекция дозы/перерыв в лечении
Нейтропения $1,4 \times 10^9/\text{л}$	<ul style="list-style-type: none"> Общий анализ крови каждые 2 нед или ежедневно в случае фебрильной нейтропении Рекомендации по профилактике инфекций: мытье рук и др. Перерыв в лечении 	
Лимфопения	Наблюдение	
Анемия	<ul style="list-style-type: none"> Порог для начала лечения эритропоэтинами — гемоглобин 9–11 г/дл Общий анализ крови необходимо выполнить при первом визите и затем каждые 2, 4, 8 и 12 нед. В последующем общий анализ крови следует проводить каждые 4 нед или в зависимости от симптомов Следует исследовать функцию щитовидной железы (ТТГ и Т₄). При уровне гемоглобина < 9 г/дл необходимо рассмотреть возможность переливания крови. Целевой уровень гемоглобина — 12–13 г/дл 	
Кровотечение	<ul style="list-style-type: none"> Общий анализ крови и физикальное исследование Избегать тяжелых физических нагрузок или нагрузок, связанных с высоким риском развития кровотечения 	<ul style="list-style-type: none"> Прекращать антикоагуляционную терапию следует только при массивном кровотечении Временное прекращение введения сунитиниба или отсрочка его введения <ul style="list-style-type: none"> Не прекращать лечение при носовом кровотечении

мПКР неизвестна. При подозрении на депрессию необходима консультация психиатра. Для лечения обычно применяют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как пароксетин (начальная доза — 20 мг 1 раз в сутки) или венлафаксин (начальная доза — по 37,5 мг 2 раза в сутки), которые

переносятся лучше, чем трициклические антидепрессанты.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты

Точный механизм развития АГ у больных, принимающих ингибиторы киназ, неизвестен. Не исключено непосредственное действие на сосу-

Таблица 3. Профилактика и устранение наиболее частых системных или эндокринных побочных эффектов сунитиниба, сорафениба и темсилолимуса [16–19, 23, 25]

Побочный эффект	Наблюдение и профилактика	Медикаментозное лечение
Слабость	Исключить гипотиреоз, анемию и депрессию	Симптоматическая терапия
Депрессия	Исключить органическую причину	<ul style="list-style-type: none"> Консультация психиатра Пароксетин: начальная доза 20 мг 1 раз в сутки Венлафаксин: начальная доза 37,5 мг 2 раза в сутки
Одышка	Следует контролировать появление симптомов нарушения дыхательной функции	У больных, получающих темсилолимус, для исключения интерстициального пневмонита следует выполнить обзорную рентгенографию грудной клетки
Нарушение функции щитовидной железы и гипотиреоз	Определение ТТГ каждые 2–3 мес во время лечения	Левотироксин: <ol style="list-style-type: none"> Обычно начальная доза для взрослых старше 50 лет, не страдающих сердечно-сосудистым заболеванием, или моложе 50 лет, страдающих сердечно-сосудистым заболеванием, 25–50 мкг 1 раз в сутки Для взрослых старше 50 лет, страдающих сердечно-сосудистым заболеванием, 12,5–25 мкг 1 раз в сутки. Каждые 6–8 нед необходима коррекция дозы в зависимости от клинических и лабораторных параметров

Таблица 4. Профилактика и устранение наиболее частых сердечно-сосудистых побочных эффектов сунитиниба, сорафениба и темсиролимуса [16–18]

Побочный эффект	Наблюдение и профилактика	Медикаментозное лечение
АГ	<ul style="list-style-type: none"> Измерение АД каждую неделю в течение первых 6 нед лечения Для больных, у которых АГ выявлена до начала лечения, еженедельное измерение АД в домашних условиях 	<ul style="list-style-type: none"> Стандартная антигипертензивная терапия (см. канадские рекомендации по лечению АГ на www.hypertension.ca): Блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы и диуретики Оптимальный подбор препаратов (не метаболизирующихся в печени): <ul style="list-style-type: none"> телмисартан (20–80 мг 1 раз в сутки) валсартан (80–320 мг 1 раз в сутки) атенолол (50–100 мг 1 раз в сутки) гидрохлортиазид (12,5–100 мг 1 раз в сутки) Примеры возможного протокола: <ul style="list-style-type: none"> начать с гидрохлортиазида 12,5 мг 1 раз в сутки и увеличивать дозу до максимальной/переносимой дозы. Если АГ остается неконтролируемой, добавить другой препарат (т. е. атенолол, валсартан или телмисартан). Примечание: противопоказаны недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем); ингибиторы СYP3A4 могут повышать уровень/действие сунитиниба. Однако если АГ трудно контролировать: <ul style="list-style-type: none"> амлодипин (2,5–10 мг 1 раз в сутки) — тяжелая степень АГ — временно прекратить введение препарата
Снижение ФВЛЖ	<p>Для больных с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: исследование фракции выброса до начала лечения (эхокардиография, ЭКГ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Прекратить лечение при возникновении симптомов застойной сердечной недостаточности Введение препарата следует временно прекратить или уменьшить его дозу у больных без клинических признаков застойной сердечной недостаточности, но с фракцией выброса < 50 и > 20% относительно уровня до начала лечения
Удлинение интервала QT	<ul style="list-style-type: none"> Сунитиниб следует с осторожностью применять у больных, у которых ранее отмечалось удлинение интервала QT, или в том случае, если они принимают препараты, удлиняющие интервал QT Рекомендуется периодически повторять ЭКГ и контролировать уровень электролитов 	

дистую сеть [5, 26]. Артериальное давление (АД) следует контролировать еженедельно, желательно в домашних условиях [16, 17]. Примеры национальных или международных рекомендаций (www.hypertension.ca) по лечению АГ приведены в табл. 4. Возможно применение следующих препаратов по отдельности или в комбинациях: блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан 80–320 мг 1 раз в сутки), β-адреноблокаторы (атенолол 50–100 мг 1 раз в сутки) и диуретики (гидрохлортиазид 12,5–100 мг 1 раз в сутки). Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем) противопоказаны. Амлодипин практически не метаболизируется изоферментом цитохрома 3A4, поэтому при трудно контролируемой АГ его можно использовать. В некоторых случаях ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента вызывают кашель, который можно ошибочно принять за проявление легочной токсичности или метастазов.

У больных, получавших сунитиниб или сорафениб, отмечена повышенная летальность, связан-

ная с кровоизлиянием в головной мозг [27]. Кровоизлияния в головной мозг зафиксированы у 2 пациентов, получавших сунитиниб (один из них до начала лечения страдал АГ), а также у 3, принимавших сорафениб (2 из них до начала лечения страдали АГ). Это свидетельствует о важности контроля АГ до начала лечения ингибиторами киназ, а также мониторинга АД.

Снижение ФВЛЖ отмечено у 10% больных, получавших сунитиниб [15]. При наличии факторов риска развития сердечной недостаточности рекомендуется до начала лечения сунитинибом выполнить эхокардиографию с измерением ФВЛЖ. Если появляются симптомы сердечной недостаточности, ФВЛЖ составляет < 50% или снижается на 20% от исходного уровня, следует временно отменить сунитиниб или по крайней мере снизить его дозу. Мониторинг ЭКГ рекомендуется проводить в случаях, когда в анамнезе отмечалось удлинение интервала QT, а также если больной получает препараты, вызывающие удлинение этого интервала (см. табл. 4) [17].

Таблица 5. Лечение наиболее частых побочных желудочно-кишечных эффектов сорафениба, сунитиниба и темсиролимуса [16–18, 28]

Побочный эффект	Немедикаментозные мероприятия	Лекарственное лечение
Диарея	<ul style="list-style-type: none"> Исключение из питания продуктов, усиливающих диарею (острая, жирная пища, кофеин) Исключение из питания продуктов, разжижающих стул, и добавок с растительными волокнами Интенсивная регидратация растворами, содержащими воду, соль, сахар 	<ul style="list-style-type: none"> Лоперамид и дифеноксилат <i>Стандартная доза:</i> лоперамид начальная доза 4 мг, затем по 2 мг каждые 4 ч или после каждого эпизода жидкого стула. <i>Повышенная доза:</i> сначала 4 мг, затем по 2 мг каждые 2 ч. Холестирамин: 4 г внутрь за 30 мин до введения препарата и каждые 6 ч по необходимости
Тошнота и рвота	<ul style="list-style-type: none"> Прием пищи небольшими частыми порциями Пить большое количество жидкости 	<ul style="list-style-type: none"> Премедикация антиэметиками для снижения выраженности тошноты и рвоты на фоне лечения препаратом. Препараты 1-й линии: <ul style="list-style-type: none"> дименгидринат по 50–100 мг внутрь каждые 6 ч Препараты 2-й линии: <ul style="list-style-type: none"> прохлорперазин по 5–10 мг 3–4 раза в сутки (максимум — 40 мг/сут) Препараты 3-й линии: <ul style="list-style-type: none"> гранисетрон 2 мг 1 раз в сутки ондансетрон по 8 мг каждые 12 ч начиная за 30 мин до введения препарата Применять с осторожностью: может вызывать удлинение интервала QT/QTc, что увеличивает риск возникновения пируэтной тахикардии. <ul style="list-style-type: none"> Также может использоваться премедикация дексаметазоном
Диспепсия	<ul style="list-style-type: none"> Не есть перед сном Исключить из питания продукты, усиливающие рефлюкс желудочного содержимого: мята, шоколад, кофе, алкоголь 	<ul style="list-style-type: none"> Антацид: гидроксид алюминия/гидроксид магния по 30 мл внутрь каждые 4–6 ч Антагонист H₂-гистаминовых рецепторов: фамотидин по 20 мг внутрь 2 раза в сутки Ингибитор протонной помпы: пантопразол 40 мг внутрь 1 раз в сутки
Снижение аппетита (коррекция дозы требуется редко)	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендации по режиму питания малоэффективны Дополнительное парентеральное и энтеральное питание дает небольшой эффект 	<ul style="list-style-type: none"> Гестагенные препараты: мегестрола ацетат 160–800 мг 1 раз в сутки Кортикостероиды: дексаметазон 4 мг 1 раз в сутки утром (более низкие дозы также могут быть эффективны)
Нарушение вкуса	Симптоматическое лечение	

Нефротоксичность

Протеинурия и отеки, связанные с ингибиторами киназ, отмечаются редко. Однако при длительном введении этих препаратов может развиваться протеинурия.

Желудочно-кишечные побочные эффекты

Для борьбы с диареей применяют лоперамид или дифеноксилат. При лечении одним из этих препаратов требуются коррекция диеты и регидратация [17]. Выраженность диареи может уменьшаться под действием холестирамина — препарата, снижающего уровень холестерина, который ослабляет моторику кишечника и увеличивает обратное всасывание. Холестирамин принимают внутрь за 30 мин до введения сорафениба или сунитиниба (табл. 5).

Тошноту и рвоту уменьшает дименгидринат. Альтернативой служат прохлорперазин и ондансетрон, но из-за высокой стоимости их применяют во вторую-третью очередь. Повысить эффективность противорвотных препаратов помогает регулярное их введение на протяжении суток, а не только при возникновении тошноты (см. табл. 5).

При диспепсии исключают продукты, усиливающие рефлюкс желудочного содержимого. Помимо этого назначают суспензию гидроксида алюминия и магния по 30 мл каждые 4–6 ч (может вызывать диарею), фамотидин по 20 мг 2 раза в сутки, пантопразол или их комбинацию (см. табл. 5). Для повышения аппетита используют гестагены, например мегестрола ацетат 160–800 мг 1 раз в сутки или дексаметазон 4 мг 1 раз в сутки (см. табл. 5) [28].

Дерматологические побочные эффекты

Дерматологические побочные эффекты скорее всего возникают вследствие ингибирования кожных рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) через киназы Raf [29]. Для предупреждения зуда, сыпи и шелушения рекомендуется избегать прямого солнечного света, использовать средства для защиты от солнца и на протяжении суток регулярно наносить увлажняющие кремы [17]. Риск развития, а также тяжесть зуда и шелушения снижают болтушка из толокна, мягкое мыло и специальные шампуни. На участки шелуше-

Таблица 6. Лечение наиболее распространенных дерматологических побочных эффектов сорафениба, сунитиниба и темсиролимуса [16–18, 30]

Побочный эффект	Немедикаментозные мероприятия	Лекарственное лечение
Сыпь/шелушение	<ul style="list-style-type: none"> • I степень: увлажняющий крем 2 раза в сутки • Смягчающие лосьоны и мыло • Шампунь против перхоти • Свободная одежда • Избегать воздействия прямого солнечного света, моющих средств, мыла с антибактериальным эффектом, спиртосодержащих парфюмерных лосьонов • Использовать солнцезащитный крем с фактором защиты не менее 30 	<ul style="list-style-type: none"> • I–II степень: гидрокортизоновый крем 1% • III степень — преднизон: 25 мг внутрь ежедневно в течение 2 дней, затем 10 мг 1 раз в сутки в течение 7–14 дней • IV степень: направить к специалисту-дерматологу
Ладонно-подошвенный синдром	<ul style="list-style-type: none"> • Маникюр и педикюр до и во время лечения препаратом • Во время лечения: амортизационные прокладки на точках опоры, сандалии • Нанесение увлажняющего средства (не содержащего спирт) сразу после душа 	<ul style="list-style-type: none"> • Эффективность кортикостероидов не доказана • В случае токсичности III степени приостановить введение препарата и снизить дозу
Мукозит/стоматит (может усиливать или вызывать снижение аппетита)	<ul style="list-style-type: none"> • Обычный уход за полостью рта: осторожная чистка зубов, удаление зубных протезов • Полоскание полости рта слабым раствором соли и пищевой соды (1/2 чайной ложки соли + 1 чайная ложка пищевой соды на 250 мл воды) • Употребление в пищу продуктов, не требующих долгого пережевывания 	<p>Без грибковой инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • препараты, обволакивающие слизистую оболочку • комбинации растворов лидокаина для местного применения с обволакивающими препаратами С грибковой инфекцией (оральный кандидоз): • пероральный флуконазол по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней или • клотримазол местно <p><i>Профилактика:</i> рассасывать во рту таблетки 10 мг 3 раза в сутки. Лечение: медленно рассасывать во рту таблетки 10 мг 5 раз в сутки в течение 14 дней. Примечание: кетоконазол противопоказан, поскольку он может приводить к увеличению концентрации ингибиторов киназ в сыворотке крови</p>
Зуд	<ul style="list-style-type: none"> • Адекватный уход за кожей • Не расчесывать кожу • Использовать увлажнитель воздуха, кондиционер • Не мыться под горячим душем • Применять мягкое мыло и лосьоны 	<ul style="list-style-type: none"> • Местные препараты против зуда, например лосьон на основе камфоры, болтушка из толокна • Антагонисты H₁-рецепторов: гидроксизин, дифенгидрамин
Алоpecia	Симптоматическая терапия	
Нарушения пигментации кожи	Симптоматическая терапия	

ния можно наносить 1% гидрокортизоновый крем не менее 4 раз в сутки. Препаратами выбора для борьбы с зудом служат дифенгидрамин местно или внутрь и гидроксизин внутрь (табл. 6) [17]. При зуде III степени к терапии добавляют преднизолон (начальная доза 25 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 дней, затем — по 10 мг 1 раз в сутки). При упорном зуде необходимо прекратить введение ингибитора киназ, снизить его дозу или направить больного к дерматологу.

Для профилактики ладонно-подошвенного синдрома рекомендуется регулярно делать маникюр и педикюр [30]. Следует избегать чрезмерного давления на костные выступы путем регулирования уровня физической активности или с помощью ношения соответствующей обуви (амортизирующие стельки и т. п.) [30]. Эти меры должны дополняться уходом

за кожей (см. выше, а также табл. 6). Небольшие подногтевые кровоизлияния при терапии сорафенибом и сунитинибом лечения не требуют.

Для профилактики стоматита следует тщательно соблюдать гигиену полости рта, полоскать рот растворами соли и пищевой соды, употреблять мягкую пищу [17]. При стоматите I степени применяется смесь препаратов, обволакивающих слизистую оболочку, и местных анестетиков. Для лечения кандидоза полости рта используют таблетки с клотримазолом (10 мг 5 раз в сутки) или таблетки флуконазола (200 мг в течение 7–14 дней). Кетоконазол противопоказан, поскольку он может повышать концентрацию препаратов в крови (см. табл. 6). При мукозите или стоматите III степени необходимо снизить дозу ингибитора киназ или прервать лечение.

Таблица 7. Лечение при наиболее частых отклонениях лабораторных показателей, наблюдающихся во время лечения сорафенибом, сунитинибом и темсиролимусом [16—18]

Побочный эффект	Наблюдение и профилактика	Медикаментозное лечение
Гипофосфатемия	Следить за уровнем фосфатов в крови во время заместительной терапии	Заместительная терапия фосфатами: 2,5—3,5 г в сутки, разделенные на 3—4 дневных дозы (может оказывать слабительное действие и вызывать схваткообразную боль в животе)
Повышенная активность липазы и амилазы	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдение вместе с симптоматическим лечением или без него • Следует исключить алкоголь 	
Повышенный уровень холестерина и/или триглицеридов	<ul style="list-style-type: none"> • Возможно, потребуется назначить гиполипидемические препараты или увеличить их дозу • У больных, получающих темсиролимус, необходимо исследовать уровень холестерина и триглицеридов до начала и во время лечения (еженедельно в течение первого месяца) 	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуемые начальные дозы: правастатин 10—80 мг 1 раз в сутки. Другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы являются субстратами для СYP450 3A4, и поэтому при приеме их одновременно с какими-либо ингибиторами киназ следует тщательно наблюдать за больным
Гипергликемия	<ul style="list-style-type: none"> • Гипергликемия может отмечаться у некоторых больных диабетом. Важно контролировать содержание глюкозы. Следует рекомендовать больным сообщать об усилении жажды и изменениях в объеме и частоте мочеиспускания • Уровень глюкозы следует контролировать по крайней мере в течение первого месяца лечения • У больных, принимающих темсиролимус, возможно, потребуется назначить инсулин или таблетированные сахароснижающие препараты (или возникнет необходимость увеличить дозу этих препаратов), чтобы контролировать уровень глюкозы в крови 	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуемая начальная доза: метформин по 500 мг 2 раза в сутки • Если необходимо лечение глибуридом, дозу темсиролимуса следует снизить, поскольку глибурид — ингибитор СYP450 3A4

Отклонения лабораторных показателей

Наиболее тяжелое гематологическое осложнение — фебрильная нейтропения, которая может привести к летальному исходу и всегда требует немедленной отмены ингибитора киназ. Возобновить введение препарата в сниженной дозе можно после ослабления фебрильной нейтропении до II степени и ниже. Стандартный подход к лечению фебрильной нейтропении заключается в отмене препарата до нормализации числа нейтрофилов или возврата к нейтропении максимум II степени (< 1,5—1,0 × 10⁹/л). В следующем цикле химиотерапии дозу ингибитора киназ необходимо снизить (см. табл. 2).

Гипофосфатемия III—IV степени может привести к таким тяжелым осложнениям, как энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность, кишечная непроходимость, рабдомиолиз, гемолиз и нарушения свертывания. В связи с этим рекомендуется определять уровень фосфатов во время каждого визита больного. Легкая гипофосфатемия обычно не имеет каких-либо последствий. Некоторые врачи прибегают к заместительной терапии фосфатами только в случае миопатии или почечной недостаточности. Прием фосфатов внутрь может быть разделен на 3—4 дневных дозы по 2,5—3,5 г наряду с ежедневным введением фосфатов (табл. 7).

Мишень рапамицина млекопитающих участвует в передаче сигнала от инсулина, и при ее ингибировании темсиролимусом может возникать гипергликемия [31, 32]. Действительно, при введении темсиролимуса отмечаются гипергликемия и гиперхолестеринемия, в течение по крайней мере первого месяца лечения необходимо еженедельно определять уровень глюкозы и холестерина в крови [18]. Может потребоваться назначение лекарственных средств, снижающих уровень холестерина (правастатин 10—80 мг 1 раз в сутки), а также сахароснижающих препаратов (метформин по 500 мг 2 раза в сутки). Некоторые ингибиторы β-гидрокси-β-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) являются субстратами СYP450 3A4 и потому относительно противопоказаны (см. табл. 7). Однако у ряда больных, ранее получавших аторвастатин (Липитор, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы), при приеме темсиролимуса дополнительной токсичности не наблюдалось.

Коррекция дозы

Если изначальная доза сорафениба составляла 400 мг 2 раза в сутки, то ее рекомендуется снижать до 200 мг 2 раза или даже до 200 мг 1 раз в сутки [16]. Также возможен альтернативный режим дозирования 400/200 мг (табл. 8 и 9). Для сунитиниба рекомендуется последовательное снижение

Таблица 8. *Рекомендации по коррекции дозы при отклонениях лабораторных показателей [16]*

I	II	Степень III	IV
Продолжать лечение в той же дозе	Продолжать лечение в той же дозе	Временно прекратить введение препарата, пока степень тяжести не будет ниже II, затем возобновить в первоначальной дозе Особые ситуации: • повторные эпизоды нейтропении или тромбоцитопении > 5 дней — снижение дозы в следующем цикле • лимфопения или анемия — коррекции дозы не требуется	Временно прекратить введение препарата, пока степень не будет соответствовать II или ниже Снизить дозу на I уровень Особые ситуации: лимфопения — коррекции дозы не требуется

дозы на 12,5 мг от полной — 50 мг [17]. Если возникает необходимость более чем в двух снижениях дозы подряд, сунитиниб следует отменить (см. табл. 9). Лечение можно возобновить не позднее чем через 4 нед или окончательно прекратить. Суточные дозы сунитиниба не должны быть > 50 или < 25 мг. Если при лечении темсиролимусом развивается нейтропения (< 1000/мкл) или тромбоцитопения (75 000/мкл), следует отменить препарат и снизить дозу на 5 мг от рекомендуемой 25 мг [18]. Минимальная рекомендуемая эффективная доза составляет 15 мг (см. табл. 9).

Повышение дозы сорафениба до 600 и до 800 мг 2 раза в сутки оказалось перспективным у пациентов с прогрессированием заболевания, регулярно получавших этот препарат в дозе 400 мг 2 раза в сутки [33]. Обнадешивающие результаты также отмечены при увеличении дозы сунитиниба [34].

Следует отметить, что в обнаруженных источниках литературы отсутствуют согласованные рекомендации по наблюдению за больными, а также не указан наиболее эффективный способ распознавания возникших осложнений. Ранее уже отмечалось, что достаточно назначать контрольные обследования сначала через 2, а затем через 4 нед. Однако из-за индивидуальной чувствительности соблюдать эти интервалы не всегда удается. Больным с более низкой толерантностью могут потребоваться еженедельные контрольные визиты. И наоборот, после адаптации к препарату для многих пациентов будет достаточным контрольное обследование каждые 6 нед или реже.

Более того, в указанных выше источниках не решен вопрос о роли урологов и онкологов в лечении больных мПКР. По нашему мнению, вне зависимости от основной специальности врача обязательным условием является знание показаний

Таблица 9. *Коррекция дозы [16—18]*

<p><i>Общие рекомендации по коррекции дозы сорафениба</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • При дозе 400 мг 2 раза в сутки рекомендуется снижение ее до 200 мг 2 раза в сутки. • Если требуется дальнейшее снижение дозы, то она может быть уменьшена до 200 мг 1 раз в сутки. • Второй возможный вариант: снизить первую дозу до 200 мг, сохраняя вторую на уровне 400 мг. Если токсичность сохраняется, можно снизить дозу до 200 мг 2 раза в сутки.
<p><i>Общие рекомендации по коррекции дозы сунитиниба</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется повышение или понижение дозы 12,5 мг в зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости. • Если требуется > 2 снижений дозы, сунитиниб следует отменить. • Восстановление до приемлемого уровня токсичности должно произойти в течение 4 нед, что позволяет продолжить лечение сунитинибом. • Если для устранения побочных эффектов требуется дополнительное время, начало следующего цикла лечения сунитинибом можно отложить на 2 нед. • Увеличение дозы препарата до предыдущего уровня рекомендуется, если в предыдущем цикле отсутствовала гематологическая токсичность препарата III степени или выше, негематологическая II степени или выше. • Если сунитиниб назначается вместе с сильным ингибитором CYP3A4, следует рассмотреть возможность снижения дозы до минимальной 37,5 мг/сут. • Если сунитиниб назначается вместе с сильным индуктором CYP3A4, следует рассмотреть возможность увеличения дозы до максимальной 87,5 мг/сут.
<p><i>Общие рекомендации по коррекции дозы темсиролимуса</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Коррекция дозы должна основываться на оценке безопасности препарата, проведенной по данным лабораторных и клинических исследований. • Лечение темсиролимусом следует приостановить, если число нейтрофилов падает < 1000/мкл, тромбоцитов < 75 000/мкл, возникают побочные эффекты III степени [14] и выше. • После того как степень тяжести нежелательной реакции снижается до II и ниже, можно возобновить лечение темсиролимусом в дозе, уменьшенной на 5 мг/нед. • При необходимости дозу препарата можно уменьшить снова, однако минимальная рекомендуемая доза составляет 15 мг/нед. • В целом, если степень тяжести нежелательной реакции не снижается до 0—II, лечение темсиролимусом следует прекратить [14].

к применению ингибиторов киназ, а также умение распознавать и лечить токсические явления, связанные с ними. В сложных случаях требуется участие специалистов разного профиля [35]. Тесное взаимодействие специалистов терапевтического и хирургического профиля обеспечивает оптимальное соотношение терапевтического и хирургического компонентов в лечении мПКР.

Также важно помнить, что качество данного обзора определяется качеством публикаций, на которых он основан. Например, возможно, что полнота учета побочных эффектов в различных исследованиях была неодинаковой. В результате частота некоторых из них могла различаться, что не связано с типом лечения. Избежать подобных ошибок можно только за счет одинакового дизайна всех исследований. К сожалению, стандартизованный дизайн недостижим, поскольку почти все исследования препаратов спланированы конкурирующими фармацевтическими компаниями. Помимо отсутствия работ с прямым сравнением ингибиторов киназ, анализ накопленной информации затрудняют неодинаковые характеристики пациентов в различных исследованиях. Например, темсиrolimus получают больные с наихудшим прогнозом (наиболее диссеминированное заболевание). Эта подгруппа пациентов из-за распространенности заболевания, вероятно, наименее устойчива к токсичности системной терапии. К сожалению, популяционные и методологические различия между исследованиями невозможно учесть ретроспективно.

Обобщая проанализированные нами данные, можно сказать, что при учете всех типов побочных эффектов наименее токсичным представляется сорафениб в рекомендуемых дозах. С другой стороны, если принимать во внимание наиболее тяжелые побочные эффекты, такие как нейтропения III—IV степени, то предпочтение следует отдать темсиrolimusу. К сожалению, трудно объективно и достоверно оценить, какой из препаратов обладает наиболее безопасным профилем токсичности.

Следует особо подчеркнуть, что выбор препарата определяется прежде всего его эффективностью и показаниями к применению. Полученные к настоящему времени данные исследований III фазы свидетельствуют, что у больных мПКР, у которых не получено эффекта от ранее проведенной терапии (например, ИФН- α), может быть достиг-

нуто преимущество в выживаемости без прогрессирования при лечении сорафенибом, а у ранее не получавших терапии — при применении сунитиниба. Наконец, у пациентов с плохим прогнозом отмечено преимущество в выживаемости при лечении темсиrolimusом. Эти данные можно рассматривать как надежные критерии для выбора того или иного препарата. По нашему мнению, информацию о токсичности и предложенные рекомендации по терапии следует использовать только после определения наиболее эффективного в конкретном случае препарата, при этом выбор никогда не должен основываться только на его токсичности.

Несмотря на ограниченное число источников информации о токсичности ингибиторов киназ, наша работа удовлетворяет большинству критериев качества обзора исследований. Достоверность каждой публикации подтверждена на основании ее содержания (внешняя достоверность), а также тремя независимыми экспертами (N.B., C.J. и P.K.). Результаты независимых исследований представлены отдельно, чтобы исключить ошибки, возникающие из-за объединения данных различных работ. Наконец, сделаны выводы о частоте конкретных побочных эффектов, ошибки интерпретации исключены. Ограничения нашего обзора связаны с качеством источников литературы [36].

Заключение

Сорафениб, сунитиниб и темсиrolimus — эффективные препараты для лечения мПКР, однако они не лишены токсичности. В целом наибольшее количество побочных эффектов III—IV степени вызывает сунитиниб, а наименьшее — сорафениб. Для достоверного сравнения профиля безопасности этих ингибиторов киназ все еще требуются сравнительные исследования с одинаковыми критериями включения. В настоящей статье представлен всесторонний и системный подход к распознаванию и лечению токсичности, связанной с ингибиторами киназ. Ключевое значение имеют профилактика, распознавание и быстрая коррекция побочных эффектов, позволяющие избежать ненужного снижения дозы ингибитора киназ. В будущих исследованиях необходимо адаптировать схемы терапии с учетом доступности препаратов, возможности компенсации их стоимости, а также государственных и международных рекомендаций по лечению.

Литература

1. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125—34.
2. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115—24.
3. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271—81.
4. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007;51:1502—10.
5. Patard J.-J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:633—43.
6. Awada A., Hendlitz A., Gil T. et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. *Br J Cancer* 2005;92:1855—61.
7. Moore M., Hirte H.W., Siu L. et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. *Ann Oncol* 2005;16:1688—94.
8. Strumberg D., Richly H., Hilger R.A. et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:965—72.
9. Clark J.W., Eder J.P., Ryan D. et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2005;11:5472—80.
10. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 2.0, 2003.
11. Faivre S., Delbaldo C., Vera K. et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:25—35.
12. Raymond E., Alexandre J., Faivre S. et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2336—47.
13. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0. 2006.
14. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505—12.
15. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516—24.
16. Bayer Inc. NEXAVAR product monograph. Toronto, ON, Canada: Bayer Inc; 2007.
17. Pfizer Canada Inc. SUTENT product monograph. Kirkland, QC, Canada: Pfi zer Canada Inc; 2006.
18. Wyeth Pharmaceuticals Inc. TORISEL prescribing information. Madison, NJ: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2007.
19. Rini B.I., Tamaskar I., Shaheen P. et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:81—3.
20. Atkins M.B., Hidalgo M., Stadler W.M. et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:909—18.
21. Gillessen S., Graf L., Korte W., Cerny T. Macrocytosis and cobalamin deficiency in patients treated with sunitinib. *N Engl J Med* 2007;356:2330—1.
22. Sunitinib and temsirolimus: two new targeted drugs for advanced kidney cancer. ASCO Annual Meeting 2006, Atlanta. www.cancer.gov/clinicaltrials/results/sunitiniband-temsirolimus0606 (13 September 2007).
23. Desai J., Yassa L., Marqusee E. et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145:660—4.
24. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258—70.
25. Wilson K.G., Chochinov H.M., Skirko M.G. et al. Depression and anxiety disorders in palliative cancer care. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:118—29.
26. Veronese M.L., Mosenkis A., Flaherty K.T. et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43—9006. *J Clin Oncol* 2006;24:1363—9.
27. Pouessel D., Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. *Eur Urol* 2008;53:376—81.
28. Loprinzi C.L., Ellison N.M., Schaid D.J. et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1127—32.
29. Morin M.J. From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumor and anti-angiogenic agents. *Oncogene* 2000;19:6574—83.
30. Robert C., Soria J.C., Spatz A. et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491—500.
31. Taha C., Liu Z., Jin J. et al. Opposite translational control of GLUT1 and GLUT4 glucose transporter mRNAs in response to insulin. Role of mammalian target of rapamycin, protein kinase b, and phosphatidylinositol 3-kinase in GLUT1 mRNA translation. *J Biol Chem* 1999;274:33085—91.
32. Huffman T.A., Mothe-Satney I., Lawrence Jr. J.C. Insulin-stimulated phosphorylation of lipin mediated by the mammalian target of rapamycin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:1047—52.
33. Amato R.J., Harris P., Dalton M. et al. A phase II trial of intrapatient dose-escalated sorafenib in patients with metastatic renal cell cancer [abstract]. American Society of Clinical Oncology meeting abstracts, 2007. p. 5026.
34. Houk B.E., Bello C.L., Michaelson M.D. et al. Exposure-response of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PKPD) approach [abstract]. American Society of Clinical Oncology meeting abstracts, 2007. p. 5027.
35. Paick J.S., Yang J.H., Kim S.W., Ku J.H. Are age, anthropometry and components of metabolic syndrome-risk factors interrelated with lower urinary tract symptoms in patients with erectile dysfunction? A prospective study. *Asian J Androl* 2007;9:213—20.
36. Oxman A.D., Guyatt G.H. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1271—8.

Илеоцистопластика при инвазивном раке мочевого пузыря

В.Н. Павлов, В.З. Галимзянов, Л.М. Кутляров,
А.Р. Загитов, А.А. Измайлов, С.М. Измайлова, А.Д. Фазлетдинов
ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

ILEOCYSTOPLASTY IN INVASIVE URINARY BLADDER CARCINOMA

V.N. Pavlov, V.Z. Galimzyanov, L.M. Kutliyarov, A.R. Zagitov, A.A. Izmailov, S.M. Izmailova, A.D. Fazletdinov
Bashkir State Medical University, Russian Agency for Health Care, Ufa

Objective: to assess the results of surgical treatment of patients with the intestinal urinary bladder, to characterize its early and late postoperative complications, and to develop their correction tactics.

Subjects and methods. The results of treatment in 198 patients who had undergone ileocystoplasty were analyzed.

Results. The developed diagnostic approach and the determined examination periods could reduce the number of late postoperative complications of ileocystoplasty: acute and chronic pyelonephritis from 19.4 to 7.6%, urolithiasis from 17.2 to 1.9%, bladder dysfunction from 25.8 to 7.6%, and metabolic acidosis from 4.3 to 1.9%, and prevent the development of ureterovesical anastomosis stricture.

Conclusion. Radical cystectomy with the ileoplasty using an isolated segment of the ileum in patients with invasive urinary bladder carcinoma has been the operation of choice no longer; it has become an essential surgical adjunct. This method permits overall 5-year survival to be achieved in 69.7% of patients.

Key words: ileocystoplasty, urinary bladder cancer, infectious complications

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 40—50% от числа всех урологических новообразований. За последние годы отмечена явная тенденция к увеличению его частоты во всем мире, особенно в промышленно развитых странах [1—3]. При этом частота встречаемости инвазивных форм рака, при котором радикальная цистэктомия (РЦЭ) является «золотым стандартом» в комплексном хирургическом лечении, составляет до 25% всех форм заболевания [4, 5]. В Республике Башкортостан ежегодно выявляется до 100 больных со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря (МП) в стадии T2b—3. Лечение инвазивного рака мочевого пузыря является трудной и неразрешенной задачей. Причина заключается в сложности своевременной диагностики и определения степени местного распространения процесса. Важное значение имеют также анатомические и физиологические особенности МП, биологические свойства опухолей из переходного эпителия, их мультицентрический рост. Как правило, положение осложняется возрастом больных и сопутствующими заболеваниями [6]. Истинно радикальным методом лечения РМП считается цистэктомия, однако она чревата высокой частотой осложнений, развивающихся как в ближайшие, так и в отдаленные послеоперационные периоды в силу отсутствия адекватной замены МП, а все существующие способы отведения мочи далеки от совершенства [7, 8].

По признанию многих авторов, существующие методы лечения часто оказываются малоэффективными, и возникает необходимость разработки новых методов диагностики и лечения осложнений с использованием последних научных достижений [9, 10].

Материалы и методы

Всего в клинике урологии ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет в период с 2000 по 2008 г. на базе отделений урологии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Республиканского онкологического диспансера, клиники Башкирского государственного медицинского университета, МСЧ Стерлитамакской кишечной пластики МП произведена у 198 пациентов.

По поводу опухоли МП оперированы 160 мужчин и 38 женщин. Возраст варьировал от 35 до 82 лет. По возрасту наибольшее число пациентов было в возрастных группах 50—60 ($n=82$) и 60—70 ($n=60$) лет.

Локализация опухоли чаще всего находилась на левой боковой стенке у 95 (48%) больных, на правой — у 21 (10,6%), в шейке МП — у 29 (14,6%) и многофокусное поражение выявлено у 53 (26,8%) пациентов.

У всех больных диагноз был подтвержден гистологически до операции. Опухоль МП представлена переходно-клеточной формой у 107 (54,2%) пациентов, плоскоклеточной — у 55 (27,8%), переходно-клеточной формой с плоскоклеточной гиперплазией — у 27 (13,6%) и переходно-клеточным папил-

ломатозом — у 9 (4,4%) больных. Пациенты страдали инвазивным раком МП в стадии T2b—T4.

Структура оперативных вмешательств представлена в табл. 1.

Одномоментная илеоцистопластика по Штудеру проведена 148 больным, из них 28 пациентам с инвазивным РМП илеоцистопластика выполнена по модифицированной антирефлюксной клапанной методике с применением аллогенного трансплантата.

По нашим данным, поражение лимфатических узлов при категориях T2—4a выявлено у 42 (21%) больных. При этом поражение 1 лимфатического узла зафиксировано у 16 (39%) пациентов, нескольких — у 26 (61%). По данным М.А. Choneim, рак предстательной железы (РПЖ) после РЦЭ выявляется у 29—44% больных, а распространение переходного-клеточного рака на простатический отдел уретры встречается в 29—48% случаев. В нашем исследовании РПЖ выявлен у 12 (6,1%) больных, прорастание РМП в уретру — у 9 (4,6%).

В связи с этим 44 пациентам, требовавшим сохранить им эректильную функцию, проведена цистэктомия с частичной резекцией предстательной железы по нервосберегающей методике.

Все больные перед кишечной пластикой перенесли многократные трансуретральные резекции и открытые оперативные вмешательства на МП. При этом отмечены выраженная гематурия, приводящая к анемизации пациентов, одно- или двусторонний гидронефроз с явлениями хронической почечной недостаточности (ХПН), сопутствующие заболевания, требующие систематической или курсовой терапии; наличие единственной функционирующей почки.

На начальном этапе освоения кишечной пластики у 6 больных выполнена илеоцистопластика по Kock-pouch, Mainz-pouch II. У 44 пациентов на I этапе проведено формирование подвздошного

кондуита по Брикеру, причем у 7 из этой группы больных в дистальном отделе кондуита с помощью аллогенного трансплантата формировался клапан манжета. На II этапе у 7 пациентов осуществлена илеоцистопластика детубулизованным сегментом кишки с использованием кондуита со сформированным антирефлюксным клапаном, а у 21 больного — обычная конверсия в кишечный пузырь.

У 16 больных сформированный конduit Брикера было решено оставить пожизненно. Данной категории пациентов не представлялось возможным выполнить более объемную и продолжительную операцию из-за общего тяжелого состояния, обусловленного далеко зашедшим опухолевым процессом, анемией, одно- и двусторонним гидронефрозом с явлениями терминальной ХПН.

РЦЭ с двусторонней уретерокутанеостомией приводит к частым атакам острого пиелонефрита, по поводу которых приходится выполнять экстренные операции — нефростомию с декапсуляцией. Проведение II этапа илеоцистопластики бывает осложнено возникновением спаечного процесса в брюшной полости. С 2000 г. мы отказались от выполнения уретерокутанеостомии. Также необходимо отметить, что у всех пациентов с кишечным МП сформирован уретеро-уретеро-илеоанастомоз по Уоллису. Самостоятельное мочеиспускание восстановлено у 182 (91,9%) больных инвазивным РМП с кишечным МП.

После кишечной пластики МП в течение 5 лет от ранней раковой прогрессии умерли 37 (18,5%) больных, от других заболеваний — 20 (10,1%), на операционном столе — 3. Летальность за 5 лет составила 60 (30,3%) случаев.

Необходимо отметить, что в течение 3 мес после операции от различных видов ранних послеоперационных осложнений погибли 2 (1%) пациента (тромбоэмболия легочной артерии — 1; инфаркт миокарда — 1), от сопутствующих заболеваний — 2

(1%) человека (хроническая ишемическая болезнь сердца — ХИБС — 1 и гипертоническая болезнь — 1), от поздних послеоперационных осложнений — 5 (2,5%) больных (стриктура, ХПН — 2; хронический пиелонефрит — 2; метаболический ацидоз — 1). Кроме того, 93 (46,8%) пациента имели сопутствующие терапевтические заболевания, среди которых наиболее часто наблюдались ХИБС — 43 (45,2%), хронические неспецифические заболевания легких — 42 (45,2%), эндокринная патология — 8 (8,6%).

Таблица 1. Структура оперативных вмешательств у больных инвазивным РМП после цистэктомии с кишечной пластикой

Вид операции	Число осложнений	
	абс.	%
Илеоцистопластика:		
по Штудеру	148	74,8
по Kock-pouch, Mainz-pouch II	6	3
детубулизованным участком кишки с использованием сформированной стомы	7	3,5
по Брикеру (антирефлюксная методика с применением аллогенного трансплантата)		
Формирование кишечной мочевого стомы:		
по Брикеру с последующей конверсией в кишечный пузырь	21	10,6
по Брикеру	16	8,1
Всего ...	198	100,0

Таким образом, в структуре опасных для жизни осложнений послеоперационного периода преобладали инфекционно-воспалительные осложнения у 26 (14%) пациентов, мочекаменная болезнь — у 18 (9,7%), что побудило нас к поиску путей профилактики, ранней диагностики и лечения этих осложнений.

После проведенного ретроспективного анализа нами предложена методика реабилитации, обследования и лечения больных, которая включала в себя контрольное стационарное обследование 1 раз в 3 мес, в течение первого года и 1 раз в 6 мес в последующем. Обязательным являлось выполнение цистоскопии с визуальной оценкой состояния неobladders и исследованием микроциркуляции кишечного трансплантата. При каждом обследовании больным проводились катетеризация искусственного МП с определением остаточной мочи, урофлоуметрия, цистография, трансректальное ультразвуковое исследование, компьютерная томография почек и неobladders а 3D-реконструкцией.

Основная группа (105 больных, оперированных в РКБ им. Г.Г. Куватова), кроме традиционных средств, с целью профилактики и лечения мочевой и кишечной инфекции, а также уролитиаза получала литолитические препараты, средства, улучшающие микроциркуляцию, в сочетании с антибактериальной терапией.

В группу сравнения вошли 93 пациента, оперированные в урологических отделениях.

С целью уточнения механизмов патогенеза камнеобразования в неobladders изучали характер микроциркуляции слизистой оболочки искусственного МП, который исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием отечественного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01. Показатели микроциркуляции отражают

характер регенераторного процесса и являются критериями эффективности консервативной терапии и состояния неobladders. Измерение микроциркуляции кишечного трансплантата осуществлялось с помощью катетеризационного цистоскопа.

Статистический анализ данных выполнен с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. При представлении данных приводили среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (a) и рассчитывали критерий Стьюдента. Достоверность отличий сопоставляемых групп проверяли на основании критериев χ^2 и Фишера. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Изучены виды поздних послеоперационных осложнений, связанных с формированием кишечного МП, данные представлены в табл. 2.

Одним из поздних послеоперационных осложнений являлась атака пиелонефрита, которая, несмотря на проведенное лечение, развилась у 12 (6,5%) больных, не соблюдавших предписания врача и нерегулярно принимавших назначенные препараты. Однако при возобновлении разработанной схемы лечения приступ был купирован. Неоднократное обострение хронического пиелонефрита отмечено у 14 (7,5%) пациентов. Оно было купировано назначением антибактериальных препаратов.

Мочекаменная болезнь развилась у 18 (9,7%) человек. Необходимо отметить, что мочекаменный диатез наблюдался у 48 (25,8%) больных, вследствие чего у 12 (6,5%) больных образовались камни кишечного пузыря и у 6 (3,2%) — в почке.

Недержание мочи зафиксировано у 32 (17,2%) пациентов. Стриктура уретровезикального анастомоза имела место у 8 (4,3%) больных. При ретроспективном анализе установлено, что развитие стриктуры после илеоцистопластики связано с технически-

Таблица 2. Поздние послеоперационные осложнения

Вид осложнения	Группа сравнения (n=93)		Основная группа (n=105)	
	абс.	%	абс.	%
Хронический пиелонефрит	8	8,6	6	5,7
Острый пиелонефрит	10	10,8	2	1,9
Мочекаменная болезнь	16	17,2	2	1,9
Мочекаменный диатез	30	32,3	18	17,1
Дисфункция неobladders	24	25,8	8	7,6
Стриктура уретровезикального анастомоза	6	6,5	2	1,9
Метаболические нарушения	4	4,3	2	1,9
Недержание мочи	17	18,3	15	14,3

Примечание. Несоответствие числа больных объясняется тем, что у ряда пациентов было более одного осложнения.

Таблица 3. Характеристика микроциркуляции кишечного трансплантата в группах через 3, 6 и 12 мес

Параметр	3 мес		6 мес		1 год	
	основная группа	контроль	основная группа	контроль	основная группа	контроль
Показатель микроциркуляции (ПМ), перфузионные единицы	5,2±1,3*	2,5±0,3	8,4±1,3*	3,6±0,5	8,7±1,4*	3,7±0,6
Коэффициент вариации (Кv)	25,39±14,12	12,20±0,03	24,84±6,07*	13,22±0,18	25,72±1,08*	12,24±0,09
Частота флуксуций (Fv)	1,9±0,2*	1,4±0,1	2,3±0,5*	1,4±0,2	2,8±0,3*	1,6±0,4
Амплитуда флуксуций (Av)	0,71±0,07*	0,41±0,02	0,72±0,05*	0,51±0,05	1,8±0,04*	0,8±0,04
Сосудистый тонус (Ст), условные единицы	2,5±0,4*	1,5±0,3	2,7±0,5*	1,4±0,4	3,8±0,7*	1,9±0,2
Эффективность микроциркуляции (ЭМ), условные единицы	1,21±0,04	0,51±0,08	1,26±0,13	0,42±0,04	0,39±0,11	0,18±0,06

* p<0,05.

ми погрешностями наложения анастомоза на этапе освоения данной методики деривации мочи.

Клинические проявления метаболических нарушений наблюдались у 6 больных, однако они не требовали специальной медикаментозной коррекции. Дисфункция МП выявлена у 32 (17,2%) пациентов.

Результаты клинических исследований состояния микроциркуляции кишечного трансплантата проведенных через 3, 6 и 12 мес в обеих группах, представлены в табл. 3. Выявлено, что илеоцистопластика сопровождается глубокими нарушениями микроциркуляторного звена слизистой оболочки кишки.

Обсуждение

Изучение состояния микроциркуляции через 6 мес после операции показало сохранение нарушений микроциркуляции в группе контроля, т.е. в данной группе продолжалась хронизация патологического процесса. Анализ состояния микроциркуляции

через год после операции выявил улучшение кровоснабжения у больных основной группы (см. рисунок). Следует отметить, что у пациентов, адаптировавшихся в течение 1 года к новому способу деривации мочи, состояние, как правило, стабилизировалось и не требовало существенной фармакологической поддержки.

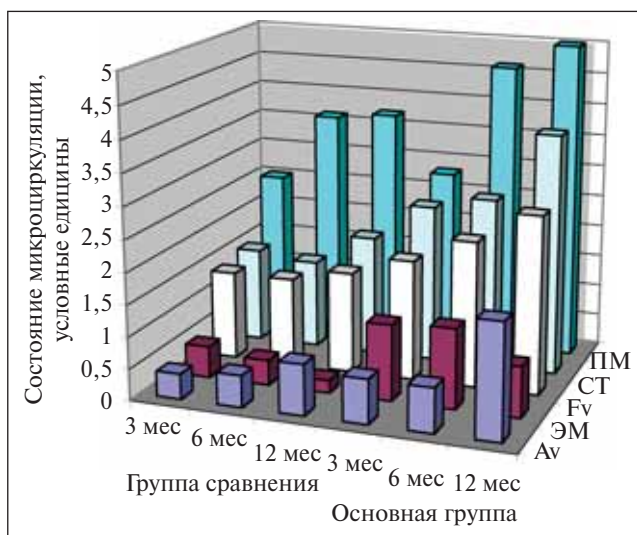
Применение разработанной тактики диагностики и сроков обследования, включающих изучение состояния микроциркуляции, минимально инвазивных методов хирургического лечения, литолитических препаратов и средств, улучшающих микроциркуляцию, позволило снизить количество поздних послеоперационных осложнений кишечной пластики МП: остро и хронического пиелонефрита — с 19,4 до 7,6%; мочекаменной болезни — с 17,2 до 1,9%, мочекаменного диатеза — с 32,3 до 17,1%, метаболического ацидоза — с 4,3 до 1,9% и предотвратить развитие стриктуры уретровезикального анастомоза.

Разработанная тактика профилактики и этапного лечения больных в позднем послеоперационном периоде с включением минимально инвазивных и эндоскопических способов хирургической коррекции приводит к снижению числа послеоперационных осложнений с 50 до 20,8%, и летальности, не связанной с прогрессированием онкологических заболеваний.

Заключение

1. РЦЭ при инвазивном РМП — это наиболее распространенный и радикальный метод лечения, позволяющий добиться общей 5-летней выживаемости у 69,7% пациентов.

2. Кишечная пластика МП из изолированного сегмента подвздошной кишки у больных инвазивным РМП перестала быть операцией выбора, превратившись в жизненно необходимое хирургическое пособие.



Показатели доплеровской флоуметрии у больных основной группы и группы сравнения в динамике

Литература

1. Коган М.И., Перепечай В.А. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря. Ростов н/Д, 2002.
2. Комяков Б.К. Реконструкция мочевого пузыря резервуаром из илеоцекального отдела кишечника. Урол нефрол 1996;(5):16—9.
3. Галимзянов В.З. Радикальная цистэктомия с различными методами отведения мочи в лечении инвазивного рака мочевого пузыря. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
4. Коган М.И., Перепечай В.А., Гадзиян В.М. Деривация мочи после цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря. В сб.: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы 2-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ 21—22 ноября. Обнинск, 1997. с. 34—5.
5. Крупин И.В., Баков В.Н., Буров Д.Б. Отдаленные результаты радикальных операций при раке мочевого пузыря. В сб.: Рак мочевого пузыря: материалы конференции, 21—22 мая 1998 г. Ростов н/Д, 1998. с. 49.
6. Лопаткин Н.А., Данилков А.П., Козлов В.А. Лечение инфекционно-воспалительных урологических заболеваний. Урол нефрол 1990;(4):4—9.
7. Галеев Р.Х. Илеоцистопластика при раке мочевого пузыря. В сб.: Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы 2-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ 21—22 ноября. Обнинск, 1997. с. 20—1.
8. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001.
9. Hautmann R.E. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. J Urol 2003;169(3):834—42.
10. Studer U.E., Zinng E.J. Ileal orthotopic bladder substitutes. What we have learned from 12 years experience with 200 patients. Urol Clin North Am 1997;24:781—8.

Фотодинамическая диагностика и флуоресцентная спектроскопия при поверхностном раке мочевого пузыря

И.Г. Русаков¹, В.В. Соколов¹, Н.Н. Булгакова², А.А. Теплов¹, Р.В. Ульянов¹

¹МНИОИ им. П.А. Герцена; ²Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва

PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS AND FLUORESCENCE SPECTROSCOPY IN SUPERFICIAL BLADDER CANCER

I.G. Rusakov¹, V.V. Sokolov¹, N.N. Bulgakova², A.A. Teplov¹, R.V. Ulyanov¹

¹P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute; ²M.A. Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Science, Moscow

A comprehensive fluorescence technique has been developed to study the urinary bladder mucosa in patients with superficial bladder cancer (BC), by using alase, white light cystoscopy, fluorescence cytoscopy, and local fluorescence spectroscopy in vivo. Quantification of urothelium fluorescence in the red emission foci of 5-ALA-induced protoporphyrin, with the local autofluorescence intensity being borne in mind, has been shown to increase the specificity of photodynamic diagnosis of superficial BC from 70 to 85% (p ≤ 0.05) and the total accuracy of the technique from 80 to 86%.

Key words: bladder cancer, photodynamic diagnosis, fluorescence spectroscopy, alase

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 70% всех опухолей мочевого тракта и около 4,6% всех онкологических заболеваний. С 1996 г. прирост показателя заболеваемости данной патологией составил 22,57% [1]. Ежегодно в нашей стране регистрируется 13 022 больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМП. На момент установления диагноза более чем у 2/3 (70—85%) пациентов выявляется поверхностный РМП, т.е. рак с инвазией не глубже слизистого слоя — Та, Тis, Т1 [2].

Для РМП характерно частое рецидивирование. Доля рецидивов при наблюдении за больными в сроки до 10—15 лет после проведенного лечения составляет 50—95% [2, 3]. Основным методом лечения поверхностного РМП остается трансуретраль-

ная резекция (ТУР) мочевого пузыря (МП). Рецидивирование заболевания после ТУР обусловлено мультицентричностью поражения слизистой оболочки МП, наличием не выявленных до операции очагов *carcinoma in situ* (CIS) и возможностью имплантации опухолевых клеток во время ТУР.

В последнее десятилетие как в нашей стране, так и за рубежом широко изучались возможности флуоресцентной диагностики рака, в том числе при РМП [4]. В настоящее время наибольшие перспективы флуоресцентной диагностики в выявлении поверхностных опухолей МП связаны с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) [5]. 5-АЛК является эндогенным соединением, одним из промежуточных продуктов синтеза гема. Ее избыточное введение в организм (или в ткани отдельных органов) приводит

к ингибированию последнего этапа синтеза гема и накоплению его предшественника — эндогенного протопорфирина IX (ППИХ), преимущественно в опухолевых клетках и очагах воспаления [6]. Так, например, при внутривезикулярном введении экзогенной 5-АЛК в клетках переходного-клеточного РМП синтезируется в 10 раз большее количество эндогенного ППИХ, чем в нормальной слизистой МП [7]. 5-АЛК не является флуоресцирующим соединением, в то время как ППИХ интенсивно флуоресцирует в красной области спектра. Результатом его индукции в опухолевых клетках является возможность обнаружения очагов РМП по специфической флуоресценции ППИХ. Данный феномен составляет основу метода фотодинамической диагностики (ФДД) РМП [8, 9]. Проведенные клинические исследования показали, что чувствительность ФДД поверхностного РМП достигает > 90%, что намного превышает максимальную чувствительность рутинной цистоскопии (до 50%) [10]. Однако высокая чувствительность метода сопровождается существенно более низкой специфичностью (50–65%), что снижает его диагностическую точность.

Для повышения диагностической точности ФДД разрабатывались различные подходы, детально изложенные в обзоре И.Г. Русакова и соавт. [5]. В данной работе для повышения эффективности ФДД поверхностного РМП было использовано сочетание флуоресцентной визуализации и локальной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС), проводимой в выявляемых в ходе флуоресцентной цистоскопии очагах повышенного накопления 5-АЛК-индуцированного ППИХ. Метод ЛФС основан на регистрации спектров флуоресценции биологических тканей при лазерном возбуждении в УФ или видимом диапазоне при контакте волоконно-оптического катетера с поверхностью кожи или слизистой оболочки полового органа. Основным достоинством данного метода является возможность неинвазивно в реальном времени получать количественную информацию о флуоресценции биологических тканей *in vivo*.

Материалы и методы

Пациенты. Флуоресцентное исследование было проведено у 198 пациентов со злокачественными поражениями МП — первичный ($n=67$) и рецидивный ($n=131$) переходного-клеточный РМП: CIS — 15 (7,6%), G₁ — 108 (54,5%), G₂ — 68 (34,3%), G₃ — 15 (7,6%).

Препарат аласенс. Для проведения ФДД применяли препарат аласенс, разработанный на основе 5-АЛК в ГНЦ РФ НИОПИК (Москва). Для внутривезикулярного введения готовили стерильный 3% раствор аласенса. Флуоресцентное исследование проводили через 2–3 ч после инстилляции аласенса.

Аппаратура. При осуществлении ЛФС была использована аппаратура производства фирмы «Карл Шторц GmbH» (Германия).

Для проведения ЛФС применялась компьютеризованная спектрально-флуоресцентная диагностическая установка «Спектр-Кластер» (ООО «Кластер», ИОФ РАН, Москва) [11]. Для возбуждения флуоресценции использовали 2 длины лазерного излучения: $\lambda_{\text{ex}} = 442$ нм (He-Cd-лазер) и $\lambda_{\text{ex}} = 532$ нм (твердотельный DPPS-лазер), при которых возбуждается как аутофлуоресценция (АФ) уротелия, так и флуоресценция порфирина. Спектры флуоресценции регистрировали в диапазоне 460–800 нм. Для доставки возбуждающего лазерного излучения к поверхности слизистой оболочки МП и регистрируемого излучения флуоресценции к фотоприемнику использовали совместимый со стандартными эндоскопами Y-образный кольцевой волоконно-оптический катетер, который вводили в биопсийный канал фиброцистоскопа.

Анализ данных ЛФС. При указанных выше длинах волн возбуждения регистрируемый спектр флуоресценции ткани является суперпозицией вкладов АФ и 5-АЛК-индуцированной флуоресценции ППИХ. Для получения наиболее полной диагностической информации в качестве количественного параметра, характеризующего флуоресценцию уротелия, мы использовали относительный спектрально-флуоресцентный параметр D_r , который определяли следующим образом. При $\lambda_{\text{ex}} = 442$ нм величину D_r рассчитывали как отношение интегральной интенсивности спектра в максимуме флуоресценции индуцированного ППИХ в области 620–650 нм к интегральной интенсивности спектра в области максимума АФ на 480–520 нм. При $\lambda_{\text{ex}} = 532$ нм величину D_r определяли как отношение интегральной интенсивности в области 620–650 нм к интегральной интенсивности АФ в области 555–585 нм. Отношение величин диагностических параметров, характеризующих различные типы ткани, например $D_r(\text{рак})/D_r(\text{норма})$, оценивали как флуоресцентный контраст (K_f) очагов рака на фоне нормального уротелия.

Методика проведения комбинированного флуоресцентного исследования

Методика проведения флуоресцентного исследования состояла в следующем. На I этапе проводили рутинное цистоскопическое исследование в белом свете. Оценивали состояние уротелия, выявляли наличие патологических участков и подозрительных на рак очагов. На II этапе источник освещения переключали на синий свет и проводили флуоресцентную визуализацию уротелия, осуществляя поиск очагов красной флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППИХ. На III этапе исследования в очагах красной флуоресценции, выявленных при панорамном обследовании, проводили измерения спектров при контакте торца диагностического катетера и поверхности МП. Спектры измеряли в центре флюо-

ресцирующих участков, по их периферии, на расстоянии 1 см от видимой границы зоны красной флуоресценции, а также в участках визуально не измененного уротелия. В зависимости от размеров флуоресцирующих зон и их числа при каждом обследовании записывалось в среднем 25—30 спектров. Всего было измерено 528 спектров флуоресценции, из них в точках нормальной слизистой оболочки МП — 178, в очагах воспаления слизистой оболочки — 92, в очагах CIS и тяжелой дисплазии — 42, в очагах переходно-клеточного РМП — 216. Биопсия проводилась из всех очагов красной флуоресценции.

Результаты

При ЛФС через 2—3 ч после инстиляции аласенса очаги гиперемии, воспаления, папиллом, умеренной дисплазии и рака визуализировались по характерной флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППХ (рис. 1, 2) в красной области спектра. Как видно из представленных эндодиаграмм, распределение флуоресценции ППХ по поверхности патологических очагов является неоднородным, ее интенсивность может быть субъективно оценена в различных оттенках — от слабой до сильной. Согласно данным ЛФС, в спектрах нормального уротелия доминировала АФ, пики флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППХ практически отсутствовали (рис. 3), величина диагностического параметра незначительно превышала значения, характерные для спектров АФ уротелия до инстиляции аласенса: D_f (норма) = $0,4 \pm 0,1$ ($\lambda_{ex} = 442$ нм) и D_r (норма) = $1,3 \pm 0,4$ ($\lambda_{ex} = 532$ нм). Это согласуется с результатами других авторов о том, что при инстиляции 5-АЛК ППХ практически не индуцируется в нормальной слизистой оболочке МП [10]. В спектрах, измеренных в очагах тяжелой дисплазии и РМП, присутствуют интенсивные полосы флуоресценции ППХ с максимумами на 635 и 705 нм, при этом интенсивность АФ крайне низка. Необходимо отметить, что особенности АФ нормального и неоплазированного уротелия подробно исследованы авторами ранее в работе В.И. Чиссова и соавт. [4], где показано, что при данных длинах волн возбуждения в очагах не-

оплазии *in vivo* регистрируется резкое падение интенсивности АФ. Данный феномен составляет основу аутофлуоресцентной диагностики РМП [5].

Флуоресцентный контраст K_f очагов РМП относительно нормальной слизистой оболочки был максимален при $\lambda_{ex} = 408$ нм, его величина варьировала от 10 до 35 (в среднем около 15). При $\lambda_{ex} = 532$ нм флуоресцентный контраст K_f варьировал от 2 до 20 (в среднем около 6).

Флуоресцентный контраст (K_f) очагов неспецифической флуоресценции (воспаление, умеренная дисплазия, переходно-клеточные папилломы) не превышал 4 при $\lambda_{ex} = 408$ нм и 2 при $\lambda_{ex} = 532$ нм.

Помимо традиционной оценки величины флуоресцентного контраста, в работе была изучена корреляция данных ЛФС с результатами морфологического анализа биоптатов (рис. 4, 5). На основании полученных распределений величины диагностического параметра D_f были проведены оценки его максимальных пороговых значений D_r , характеризующих нормаль-

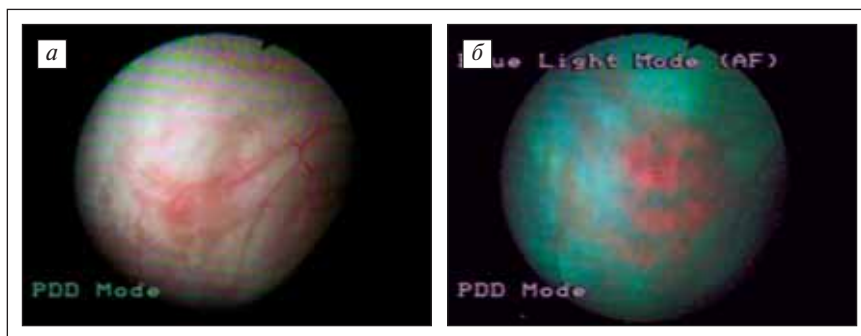


Рис. 1. Цистоскопия в белом свете (а), флуоресцентная цистоскопия МП (б). Диагноз — CIS МП. Участок нормальной слизистой оболочки флуоресцирует в зеленой области (АФ), величина D_f (норма) = 0,4. CIS визуализируется по красной флуоресценции аласенс-индуцированного ППХ, величина параметра D_f (рак) = 15,6. Флуоресцентный контраст $K_f = 30$. В спектре нормального уротелия доминирует аутофлуоресценция с максимумом на 510 нм, пик флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППХ на 635 нм отсутствует. В спектре, измеренном в очаге переходно-клеточного РМП, интенсивность АФ крайне низка, присутствует интенсивный пик индуцированной флуоресценции ППХ с максимумом на 635 и 705 нм

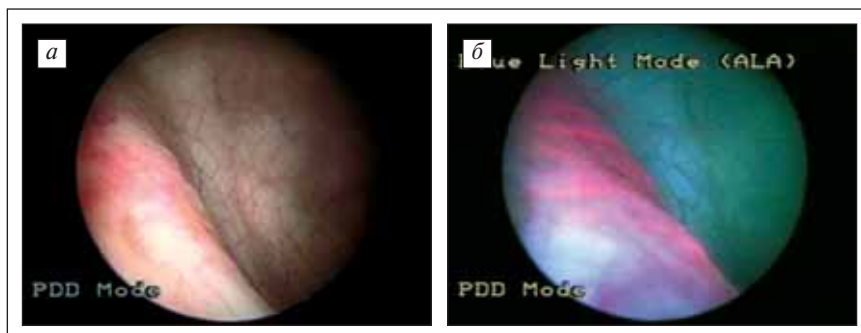


Рис. 2. Изображение очага задней правой стенки МП в области устья мочеточника в белом свете (а) и в режиме ALA (б). Нормальная слизистая оболочка МП визуализируется в синем свете отраженного возбуждающего излучения, очаг CIS визуализируется по «розовой» флуоресценции ППХ

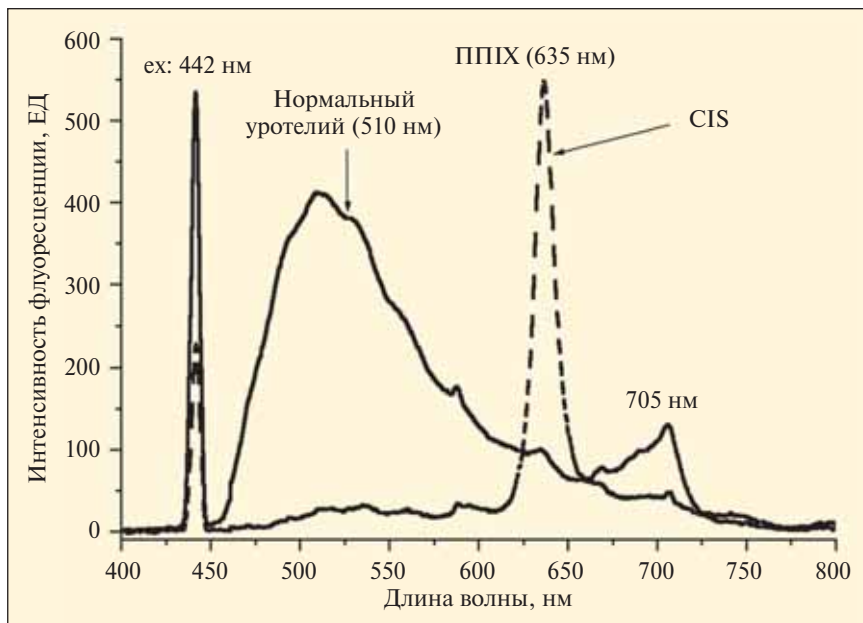


Рис. 3. Типичные спектры флуоресценции нормального уротелия и CIS МП, измеренные через 2 ч после инстилляции аласенса. В спектре нормального уротелия доминирует АФ с максимумом в зеленой области спектра (510 нм), величина $D_f(\text{норма}) = 0,4$. В спектре, измеренном в очаге неоплазии, доминирует флуоресценция ППИХ с максимумом на 635 и 705 нм, интенсивность АФ крайне низка, величина $D_f(\text{рак}) = 15,6$

ный уротелий, очаги воспаления, гиперемии, умеренную дисплазию, и минимальных пороговых значений, отражающих морфологически подтвержденные очаги тяжелой дисплазии и переходно-клеточного рака. Полученные значения представлены в табл. 1.

сказательная ценность положительного результата (ПЦПР) и общая точность метода (ОТМ) (табл. 2).

Обсуждение и выводы

Проведенные исследования показали, что измерения спектров флуоресценции в очагах визуальной флуоресценции и количественная оценка флуоресценции уротелия повышают информативность и эффективность флуоресцентного диагностического исследования с использованием аласенса. Следует подчеркнуть, что примененный в данной работе алгоритм расчета спектрально-флуоресцентных диагностических параметров включал, помимо интенсивности флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППИХ в красной области спектра, локальную интенсивность АФ в зелено-желтой области, которая также имеет диагностическое значение [4]. Суммируя представленные результаты, можно заключить, что применение ЛФС в зонах визуальной красной флуоресценции и объективизация данных флуоресцентной цистоскопии с учетом аутофлуоресцентного

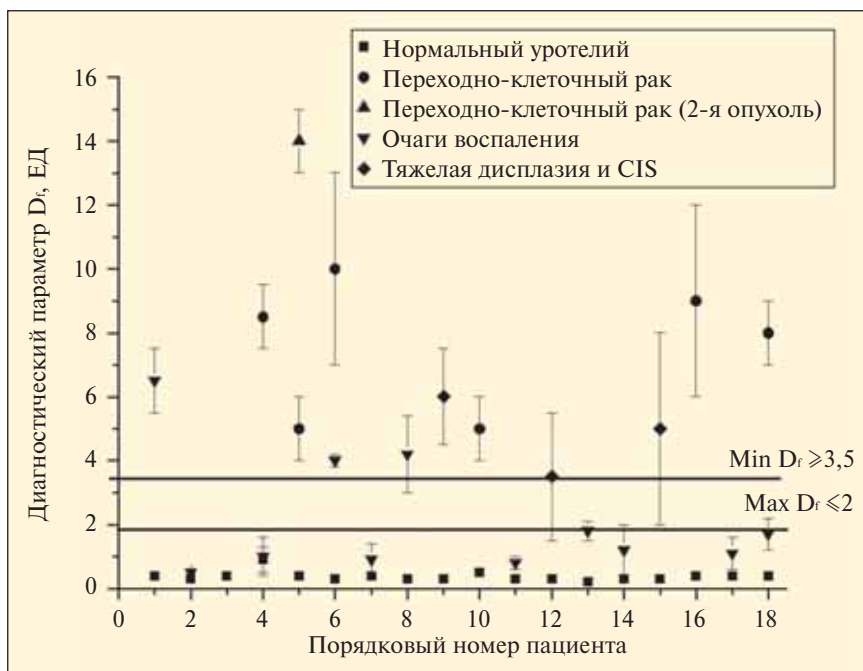


Рис. 4. Распределение величины диагностического параметра D_f в соответствии с данными морфологического анализа при $\lambda_{ex} = 532 \text{ нм}$

и 5-АЛК-индуцированного контраста повышают положительную прогностическую величину ФДД с 0,67 до 0,94, специфичность ФДД с 70 до 85 % ($p \leq 0,05$), при этом общая точность метода возрастает с 80 до 86%.

Изучение корреляции результатов ЛФС с данными морфологического исследования позволило определить пороговые значения спектрально-флуоресцентных диагностических параметров, характеризующих нормальную слизистую оболочку МП, очаги воспаления слизистой и очаги поверхностного РМП.

В заключение необходимо отметить, что разработанный метод комплексного флуоресцентного исследования слизистой оболочки МП с использованием ала-сенса позволит минимизировать количество ЛП-флуоресценции при ФДД РМП, снизить число диагностических ошибок, выполнять прицельные (адресные) биопсии, достоверно оценить площадь опухолевого поражения слизистой оболочки МП, преимущественно в участках слизистой оболочки в зонах формирующегося и/или сформированного рубца стенки МП после проведенного хирургического лечения у больных поверхностным РМП.

Все перечисленное выше позволяет разработать следующие показания для проведения комплексного диагностического исследования:

- 1) исследование слизистой оболочки МП при наличии множественных экзофитных опухолевых образований МП;
- 2) дифференциальная диагностика небольших по размерам, стеющихся образований слизистой оболочки МП;
- 3) дифференциальная диагностика между воспалительными или диспластическими изменениями слизистой оболочки МП и поверхностным РМП;



Рис. 5. Распределение диагностического параметра D_f в соответствии с данными морфологического анализа при возбуждении в синей области спектра ($\lambda_{ex} = 442 \text{ нм}$)

4) дифференциальная диагностика изменений слизистой оболочки МП в зоне послеоперационного рубца;

5) исследование слизистой оболочки МП при наличии данных за злокачественную опухоль МП по положительным результатам цитологии мочи и/или оценки опухолевых маркеров мочи;

6) исследование слизистой оболочки МП при наличии рецидивной опухоли МП;

7) мониторинг за состоянием слизистой оболочки МП у больных поверхностным РМП с умеренным и высоким риском развития рецидива опухоли после проведенного хирургического и комплексного лечения.

Таблица 1. Пороговые значения величины спектрально-флуоресцентного диагностического параметра D_f

Длина волны возбуждения, нм	D_f		
	опухоль	воспалительно-измененная слизистая	нормальная слизистая
532	≥ 4	$\leq 2,5$	$1,3 \pm 0,4$
442	$\geq 3,5$	≤ 2	$0,4 \pm 0,1$

Таблица 2. Оценка эффективности комплексного флуоресцентного исследования в диагностике очагов поверхностного РМП

Метод исследования	ИП	ИО	ЛО	Результат, %		ЧВ	ПЦПР	ОТМ
				ЛП	СП			
Флуоресцентная цистоскопия	36	44	2	18	70	97	0,67	80
Флуоресцентная цистоскопия с ЛФС <i>in vivo</i>	31	17	5	3	85	94	0,94	86

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). М., 2009.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001.
3. Рузаков И.Г., Быстров А.А. Хирургическое лечение, химио- и иммунотерапия больных поверхностным раком мочевого пузыря. *Практ онкол* 2003;4(4):214—24.
4. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н., Филоненко Е.В. Флуоресцентная эндоскопия, дерматоскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций. *Рос биотерапевт журн* 2003;2(4):45—56.
5. Рузаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Флуоресцентные методы диагностики и поверхностный рак мочевого пузыря: современное состояние проблемы. *Урология* 2008;(3):67—71.
6. Penq Q., Berg K., Moan J. et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: Principles and experimental research. *Photochem Photobiol* 1997;65:235—51.
7. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J. et al. Quantitative studies of the kinetics of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma. *Br J Cancer* 1998;78:1113—8.
8. Stepp H., Wagner M., Zaak D., Knuchel-Clarke R. Fluorescence diagnosis of bladder tumours using 5-ALA — fundamentals and results. Munich, 1999.
9. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Исследование лазер-индуцированной аутофлуоресценции нормального и неоплазированного уротелия in vivo. *Рос онкол журн* 2007;(6):18—24.
10. Zaak D., Kriegmair M., Stepp H. et al. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies. *Urology* 2001;57:690—4.
11. Чиссов В.И., Соколов В.В., Жаркова Н.Н. и др. Возможности применения флуоресцентной диагностической установки «Спектр-Кластер» в онкологии. В сб.: Материалы Международной конференции и Научно-практической конференции Северо-Западного региона России «Лазерные и информационные технологии в медицине XXI в.». СПб., 2001. с. 513—4.

Комбинация гемцитабина (Цитогем®) и цисплатина в 1-й линии терапии распространенного рака мочевого пузыря: результаты проспективного открытого несравнительного нерандомизированного исследования

В.Б. Матвеев¹, М.И. Волкова¹, М.М. Константинова², Л.В. Шаплыгин³, Г.М. Манихас⁴

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ²Московский областной онкологический диспансер, Балашиха;

³ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва; ⁴ГУ ГКОД, Санкт-Петербург

GEMCYTABIN (CYTOGEM®) AND CISPLATIN AS FIRST-LINE THERAPY FOR ADVANCED BLADDER CANCER: RESULTS OF A PROSPECTIVE OPEN-LABELED NON-COMPARATIVE NON-RANDOMIZED STUDY

V.B. Matveev¹, M.I. Volkova¹, M.M. Konstantinova², L.V. Schaplygin³, G.M. Manikhas⁴

¹Blokhin Cancer Center, Moscow; ²Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashiha;

³Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow; ⁴St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary

Purpose. The primary end-points of the study were overall response rate, progressive-free and overall survival in patients received Gemcytabin (Cytogem®) and Cisplatin as first-line therapy for transitional-cell bladder cancer. Secondary end-points were toxicity and safety of the regimen.

Material. From February 2005 to March 2007 25 patients with morphologically verified inoperable locally advanced and metastatic transitional-cell bladder cancer were recruited. Men-to-women ratio was 3:1. Median age of the patients was 66,5±6,8 years. All the patients received Cytogem® 1000 mg/m² days 1, 8, 15, cisplatin 70 mg/m² on day 2; every 28 days. No more than 6 cycles were allowed if the evidence of disease progression and unacceptable toxicity were not registered. Median follow-up was 36,2±12,1 months.

Results. Complete response was observed in 2 (8%), partial — in 11 (44%), stabilization — in 10 (40%), progression — in 2 (8%) of 25 patients. Twelve- and 24-month overall survival was — 51,3% and 22,4% (median 13,4±3,5 (95% CI: 6,6—20,4) months), progressive-free survival — 26% and 13% respectively (median 8,8±1 (95% CI: 6,6—10,6) months). Toxicity was evaluated in 24 patients and occurred in all cases (grade I—II — 16 (67%), grade III—IV — 8 (33%)). The main regimen-related toxicity was hematological (neutropenia — 16 (67%) (grade I—II — 8 (33%), grade III—IV — 8 (33%)), thrombocytopenia — 14 (58%) (grade I—II — 10 (41,5%), grade III—IV — 4 (16,5%)), anemia — 7 (29%) (grade I—II — 5 (21%), grade III—IV — 2 (8%)). Hematological toxicity was not associated with complications in any case. Non-hematological side-effects were nausea and vomiting in 21 (88%) (grade I—II — 67%, grade III — 21%), alopecia — in 11 (44%) patients. The regimen-related toxicity was considerable and reversible. No side-effect demanded blood transfusion, antibiotic and/or growth factors administration, and hospital admission.

Conclusion. Gemcytabin (Cytogem®) and Cisplatin as first-line therapy for advanced transitional-cell bladder cancer have demonstrated satisfactory efficacy and acceptable toxicity. The regimen can be recommended for the clinical practice.

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 4,5% всех злокачественных новообразований, выявляемых у жителей России. На момент установления диагноза у 30,4% заболевших диагностируют неоперабельные местно-распространенные, а у 11,6% — диссеминированные формы заболевания [1]. В настоящее время единственным эффективным методом лечения данных категорий пациентов является системная химиотерапия (ХТ).

В связи с тем что ряд исследований III фазы продемонстрировал преимущество комбинации метотрексата, винбластин, адриамицин и цисплатин (M-VAC) перед другими режимами, основанными на цисплатине, наиболее распространенной схемой лечения долгие годы оставалась M-VAC [2—5]. Высокая частота развития побочных эффектов данного режима и ассоциированная с ней летальность, достигающая 3—4% [3, 4], явились причиной поиска более эффективных и менее токсичных комбинаций.

Обнаделяющие результаты испытаний схемы гемцитабин, цисплатин (GC) при распространенном РМП во II фазе [6] послужили основанием для проведения международного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего общую выживаемость больных местно-распространенным и диссеминированным переходно-клеточным РМП, получавших GC ($n=203$) и M-VAC ($n=202$). В данном протоколе при медиане наблюдения 19 мес, а также в последующем анализе его 5-летних результатов различий общей (13,8 и 14,8 мес соответственно) и беспрогрессивной (7,4 и 7,4 мес соответственно) выживаемости между группами не выявлено при лучшем профиле безопасности режима GC [7, 8]. В связи с этим комбинация гемцитабина с цисплатином до настоящего времени является стандартом лечения распространенного РМП.

В 2008 г. в России в качестве препарата для лечения РМП зарегистрирован Цитогем® («Доктор Редди'с Лабораторис Лтд.»), основным действующим веществом которого является гемцитабин гидрохлорид. В настоящей работе приведены результаты проспективного открытого несравнительного нерандомизированного исследования этого препарата в комбинации с цисплатином в 1-й линии терапии распространенного РМП.

Материалы и методы

В проведении данного проспективного открытого несравнительного нерандомизированного исследования приняли участие 4 центра: ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, МООД, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и ГУ ГКОД Санкт-Петербурга. Первичной целью протокола являлась оценка частоты ответов на лечение, а также расчет беспрогрессивной и общей выживаемости больных распространенным переходно-клеточным РМП, получав-

ших Цитогем® и цисплатин в 1-й линии терапии. Вторичной целью исследования было изучение безопасности и токсичности данной комбинации.

К критериям включения в протокол относились: морфологически верифицированный распространенный переходно-клеточный РМП с одним или несколькими измеряемыми опухолевыми очагами, отвечающими критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST), у больных старше 18 лет с показателем соматического статуса по шкале Объединенной восточной онкологической группы (ECOG) от 0 до 2, ожидаемой продолжительностью жизни > 12 нед и адекватной почечной (клиренс креатинина более или равен 60 мл/мин) и костномозговой (число лейкоцитов $3,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов 100×10^9 /л, гемоглобин 10 г/л) функцией.

Критериями исключения из исследования являлись: несоответствие критериям включения, предшествующие ХТ, лучевая терапия, гормонотерапия, лечение модификаторами биологического ответа, хирургическое вмешательство в течение последних 4 нед, метастазы в головной мозг, беременность, кормление грудью, а также наличие других злокачественных опухолей (кроме излеченных *carcinoma in situ* шейки матки и базалиомы кожи).

В период с февраля 2005 г. по март 2007 г. в исследование включены 25 пациентов. Мужчин — 19 (76%), женщин — 6 (24%), соотношение 3:1. Медиана возраста $66,5 \pm 6,8$ года. Неоперабельный местно-распространенный переходно-клеточный РМП T4b и/или N+ диагностирован у 12 (48%), рецидив заболевания после цистэктомии — у 13 (52%) пациентов: метастазы в лимфатические узлы — у 11 (44%), метастазы в печень — у 2 (8%). У всех больных диагноз верифицирован морфологически.

Все пациенты получали ХТ в режиме Цитогем® 1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15-й дни, цисплатин 70 мг/м^2 на 2-й день. Интервал между курсами — 28 дней. Цикл ХТ не начинали при числе лейкоцитов $< 3,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — $< 100 \times 10^9$ /л. При увеличении интервала между циклами более чем на 4 нед пациент исключался из исследования. Введение Цитогема® на 8-й и 15-й дни цикла не производили при числе лейкоцитов $< 1,9 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — $< 49 \times 10^9$ /л. Пропущенные введения в дальнейшем не назначали. Коррекцию доз производили при регистрации явлений негематологической токсичности. Допускалось проведение не более 6 циклов ХТ при отсутствии прогрессирования или неприемлемых проявлений токсичности.

Поддерживающая терапия могла включать переливание крови, назначение антиэметиков и анальгетиков. Профилактическое назначение факторов роста не использовалось.

Еженедельно выполняли общий и биохимический анализы крови. До начала ХТ определялся кли-

ренс креатинина. Во всех случаях до начала лечения подтверждена адекватная функция печени, почек и костного мозга. Соматический статус определялся перед каждым лечебным циклом. Опухоль оценивали радиологически (ультразвуковое исследование, рентгенография, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография). Повторное исследование опухоли проводили после каждого двух лечебных циклов.

Оценка эффекта проводимого лечения осуществлялась по критериям RECIST. Медиана срока наблюдения составила 36,2±12,1 (12—48) мес. Продолжительность жизни определяли с первого дня химиотерапии до последнего дня наблюдения или смерти. Общую и специфическую выживаемость оценивали по методу Каплана — Майера (при расчетах специфической выживаемости учитывали больных, умерших только от РМП).

Результаты

Полный ответ зарегистрирован у 2 (8%), частичный — у 11 (44%), стабилизация — у 10 (40%), прогрессирование — у 2 (8%) больных. Частота объективных ответов на лечение (сумма полных и частичных ответов) составила 52%, общих ответов (сумма полных, частичных ответов и стабилизаций) — 92%.

При медиане наблюдения 36,2 мес 8 (32%) пациентов живы [2 (8%) — без признаков болезни, 2 (8%) — с признаками болезни, без прогрессирования, 4 (16%) — с признаками прогрессирования], 17 (68%) — умерли от прогрессирования РМП. Медиана общей выживаемости в группе составила 13,4±3,5 (95% доверительный интервал — ДИ 6,6—20,4) мес. Двенадцати- и 24-месячная общая выживаемость равна 51,3 и 22,4% соответственно (рис. 1).

Медиана беспрогрессивной выживаемости в группе составила 8,8±1 (95% ДИ 6,6—10,6) мес.

Двенадцати- и 24-месячная беспрогрессивная выживаемость равна 26 и 13% соответственно (рис. 2).

Медиана числа курсов химиотерапии у 25 больных составила 5±1,5 (1—6). Без корректировки доз проведено 85,9%, с редукцией доз химиопрепаратов — 14,1% курсов лечения. Интенсивность дозы Цитогема® составила 97,2%, цисплатина — 86%.

Данные 1 пациента, у которого после окончания 1-го курса ХТ развилось прогрессирование заболевания (появление метастазов в головной мозг), исключены из анализа токсичности лечения. Побочные эффекты зарегистрированы у всех 24 (100%) больных: I—II степени — 16 (67%), III—IV степени — 8 (33%). Проявлениями гематологической токсичности были: нейтропения у 16 (67%) — I—II степени — 8 (33%), III—IV степени — 8 (33%), тромбоцитопения — у 14 (58%) — I—II степени — 10 (41,5%), III—IV степени — 4 (16,5%), анемия — у 7 (29%) — I—II степени — 5 (21%), III—IV степени — у 2 (8%) пациентов. Осложнений гематологической токсичности, таких как кровотечение, лихорадка, сепсис, не отмечено ни в одном случае.

Основными проявлениями негематологической токсичности являлись тошнота и рвота у 21 (88%) пациента (I—II степени — 67%, III степени — 21%), алоpecia — у 11 (44%) больных.

Все нежелательные явления, зарегистрированные при проведении ХТ, носили обратимый характер. Ни в одном наблюдении не потребовалось проведения трансфузии элементов крови, назначения антибиотикотерапии, колониестимулирующих факторов, а также госпитализации с целью купирования явлений токсичности.

Обсуждение

В данном проспективном открытом несравнительном нерандомизированном исследовании режим Цитогем®, цисплатин продемонстрировал удов-

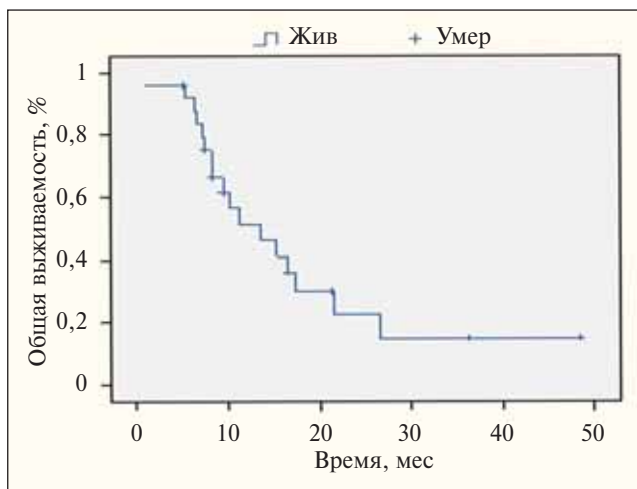


Рис. 1. Общая выживаемость больных распространенным РМП, получавших ХТ Цитогемом® и цисплатином

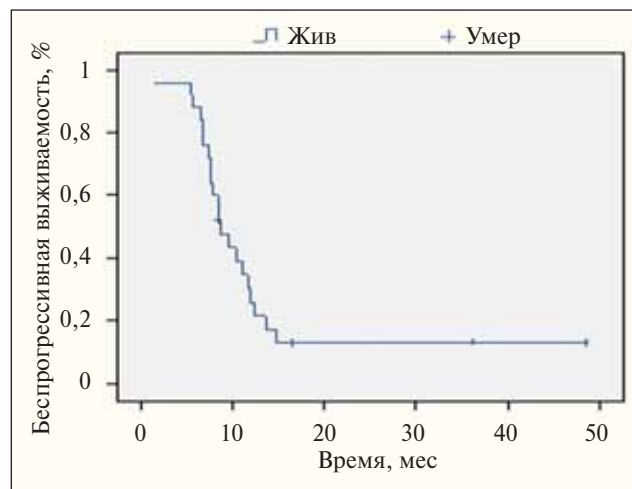


Рис. 2. Беспрогрессивная выживаемость больных распространенным РМП, получавших ХТ Цитогемом® и цисплатином

летворительную эффективность и приемлемую токсичность в 1-й линии ХТ распространенного РМП.

В нашей серии наблюдений полный эффект режима Цитогем®, цисплатин отмечен у 8%, частичный — у 44% больных, частота объективных ответов на лечение достигла 52%. Эти результаты сравнимы с данными других авторов, использовавших ХТ гемцитабином с цисплатином при распространенном уротелиальном раке. В 4 протоколах II фазы общая частота эффектов данной комбинации составила 42—66% при частоте полных ремиссий 15—31% [6, 9—11]. В группе 203 больных распространенным РМП, получавших GC в рамках рандомизированного исследования III фазы, объективный ответ на лечение достигнут в 50% случаев, при этом частота полных эффектов составила 12% [7].

В нашем исследовании медиана общей выживаемости 25 больных, получавших в составе режима GC препарат Цитогем®, была равна 13,4 мес; 2 года пережили 22,4% пациентов. Это согласуется с результатами II фазы клинических испытаний GC, в которых медиана общей выживаемости колеблется от 9 до 13,5 мес [9—11]. В группе пациентов, получавших GC в рамках многоцентрового рандомизированного исследования, медиана общей выживаемости составила 14 (95% ДИ 12,3—15,5) мес, 24-месячная общая выживаемость достигла 25% [8].

Медиана беспродвинутой выживаемости наших пациентов равна 8,8 мес; 2 года без признаков прогрессирования пережили 13% пациентов. В группе GC исследования III фазы получены аналогичные данные: медиана беспродвинутой выживаемости составила 7,7 (95% ДИ 6,8—8,8) мес, 24-месячная беспродвинутая выживаемость достигла 13,9% [8].

По нашим данным, режим Цитогем®, цисплатин ассоциирован с приемлемой токсичностью: частота

развития побочных эффектов III—IV степени составила 33%. В нашей серии наблюдений нейтропения III—IV степени зарегистрирована у 33%, тромбоцитопения III—IV степени — у 16,5%, анемия III—IV степени — у 8% больных. Эти показатели не превышают таковых, полученных при анализе результатов терапии GC у 203 больных распространенным РМП в исследовании III фазы (71, 56 и 46% соответственно). Ни в одном случае мы не зарегистрировали осложненного течения проявлений гематологической токсичности, которое потребовало бы проведения поддерживающего лечения. В протоколе III фазы кровотечение имело место у 2%, лихорадка — у 5%, сепсис — у 1%, инфекция — у 2,5% пациентов. Более низкая частота развития гематологической токсичности III—IV степени и ее осложнений в нашем протоколе может быть связана с небольшой выборкой ($n=25$).

Основными проявлениями негематологической токсичности являлись тошнота и рвота, преимущественно I—II степени (67%), и алоpecia (44%). Случаев мукозита и диареи не зарегистрировано. В группе, получавшей GC в рамках рандомизированного исследования III фазы, частота развития алоpecia была несколько ниже, чем в нашем протоколе (11%); у 3% больных имела место диарея и у 1% — мукозит.

Таким образом, комбинация Цитогема® и цисплатина в 1-й линии терапии распространенного РМП позволяет добиться объективного ответа в 52% случаев. Медиана беспродвинутой выживаемости пациентов, получавших данную комбинацию, составляет 8,8 мес, медиана общей выживаемости — 13,4 мес. Токсичность режима умеренная, основной вид токсичности — гематологическая. Результаты данного исследования соответствуют результатам исследования III фазы. Режим Цитогем® и цисплатин может быть рекомендован к использованию в клинической практике.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 году. М., 2008.
2. Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985;133:403—7.
3. Loehrer P.J. Sr, Einhorn L.H., Elson P.J. et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1066—73.
4. Sternberg C.N., Yagoda A., Scher H.I. et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64:2448—58.
5. Saxman S.B., Probert K.J., Einhorn L.H. et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564—9.
6. Von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:11—9.
7. Von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068—77.
8. Roberts J.T., von der Maase H., Sengel L. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 5):118—22.
9. Kaufman D., Stadler W., Carducci M. et al. Gemcitabine (GEM) plus cisplatin (CDDP) in metastatic transitional cell carcinoma (TCQ): final results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:320. Abstr 1235.
10. Mancarella S., Lorusso V., Manzione L. et al. Gemcitabine/cisplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract (TCQ): a phase II multicenter trial. *Eur J Cancer* 1999;35(Suppl 4):347. Abstr 1405.
11. Moore J.M., Winquist E.W., Murray N. et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Clin Oncol* 1999;17:2876—81.

Повторная трансректальная биопсия предстательной железы у пациентов с атипичической мелкоацинарной пролиферацией: оптимальные сроки и особенности проведения

М.А. Курджиев, А.В. Говоров, М.В. Ковылина, Д.Ю. Пушкарь
Кафедра урологии МГМСУ

REPEATED TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY IN PATIENTS WITH ATYPICAL SMALL ACINAR PROLIFERATION: OPTIMAL TIMING AND THE SPECIFIC FEATURES OF PERFORMANCE

M.A. Kurdzhiyev, A.V. Govorov, M.V. Kovylyina, D.Yu. Pushkar
Department of Urology, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Objective: to define the optimal time and technique of repeated transrectal prostate biopsy (RTPB) in patients with atypical small acinar proliferation (ASAP).

Subjects and methods: RTPB was performed in 210 patients with first diagnosed ASAP. The study was conducted on an average 8 (range 1 to 12) months after the first biopsy and involved 12, 14, 16, and 18 biopsy cores.

Results: According to the results of repeated biopsy, prostate adenocarcinoma was verified in 64.8% (136/210) of cases. The highest detection rate was found with biopsy schemes including 16 and 18 cores 1 and 3 months after the first biopsy ($p < 0.05$).

Conclusions: ASAP is a precursor of prostate cancer and its presence in the morphological specimen during the first biopsy requires RTBT in the early periods irrespective of PSA levels.

Key words: atypical small acinar proliferation, repeated transrectal prostate biopsy

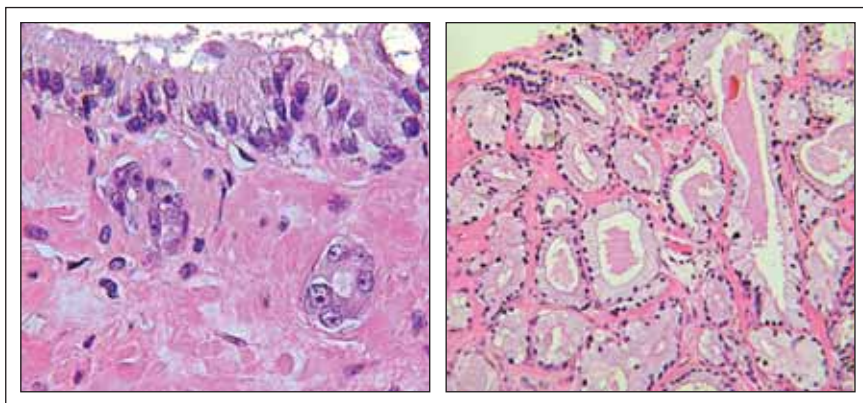


Рис. 1. Биоптат ПЖ: слева — ASAP, справа — аденокарцинома

Таблица 1. Вероятность выявления РПЖ при повторной биопсии ПЖ у больных с ASAP

Авторы	Число пациентов с ASAP при первой биопсии	Выявляемость РПЖ при повторной биопсии, %
К.А. Iczkowski и соавт. [4]	33	45
S. Park и соавт. [6]	45	65
К.А. Iczkowski и соавт. [7]	129	40
M. Brausi и соавт. [8]	23	26
С.К. Moore и соавт. [9]	53	36
С.Р. Girasole и соавт. [10]	166	34

Введение

Термин «атипичическая мелкоацинарная пролиферация» (ASAP) был впервые предложен К.А. Iczkowski и соавт. [1] для характеристики желез с признаками архитектурной и клеточной атипичии в тех случаях, когда их нельзя отнести к реактивной атипичии, атипичной аденоматозной гиперплазии, простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) или аденокарциноме предстательной железы — ПЖ (рис. 1). По данным различных авторов, частота встречаемости ASAP при пункционных биопсиях, выполненных больным с подозрением на наличие рака ПЖ (РПЖ), составляет от 1 до 9% (табл. 1). По мнению Р.А. Humphery [2], в 18–75% случаев под ASAP скрывается фокус аденокарциномы [3–5].

Материалы и методы

В клинике урологии МГМСУ повторная трансрек-

Таблица 2. Расположение мест пункций при повторной биопсии ПЖ

Область ПЖ	периферия	Правая доля ПЖ середина	переходная зона	переходная зона	Левая доля ПЖ середина	периферия
Основание	11,17	3			4	12,18
Середина	9,15	1	7	8	2	10,16
Верхушка	13	5			6	14

тальная биопсия ПЖ выполнена 210 пациентам в связи с наличием ASAP при первичном исследовании. В изучаемой группе среднее значение уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) крови составило 12,2 (от 2,5 до 25,3) нг/мл, средний возраст больных — 64 года (от 45 до 73 лет), средний объем ПЖ — 72 (25—135) мл. Повторное пункционное исследование ПЖ выполнялось в среднем через 8 (от 1 до 12) мес после первой биопсии и включало 12, 14, 16 и 18 пункций. Схематическое расположение мест пункций ПЖ при биопсии из различного числа точек представлено в табл. 2 и на рис. 2.

Всем пациентам исследование проводилось под местной анестезией путем интраректального введения 10 мл 2% геля с лидокаином (Инстиллагель или Катеджель) или билатеральной инъекции 5 мл 1% раствора лидокаина в область сосудисто-нервных пучков. Все биоптаты маркировали и помещали в специальные контейнеры (рис. 3), где фиксировали в 10% формалине. Затем каждый биоптат по отдельности погружали в парафин, после чего выполняли продольные срезы с шагом 3 мкм. На стекле располагали 4 серийных среза каждого кусочка. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение

При анализе гистоморфологических заключений в нашей серии биопсий аденокарцинома ПЖ была диагностирована у 136 (64,8%) пациентов, у 10

(4,7%) больных выявлена ПИН высокой и низкой степени, у 8 (3,8%) — ASAP и у 56 (26,6%) — доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ), а также ее сочетание с хроническим простатитом. Результаты морфологического исследования представлены в табл. 3.

Следует отметить, что первичная биопсия в клинике урологии МГМСУ выполнялась всем пациентам из 10—12 точек, т.е. помимо забора образцов ткани ПЖ из стандартных мест (основания, средней части и верхушки обеих долей) также проводилась биопсия периферических отделов ПЖ. Как было упомянуто ранее, повторное исследование проводилось из 12, 14, 16 и 18 точек. В табл. 4 и на рис. 4 приведены результаты выполнения повторных биопсий у пациентов с ASAP в соответствии с числом полученных фрагментов ткани ПЖ.

Из табл. 4 и рис. 4 видно, что при увеличении числа получаемых столбиков ткани с 12 до 18 выявляемость РПЖ составила 47,1, 53, 73,6 и 84,6% соответственно. Наибольший процент выявленной опухоли отмечался при биопсии из 16 и 18 точек, когда забор дополнительных образцов ткани производился из периферических отделов железы и зон с выявленной ранее ASAP.

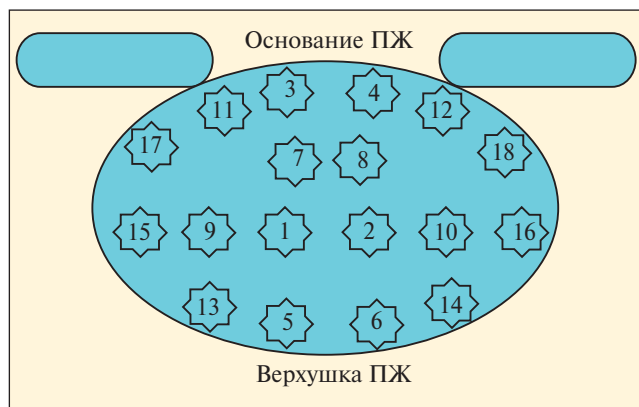


Рис. 2. Схематическое расположение мест пункций ПЖ при биопсии из различного числа точек



Рис. 3. Металлический каркас со схематичным изображением ПЖ и семенных пузырьков, а также пластиковые контейнеры для фрагментов ткани ПЖ, содержащиеся внутри пластиковой коробки (на фотографии — без крышки)

Таблица 3. Результаты морфологического исследования биоптатов ПЖ после повторной биопсии, выполненной в связи с наличием ASAP при первичной биопсии (n=210)

Гистологическое заключение	Число пациентов	
	абс.	%
Аденокарцинома ПЖ	136	64,8
ПИН		
высокой степени	7	3,3
низкой степени	3	1,4
ASAP	8	3,8
ДГПЖ, хронический простатит	40	19
ДГПЖ	16	7,6

Таблица 4. Выявляемость РПЖ в зависимости от числа точек при повторном исследовании у пациентов с ASAP (n=210)

Показатель	Число точек при биопсии			
	12	14	16	18
Число пациентов	53	52	53	52
Число выявленных случаев РПЖ (n=136)	25 (47,1)	28 (53)	39 (73,6)	44 (84,6)

Примечание. Здесь и далее в скобках — процент больных.

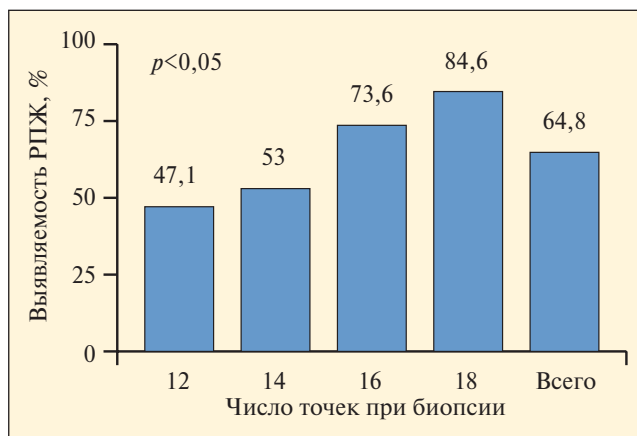


Рис. 4. Выявляемость РПЖ в зависимости от числа получаемых образцов ткани ПЖ при повторной биопсии у пациентов с ASAP

Таблица 5. Гистоморфологические результаты повторных биопсий, выполненных в различные сроки после первичной пункции у пациентов с ASAP

Срок выполнения повторной биопсии, мес	Число выявленных случаев РПЖ
1	53/37 (70)
3	53/46 (86,8)
6	52/29 (55,8)
12	52/24 (46,2)

Благодаря отдельному размещению получаемых фрагментов ткани установлено, что наиболее часто злокачественная опухоль локализовалась в области верхушки, периферических зонах среднего отдела и основания ПЖ. Реже всего рак встречался в медиальных зонах среднего отдела ПЖ. Не отмечено изолированного поражения переходной зоны железы. Полное совпадение зон выявленной ASAP при первичной биопсии и аденокарциномы при повторном исследовании зафиксировано в 80% случаев. Столь высокий процент топографического соответствия анатомических зон ASAP с выявлением в них карциномы ПЖ обусловлен по всей вероятности тем, что при повторном исследовании из зоны, где ранее обнаруживался фокус атипии желез ПЖ, целенаправленно производилось получение 2—3 фрагментов ткани.

Повторное пункционное исследование ПЖ выполнялось в среднем через 8 (1, 3, 6 и 12) мес после первой биопсии. В табл. 5 представлены результаты обнаружения РПЖ у пациентов с ASAP в различные сроки.

При повторном исследовании, проведенном через 1, 3, 6 и 12 мес, выявляемость РПЖ составила 70, 86,8, 55,8 и 46,2 соответственно. Из табл. 5 видно, что самый высокий процент обнаружения карциномы ПЖ у пациентов с ранее диагностированной ASAP получен через 3 мес (86,8%) и 1 мес (70%) после первичного исследования. На основании собственных результатов и международного опыта мы считаем необходимым отметить, что столь высокий процент выявления аденокарциномы ПЖ при повторном исследовании после обнаружения ASAP свидетельствует с высокой долей вероятности о том, что при первичной биопсии рак был пропущен и таким пациентам оправдано выполнение повторной биопсии в ранние сроки.

В соответствии с концентрацией общего ПСА сыворотки крови пациенты были разделены на 3 группы. В табл. 6 и на рис. 5 представлена частота обнаружения РПЖ при повторной биопсии у пациентов с ранее выявленной ASAP в зависимости от концентрации ПСА крови.

Выявляемость РПЖ по результатам повторной биопсии у пациентов с низкой концентрацией ПСА сыворотки крови (2,5–4 нг/мл) и значением ПСА в «серой зоне» (4–10 нг/мл) составила 48,6 и 50% соответственно. Данный факт свидетельствует о необходимости снижения пороговых значений нормы. Установлено, что с увеличением показателя ПСА до 10–20 нг/мл и >20 нг/мл возрастает и частота обнаружения РПЖ 70,2 и 86,2% соответственно, что в свою очередь может быть связано с тенденцией увеличения риска выявления РПЖ при повторной биопсии при наличии атипии по мере возрастания концентрации ПСА сыворотки крови.

Заключение

ASAP продолжает оставаться наиболее специфическим морфологическим маркером РПЖ по данным первичной биопсии. Чаще всего ASAP — это карцинома ПЖ в объеме, недостаточном для постановки диагноза, что в свою очередь требует повторного пункционного исследования. Частота обнаружения злокачественного заболевания ПЖ в нашем исследовании у пациентов с ранее выявленной ASAP достигает 64,8%. Таким образом, на основании собственных результатов и данных литературы можно сделать вывод о том, что биопсия должна осуществляться повторно во всех случаях первоначально выявленной ASAP независимо от уровня ПСА сыворотки крови. По мере увеличения концентрации ПСА у больных с ASAP возрастает и частота обнаружения РПЖ. Оптимальный срок для выполнения повторной биопсии у данной группы пациентов по результатам проведенного исследования составил 1–3 мес. Также оправдано использование

Таблица 6. Частота встречаемости аденокарциномы ПЖ в 3 группах (в зависимости от показателя ПСА), $p < 0,05$

Уровень ПСА, нг/мл	Число пациентов (n=210)	Число выявленных случаев РПЖ (n=136)
2,5–4	37	18 (48,6)
4–10	40	20 (50)
10–20	104	73 (70,2)
>20	29	25 (86,2)

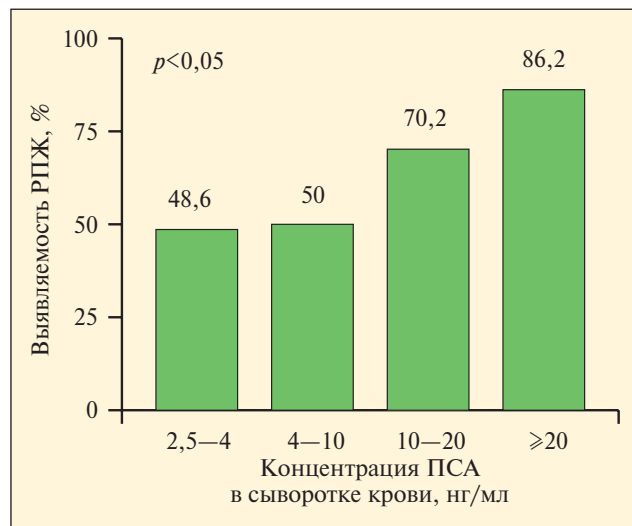


Рис. 5. Выявляемость РПЖ при повторной биопсии у пациентов с ASAP в зависимости от концентрации ПСА сыворотки крови

расширенной схемы биопсии, включающей 16–18 точек, с обязательным получением 2–3 биоптатов из зоны с выявленной ранее ASAP, так как топографическое совпадение участков ASAP при первичной биопсии и РПЖ при повторном исследовании отмечено в 80% случаев.

Литература

1. Iczkowski K.A., MacLennan D.G., Bostwick D.G. Atypical small proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsy: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1489–95.
2. Humphery P.A. Prostate pathology. Chicago, 2003.
3. Ковылина М.В. Клинико-морфологическая характеристика предраковых заболеваний и рака предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
4. Iczkowski K.A., MacLennan D.G., Bostwick D.G. Atypical small proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsy: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1489–95.
5. Renshaw A.A., Cartagena N., Granter S.R. et al. Agreement and error rates using blinded review to evaluate surgical pathology of biopsy material. *Am J Clin Pathol* 2003;119:797–800.
6. Park S., Shinohara K., Grossfeld G.D., Carroll P.R. Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *J Urol* 2001;165(5):1409–14.
7. Iczkowski K.A., Chen H.M., Yang X.J. et al. Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy. *Urology* 2002;60:851–4.
8. Brausi M., Castagnetti G., Dotti A. et al. Immediate radical prostatectomy in patients with atypical small acinar proliferation. Over treatment? *J Urol* 2004;172(3):906–9.
9. Moore C.K., Karikhallis S., Nazeer T. et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005;173(1):70–2.
10. Girasole C.R., Cookson M.S., Putzi M.J. et al. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *J Urol* 2006;175(3):929–33.

Использование простатического специфического антигена как фактора прогноза отдаленных результатов брахитерапии при раке предстательной железы

С.А. Иванов, Е.В. Хмелевский, С.В. Фастовец

РНЦР МЗуСР РФ, Москва

USE OF PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN AS A PREDICTOR OF THE LONG-TERM RESULTS OF BRACHYTHERAPY FOR PROSTATE CANCER

S.A. Ivanov, E.V. Khmelevsky, S.V. Fastovets

Russian X-ray Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Brachytherapy is a high-tech, mini-invasive, and effective treatment modality for prostate cancer (PC). Interstitial radiation therapy is presently one of the standard treatments for PC. A constantly increasing interest in brachytherapy is attributable to higher morbidity and to a need for local therapy modalities. Preoperative prostatic specific antigen levels allow one to predict whether the disease can progress.

Key words: prostatic specific antigen, prostate cancer, brachytherapy

Введение

Брахитерапия является высокотехнологичным, малоинвазивным и эффективным методом лечения рака предстательной железы (РПЖ). В настоящее время внутритканевая лучевая терапия входит в стандарты лечения РПЖ. Постоянно возрастающий интерес к брахитерапии объясняется ростом заболеваемости и потребностью в методах локальной терапии.

Брахитерапия РПЖ впервые была представлена много лет назад: вначале D. Pasteau и P. Degrais в 1910 г. сообщили об использовании радиевых иглолок, затем Flocks и соавт. в 1930 г. применили в качестве имплантата радиоактивное золото. В 80-х годах бурное развитие технологий визуализации (ультразвуковое исследование — УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная — МРТ — томография) и вычислительной техники сделали возможными точное позиционирование игл внутри предстательной железы, а также индивидуальное планирование внедряемых доз радиоактивных веществ. В 1981 г. Н. Holm и J. Gammelgaard (Копенгаген, Дания) описали технику трансперинеального доступа под контролем трансректального УЗИ (ТРУЗИ) с помощью специального шаблона, которая позволила точно располагать иглы внутри предстательной железы. ТРУЗИ представляет собой УЗИ, выполняемое с помощью специального высокочастотного ультразвукового датчика особой конструкции через прямую кишку пациента. Сначала методика применялась для биопсии. В 1983 г. Н. Holm впервые произвел «закрытую» имплантацию радиоактивных материалов с применением ТРУЗИ. В 1985 г. Н. Ragde, J. Blasko и P. Grimm (Сиэтл, штат Вашингтон, США) развили

подход Н. Holm. Хорошая клиническая эффективность и малотравматичность брахитерапии сделали ее методом выбора в лечении ранних стадий РПЖ.

С появлением исследований, посвященных генетическим повреждениям клетки, приводящим к ее малигнизации, все большее внимание уделяют молекулярно-генетическим маркерам. Для РПЖ в настоящее время их число растет, но только один простатспецифический антиген (ПСА) стабильно вошел в рутинную клиническую практику и его определение является обязательным в программе обследования больных РПЖ. Определение уровня ПСА помогает поставить правильный диагноз, выбрать оптимальную тактику лечения пациентов, мониторировать ход лечения, прогнозировать ранние и отдаленные результаты.

Цель исследования — оценка влияния прогностического значения уровня ПСА в сыворотке крови больных РПЖ на отдаленные результаты брахитерапии.

Материалы и методы

В исследование включены истории болезней 123 пациентов с диагностированным локализованным и местно-распространенным (T1—3N0M0) РПЖ, которым после проведения курса неoadьювантной гормональной терапии была назначена внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия). Возраст больных колебался от 50 до 79 лет (средний возраст $67,3 \pm 6,5$ года): до 60 лет — 50 (40,6%) пациентов, от 61 до 70 лет — 60 (48,8%) и старше 70 лет — 13 (10,6%).

Диагноз у всех больных был верифицирован на основании гистологического заключения, сделанного после пункционной биопсии предстательной

железы. У всех пациентов гистологическое строение опухоли классифицировали как аденокарциному различной степени дифференцировки. Местное распространение опухоли определяли на основании пальцевого исследования, ультразвукового сканирования, МРТ-данных, биопсии предстательной железы, окружающей клетчатки и семенных пузырьков.

По прогнозу заболевания пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли больные с локализованным РПЖ с благоприятным прогнозом (критерии ESTRO): стадия T1–T2b, показатель ПСА < 10 нг/мл, индекс Глисона < 7 ($n=56, 45,5\%$). Вторую группу составили пациенты ($n=27, 22\%$) с промежуточным прогнозом: стадия T1–T2c, значение ПСА 10–20 нг/мл или индекс Глисона > 7 нг/мл. В 3-ю группу были включены больные с неблагоприятным прогнозом: стадия T1–T3, уровень ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона > 7 ($n=40, 32,5\%$). В большинстве случаев (79,6%) пациенты относились к группам хорошего и промежуточного прогноза.

Для оценки влияния прогностического значения уровня ПСА в сыворотке крови больных РПЖ на исход лечения изучили уровень ПСА в разные временные промежутки после терапии у больных данной группы. Динамика оценки проведенного лечения осуществлялась с помощью определения концентрации ПСА в сыворотке крови через 3, 6, 12 и 18 мес после проведения брахитерапии.

Результаты и обсуждение

В сыворотке крови всех обследованных пациентов уровень ПСА на исходном этапе находился в пределах от 2,1 до 189 нг/мл, среднее значение составило 17,51 нг/мл (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что в группах больных по прогнозу заболевания уровень ПСА до проведения брахитерапии распределился следующим образом. В 1-й группе пациентов с благоприятным прогнозом среднее значение ПСА составило 6,34 (от 2,4 до 10) нг/мл, во 2-й группе (промежуточный прогноз) — 13,82 (от 10,2 до 22), в 3-й (неблагоприятный прогноз) — 48,9 (от 9,7 до 189).

Таким образом, среднее значение концентрации ПСА в крови больных 1-й группы превышало нормальный уровень маркера в 1,6, во 2-й — в 3,4 и в 3-й — в 12,2 раза. Далее проводился анализ результатов ПСА в сыворотке крови пациентов каждой группы за 18 мес наблюдения. Изменение концентрации ПСА на различных этапах обследования после брахитерапии в группах риска представлено в табл. 2. Установлено, что в крови всех пациентов ($n=123$) уровень ПСА через 3 мес после брахитерапии снизился более чем на 50%.

Через 6 мес содержание уровень ПСА у обследуемых 1-й группы по сравнению с данными 3-месячного анализа снизилось незначительно. У обследуемых 2-й и 3-й групп, наоборот, имелась тенденция к его повышению с последующим снижением на следующих этапах обследования. У 80,5% ($n=99$) пациентов значение ПСА < 1 (0,01–0,9) нг/мл отмечалось уже через 6 мес обследования. У 4,9% больных ($n=6$) через 18 мес наблюдения зарегистрировано повышение уровня ПСА по сравнению с предыдущими этапами.

После проведения анализа результатов послеоперационного дозиметрического планирования следует отметить несколько моментов. Установлено, что непосредственно после процедуры имплантации объем предстательной железы, покрытый 100% изодозой (145 Гр), составил в среднем 93%. Через 4–6 нед при контрольном исследовании после уменьшения травматического послеоперационного отека этот показатель был равен 95%. В этот период у 76% пациентов 100% изодоза (145 Гр) охватывала 93–100% от объема ПЖ, что указывает на эффективность и хорошую переносимость лечения. В группе неблагоприятного и промежуточного прогноза удалось добиться снижения уровня ПСА < 1 нг/мл у 91 и 77,8% больных соответственно.

После оценки изменения концентрации ПСА анализировалась безрецидивная выживаемость у пациентов с различным начальным уровнем ПСА (табл. 3).

В 1-й группе обследуемых (46,3%) с уровнем ПСА от 0 до 10 нг/мл в течение 12 мес безрецидивное течение наблюдалось у всех пациентов. Через

Таблица 1. Значения ПСА крови больных до проведения брахитерапии при распределении на группы по прогнозу заболевания

Показатель	Группа риска		
	1-я	2-я	3-я
Число больных (%)	57 (46,3)	41 (33,3)	25 (20,3)
Среднее значение ПСА, нг/мл	6,34±2,28	13,82±3,26	48,9±53,04

Таблица 2. Среднее значение ПСА (нг/мл) в группах пациентов на различных этапах обследования

Группа	исходно	Срок наблюдения, мес			
		3	6	12	18
1-я	6,34±2,28	1,34±1,47	0,99±1,06	0,85±0,9	1,35±1,88
2-я	13,82±3,25	0,89±1,22	1,53±1,97	0,85±0,96	0,32±0,99
3-я	48,94±53,04	0,23±0,30	0,54±0,82	0,33±0,55	1,46±0,99

60 мес после брахитерапии безрецидивная выживаемость составила 94%. Эти цифры не снижались для данной группы на протяжении всего периода наблюдения. Во 2-ю группу (29,2%) вошли больные с предоперационным уровнем ПСА от 10 до 20 нг/мл. Через 12 мес у 89% пациентов сохранялось безрецидивное течение, что значимо не отличалось от результатов 1-й группы. Через 32 мес безрецидивный показатель снизился до 84% и не изменялся на всем протяжении наблюдения. Третья группа (n=29, 48,4%) включала в себя больных с уровнем ПСА > 20

нг/мл и отличалась наиболее плохими результатами как относительно доли пациентов с ремиссией, так и скорости прогрессирования заболевания. Таким образом, через 12 мес значение безрецидивной выживаемости равнялось 90%, через 2 года оно снизилось до 82%, а 5-летняя выживаемость составила 69%, что достоверно отличается от показателей первых 2 групп (рис.1).

При анализе взаимосвязи между начальным уровнем ПСА и безрецидивной выживаемостью больных после брахитерапии выявлена достоверная взаимосвязь между концентрацией маркера и вероятностью возникновения рецидива РПЖ. Коэффициент корреляции уровня ПСА и вероятности развития рецидива составил 0,42 (p=0,025, метод Спирмена).

Безрецидивная выживаемость по методу Каплана — Майера у больных в зависимости от начального уровня ПСА различалась между 1-й и 3-й и 2-й и 3-й группами (p=0,0001 и 0,0256 соответственно, лог-ранговый критерий). Пятилетняя выживаемость в группе больных с уровнем ПСА <10 нг/мл составила 94%, от 10 до 20 нг/мл — 89%, > 20 нг/мл — 59%.

На основании практического применения полученных данных оценивали относительную вероятность развития рецидива у больных с различным значением начального уровня ПСА (табл. 4).

Если за единицу вероятности развития рецидива принять вероятность его возникновения у наиболее благоприятной группы больных (значение ПСА <10 нг/мл), тогда вероятность развития рецидива у больных с уровнем ПСА от 10 до 20 нг/мл в 1,2 раза превосходит таковую в 1-й группе. Данные различия, однако, оказались статистически незначимыми, что не дает права делать вывод о достоверно худшем прогнозе у данной категории пациентов. Вероятность же развития биохимического рецидива у больных 3-й группы со значением ПСА > 20 нг/мл в 2,9 раза пре-

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от начального значения ПСА

Группа	Уровень ПСА, нг/мл	Число пациентов	
		абс.	%
1-я	0—10	57	46,3
2-я	11—20	36	29,2
3-я	> 20	29	23,5

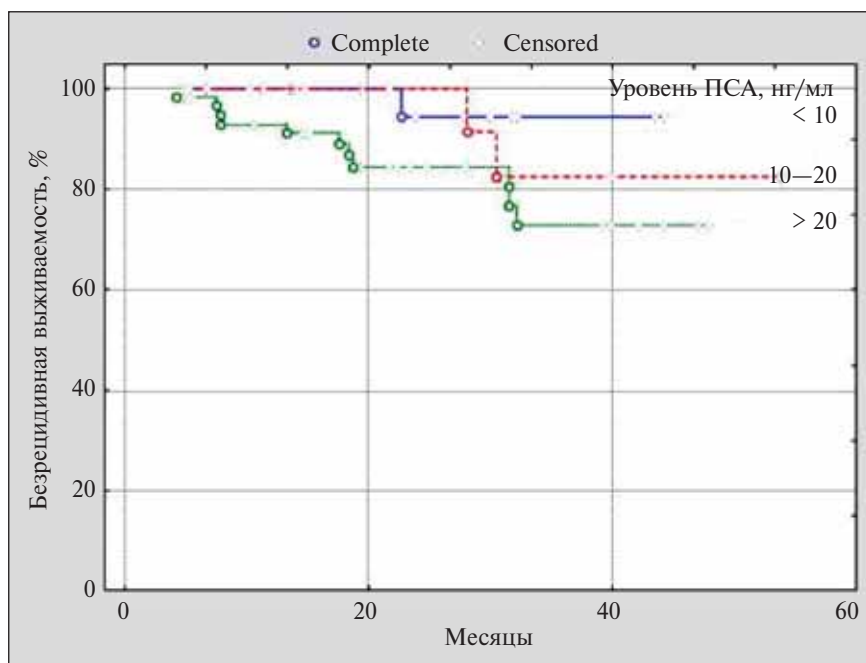


Рис. 1. Показатели выживаемости пациентов без признаков прогрессирования опухоли в зависимости от начального значения ПСА

Таблица 4. Вероятность развития рецидива у больных с различным значением начального уровня ПСА

Группа	Уровень ПСА, нг/мл	Относительная вероятность развития рецидива	p
1-я	10	1	
2-я	10—20	1,2	0,2
3-я	>20	2,9	0,0001

восходит вероятность его развития в 1-й группе.

Возникновение рецидива не всегда означает смерть для данного пациента, поэтому для определения вероятности смерти больного при различном уровне ПСА был проведен сходный анализ. Опухольспецифическая выживаемость у пациентов с уровнем ПСА < 10 нг/мл составила 100%, за все время наблюдения не зафиксировано ни одного смертельного исхода от прогрессирования или рецидивирования РПЖ. Во 2-й группе зарегистрирован 1 случай смерти от прогрессирования РПЖ, опухолюспецифическая выживаемость в ней составила 94%. Наибольшее число смертей, обусловленных РПЖ, отмечено в 3-й группе, опухолюспецифическая выживаемость составила 69% (рис. 2).

Достоверно установлено, что у пациентов с уровнем ПСА > 20 нг/мл вероятность смерти от РПЖ в 6,4 раза выше, чем у мужчин с нормальным содержанием ПСА (табл. 5).

Заключение

Начальный уровень ПСА достоверно обуславливает возможность возникновения рецидива у пациентов с РПЖ. Вероятность развития биохимического рецидива у больных с содержанием ПСА > 20 нг/мл в 2,9 раза превосходит таковую у пациентов с уровнем ПСА < 10 нг/мл. Наиболее прогностически значимым являлся уровень маркера более 20 нг/мл. У больных с концентрацией ПСА < 20 нг/мл 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 91%, > 20 нг/мл — 69%. Вероятность смерти от

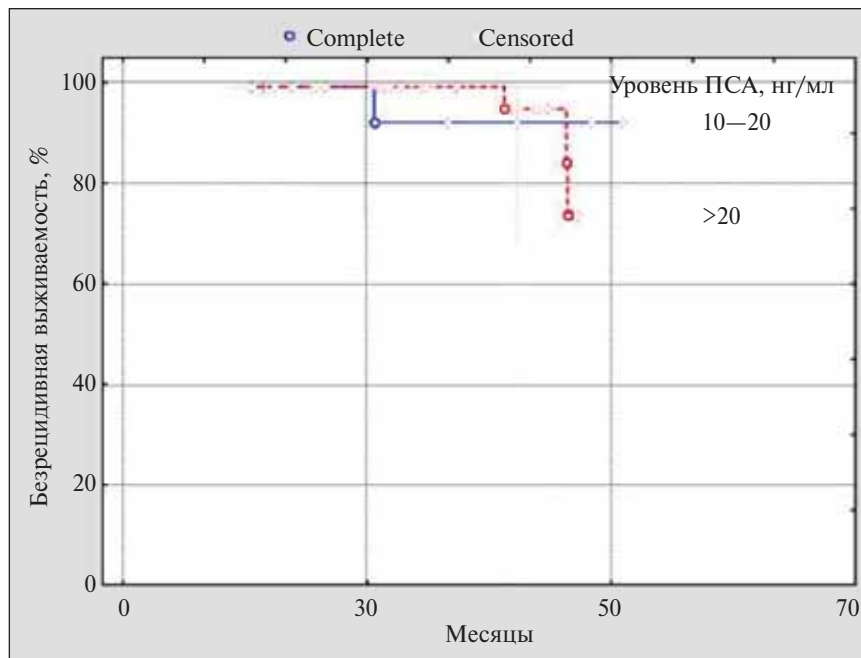


Рис. 2. Показатели опухолюспецифической выживаемости пациентов в зависимости от начального значения ПСА

Таблица 5. Вероятность опухолюспецифической смертности у больных с различным значением начального уровня ПСА

Уровень ПСА, нг/мл	Относительная вероятность развития рецидива	p
<10	1	
10—20	1,9	0,4
> 20	6,4	0,013

РПЖ у пациентов с уровнем ПСА > 20 нг/мл в 6,4 раза выше, чем у мужчин с нормальным показателем ПСА. Пятилетняя опухолюспецифическая выживаемость при уровне ПСА от 10 до 20 нг/мл составила 94%, > 20 нг/мл — 69%.

Таким образом, значение начального ПСА позволяет прогнозировать вероятность наступления биохимического рецидива и смертности у пациентов с РПЖ.

Рекомендуемая литература

- Алфимов А.Е. Критерии прогнозирования эффективности максимальной андрогенной блокады при терапии распространенного рака предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
- Каприн А.Д., Подшивалов А.В. Современные аспекты диагностики рака простаты. Андрол генит хирург 2002;(1):39—47.
- Карякин О.Б., Свиридин Т.В., Цодикова Л.Б. Динамики ПСА при монотерапии Касодексом (бикалутамидом) в дозе 150 мг в день у больных местно-распространенным и распространенным РПЖ. Урология 2001;(4):26—8.
- Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.
- Молчанов О.Е. Динамика показателей гормонального профиля у больных с местно-распространенным и диссеминированным РПЖ в процессе гормонально-лучевой терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004.
- Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Скобелев П.П. Современные возможности скрининга рака простаты после оперативного лечения. Обзор. Урология 2001;(6):48—54.
- Чиссов В.И. Роль простатспецифического антигена в диагностике и мониторинге больных РПЖ: Пособие для врачей. М., 2000.

Новые тенденции в применении Таксотера (доцетаксела) при раке предстательной железы

О.Б. Карякин, В.А. Бирюков

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

NEW TRENDS IN THE USE OF TAXOTERE (DOCETAXEL) IN PROSTATE CANCER

O.B. Karyakin, V.A. Biryukov

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

The papers on studies of the efficacy of Taxotere in prostate cancer (PC) are reviewed. The use of Taxotere is shown to increase survival in patients with metastatic hormone-refractory PC. Taxotere-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapies are rather safe and have no significant impact on further surgical and radiation therapies in patients with PC.

Key words: prostate cancer, chemotherapy, Taxotere

Введение

У больных раком предстательной железы (РПЖ) с факторами высокого риска (стадии рТ3, N1, уровень простатспецифического антигена — ПСА > 20 нг/мл и/или сумма Глисона ≥ 8) частота биохимического рецидива через 5 лет после проведения радикальной простатэктомии (РПЭ) или лучевой терапии (ЛТ) составляет более 50% [1]. Факторами риска локального рецидива и раково-специфической выживаемости после РПЭ являются, в свою очередь, положительные хирургические края, экстракапсулярная инвазия опухоли, высокие показатели Глисона, наличие пораженных лимфатических узлов (ЛУ) и семенных пузырьков [2]. С учетом этих факторов и данных историй болезни пациентов с неблагоприятным прогнозом можно предположить наличие у больных микрометастазов РПЖ еще до начала лечения. Клинические исследования показывают, что неoadъювантная гормонотерапия в комбинации с локальной ЛТ [3] в отличие от таковой в комбинации с хирургическим лечением [4] повышает канцероспецифическую и общую выживаемость (ОВ). Адъювантная гормональная терапия, начатая непосредственно после лучевого или хирургического лечения, повышает общий результат у больных с факторами риска [3, 5]. Тем не менее число больных с прогрессированием заболевания и погибших от метастатической формы РПЖ не снижается. В свою очередь, раннее назначение гормонотерапии у пациентов с ростом только ПСА ведет к увеличению популяции с биохимическим гормонорезистентным раком при отсутствии измеряемых метастазов. Кроме гормональной терапии, методы лечения на сегодняшний день ограничены.

Химиотерапия в лечении РПЖ исторически не имела выраженного эффекта до момента опубликования данных 2 рандомизированных клинических исследований с применением Таксотера (доцетаксе-

ла) у больных с гормонорезистентным РПЖ (TAX 327 — в монотерапии и SWOG 9916 — в комбинации с эстрамустином) [6, 7]. В этих исследованиях продемонстрировано достоверное увеличение выживаемости на фоне применения Таксотера по сравнению с химиотерапией митоксантроном (ОВ до 19 мес). Снижение уровня ПСА более 50% наблюдалось почти у половины пациентов, а объективный ответ на химиотерапию доцетакселом составил порядка 17% [6, 7]. При этом наблюдалась хорошая переносимость лечения Таксотером, что позволяет назначать химиотерапию и пожилым пациентам. Результаты этих 2 исследований послужили основанием для того, чтобы **Таксотер стал стандартом химиотерапии гормонорезистентного метастатического РПЖ.**

Полученные данные вызывают правомерный интерес к применению доцетаксела для всех стадий РПЖ как в монотерапии, так и в комбинациях.*

Неoadъювантная терапия

с применением Таксотера (доцетаксела)

Неoadъювантная гормонотерапия перед хирургическим лечением больных РПЖ с факторами высокого риска подразумевала снижение частоты локального и системного рецидива. Проведенные рандомизированные исследования с коротким (3 мес) и длинным (8 мес) предоперационным периодом гормонотерапии, несмотря на достигнутое снижение частоты позитивного хирургического края, не показали увеличения времени до возникновения биохимического рецидива после позадилоной РПЭ [8—13]. Полученные обнадеживающие результаты исследований по доцетакселу при гормонорезистентном РПЖ позволили провести оценку его эффективности в неoadъювантном режиме не только при монотерапии, но и в комбинации с другими лекарст-

* В России Таксотер зарегистрирован для лечения метастатического гормонорефрактерного РПЖ.

венными средствами. В ходе недавно проведенного Канадской онкоурологической группой (CUOG) исследования оценивали эффективность доцетаксела (35 мг/м², еженедельно, 6 из 8 нед, 3 цикла) в сочетании с комбинированной андрогенной блокадой (аналоги ЛН-РН-гормона + антиандрогены) у больных с локализованным РПЖ с высоким риском [14]. Из 64 наблюдаемых больных только у 2 (3%) был выявлен полный ответ по постоперационным морфологическим данным, а у 18 (28%) пациентов объем опухоли составил ≤5% удаленной предстательной железы. Биохимический рецидив после 42,7 мес наблюдения отмечен в 19 (30%) случаях. В исследовании той же группы, но с назначением неoadъювантной гормонотерапии биохимический рецидив после 37,7 мес наблюдения был зарегистрирован у 52,6% пациентов [15]. Используя комбинацию доцетаксела с эстрамустином (от 3 до 6 циклов), Hussain и соавт. [16] пролечили 21 больного с последующим проведением простатэктомии либо ЛТ. Из 10 пациентов у 7 после простатэктомии был зарегистрирован отрицательный хирургический край. Среди 11 больных, которым была проведена ЛТ, у 2 отмечена отрицательная биопсия перед курсом облучения. В течение 13,1 мес наблюдения у 71% пациентов не выявлено признаков прогрессирования заболевания.

В ходе другого исследования на первом этапе была проведена гормонотерапия аналогами ЛН-РН-гормона, а затем по достижении стабильного уровня ПСА начат 3-недельный курс химиотерапии доцетакселом — 70 мг/м² и эстрамустином — 600 мг/м² (всего 4 цикла).

Гормонотерапия продолжалась до выполнения простатэктомии. У всех пациентов (n=21) с местнораспространенным РПЖ наблюдалось снижение уровня ПСА более чем на 90% на фоне гормональной терапии (средний уровень — 1 нг/мл). После химиотерапии у всех больных отмечен уровень ПСА < 0,6 нг/мл (средний уровень — 0,17 нг/мл). При исследовании материала 19 прооперированных пациентов были получены следующие данные: у 1 больного — полное отсутствие опухоли (pTo), у 6 (32%) пациентов опухолевые клетки занимали до 10% хирургического материала простаты, у 5 (26%) больных выявлен положительный хирургический край и у 4 (21%) пациентов — метастазы в ЛУ. В течение 53 мес у 8 (42%) больных признаков прогрессирования заболевания не наблюдалось [17]. Схожее исследование было проведено А. Sella и соавт. [18]: 22 пациента получали гормональное лечение в режиме КАБ (аналоги ЛН-РН-гормона + антиандрогены) и химиотерапию доцетакселом — 70 мг/м² и эстрамустином — 840 мг/сут с последующим хирургическим лечением. На фоне неoadъювантной терапии уровень ПСА снизился до 0,21 нг/мл (от 0,05 до 0,6 нг/мл). Постоопера-

ционные результаты гистологического исследования выявили локализованный РПЖ у 16 (72,7%) пациентов, инвазию в семенные пузырьки у 9 (40,9%) и поражение тазовых ЛУ у 4 (18,1%) пациентов. За период наблюдения 23,6 (12,1—54,7) мес у 10 (45,4%) больных отмечен рецидив заболевания.

Для оценки непосредственного влияния химиотерапии на клетки первичной опухоли большой интерес представляют собой исследования с применением только доцетаксела или его комбинации с другими химиопрепаратами перед РПЭ. Dreicer и соавт. [19] в ходе исследования применяли высокие дозы (40 мг/м²) доцетаксела по еженедельной схеме у 29 пациентов с локализованным раком и факторами высокого риска. Снижение уровня ПСА отмечено у 79% больных (у 24% снижение ПСА > 50%) и у 21% зарегистрировано повышение ПСА. Уровень тестостерона при этом не менялся. Полной патоморфологической регрессии после простатэктомии не выявлено ни у одного из прооперированных пациентов. После 23 мес наблюдения у 20 (71%) больных не отмечено рецидива заболевания. В исследовании Febbo и соавт. [20] также была применена еженедельная схема назначения доцетаксела (36 мг/м², еженедельно до 6 мес). Уровень ПСА на фоне химиотерапии снизился (на 50% и более) у 11 (58%) из 19 больных. Уменьшение размеров предстательной железы (по данным эндоректальной магнитно-резонансной томографии — МРТ) более чем на 25% отмечено у 13 (68%) больных, более чем на 50% — у 4 (21%). Ни у одного из 16 пациентов, получивших полный курс химиотерапии и подвергнутых РПЭ, не зарегистрировано полного ответа по данным постоперационного гистологического исследования.

Garzotto и соавт. [21] включили 22 пациента с локализованным РПЖ и высоким риском в исследование, в ходе которого по 12-недельной схеме применяли комбинацию доцетаксела (35 мг/м², еженедельно) и митоксантрона (2—5 мг/м²) перед простатэктомией. Снижение уровня ПСА наблюдалось у 95% больных, отрицательный хирургический край выявлен у 76% пациентов, при этом не зарегистрировано ни одного морфологически подтвержденного случая полной регрессии после простатэктомии. На фоне применения комбинации доцетаксела (36 мг/м², еженедельно, 3—6 циклов) и капецитабина у 15 больных не отмечено значимого снижения уровня ПСА (40% — 6 больных). Последующий иммуногистохимический анализ удаленного материала также не выявил клинически значимого патоморфоза, но показал снижение уровня экспрессии сурвивина — одного из ингибиторов апоптоза [22].

Неoadъювантная химиотерапия хорошо переносилась и не оказывала значимого влияния на последующее хирургическое лечение.

Таким образом, с учетом полученных данных интерес к дальнейшему изучению доцетаксела в неoadъювантной терапии РПЖ вполне оправдан.

Адъювантная терапия с применением Таксотера (доцетаксела)

Проведение послеоперационного курса дистанционной ЛТ служит основным методом лечения пациентов группы высокого риска рецидива заболевания, определяемого на основании клинических или морфологических изменений после простатэктомии. Результаты недавних крупных проспективных исследований показали эффективность ЛТ в повышении выживаемости до биохимического и местного рецидива, при этом не отмечено увеличения раково-специфической и ОВ, а также снижения частоты появления отдаленных метастазов [23, 24]. Эти данные подтверждают гипотезу о наличии у большинства больных с местно-распространенным РПЖ отдаленных микрометастазов, для лечения которых недостаточно применения только локальной ЛТ и которые, соответственно, требуют системного подхода. В 1978 г. специалистами National Prostate Cancer Project начато рандомизированное исследование по оценке эффективности циклофосфамида и эстрамустина после хирургического лечения или ЛТ [25]. Исследование не было завершено. Данные другого рандомизированного исследования по сравнению эффективности гормонотерапии в комбинации с адъювантной химиотерапией митоксантроном с только гормонотерапией были опубликованы в 2000 г. [26]. В группе больных с локализованным РПЖ, получавших химиогормональное лечение, средняя продолжительность жизни оказалась выше, чем у пациентов, получавших только гормонотерапию (80 против 36 мес, $p=0,04$).

В настоящее время инициированы 2 крупных рандомизированных исследования III фазы — SWOG 9921 и RTOG 9902 [27, 28]. К сожалению, набор пациентов в исследования с включением адъювантной химиотерапии РПЖ идет слишком медленно, и на данный момент результаты еще не получены. Тем не менее нерандомизированные исследования эффективности адъювантной химиотерапии после РПЭ продолжают проводиться. Так, в 2006 г. были опубликованы данные многоцентрового пилотного исследования, оценивавшего эффективность доцетаксела в дозе 35 мг/м², 6 циклов по еженедельной схеме, у больных, подвергнутых простатэктомии [29]. Из 67 пациентов после назначения доцетаксела 27 имели определяемый уровень ПСА (0,4 нг/мл и выше) и у 40 пациентов ПСА был ниже 0,4 нг/мл. В течение 29,2 мес наблюдения прогрессирование отмечено в 46 (60,5%) из 76 случаев. Средняя выживаемость без прогрессирования составила 15,7 мес, что оказалось выше предполагае-

мой и рассчитанной в соответствии с номограммами (10 мес). В рамках другого исследования пациентам, получавшим ранее локальное лечение в виде РПЭ (64%) либо ЛТ (36%), была назначена химиотерапия доцетакселом — 70 мг/м², каждые 3 нед до 6 циклов с последующей гормонотерапией (12 мес — максимальная андрогенная блокада — МАБ, а затем 8 мес — касодекс+финастерид). После химиотерапии доцетакселом снижение уровня ПСА более чем на 50% отмечено у 17 (48,5%) из 35 пациентов, при этом у 7 (20%) он снизился на 75% и более. При последующем гормональном лечении содержание ПСА уменьшилось в среднем до 0,1 нг/мл (от 0,1 до 3,2). В течение 2,3 мес наблюдения после окончания лечения показатель ПСА вырос у 28 из 35 пациентов (средний уровень составил 0,41 нг/мл). При этом следует отметить, что у 5 пациентов он сохранялся ниже 0,1 нг/мл в течение 18,9 мес после окончания лечения. У 3 больных этой группы были мягкотканые метастазы [30]. В ходе исследования Tarlin и соавт. [31] 62 больных после локального лечения (простатэктомия — 45 пациентов, ЛТ — 17 пациентов) получили 4 цикла доцетаксела (70 мг/м²) и эстрамустина (280 мг 3 раза в сутки с 1-го по 5-й день), каждые 3 нед с последующим гормональным лечением в режиме МАБ в течение 15 мес. Полный ответ по ПСА определяли как снижение содержания ПСА менее или на уровне нижней границы оценки лаборатории — 53% после химиотерапевтического лечения. После завершения гормонотерапии полный ответ по ПСА наблюдался у 39 (63%) из 62 больных. При этом снижение уровня ПСА на 90% и более отмечено после химиотерапии у 50 (80,7%) пациентов, а после гормонального лечения у 53 (85,5%) больных. Среднее время до прогрессирования было больше у пациентов с уровнем ПСА < 3,0 нг/мл перед включением в исследование — 39,3 мес против 30,8 мес ($p=0,0004$). В среднем время до прогрессирования составило 33,8 мес (от 15 до 74 мес).

Процент осложнений хирургического лечения не увеличивался как на фоне неoadъювантной, так и на фоне адъювантной химиотерапии Таксотером. В целом применение Таксотера в адъювантном режиме переносилось хорошо. Основным видом токсичности являлась нейтропения. Данный побочный эффект Таксотера хорошо изучен и может корректироваться.

Мультимодальная терапия с применением Таксотера (доцетаксела)

Раннее назначение химиогормонального лечения при андрогеночувствительном РПЖ может быть эффективным и рациональным, если предполагать, что андрогеннезависимые клоны клеток на фоне только гормональной терапии продолжают активно расти и трансформировать опухоль по гормонорези-

стентному фенотипу. Группа авторов во главе с R. J. Amato [32] в 2001 г. начала исследование с применением трех 8-недельных циклов полихимиотерапии (доксорубин, 20 мг/м² + кетоконазол + доцетаксел, 35 мг/м² + эстрамустин) и последующей терапией антиандрогенами (касодекс — 50 мг/сут) у пациентов с прогрессирующим заболеванием (повышение уровня ПСА, появление метастазов) после проведенного локального лечения или по тем или иным причинам не являющихся кандидатами для локальной терапии. По завершении химиотерапевтического лечения у всех больных содержание ПСА уменьшилось более чем на 90% от исходного. Через 2 года после окончания химиогормонотерапии у 19 (61,3%) из 31 пациента отмечено содержание ПСА на уровне $\leq 0,1$ нг/мл. Через 3 года этот показатель сохранялся у 15 (48,4%) больных. Среднее время до прогрессирования составило 34 мес (от 17 до 68 мес и более). ОВ составила 56 мес и более (от 17 до 73 мес и более).

Многие клинические исследования еще только планируются или недавно инициированы, и набор пациентов продолжается. Так, специалистами RTOG начато рандомизированное исследование III фазы (RTOG 0521) по оценке адьювантной химиотерапии доцетакселом после 2 лет гормонального лечения и курса облучения предстательной железы. Планируется набрать 600 пациентов группы высокого риска с локализованным РПЖ. Основной целью исследования является оценка ОВ [33]. Исследователи из США (Oregon Health Science University) изучают эффективность предоперационной химиолучевой терапии: облучение предстательной железы (45 Гр) и химиотерапия доцетакселом с последующей РПЭ через 4–6 нед у пациентов с РПЖ стадии T2b–T3, ПСА ≥ 15 нг/мл и суммой Глисона $\geq 4+3$ [34].

Таксотер (доцетаксел)

и новые противоопухолевые препараты

Появляющиеся в последние годы лекарственные средства — «препараты таргетной терапии» — активизируют проведение новых исследований по их применению как в монотерапии, так и в комбинации с уже доказавшими свою эффективность агентами. Так, переносимость и эффективность комбинации доцетаксела и гефитиниба (тирозинкиназный ингибитор рецептора эпидермального фактора роста) при неoadьювантном применении показаны в ходе исследования II фазы: у 9 из 17 пациентов зарегистрирован ответ по данным эндоректальной МРТ [35]. Цетуксимаб (моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста) исследуется в монорежиме и в комбинации с доцетакселом. В связи с выявленным повышением при РПЖ уровня рецепторов фактора роста тромбоцитов начаты исследования с включением неoadьювантной терапии иматинибом (тирозинкиназный

ингибитор рецептора фактора роста тромбоцитов) в комбинации с доцетакселом и монотерапии. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) является плохим прогностическим фактором при РПЖ [36]. В настоящее время специалисты Dana Farber Cancer Institute проводят работу по оценке эффективности неoadьювантной терапии комбинацией доцетаксела и бевацизумаба (авастин — моноклональное антитело против VEGF) [34].

Заключение

Обзор проводимых работ позволяет сформулировать некоторые предварительные выводы.

- **Таксотер — единственный цитостатик, доказавший увеличение выживаемости у больных метастатическим гормонорефрактерным РПЖ.**
- **Таксотер является базовым компонентом современной химиотерапии РПЖ.**
- **Неoadьювантная и адьювантная химиотерапия на основе Таксотера выполнима и достаточно безопасна.**
- Проводимая неoadьювантная химиотерапия не оказывала значимого влияния на последующее хирургическое лечение.
- Снижение уровня ПСА после химиотерапии отражает независимый противоопухолевый эффект на клетки РПЖ, не подвергавшиеся ранее гормональному воздействию.
- Сопутствующее применение гормональных и химиопрепаратов оказывает, по крайней мере на преclinical моделях, более выраженный эффект, чем их поэтапное назначение.
- Гистологическое исследование полученного материала может помочь в определении лекарственного патоморфоза регуляторов экспрессии генов.

Как неoadьювантная, так и адьювантная химиотерапия на основе Таксотера одинаково воспроизводима в условиях клиник и не увеличивает процент осложнений хирургического и лучевого лечения, но ее влияние на выживаемость требует дальнейшего изучения в крупных рандомизированных исследованиях.

Основными целями таких исследований должен быть морфологически, а не клинически определяемый ответ, так как основной мишенью химиотерапии является не первичная опухоль, а ее микрометастазы.

Комбинации химиопрепаратов (таких как Таксотер), ранее уже доказавших свою эффективность, с новыми типами лекарственных средств (антиангиогенные препараты, активаторы апоптоза и др.), представляют собой будущее в развитии онкологии, стимулируя тем самым инициацию и проведение новых исследований.

Литература

- Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110.
- Roehl K.A., Han M., Ramos C.G. et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172:910.
- Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term resides with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103—6.
- Klotz L.H., Goldenberg S.L., Jewett M.A. et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170:791.
- Messing E.M., Manola J., Sarosdy M. et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781—8.
- Tannock I.E., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502—12.
- Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513—20.
- Fair W.R., Betancourt J.E. Update on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center studies of neoadjuvant hormonal therapy for prostate cancer. *Mol Urol* 2000;4:241—50.
- Qleave M., Goldenberg S., Chin J. et al. Randomized comparative study of 3 vs 8 months of neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy: 3 year PSA recurrence rates. *J Urol* 2003;169:690A.
- Klotz L.H., Goldenberg S.L., Jewett M.A. et al. Canadian Uro-Oncology Group, Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170:791—4.
- Soloway M.S., Sharifi R., Wajzman Z. et al. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995;154:424—8.
- Goldenberg S.L., Klotz L.H., Srigley J. et al. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. *J Urol* 1996;156:873—7.
- Aus G., Abrahamsson P., Ahlgren G. et al. Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year follow-up. *J Urol* 1998;159:2013—7.
- Winquist J.E., Chi K.N., Chin J. et al. Multicenter phase II study of combined docetaxel and neoadjuvant hormone therapy (NHT) prior to prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer: pathologic outcomes and 3-year follow-up analyses. *Clin Oncol ASCO Ann Meeting Proc* 2007;25:18. Abstr 5002.
- Gleave M.E., Goldenberg S.L., Chin J.L. et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166:500—6.
- Hussain M., Smith D.C., El-Rayes B.F. et al. Neoadjuvant docetaxel and estramustine chemotherapy in high-risk/locally advanced prostate cancer. *Urology* 2003;61:774—80.
- Prayer-Galetti T., Saccot E., Pagano F. et al. Long-term follow-up of a neoadjuvant chemohormonal taxane-based phase II trial before radical prostatectomy in patients with non-metastatic high-risk prostate cancer. *BJU Intern* 2007;100:274—80.
- Sella A., Zisman A., Kovel S. et al. Neoadjuvant chemohormonal therapy in poor-prognosis localized prostate cancer. *Urology* 2008;71(2):323—7.
- Dreicer R., Magi-Galluzzi C., Zhou M. et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2004;63:138—42.
- Febbo P.G., Richie J.P., George D.J. et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:5233—40.
- Garzotto M., Myrthue A., Higano C.S., Beer T.M. Neoadjuvant mitoxantrone and docetaxel for high-risk localized prostate cancer. *Urol Oncol* 2006;24:254—9.
- Friedman J.D., Dunn R., Wood D. et al. Neoadjuvant docetaxel and capecitabine in patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2008;179:911—6.
- Bolla M., van Poppel H., Collette L. et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572.
- Thompson I.M. Jr., Tangen C.M., Paradelo J. et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329.
- Schmidt J.D., Gibbons R.P., Murphy G.P., Bartolucci A. Adjuvant therapy for clinical localized prostate cancer treated with surgery or irradiation. *Eur Urol* 1996;29:425—33.
- Wang J., Halford S., Rigg A. et al. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86:675—80.
- Skinner E.C., Glode L.M. High-risk localized prostate cancer: primary surgery and adjuvant therapy. *Urol Oncol* 2003;21:219.
- Narayan S., Smith D.C., Sandler H.M. Chemotherapy for localized, high-risk prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:152.
- Kibel A.S., Rosenbaum E., Kattan M.W. et al. Adjuvant weekly Docetaxel for patients with high risk prostate cancer after radical prostatectomy. A multi-institutional pilot study. *J Urol* 2007;177:1777—81.
- Hussain A., Dawson N., Amin P. et al. Docetaxel followed by hormone therapy in men experiencing increasing prostate-specific antigen after primary local treatments for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2789—96.
- Taplin M.-E., Xie W., Bublely G. et al. Docetaxel, Estramustine, and 15-month androgen deprivation for men with prostate-specific antigen progression after definitive local therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5408—13.
- Robert J., Amato R.J., Teh B.S. et al. A retrospective review of combination chemohormonal therapy as initial treatment for locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2007.
- Calabro F., Sternberg C. Current indications for chemotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2007;51:17—26.
- Sonpavde G., Chi K., Powles T. et al. Neoadjuvant therapy followed by prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 2007;110: 2628—39.
- Vuky J., Porter C., Isacson C. et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel and gefitinib followed by radical prostatectomy in patients with high-risk, locally advanced prostate cancer. 2006 Multidisciplinary Prostate Cancer Symposium, San Francisco, California, February 24—26, 2006. Abstr 80.
- Shariat S.F., Anwuri V.A., Lamb D.I. et al. Association of preoperative plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:1655—63.

Бесплодие как аспект качества жизни онкологических больных

А.А. Костин¹, А.Д. Каприн¹, А.В. Семин¹, Д.П. Круглов², А.А. Даниелян³

¹ФГУ РНЦР Росмедтехнологий, Москва; ²Межклиническое отделение андрологии ММА им. И.М. Сеченова; ³ФГУ 442 ОБКГ ЛенВО, Санкт-Петербург

INFERTILITY AS AN ASPECT OF QUALITY OF LIFE IN CANCER PATIENTS

A.A. Kostin¹, A.D. Kaprin¹, A.V. Semin¹, D.P. Kruglov², A.A. Danielyan³

¹Russian Cancer Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow; ²Interclinical Andrology Department, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ³District Military Clinical Hospital No. 442, Leningrad Command, Saint Petersburg

The paper analyzes the medical and social aspects of infertility in patients diagnosed as having cancer. It provides the populational characteristics of the patients seeking medical advice for infertility. An attempt has been made to study their life history to find out the possible causes of the disease.

Key words: infertility, reproductive health, cancer patients

Введение

В настоящее время проблема бесплодия и репродуктивного здоровья является одной из самых важных задач, на решение которой направлены стремления мирового медицинского сообщества. По определению ВОЗ, репродуктивное здоровье отражает состояние репродуктивной системы и связанных с ней процессов и функций на протяжении всей жизни человека. Это означает, что человек способен вести полноценную и безопасную половую жизнь, может иметь детей и самостоятельно решать, иметь или не иметь их, а если иметь, то когда и сколько. Сегодня прослеживается тенденция к снижению уровня репродуктивного здоровья. Помимо низкого суммарного коэффициента рождаемости, снижение уровня репродуктивного здоровья населения обусловлено и ростом онкологических заболеваний.

Злокачественные новообразования являются медико-социальной проблемой современного общества. Сегодня в России зарегистрировано 2,5 млн онкологических больных, что составляет 1,6%.

Особое беспокойство вызывает уровень онкологических заболеваний в социально значимом возрасте до 45 лет, в структуре которых отмечен рост заболеваемости раком молочной и щитовидной желез, гемобластомами. Так, каждый 6-й онкологический диагноз в возрастной категории 15—24 года — это лимфогранулематоз, 38% заболевших раком молочной железы — женщины в возрасте до 49 лет.

Использование новых технологий в онкологии позволило значительно повысить выживаемость пациентов со злокачественными новообра-

зованиями, что повлекло за собой появление новых проблем, в частности желание реализовать свою репродуктивную функцию. Так, 78% мужчин, обращающихся по поводу лечения онкозаболеваний, хотели бы иметь в будущем детей, но только у 20—50% перенесших комбинированное лечение по поводу рака показатели сперматогенеза через 2—3 года восстанавливаются до пределов, достаточных для зачатия. У остальной части пациентов развивается бесплодие.

К сожалению, в России все еще доминируют сформировавшиеся стереотипы традиционной медицины, накладывающие табу на реализацию репродуктивной функции у больных, перенесших рак. Напротив, в развитых странах проблема репродукции у онкологических больных успешно решается с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Так, Общество клинических онкологов США (ASCO) разработало методические рекомендации «Сохранение фертильности у онкологических больных» (Fertility Preservation in People Treated for Cancer, 2005).

Нами сделана попытка проанализировать медицинские и социальные аспекты бесплодия применительно к пациентам с диагнозом «рак».

Социальные аспекты бесплодия

Мы также попытались выяснить популяционную характеристику пациентов, обращающихся с проблемой бесплодия. Нами были взяты несколько показателей, такие как возраст пациентов, профессия, стаж семейной жизни и планирование беременности. При исследовании 581 пациента с жалобами на бесплодный брак, обратившегося в период с 2005 по 2006 г., были получены следующие данные. Преобладали в основ-

ном пациенты молодого возраста (20—39 лет — 61%) (табл. 1), при этом основной контингент составляли работники умственного труда, что может быть связано с гиподинамией, чрезмерными эмоциональными нагрузками, вызывающими нарушения в репродуктивной системе (табл. 2). Кроме того, следует отметить, что основное число пациентов обращаются к специалистам после года репродуктивной семейной жизни (табл. 3).

На основании этой информации мы считаем необходимым проведение профилактических мероприятий, способствующих улучшению репродуктивной функции и включающих в себя просветительскую работу с населением и разработку программ ранней диагностики infertility.

Таблица 1. *Распределение пациентов по возрастным группам*

Возраст, годы	Число пациентов, %
20—29	27,2
30—39	54,7
40—49	15,6
50—59	2,2
60—69	1
≥70	—

Таблица 2. *Распределение пациентов в зависимости от профессии*

Профессия	Число пациентов, %
Военнослужащие	8,2
Служащие	73,5
Рабочие	8,4
Водители	4,1
Неработающие	6,0

Таблица 3. *Распределение пациентов в зависимости от срока репродуктивной семейной жизни*

Стаж семейной жизни (планирование беременности), годы	Число пациентов, %
0—2	52,3
2—5	31,2
5—10	13,2
> 10	3,05

К этиопатогенезу бесплодия

Статистические данные о частоте бесплодия достаточно условные. Тем не менее принято считать, что с этой проблемой сталкиваются от 10 до 20% всех супружеских пар. Значительную часть среди них занимают пары с так называемым бесплодием неясного генеза. В подобных ситуациях фертильность оказывается нарушенной, несмотря на незначительные изменения в спермограмме у мужчины.

Нами был изучен анамнез жизни для выяснения возможных причин развития бесплодия.

В период с 2005 по 2006 г. к нам обратились 470 пациентов без первичного бесплодия и 74 — с вторичным бесплодием.

В 42,3% случаев нарушение сперматогенеза было связано с перенесенными заболеваниями (табл. 4).

Как видно из табл. 4, инфекционные агенты, гормональные препараты и аутоиммунные заболевания оказывают выраженное токсическое воздействие на сперматогенный эпителий, что приводит к нарушению репродуктивной функции у мужчин. Необходимо отметить, что хирургическое вмешательство на органах репродуктивной сферы также может вызывать нарушение фертильности, а такие состояния, как фимоз, стриктура уретры, могут вызывать относительное снижение фертильности. Безусловно, невозможно со стопроцентной уверенностью утверждать о влиянии той или иной причины на развитие бесплодия, тем не менее необходимо помнить о них при обследовании пациентов с infertility.

Бесплодие у онкологических больных

Как уже было сказано выше, значение репродуктивной функции для больных, перенесших онкологический процесс, год от года возрастает.

Безусловно, основной нозологией рака для мужчин в данном аспекте являются тестикулярный рак и лимфома Ходжкина. Выживаемость при лечении этих заболеваний достаточно высока, и страдают им пациенты репродуктивного возраста.

Корреляция бесплодия и рака осуществляется по нескольким направлениям.

1. При обнаружении злокачественных опухолей, таких как ходжкинская лимфома, тестикулярный и эндокринный рак, необходимо помнить: бесплодие может предшествовать диагнозу рак. В некоторых случаях плохая фертильность прослеживалась за 2 года до выявления рака яичка. Несмотря на то что только в 1—3% случаев бывает билатеральный рак, здоровое яичко, как правило, функционирует неадекватно. Причина бесплодия при этом не всегда очевидна, хотя эн-

докринная и свободная этиология прослеживается в некоторых из них. Таким образом, при обследовании нефертильного мужчины следует принимать во внимание возможность наличия у него рака.

2. Крипторхизм сопровождается как бесплодие, так и рак.

3. Несмотря на достижения современной медицины в области детской выживаемости и вследствие этого увеличение случаев ювенильного рака, основной причиной остается хирургическое, лучевое и ХТ-воздействия на фертильность.

4. У большинства больных первым симптомом заболевания служит появление опухолевого образования в яичке. Отсрочка в установлении диагноза герминогенных опухолей яичка может быть связана с игнорированием симптомов болезни самим пациентом или врачом, который ошибочно принимает опухолевый узел в яичке за эпидидимит, а боль в спине — за проблемы с позвоночником. В связи с этим указанные жалобы у молодых мужчин должны вызывать онкологическую настороженность.

Каким же образом лечение влияет на infertility? Как правило, первой лечебной процедурой является орхифуникулэктомия. У больных в тяжелом состоянии, обусловленном развитием метастатического процесса, а также при высоком уровне α -фетопротеина (АФП) или хорионического гонадотропина (ХГ) рекомендуется проведение ХТ по жизненным показаниям без морфологической верификации диагноза. В данной ситуации орхифуникулэктомия выполняется по окончании ХТ. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что у больных с герминогенными опухолями яичка до начала лечения с высокой частотой диагностируются олиго-

или азооспермия (табл. 5). После орхифуникулэктомии частота азооспермии составляет 10—15%, а олигоспермия различной степени наблюдается в 50% случаев. У 30% больных определяется повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что свидетельствует о более длительных

Таблица 4. *Перенесенные заболевания в структуре этиологии бесплодия*

Заболевание	Число пациентов, %
Инфекционный паротит	9,2
Бронхиальная астма	3,5
Перенесенная операция по поводу варикоцеле	5,1
Операция на органах мошонки	1,4
Паховое грыжесечение	3,3
Операция по поводу крипторхизма	0,5
Инфекционные гепатиты (с последующей химиотерапией — ХТ)	3,8
Черепно-мозговые травмы	2,5
Витилиго различной локализации	0,4
Болезнь Иценко — Кушинга	0,4
Бесконтрольный прием анаболических стероидов	0,6
Инфекции мочеполовой системы (в анамнезе)	10
Аномалии развития нижних мочевых путей	1,1
Фимоз	1,1
Стриктура уретры	1,1

Таблица 5. *Фертильность больных с тестикулярными опухолями яичка после выполнения орхифуникулэктомии перед ХТ*

Автор	Число больных		
	олигоспермия	азооспермия	повышение ФСГ
S.D. Fosse и соавт. [1]	102/147	25/147	9/60
K. Scheiber, G. Bartsch [2]	32/42		
P.R. Carroll и соавт. [3]	9/15	1/15	1/15
M.A. Jewett и соавт. [4]	23/86		
K. Fritz, L. Weissbach [5]	6/36		
A. Horwich и соавт. [6]	47/97	11/97	
J.M. Nijman и соавт. [7]	18/25		
P.V. Hansen и соавт. [8]	51/97		30/60
R.E. Drasga и соавт. [9]	32/41	7/41	
D.P. Dearnaley и соавт. [10]	38/75	4/75	
Всего (%)...	358/661 (54)	48/375 (13)	40/135 (30)

нарушениях в сперматогенезе. Предполагается, что причинами этих нарушений могут служить как сама опухоль яичка, особенно при наличии отдаленных метастазов, так и выполнение односторонней орхифуникулэктомии, значительно уменьшающей сперматогенез. Человеческий ХГ, продуцируемый опухолью яичка, часто сопровождается повышением уровня эстрадиола, который сильно подавляет сперматогенез. Если показатель ФСГ в пределах нормы, особенно у пациентов с нормальным уровнем ХГ, можно ожидать нормализацию сперматогенеза вследствие успешного лечения самой опухоли. При сочетании азооспермии с высокой концентрацией ФСГ риск полной потери фертильности очень высок и не зависит от дальнейшего лечения. По прошествии 2 лет и более после выполнения орхифуникулэктомии по поводу герминогенной опухоли яичка отмечается значительное улучшение качества спермы по сравнению с периодом сразу же после проведения операции. Тем не менее пациенты с очень высоким показателем ФСГ до лечения сохраняют олиго- или азооспермию.

Современные тенденции терапии онкологических заболеваний включают применение комплексного и комбинированного лечения со сложными полимодальными схемами. Как правило, не удастся обойтись без осложнений после такого лечения. В первую очередь страдает репродуктивная функция. Так, стандартная ХТ тестикулярного рака (4 цикла ХТ с включением цисплатина) обычно не приводит к развитию длительно сниженного сперматогенеза, однако у большинства пациентов наблюдается азоо- или олигоспермия в течение 10—14 мес после лечения. При использовании высоких доз ифосфамида и/или цисплатина риск развития стойкой или длительной олиго- и азооспермии возрастает. У молодых пациентов половая функция может восстановиться в течение нескольких лет после проведения ХТ с использованием высоких доз цисплатина. Кумулятивная доза цитотоксических препаратов, суммарная доза и поля облучения определяют степень повреждения сперматогенеза. Алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид) обладают более выраженным повреждающим действием; некоторые метаболиты, ингибиторы топоизомеразы, блеомицин и винкаалкалоиды при использовании в стандартных дозах менее токсичны в отношении сперматогенеза. Как показывает клиническая практика, требуется от 6 до 12 мес после окончания стандартной ХТ и лучевой терапии (ЛТ), прежде чем произойдет улучшение качества и увеличение количества спермы.

Действие ЛТ на гонады всегда имеет отрицательный эффект, степень и выраженность которого зависит от возраста, пола и кумулятивной дозы. У мужчин продукция сперматозоидов снижается в зависимости от фракционирования дозы ЛТ от 0,1 до 6 Гр [1, 2]. Появляющаяся азооспермия может быть восстановлена при дозах 1—3 Гр. Превышение порога 3 Гр сопровождается необратимой азооспермией с одновременным повышением уровня ФСГ и атрофией яичек [11]. Герминативные клетки яичка в возрасте до полового созревания также очень радиочувствительны [12, 13]. Радиочувствительность клеток Лейдига прямо пропорциональна дозе ионизирующего излучения и обратно пропорциональна возрасту, когда проводится ЛТ [14, 15]. Если ЛТ получает мальчик в возрасте до полового созревания в дозе до 12 Гр (фракционированно), то определяются нормальные цифры продукции тестостерона. Однако повышенная концентрация в плазме лютеинизирующего гормона (ЛГ) свидетельствует о наступивших, но клинически не проявляющихся повреждениях герминативных клеток яичка. Все мальчики в возрасте 12—14 лет, которым проводили ЛТ головного мозга при остром лимфобластном лейкозе в дозе 24 Гр, отстают в половом развитии и им необходима коррекция андрогенами [15]. Все больные мужского пола в возрасте полового созревания после ЛТ в дозах >33 Гр имеют дефекты созревания клеток Лейдига, а у 50% — отсутствуют жизнеспособные сперматозоиды [16].

При использовании современных защитных технических устройств оставшееся яичко получает < 50 мГр при облучении пахово-подвздошных лимфатических узлов при семиноме. Несмотря на значительное снижение сперматогенеза у многих пациентов в течение первого года после лечения, у большинства из них фертильность восстанавливается до первоначальной в течение 2—3 лет после облучения. У пожилых больных с семиномой процесс восстановления замедлен и может быть неполным. В случае облучения только парааортальной зоны восстановление сперматогенеза происходит быстрее, если доза облучения гонад была <20 мГр. Облучение гонад в дозе >8—10 Гр обычно приводит к развитию стойкой азооспермии.

Риск возникновения стойкой олиго- и азооспермии возрастает при сочетании ХТ и ЛТ. Вероятность стать отцом может также снижаться на длительное время или становится невозможной вообще в случае ретроградной эякуляции после выполнения забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ).

Во время проведения радикальной двусторонней ЗЛАЭ может возникнуть повреждение симпатических нервных волокон, ответственных за регуляцию эякуляции. Это приводит к развитию ретроградной эякуляции, когда сперма забрасывается в мочевого пузырь, и потере фертильности. Усовершенствование техники выполнения ЗЛАЭ, в первую очередь выполнение односторонних или нервосберегающих операций, сохраняет эякуляционную функцию у 70—90% больных. Подобные методики осуществления ЗЛАЭ должны быть внедрены повсеместно, в том числе и при выполнении операции после проведенной ХТ. В случае применения симпатомиметиков может наблюдаться снижение эякуляционной функции после ЗЛАЭ.

По данным наших исследований, в период с 2005 по 2006 г. к нам обратились 476 пациентов с жалобами на отсутствие детей в браке. В 2,7% случаев причиной бесплодия являлось наличие в анамнезе онкологического заболевания. Возраст пациентов варьировал от 25 до 42 лет (табл. 6). Рак почки зафиксирован у 2 пациентов, в анализах спермограммы — олигозооспермия. Лимфогранулематоз имел место у 4 больных: в 1 случае — олигозооспермия, в 3 — азооспермия. Рак яичка диагностирован у 7 пациентов: в 3 случаях наблюдалась выраженная олигозооспермия,

Таблица 6. Онкологические заболевания и фертильность

Диагноз	Число больных (n=13; 2,7%)	Результаты спермограммы
Рак почки	2	Олигозооспермия
Лимфогранулематоз	4	В 1 случае — олигозооспермия, в 3 — азооспермия
Рак яичка	7	В 3 случаях — выраженная олигозооспермия, в 4 — азооспермия

в 4 — азооспермия. У пациентов с олигозооспермией после стимуляции сперматогенеза удалось добиться положительных результатов. У больных, оперированных по поводу рака яичка (без последующей ХТ), в 70% случаев было выявлено ретроградное семяизвержение. Назначение им холиномиметиков сопровождалось положительным эффектом.

У пациентов с азооспермией были предприняты попытки экстракорпорального оплодотворения, результативность их составила 30%.

Выводы

Внедрение методов восстановления фертильности в онкологию может иметь большое значение для излеченных больных в отдаленные сроки после терапии рака. Большинство мужчин молодого возраста перед началом противоопухолевой терапии могут воспользоваться банком спермы, так как сохранение фертильности у них не гарантируется. В случае развития азооспермии рекомендовано сохранение тестикулярной ткани.

Литература

1. Fossa S.D., Ous S., Abyholm T., Norman N., Loeb M. Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. II. Influence of cis-platin-based combination chemotherapy and of retroperitoneal surgery on hormone and sperm cell production. Br J Urol 1985;57:210—4.
2. Scheiber K., Bartsch G. Exocrine and endocrine functions in patients with testicular tumors. Prog Clin Biol Res 1985;203:715—24.
3. Carroll P.R., Morse M.J., Whitmore W.F.J. et al. Fertility status of patients with clinical stage I testis tumors on a surveillance protocol. J Urol 1987;138:70—2.
4. Jewett M.A., Thachil J.V., Harris J.F. Exocrine function of testis with germinal testicular tumour. Br Med J Clin Res Ed 1983;286:1849—50.
5. Fritz K., Weissbach L. Sperm parameters and ejaculation before and after operative treatment of patients with germ-cell testicular cancer. Fertil Steril 1985;43:451—4.
6. Horwich A., Nicholls E.J., Hendry W.F. Seminal analysis after orchietomy in stage I teratoma. Br J Urol 1988;62:79—81.
7. Nijman J.M., Schraffordt K.H., Kremer J. et al. Fertility and hormonal function in patients with a nonseminomatous tumor of the testis. Arch Androl 1985;14:239—46.
8. Hansen P.V., Trykker H., Andersen J., Helkjaer P.E. Germ cell function and hormonal status in patients with testicular cancer. Cancer 1989;64:956—61.
9. Drasga R.E., Einhorn L.H., Williams S.D. et al. Fertility after chemotherapy for testicular cancer. J Clin Oncol 1983;1:179—83.
10. Dearnaley D.P., Horwich A., A'Hern R. et al. Combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for metastatic testicular teratoma: long-term follow-up [see comments]. Eur J Cancer 1991;27:684—91.
11. Hahn E.W., Feingold S.M., Simpson L. et al. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. Cancer 1982;50:337—40.
12. Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A. et al. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. Radiat Res 1974;59:665—78.
13. Shalet S.M., Beardwell C.G., Jacobs H.S. et al. Testicular function following irradiation of the human prepubertal testis. Clin Endocrinol (Oxf) 1978;9:483—90.
14. Shalet S.M., Tsatsoulis A., Whitehead E. et al. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. J Endocrinol 1989;120:161—5.
15. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. Med Pediatr Oncol 1999;33:2—8.
16. Izard M.A. Leydig cell function and radiation: a review of the literature. Radiother Oncol 1995;34:1—8.

Роль бевацизумаба в лечении метастатического почечно-клеточного рака

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, А.Д. Каприн, А.А. Костин

МНИОИ им. П.А. Герцена; ФГУ РНЦР, Москва

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 3-е место по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря [1]. Ежегодно в мире диагностируют более 200 000 новых случаев ПКР, что составляет 2–3% в структуре онкологической заболеваемости [2].

В 2007 г. в России выявили 16 770 больных ПКР (4,13% всех злокачественных новообразований у мужчин и 2,87% — у женщин). По темпам прироста онкологической заболеваемости в России ПКР устойчиво занимает 3-е место (43,9%). Ежегодно в России от ПКР умирают 8 193 человека, что составляет 2,87% в структуре смертности от злокачественных опухолей. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России раком почки — 8,09 на 100 000 населения [3].

ПКР относится к агрессивным злокачественным опухолям. Несмотря на то что при первичном обращении у большинства (70–80%) больных диагностируют локализованный ПКР, у 20–50% из них впоследствии выявляют метастазы [1, 4]. Медиана общей выживаемости больных диссеминированным ПКР редко превышает 1 год, а ожидаемая 5-летняя выживаемость составляет < 20%, поэтому проблема лечения данной группы больных занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии [4, 5].

ПКР резистентен к гормональной и химиотерапии, что обусловлено наличием гена множественной лекарственной устойчивости. Общий ответ на гормональную и химиотерапию составляет < 5% [6, 7]. Возможность возникновения спонтанных регрессий и стабилизаций позволила отнести ПКР к разряду иммуногенных опухолей и предопределила развитие иммунотерапевтического направления в качестве основного лечебного подхода у больных диссеминированным ПКР. Иммунотерапия на протяжении двух последних десятилетий прочно занимала ведущие позиции в лечении распространенных форм этого заболевания [8, 9]. В настоящее время накоплен большой опыт применения препаратов интерферона- α_2 (ИФН- α) и интерлейкина-2 (ИЛ-2) как в монорежиме или в сочетании друг с другом, так и в комбинации

с различными химио- и гормонопрепаратами. Суммарный ответ на иммунотерапию колеблется от 10 до 20%, при этом эффект лечения нестойкий, а частота развития побочных реакций остается высокой. По данным ряда исследователей, иммунотерапия цитокинами эффективна только у строго отобранных групп больных [8–10].

В нескольких клинических исследованиях, выполненных R. Motzer и соавт. в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), доказано влияние ряда прогностических факторов на результаты лечения цитокинами и выживаемость больных ПКР. Неблагоприятными прогностическими факторами являются: соматический статус по шкале Карновского < 80%, уровень лактатдегидрогеназы в > 1,5 раза выше нормы, высокая концентрация скорректированного кальция сыворотки крови (>10 мг/дл), уровень гемоглобина < 130 г/л, отсутствие в анамнезе нефрэктомии и время между постановкой первичного диагноза и началом лечения по поводу прогрессирования < 1 года. На основании этих факторов риска пациентов распределяют на 3 прогностические группы: группа благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов), группа с промежуточным прогнозом (1 или 2 фактора), группа неблагоприятного прогноза (≥ 3 фактора риска). В 2002 г. эти же исследователи усовершенствовали данную прогностическую модель и продемонстрировали ее эффективность в отношении 463 больных с распространенным ПКР в качестве терапии 1-й линии. Медиана общей выживаемости больных в группах неблагоприятного, умеренного и благоприятного прогноза составила 5, 14 и 30 мес соответственно [11, 12].

В течение нескольких последних лет наблюдаются существенные достижения не только в понимании молекулярных механизмов развития ПКР, но и в лечении метастатического ПКР. Успехи, достигнутые в продлении выживаемости пациентов с диссеминированными формами ПКР, связаны с разработкой и внедрением в клиническую практику препаратов, относящихся к классу ингибиторов ангиогенеза.

Согласно классификации ВОЗ, выделяют 3 главных гистологических подтипа ПКР: светлоклеточный — 80–90%, папиллярный — 10–15%, хромофобный — 4–5% [13]. Возникновение спорадического светлоклеточного ПКР в 65% случаев связано с биаллельной инактивацией опухолевого гена von Hippel—Lindau (VHL) посредством делеции, мутации или метилирования [14]. С учетом наибольшей распространенности и изученности патогенеза прогрессирования светлоклеточного ПКР наибольшего успеха удалось добиться в понимании значения управляемого гипоксией пути, включающего фактор, индуцированный гипоксией HIF (Hypoxia-Inducible Factor) и сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). В условиях нормоксии α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (HIF- α), связывается с белком — продуктом гена *VHL*, который стимулирует разрушение HIF- α по протеосомному пути. При мутации гена *VHL* HIF- α аккумулируется и активизирует транскрипцию элементов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь VEGF, а также тромбоцитарного фактора роста PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) и трансформирующего фактора роста TGF- α и β (Transforming Growth Factor), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Клеточная пролиферация и ангиогенез активируются посредством передачи сигнала через тирозинкиназные рецепторы VEGF и PDGF, и потому гиперэкспрессия этих тирозинкиназных рецепторов также является одним из механизмов роста и ангиогенеза опухоли. Рост сосудов приводит к увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие и прогрессию [13–15].

Таким образом, прогресс в понимании молекулярной биологии привел к открытию новых препаратов для лечения метастатического ПКР, относящихся к группе ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза: сунитиниб (Сутент), сорафениб (Нексавар), темсиролимус (Торисел), эверолимус (Афинитор) и др. [16–22]. Одним из наиболее изученных и эффективных препаратов, влияющих на неоангиогенез, является бевацизумаб (Авастин, «Genentech», «Roche»), представляющий собой рекомбинантное моноклональное антитело, ингибирующее биологическую активность VEGF [22].

В силу эффективности и безопасности, продемонстрированных в исследованиях, посвященных

лечению опухолей других локализаций, бевацизумаб в комбинации с цитостатиками зарегистрирован в США и странах Европы для лечения немелкоклеточного рака легкого, молочной железы, ободочной и прямой кишки [23].

В одном из первых исследований применения Авастина у больных ПКР изучали эффективность и переносимость 2 доз препарата. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование II фазы включали 116 больных распространенным ПКР, стратифицированных на получение двух различных дозировок бевацизумаба — 3 мг/кг ($n=37$) и 10 мг/кг ($n=39$), а также в группу плацебо ($n=40$). Препарат вводили внутривенно (в/в) каждые 2 нед. Частота объективных ответов в группе более высокой дозировки бевацизумаба составила 10%. Время до развития прогрессирования на фоне лечения было значительно более продолжительным в группе высокой дозировки бевацизумаба по сравнению с таковым в группе плацебо: 4,8 мес против 2,5 мес ($p<0,001$). В группе дозировки бевацизумаба 3 мг/кг время до развития прогрессирования также было более длительным (3 мес), чем в группе плацебо, но выявленные различия были статистически недостоверны ($p=0,053$). Статистически значимых различий в показателях общей выживаемости между группами не наблюдали, что, возможно, было связано с переходом прогрессирующих больных из группы плацебо в группу бевацизумаба [24].

В исследованиях II фазы также изучали комбинацию различных препаратов с бевацизумабом, в том числе сопоставляли эффективность монотерапии и комбинации с другими антиангиогенными препаратами, которые воздействуют на различные пути неоангиогенеза.

J.D. Hainsworth и соавт. [25] опубликовали результаты лечения 63 больных, получавших бевацизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед в/в и эрлотиниб 150 мг перорально каждый день. По окончании 8 нед лечения у 25% больных зарегистрировали частичный ответ и у 61% — стабилизацию. Показатели общей выживаемости через 12 и 18 мес составили 78 и 60% соответственно.

R. Bukowski и соавт. [26] также оценили эффективность и безопасность использования бевацизумаба в монорежиме в сравнении с комбинацией препаратов бевацизумаб и эрлотиниб в качестве терапии 1-й линии при диссеминированном ПКР. В исследование II фазы включили 104 пациента с метастатическим ПКР. Объективный ответ при использовании бевацизумаба зарегистрировали в 13% случаев, а в группе комбинированного лечения — в 14%. Выживаемость без прогрессирования в группе монотерапии бевацизумабом

и в группе комбинации с эрлотинибом достоверно не различалась и составила 8,5 и 9,9 мес соответственно. Медиана общей выживаемости в группе комбинации препаратов составила 20 мес, в то время как в группе бевацизумаба еще не достигнута (см. таблицу).

После получения обнадеживающих результатов исследований II фазы инициировали международное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование III фазы (AVOREN), сравнивающее комбинацию бевацизумаба и ИФН- α с комбинацией плацебо и ИФН- α в качестве 1-й линии лечения у 649 больных метастатическим ПКР. Дизайн исследования предполагал введение бевацизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед в/в и ИФН- α в дозе 9 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю. В группе комбинированной терапии бевацизумабом и ИФН- α отмечено достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования: медиана безрецидивной выживаемости в группе комбинации Авастина и ИФН- α составила 10,2 мес против 5,4 мес в группе ИФН- α ($p < 0,0001$). Объективный ответ на лечение (полные и частичные регрессии) составил 30,6% при комбинированной терапии против 12,4% при монотерапии ИФН- α ($p < 0,0001$) — см. таблицу [27].

К наиболее часто наблюдавшимся побочным эффектам 3 и 4 степени, выявленным в ходе проведения международного многоцентрового исследования III фазы AVOREN, относили неблагоприятные явления, связанные с применением ИФН- α (утомляемость, астения, нейтропения). Побочные эффекты, ассоциируемые с использованием бевацизумаба, включали протеинурию, кровотечение и гипертензию. Среди больных, получавших бевацизумаб, у 4 пациентов выявили желудочно-кишечное кровотечение 3–4 степени тяжести (у 3 больных — 4 степени) и только у 10 — тромбоэмболические осложнения 3–4 степени тяжести (у 4 пациентов — 4 степени). В це-

лом комбинированная терапия переносилась хорошо, наблюдаемые побочные эффекты корректировались с помощью стандартных методов лечения и в большинстве случаев не требовали отмены препаратов. Основными причинами отмены комбинации препаратов стали: протеинурия, желудочно-кишечное кровотечение и гипертензия [30].

С учетом высокого уровня частоты встречаемости побочных эффектов, связанных с применением ИФН- α , В. Melichar и соавт. [29] провели ретроспективный анализ подгрупп больных из исследования AVOREN и выявили, что у пациентов с редуцированной дозой ИФН- α выживаемость без прогрессирования оставалась такой же (медиана времени до прогрессирования 12,4 мес), а переносимость была лучше, чем в группе с полной дозой ИФН- α . Таким образом, при возникновении побочных эффектов в группе комбинации бевацизумаба и ИФН- α доза последнего может быть уменьшена при сохранении достаточной эффективности препарата. В настоящее время проводится многоцентровое исследование по изучению эффективности комбинации Авастина с ИФН- α в дозе 3 млн МЕ.

Интересные данные о токсичности комбинации бевацизумаба и ИФН- α в сравнении с токсичностью сунитиниба приведены G.H. Mickisch и соавт. [30]. Авторы оценили стоимость терапии, направленной на купирование побочных эффектов применения Авастина в комбинации с низкими дозами ИФН- α и на купирование токсических эффектов сунитиниба, при проведении лечения в Германии, Франции и Великобритании. Более высокие затраты во всех трех странах отмечены для лечения побочных эффектов сунитиниба, при этом наиболее «затратными» осложнениями сунитиниба являлись тромбоцитопения, нейтропения и лимфопения, а при использовании бевацизумаба и ИФН- α — слабость/утомляемость, протеинурия и анемия.

Результаты многоцентровых исследований II и III фазы у больных метастатическим ПКР, получавших лечение бевацизумабом [26–29]

Автор, год	Фаза (линия)	Препарат	Число больных	Объективный ответ, %	Выживаемость без прогрессирования, мес	Общая выживаемость, мес
Bukowski, 2007	II (1-я)	Бевацизумаб/плацебо	53	13	8,5	—
		Бевацизумаб/эрлотиниб	51	14	9,9	20
Escudier, 2007	III (1-я)	Бевацизумаб/ИФН- α	327	30,6*	10,2	—
		ИФН- α /плацебо	322	12,4	5,4	19,8
Rini, 2008	III (1-я)	Бевацизумаб/ИФН- α	369	25,5*	8,4	18,3
		ИФН- α /плацебо	363	13,1	4,9	17,4

* $p < 0,001$.

В 2008 г. на Genitourinary Cancers Symposium и в 2009 г. на ежегодном конгрессе ASCO были представлены данные об эффективности комбинации бевацизумаба и ИФН- α в различных подгруппах больных, а также показатели общей выживаемости больных, достигнутые в исследовании AVOREN. Преимущество в безрецидивной выживаемости в пользу бевацизумаба в сравнении с плацебо отмечено у больных старше 65 лет (отношение рисков — ОР 0,77) и у более молодых пациентов (ОР 0,54), при нормальном (ОР 0,6) и сниженном клиренсе креатинина (ОР 0,65) [31]. У больных со смешанным гистологическим типом опухоли также выявлено увеличение безрецидивной выживаемости при лечении Авастином и ИФН- α по сравнению с монотерапией ИФН- α .

При анализе общей выживаемости больных, включенных в исследование AVOREN, отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни при проведении комбинированной терапии [32]. Медиана общей выживаемости в группе больных, получавших бевацизумаб и ИФН- α , составила 23,3 мес, в группе монотерапии ИФН- α — 21,3 мес ($p=0,13$). Мультивариантный регрессионный анализ по Коксу, проведенный для оценки влияния различных прогностических факторов на общую выживаемость больных (пол, возраст, группа прогноза по Motzer, локализация метастазов, снижение веса, число органов, в которых выявлены метастазы, регион, уровень VEGF и некоторые лабораторные данные) выявил статистически достоверное влияние вида терапии на продолжительность жизни пациентов в пользу комбинации бевацизумаба и ИФН- α по сравнению с ИФН- α (ОР 0,78, 95% доверительный интервал — ДИ 0,63—0,96, $p=0,0219$). Преимущество общей выживаемости в группе комбинированной терапии сохранялось и у тех больных, которым редуцировали дозу ИФН- α (медиана общей выживаемости 26 мес в группе Авастин + ИФН- α и 23,3 мес в группе ИФН- α). При развитии клинического прогрессирования 55% больных в группе бевацизумаба и 63% в группе ИФН- α получали терапию 2-й линии, преимущественно ингибиторы тирозинкиназ (чаще всего сунитиниб и сорафениб). Проведение 2-й линии терапии сунитинибом после комбинации Авастина и ИФН- α приводило к увеличению медианы общей выживаемости до 43,6 мес, а сорафенибом — до 38,6 мес. На основании впечатляющих результатов данного анализа, демонстрирующего выживаемость больных > 3 лет, применение комбинации бевацизумаба и ИФН- α в 1-й линии с последующей терапией ингибиторами тирозинкиназ представляется перспективным направлением в лечении метастатического ПКР.

В 2008 г. В.И. Rini и соавт. [33] опубликовали результаты другого крупного международного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы (CALGB 90206), также сравнивавшего комбинацию бевацизумаба и ИФН- α с монотерапией ИФН- α при лечении метастатического ПКР. Из 732 больных, включенных в исследование, 85% выполнили предшествующую нефрэктомии. Популяция пациентов включала группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза, встречавшиеся в 26, 64 и 10% наблюдений соответственно. В группе больных, получавших комбинацию бевацизумаба с ИФН- α , наблюдали более продолжительную выживаемость без прогрессирования (8,5 мес против 5,2 мес) и более высокий уровень частоты объективных ответов по сравнению с группой монотерапии ИФН- α (25,5% против 13,1%). Медиана наблюдения за цензурированными больными составила 46,2 (45,2—48,2) мес. Медиана общей выживаемости в группе пациентов, принимавших комбинацию бевацизумаба с ИФН- α , и в группе монотерапии ИФН- α составила 18,3 и 17,4 мес соответственно ($p=0,069$). При сопоставлении по группам прогноза статистических достоверных различий не выявлено. Побочные эффекты, связанные с приемом комбинации бевацизумаба + ИФН- α , включали утомляемость (35%), протеинурию (13%) и гипертензию (9%) [34].

На основании результатов перечисленных крупных многоцентровых клинических исследований комбинация бевацизумаба и ИФН- α одобрена к использованию и рекомендована в Европе и Северной Америке как терапия 1-й линии у больных светлоклеточным метастатическим ПКР благоприятного и промежуточного прогноза. Рекомендуемые дозировки для лечения включают в/в введение бевацизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед и подкожные инъекции ИФН- α в дозе 9 млн ЕД 3 раза в неделю. В РФ комбинация этих препаратов для лечения больных ПКР зарегистрирована в 2008 г. [7, 35].

Для увеличения эффективности бевацизумаба в настоящее время разрабатываются и изучаются его комбинации с другими таргетными препаратами, в частности с ингибитором m-TOR темсиролимусом. При изучении комбинации бевацизумаба и темсиролимуса препараты применяли в стандартных дозах и режимах введения: темсиролимус 25 мг в/в еженедельно и бевацизумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед. Основными дозозимитирующими побочными эффектами были стоматит 3 степени и гипертриглицеридемия. Из 12 включенных в исследование пациентов в 8 (66%) случаях зафиксирован частичный ответ [36].

Наблюдение, представленное J. Medioni и соавт. [37], включает 7 больных, прогрессирующих на фоне монотерапии сунитинибом. Пациентам с целью проведения терапии спасения назначали комбинацию бевацизумаба в стандартной дозировке 10 мг/кг в/в каждые 2 нед и сунитиниба в дозах 25, 37,5 и 50 мг. Частичный ответ зарегистрирован у 2 больных, а стабилизация заболевания — у 4 пациентов, в то время как прогрессирование диагностировано у 1 больного. При среднем периоде наблюдения 17,2 мес медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость составили 8,5 и 15,1 мес соответственно. Побочных эффектов 4 степени тяжести не выявлено. Таким образом, комбинация бевацизумаба и сунитиниба оказалась эффективной и безопасной у больных, рефрактерных к терапии сунитинибом.

В другом исследовании I фазы D.R. Feldman и соавт. [38] также исследовали эффективность и переносимость комбинации сунитиниба и бевацизумаба. Больные метастатическим ПКР ($n=19$) получали сунитиниб в возрастающих дозах от 25 до 50 мг в день с фиксированной дозой бевацизумаба (10 мг/кг, в/в). Частичный ответ зарегистрирован у 37% пациентов. К серьезным побочным эффектам 4 степени отнесли кровотечение у 1 больного и инфаркт миокарда также у 1 пациента в подгруппе с наивысшей дозировкой препарата.

В настоящее время продолжается несколько международных исследований по сравнению комбинации бевацизумаба и ИФН- α с комбинацией бевацизумаба и темсиrolимуса, бевацизумаба и эверолимуса. Также изучают влияние назначения бевацизумаба перед циторедуктивной нефрэктомией и после нее. В исследовании START оце-

нивается эффективность последовательного применения 3 препаратов: бевацизумаба, сунитиниба и темсиrolимуса. При начальном лечении Авастином и прогрессировании пациенты рандомизируются на 2 группы, в одной из которых назначают сунитиниб, а в другой — темсиrolимус. Ожидается, что текущие протоколы III фазы по изучению комбинированного и последовательного применения таргетных препаратов должны подтвердить данные об увеличении безрецидивной и общей выживаемости, полученные в исследованиях II фазы.

Заключение

Клинические исследования, посвященные изучению бевацизумаба, продемонстрировали высокую эффективность, безопасность, хорошую переносимость, невысокую частоту развития побочных эффектов и улучшение показателей выживаемости при лечении распространенного ПКР. Авастин в комбинации с ИФН- α в настоящее время рекомендован к применению в качестве терапии 1-й линии у больных светлоклеточным метастатическим ПКР благоприятного и промежуточного прогноза. Одной из положительных характеристик бевацизумаба является в/в введение, позволяющее врачу каждые 2 нед контролировать наличие побочных эффектов и исключать влияние функции желудочно-кишечного тракта и приема пищи на биодоступность препарата. Проведение последовательной терапии ингибиторами ангиогенеза при назначении Авастина в 1-й линии, а также комбинация Авастина с другими таргетными препаратами, как ожидается, приведет к увеличению показателей безрецидивной и общей выживаемости больных метастатическим ПКР.

Литература

1. Cohen H., McGovern F. Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:3477—90.
2. Keane T., Gillatt D., Evans C. P., Tubaro A. Current and future trends in treatment of renal cancer. *Eur Urol* 2007;Suppl 6: 374—84.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М., 2008.
4. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071—6.
5. De Mulder P.H.M., Patard J.-J., Szczylik C. et al. Current status of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;Suppl 6:665—71.
6. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983—1993. *Semin Oncol* 1995;22:42—60.
7. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al. Guidelines on renal cell cancer. *European Association of Urology*, 2009.
8. Motzer R.J., Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408—17.
9. Stadler W.M., Huo D., George C. et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil-based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003;170:1141—5.
10. Coppin C., Porzolt F., Awa A. et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001425.
11. Motzer R.J., Masumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8): 2530—40.
12. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289—96.
13. Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. *Eur Urol* 2008;Suppl 7:579—84.
14. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2008;(4):82—7.
15. Ravaud A., Wallerand H., Culine S. et al. Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;54(2):315—25.

16. Patard J.-J. New treatment options for renal cell cancer — critical evaluation. *Eur Urol* 2008; Suppl 7:443—6.
17. Patard J.-J. Tyrosine kinase inhibitors in clinical practice: patient selection. *Eur Urol Suppl* 2008;7:601—9.
18. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115—24.
19. Escudier B., Eisen T., Stadler W. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125—34.
20. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271—81.
21. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449—56.
22. Patard J.-J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49:633—43.
23. Avastin prescribing information. Available at <http://www.gene.com/gene/products/information/oncology/avastin/insert.jsp>
24. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427—34.
25. Hainsworth J.D., Sosman J.A., Spigel D.R. et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:7889—96.
26. Bukowski R.M., Kabbavar F.F., Figlin R.A. et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4536—41.
27. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma. A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103—11.
28. Melichar B., Koralewski P., Ravaud A. et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:1470—6.
29. Mickisch G.H., Escudier B., Gore M. et al. Costs of managing side effects using first-line bevacizumab plus lower-dose interferon- α 2a in patients with metastatic renal cell carcinoma in Germany, France, and UK. 2009 Genitourinary Cancers Symposium. Abstr 312.
30. Hutson T.E., Figlin R.A., Kuhn J.G., Motzer R.J. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. An overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008;13(10):1084—96.
31. Escudier B. J., Ravaud A., Bracarda S. Efficacy and safety of first-line bevacizumab (BEV) plus interferon- α 2a (IFN) in subgroups of patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 2008 Genitourinary Cancers Symposium. Abstr 358.
32. Escudier B.J., Bellmunt J., Negrier S. et al. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- α 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2009;27:15. Abstr 5020.
33. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. Proc ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2008. Abstr 350.
34. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J. et al. Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2009;27(18). LBA5019.
35. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [v.1.2009]. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf
36. Merchan J.R., Liu G., Fitch T. et al. Phase I/II trial of CCI-779 and bevacizumab in stage IV renal cell carcinoma: phase I safety and activity results. *Proc ASCO J Clin Oncol* 2007;25:5034.
37. Medioni J., Banu E., Helley D. et al. Salvage therapy with bevacizumab—sunitinib combination after failure of sunitinib alone for metastatic renal cell carcinoma. A case series. *Eur Urol* 2009;56(1):1—236.
38. Feldman D.R., Kondagunta G.V., Ronnen E.A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Proc ASCO J Clin Oncol* 2007;25:5099.

Редкое наблюдение синхронной двусторонней опухоли мочеточников

П.Г. Яковлев¹, В.В. Мрачковский¹,
В.С. Сакало², А.В. Кондратенко¹, Г.П. Олийниченко¹

¹Городская онкологическая больница; ²ГУ Институт урологии АМН Украины, Киев

Контакты: Павел Георгиевич Яковлев pavel_3@hotmail.ru

Рак мочеточника относится к редко встречающейся патологии. Всего в Украине в 2006 г. было зафиксировано 45 новых случаев рака мочеточника [1], что составляет 0,26% от всех онкоурологических заболеваний, выявленных в этом году, или 0,85% всех уротелиальных опухолей. Сочетанное поражение мочевого пузыря (МП) и верхних мочевыводящих путей (ВМП) диагностируется у 1,8% пациентов с поверхностной уротелиальной карциномой МП. [2]. У больных карциномой ВМП в 28,7% случаев отмечается симультанное или ранее установленное опухолевое поражение МП. О синхронном поражении обоих мочеточников опухолями упоминается у 2,77% пациентов [3]. В литературе не освещены вопросы двустороннего поражения мочеточника и МП. Приводим наблюдение сочетанного двустороннего синхронного рака мочеточника и рака МП (РМП).

Пациент А., 50 лет, амбулаторная карта КГОб №10044/06, история стационарного больного №11203, поступил в урологическое отделение КГОб 21.07.2006 г. с жалобами на периодическую макрогематурию со сгустками, дизурию. Болеет на протяжении 3 мес. За медицинской помощью обратился впервые. По профессии — строитель, маляр, имел длительный контакт с лакокрасочными изделиями. Курьельщик со стажем 30 лет.

При поступлении в клинику пациент был в удовлетворительном состоянии. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови — без патологии. Обзорная рентгенография органов грудной клетки без очаговых и инфильтративных теней. Больному была проведена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и малого таза. По данным последней, в МП в области дна определяется неправильной формы дефект наполнения с четкими неровными контурами максимальным размером до 5 см, толщина стенки МП в этом месте 2 см; определяется расширение правого мочеточника до 8 мм на всем протяжении и дилатация чашечно-лоханочной системы правой почки. Паренхима правой почки истончена до 12 мм. Левая почка и мочеточник без изменений.

25.07.2006 г. пациенту выполнена трансуретральная ревизия МП с биопсией новообразований нижних мочевыводящих путей. При ревизии проксимальнее семенного бугорка по задней поверхности уретры обнаружен очаг экзофитного папиллярного роста 5 мм в диаметре. Последний иссечен. В полости МП по левой стенке с переходом на заднюю определяется очаг стелюющегося инфильтративного роста с папиллярным компонентом размерами до 5 см в диаметре. Устье левого мочеточника не визуализируется ввиду вовлечения в процесс инфильтративного роста. Устье правого мочеточника визуально не изменено. Из очага инфильтративного роста взята ткань на гистологическое исследование.

Патогистологическое заключение №29079-80 от 02.08.2006 г.: в очаге инфильтративного роста МП выявлен переходо-клеточный рак G₂, в отсеке из уретры — ткань с папилломатозом и мелкими фрагментами переходо-клеточного рака.

27.07.2006 г. больному выполнена экскреторная урография на 7, 15 и 40-й минутах, цистограмма, по данным которой определяется расширение чашечно-лоханочного комплекса левой почки и отсутствие выделительной функции правой почки. Дефект наполнения МП согласуется с увиденным ранее во время трансуретральной ревизии.

На основании полученных данных пациенту был выставлен диагноз: *Ca vesicae urinariae T2NxM0 II стадии*, 2-я клиническая группа. Больному предложено оперативное лечение в объеме ревизии органов малого таза, радикальной цистэктомии (РЦЭ) с решением вопроса о деривации мочи интраоперационно.

03.08.2006 г. пациенту выполнена тазовая лимфаденэктомия, во время которой был выявлен, кроме визуально не измененных лимфатических узлов (ЛУ) вдоль общих и наружных подвздошных сосудов, один увеличенный до 2 см ЛУ у бифуркации аорты, каменистой плотности, на разрезе бело-серого цвета. Посредством экспресс-гистологического анализа №1005 от 03.08.2006 г. обнаружен метастаз переходо-клеточного рака. При дальнейшей ревизии органов мочевыводящей системы было выявлено опухолевидное образование протяженностью 15 см и мак-

симальным диаметром 2 см в области средней трети правого мочеточника. Ниже данного образования мочеточник не изменен, выше — расширен до 1 см в диаметре. Решено произвести нефроретерэктомии справа с резекцией стенки МП. При ревизии органов брюшной полости патологии не обнаружено. При ревизии правой почки — последняя увеличена, напряжена. Макропрепарат: увеличение почки в размерах до 14 см, паренхима истончена до 10—12 мм, расширены полостные системы, содержащие 150 мл мутной желтоватой жидкости без запаха. Мочеточник в средней трети (на протяжении 15 см) плотной консистенции, на разрезе ткань темного синюшного цвета с кровоизлияниями.

После предварительной катетеризации левого мочеточника осуществлена резекция опухоли МП в пределах подслизистого слоя, иссечена измененная слизистая оболочка шейки МП.

Патогистологическое исследование тазовых (макроскопически не измененных) ЛУ №30283-86 от 07.08.2006 г.: в 2 из 4 ЛУ выявлены метастазы переходо-клеточного рака.

Патогистологическое заключение №30430-36 от 08.08.2006 г.: переходо-клеточный рак мочеточника G₃ с инвазией всей стенки. В ЛУ — метастаз рака аналогичного строения. Почки — воспалительный и очаговый нефросклероз.

Пациенту выставлен послеоперационный диагноз: Са правого мочеточника T2N2M0 IV стадии, 2-я клиническая группа, Prol.morbi на МП.

Послеоперационный период протекал относительно гладко. На 13-е сутки после операции удален левый мочеточниковый катетер. Через 2 дня после этого (18.08.2006 г.) у пациента появились слабые ноющие боли в левой поясничной области, повышение температуры до 37°C к вечеру. Диурез достаточный, водную нагрузку переносит удовлетворительно. Больному назначена антибактериальная, инфузионная, противовоспалительная терапия. В период с 18.08.2006 г. по 27.08.2006 г. состояние пациента было относительно стабильным, беспокоили тупые боли в левой поясничной области и повышение температуры к вечеру до 37°C. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) единственной левой почки, постепенно нарастал уретерогидронефроз. В ночь на 28.08.2006 г. состояние пациента значительно ухудшилось. Температура тела поднялась до 38,8°C, усилились боли в левой поясничной области, появилась выраженная общая слабость. По данным УЗИ от 28.08.2006 г., усилился отек паренхимы почки до 37 мм, зафиксировано нарушение микроциркуляции в паренхиме, увеличился кортико-медулярный индекс, мочеточник на всем протяжении расширен до 12 мм, в интрамуральном отделе мочеточника определяются конкременты до 2—3 мм, инкрустация со-

лями слизистой оболочки МП в области устья левого мочеточника. На основании полученных данных установлен диагноз: Са правого мочеточника T2N2M0 IV стадии, 2-я клиническая группа, Prol.morbi на МП и заднюю уретру. Острый серозный обструктивный пиелонефрит единственной левой почки. По жизненным показаниям необходимо проведение оперативного лечения в объеме ревизии почки, декапсуляции, антеградного стентирования единственного левого мочеточника.

28.08.2006 г. выполнена операция люмботомия слева, проведена ревизия левой почки. Определяется напряженная, увеличенная в размерах левая почка. Проксимальный отдел мочеточника расширен до 12 мм, коленообразно извитой, напряжен. При вскрытии лоханки выделилось 40 мл неизменной мочи, мочеточник спал. Попытка антеградного стентирования мочеточника оказалась безуспешной ввиду непреодолимого препятствия на расстоянии 20 см дистальнее лоханки. Мочеточник выделен на протяжении. На границе средней и нижней трети пальпируется солидное образование в толще стенки мочеточника 20 мм длиной и 12 мм толщиной. Образование резецировано в пределах здоровых тканей мочеточника. На мочеточниковой стенке Fr6 восстановлена его целостность путем наложения анастомоза конец-в-конец. Лоханка ушита. Проведены декапсуляция почки и дренирование множественных апостем. Макропрепарат представлял собой участок мочеточника длиной 4 см, диаметром 12 мм, с обильной венозной сетью на поверхности. На разрезе: стенки утолщены до 5 мм, мясистой структуры, эпителий отечный, инфильтрирован, содержит небольшие очаги экзофитного роста.

Патогистологическое заключение №32750-53 от 01.09.2006 г.: в срезах со стенки мочеточника — переходо-клеточная карцинома G₂ с инвазией мышечного слоя. В просвете одного из сосудов обнаружен опухолевый эмбол.

Окончательный диагноз: Са правого мочеточника T2N2M0 IV стадии, Prol.morbi на МП и заднюю уретру. Са левого мочеточника T2N0M0 II стадии, 2-я клиническая группа.

От дальнейшего адьювантного специализированного лечения больной отказался.

21.09.2006 г. пациент в удовлетворительном состоянии выписан домой.

По результатам компьютерной томографии от 19.06.2007 г. рецидива и прогрессии заболевания не выявлено. Состояние удовлетворительное, жалоб нет.

26.06.2007 г. были выполнены трансуретральная ревизия и биопсия МП, при которых рецидива заболевания в МП не обнаружено.

Последний контрольный осмотр пациента через 2 года после первой операции не выявил данных за реци-

див и продолжение болезни. Состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет, работоспособность восстановлена.

Обсуждение

Учитывая общность уротелиальной выстилки большей части мочевыводящих путей, выявление случаев сочетанного заболевания раком мочеточника и РМП заставляет задуматься об истинном первоисточнике опухолевого роста и, как следствие, о тактике выявления истинного распространения заболевания при наличии опухоли лишь в МП.

На сегодняшний день существует несколько теорий возникновения уротелиальных опухолей, объясняющих их симульганность, а также асинхронность [4], а именно: 1) лимфогенное распространение; 2) прямое распространение вдоль слизистой оболочки; 3) имплантация раковых клеток и 4) мультицентрическое происхождение уротелиальных опухолей по типу «полей обмена заболеванием».

Так, генетическая версия, подтверждающая теорию мультифокальности уротелиальной карциномы, гласит, что имеет место неконтролируемое распространение единственной трансформированной клетки путем интраэпителиальной миграции или внутрипросветного обсеменения уротелия. То, что многие пациенты на момент установки диагноза рака мочеточника уже имели опухолевый рост в МП, подтверждает теорию опухолевой имплантации [5].

J. Krogh и соавт. [6] ретроспективно анализировали результаты хирургического лечения 198 пациентов с переходно-клеточной карциномой ВМП. Рецидив в противоположном мочеточнике возник у 2,5% больных, в культе мочеточника после неполного удаления последнего — у 19%, в МП — у 36,4%. Рецидивы в ВМП не отличались от первичного очага по стадии распространения процесса и степени клеточной атипии. Что касается рецидива в МП, то в 89% случаев опухоли были той же степени атипии и в 72% — той же стадии, что и первичная опухоль в ВМП.

Другая теория предполагает «полевой эффект» уротелиальных канцерогенов, т.е. тотальное воздействие на весь уротелий канцерогенов, приводящее к независимой злокачественной трансформации большого числа клеток уротелия в разных местах мочевыводящего тракта, что обуславливает олигоклональность [7]. Теория «озлокачествления поля», или, иными словами, теория «полей обмена заболеванием», может быть применима в случаях с больными балканской и фенацетиновой нефропатией, у пациентов с тайванской болезнью черной стопы, которая возникает от длительного применения в пищу воды, богатой

мышьяком. Здесь уместно напомнить ряд достоверных канцерогенов для уротелия, которыми являются интенсивное курение, профессиональные вредности (контакт с продуктами нефтепереработки, лакокрасочными изделиями, угольная пыль), злоупотребление анальгетиками на основе фенацетина.

Еще одним возможным этиологическим фактором развития двустороннего рака мочеточников может быть наследственный неполипозный колоректальный рак. Это аутомное доминантное состояние характеризуется возникновением множества эпителиальных злокачественных образований, в частности в предстательной железе, мочеточниках и почечной лоханке у одного и того же пациента. Данный синдром отличается от спорадического колоректального рака тем, что он характерен для более молодых пациентов и 70% опухолей толстого кишечника локализуются проксимальнее селезеночного изгиба [8].

Считается, что больные, которым была выполнена РЦЭ, более подвержены риску возникновения рака ВМП [9]. Мы не можем согласиться с этой формулировкой ввиду того, что ни разу не наблюдали развития опухоли мочеточника после РЦЭ по поводу РМП. S.B. Malkowicz и соавт. [10] изучили данные 220 пациентов, которым была выполнена РЦЭ по поводу РМП. Все больные наблюдались 5 лет или до смерти. У 5 (2,4%) пациентов развился рак ВМП в срок наблюдения от 22 до 54 мес, причем все они умерли через 2—27 мес после выявления опухоли мочеточника. По сообщению авторов, общими патогистологическими чертами для этих больных было мультифокальное поражение МП, высокая степень клеточной атипии, наличие в образцах ткани карциномы *in situ*, поражение интрамурального отдела мочеточника, а также распространение на простатический отдел уретры. В связи с тем что тщательное исследование ВМП у данной когорты пациентов перед РЦЭ не проводилось, можно допустить, что не исключено наличие первичных очагов в мочеточниках перед выполнением цистэктомии. Авторы подчеркивают, что, несмотря на редкость опухолевой патологии ВМП, у пациентов с подобной гистологической характеристикой опухоли МП целесообразно более тщательно исследовать мочеточники на предмет обнаружения в них опухолевого процесса.

Ту же частоту возникновения рака ВМП приводят и P. Kenworthy и соавт. [11]. Авторы наблюдали 430 пациентов, которым была выполнена РЦЭ по поводу переходно-клеточного РМП. У 11 (2,6%) больных развился рецидив уротелиального рака в ВМП в срок (в среднем) 40 мес после уда-

ления МП. При этом у 5 из 11 пациентов опухоль возникла в почечной лоханке, у 3 — в дистальном отделе мочеточника и у 3 — в лоханке и ипсилатеральном мочеточнике. Авторы сообщают, что наличие опухоли в дистальном отделе мочеточника является единственным статистически значимым фактором риска развития в последующем опухоли ВМП. В связи с тем что рецидив рака в ВМП длительное время развивается асимптомно вплоть до появления выраженной клинической картины и быстрой прогрессии опухолевого заболевания, авторы рекомендуют после цистэктомии проведение каждые 6 мес цитологического исследования мочи и внутривенной урографии у пациентов из группы высокого риска развития опухоли ВМП [11].

Частота возникновения РМП у больных с двусторонним поражением мочеточников необычайно высока — 83% и значительно выше, чем у пациентов с односторонним поражением мочеточника — 31% [12]. Авторы предполагают, что выполнение трансуретральных резекций у пациентов с РМП и односторонним раком мочеточника приводит к наруше-

нию антирефлюсной функции устья мочеточника, что в дальнейшем делает возможным ретроградный заброс мочи и имплантацию опухоли в контралатеральном мочеточнике.

Н.В. Негг и соавт. [13] в течение 15 лет наблюдали 86 пациентов, получавших внутривещную иммунотерапию по поводу поверхностного РМП. У 18 (21%) больных в течение срока наблюдения развился рак мочеточника.

Выводы

Таким образом, рак мочеточника может являться интраоперационной находкой при операции по поводу РМП. В практической деятельности рак мочеточника представляет собой недодиагностированную патологию, маскирующуюся под мышечно-инвазивный или часто рецидивирующий поверхностный РМП. При планировании операции на МП ключевым моментом является настороженность относительно развития возможного рака мочеточника. Расширение ВМП, являющееся признаком мышечной инвазии РМП, также должно рассматриваться как возможное следствие заболевания раком мочеточника.

Рекомендуемая литература

1. Бюллетень Национального канцер-реестра Украины №9 за 2008 г.
2. Palou J., Rodriguez-Rubio F., Huguet J. et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174:859.
3. Charbit L., Gendreau M.C., Mee S. et al. Tumors of the upper urinary tract (10 years of experience). *J Urol* 1991;146:124.
4. Kang C.H., Yu T.J., Hsieh H.H. et al. The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Cancer* 2003;98:1620.
5. Sidransky D., Frost P., Von Eschenbach A. et al. Clonal origin of bladder cancer. *N Engl J Med* 1992;326:737.
6. Krogh J., Kvist E., Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract (prognostic variables and post-operative recurrences). *Br J Urol* 1991;67:32.
7. Heney N.M., Daly J., Prout G.R. et al. Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma. *J Urol* 1978;120:559.
8. Lynch H.T., Taylor R.J., Lynch J.F. et al. Multiple primary cancer, including transitional cell carcinoma of the upper uroepithelial tract in a multigeneration HNPCC family (molecular, genetic, diagnostic, and management implications). *Am J Gastroenterol* 2003;98:664.
9. Huquest-Perez J., Palou J., Millan-Rodriguez F. et al. Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2001;40:318.
10. Malkowicz S.B., Skinner D.G. Development of upper tract carcinoma after cystectomy for bladder carcinoma. *Urology* 1990;36:20.
11. Kenworthy P., Tanguay S., Dinney C.P.N. The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. *J Urol* 1996;155:501.
12. Holmäng S., Johansson S.L. Bilateral Metachronous ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, clinical presentation, histopathology, treatment and outcome. *J Urol* 2006;175(Issue 1):69—72.
13. Herr H.W., Cookson M.S., Soloway S.M. et al. Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. *J Urol* 1996;156:1286.
14. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е. Эндолуминальная эхография верхних мочевыводящих путей и уретры. М.: П. Валент, 2002.
15. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Ермаков Д.В. Эндоскопические методы диагностики и лечения папиллярных опухолей верхних мочевыводящих путей. *Урология* 2001;(3):41—7.
16. *Урология по Дональду Смитю*. Под ред. Э. Танаго и Дж. Маканича. М., 2005.
17. Meissner C., Giannarini G., Schumacher M.C. The efficiency of excretory urography to detect upper urinary tract tumors after cystectomy for urothelial cancer. *J Urol* 2007;178:2287.
18. Gray Sears C.L., Ward J.F., Sears S.T. et al. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 2002;168:2457.
19. Илюхин Ю.А. Диагностика опухоли лоханки и мочеточника. В кн.: *Современные достижения онкоурологии*. Харьков, 2006.
20. Dodd L., Elkousy H., Martinez S. et al. Endoscopic brush cytology of the upper urinary tract. Evaluation of its efficacy and potential limitations in diagnosis. *Acta Cytol* 1997;41:377.
21. Sudakoff G.S., Dunn D.P., Guralnick M.L. et al. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. *J Urol* 2008;179:862.

Герминогенная опухоль забрюшинного пространства: клиническое наблюдение

Ю.Г. Аляев¹, А.А. Буланов², А.А. Трякин²,
С.А. Тюляндин², А.В. Амосов¹, Д.В. Бутнару¹, Н.З. Гафаров¹

¹Урологическая клиника им. Р.М. Фронштейна ММА им. И.М. Сеченова;
²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юрий Геннадьевич Аляев geronti@mail.ru

Герминогенные опухоли (ГО) составляют около 1% случаев всех злокачественных новообразований у мужчин. Свыше 90% всех ГО локализуются в яичке [1]. Однако 2—5% ГО у взрослых мужчин составляют опухоли внегонадной локализации [2]. ГО образуются в результате злокачественного перерождения первичных половых клеток (развиваются из полипотентного высокоспециализированного эпителия гонад, который может стать источником возникновения разнообразных по строению опухолей, например семиномы, эмбрионального рака, хориоэпителиомы и др.). Гистологически внегонадные опухоли имеют такое же строение, что и ГО, происходящие из гонад. Наиболее частой локализацией внегонадных ГО являются средостение (50—70%) и забрюшинное пространство (30—40%) [3]. До настоящего времени нет единого мнения о происхождении опухоли вне половых желез. Наиболее распространена теория о задержке герминогенного эпителия на пути его миграции из стенки желточного мешка к месту закладки гонад на 4—5-й неделе эмбрионального развития [4]. Существует предположение, что при регрессии первичной опухоли в яичке (с образованием рубца или без него) метастазы в забрюшинные или средостенные лимфатические узлы принимают за внегонадную ГО [5]. Однако есть доказательства и истинного внегонадного характера ГО. Во-первых, кроме возникновения в наиболее излюбленных зонах метастазирования ГО



Рис. 1. Больной А., 37 лет.
Сонограмма левой почки.
В непосредственной близости от ворот левой почки лоцируется округлое неоднородное образование с участками повышенной и пониженной эхогенности, размерами 7,8 × 9 см (указано стрелкой)

из гонад (средостение и забрюшинное пространство), внегонадные опухоли могут иметь необычную локализацию, например гипофиз или крестцово-копчиковую зону. Во-вторых, желточный мешок как вариант гистологического строения ГО у взрослых встречается крайне редко, в то время как большинство внегонадных герминогенных опухолей средостения имеют именно это строение [6]. Диагноз о внегонадном происхождении опухоли может быть установлен только после исключения наличия первичного очага в яичках [7].

Клинические проявления внегонадных ГО могут быть разнообразными, что часто затрудняет окончательный дифференциальный диагноз между новообразованием почки, надпочечника и другими опухолями забрюшинного пространства [8].

Представляем описание собственного клинического наблюдения внегонадной опухоли забрюшинного пространства.

Больной А., 37 лет, поступил в клинику 18.06.2008 г. с жалобами на постоянную тупую тянущую боль в левой подвздошной и левой пахово-мошоночной области с иррадиацией в левое бедро, общую слабость, утомляемость, периодическое повышение температуры тела до 38°C в вечернее время с ознобом, прихрамывание на левую ногу, варикозное расширение вен левой половины мошонки.

Краткие данные анамнеза. Описанные выше жалобы возникли приблизительно за 2 мес до поступления в клинику и постепенно прогрессировали. При обследовании терапевтом по месту жительства выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30 мм/ч. Назначен клафоран (1,0 г 2 раза в день в течение 5 дней) с временным эффектом. Амбулаторно выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с контрастированием. Выявлено объемное образование забрюшинного пространства, интимно прилегающее к левой почке. Больной проконсультирован и госпитализирован в Клинику урологии ММА им. И.М. Сеченова для обследования и определения тактики лечения.

При поступлении: в левой подвздошной области пальпируется объемное безболезненное малоподвижное

образование плотной консистенции с бугристой поверхностью диаметром около 9 см. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Наружные половые органы развиты правильно. Мошонка не увеличена, пигментирована, складчатость сохранена. Яички в мошонке размерами 3,5 × 4,0 см эластической консистенции, безболезненны при пальпации. Вены левой половины мошонки варикозно расширены как в орто-, так и в клиностазе.

Данные лабораторных исследований. В анализе крови: гемоглобин (Hb) — 121 г/л, эритроциты — 4,1 млн, лейкоциты — 6,9 тыс., СОЭ — 38 мм/ч; общий белок — 7,3 г/дл, альбумин — 3,4 г/дл, глюкоза — 82 мг/дл, креатинин — 1,1 мг%, мочевая кислота 5,4 мг%. **Группа крови:** А(II) — вторая, резус — положительный. **В анализах мочи:** рН — 5,0, удельный вес — 1021, белок — нет, лейкоциты — 10–12 в поле зрения, эритроциты — 1–3 в поле зрения, бактерии — много. **При ультразвуковом исследовании — УЗИ (рис. 1):** правая почка без патологических изменений. Левая почка с четким ровным контуром размером 11,5 × 5,5 см. Кле-

реди и в непосредственной близости от ворот почки локализуется округлое неоднородное образование с участками повышенной и пониженной эхогенности, размерами 7,8 × 9 см. Подвижность почки при дыхании — до 2 см.

Яички диаметром 3 × 1,5 см, паренхима однородная, придатки не изменены.

При эходоплерографии — образование в области левой почки малососудисто. Определяется варикозное расширение вен гроздевидного сплетения левого яичка. Вены не спадаются в орто- и клиностазе, а также при натуживании. В левой подвздошной области определяется один ствол левой яичковой вены шириной до 0,5 см.

При МСКТ (рис. 2): контур левой почки в области нижней трети деформирован за счет наличия неоднородного бугристого мягкотканного образования, располагающегося между хвостом поджелудочной железы (последний смещен кпереди и вверх), лоханкой и нижней третью левой почки, размерами 76 × 93 × 63 мм, неравномерно накапливающего контрастный препарат. Лоханка левой почки расширена до 23 мм за счет сдавления образованием проксимальной трети моче-

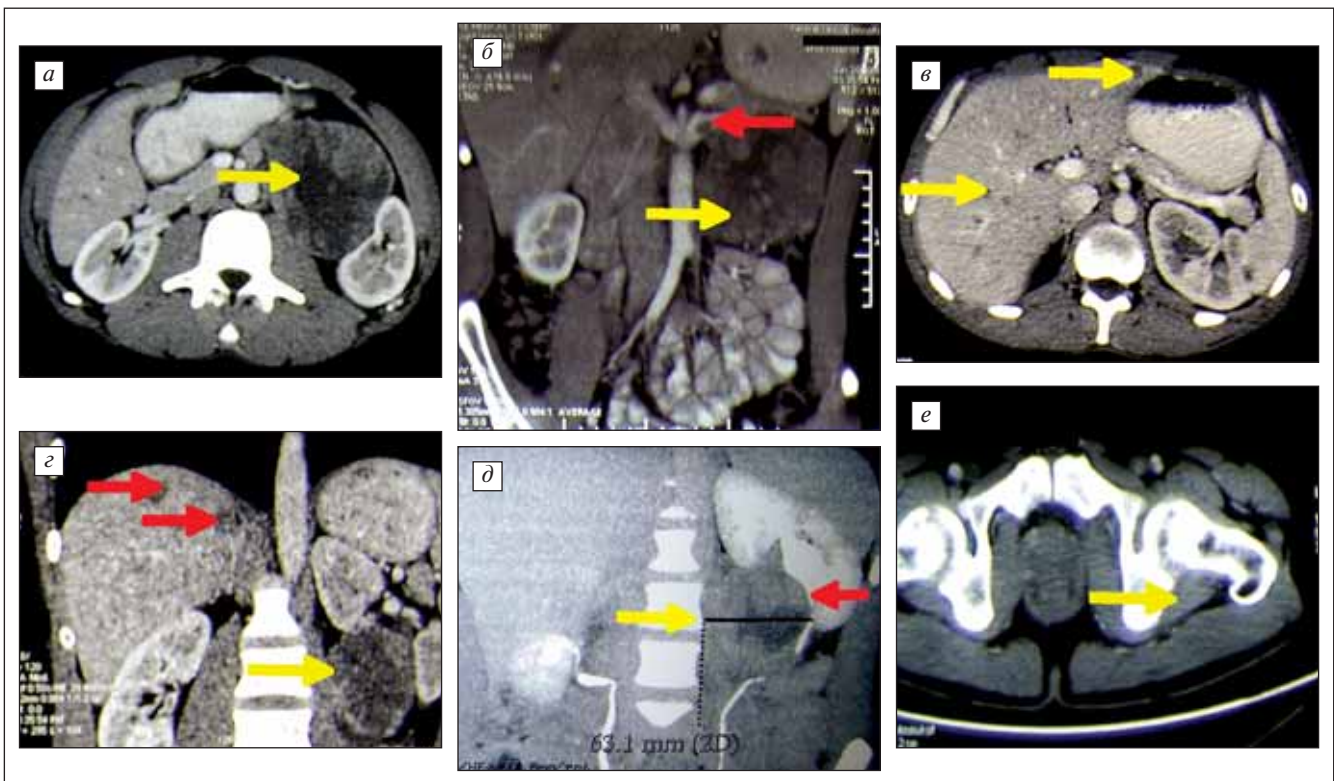


Рис. 2. МСКТ: а — аксиальный срез. Контур левой почки в области нижней трети деформирован за счет наличия неоднородного бугристого мягкотканного образования размером 76 × 93 × 63 мм, неравномерно накапливающего контрастный препарат (указано стрелкой); б — мультипланарная реконструкция. Фронтальный срез. Мягкотканное образование, деформирующее контур почки (желтая стрелка). В левой почечной вене массы, аналогичные по структуре вышеописанному образованию (красная стрелка); в — аксиальный срез. В печени определяются очаги пониженной плотности (указаны стрелкой); г — мультипланарная реконструкция. Фронтальный срез. Мягкотканное образование, деформирующее контур почки (желтая стрелка). В печени определяются очаги пониженной плотности (красные стрелки); д — мультипланарная реконструкция. Фронтальный срез. Мягкотканное образование, деформирующее контур почки (желтая стрелка) нарушает отток мочи из лоханки левой почки (красная стрелка); е — аксиальный срез. Утолщение левой внутренней запирающей мышцы (указана стрелкой), структура ее негетерогенная за счет наличия в центральных отделах участков пониженной плотности

точника. В средних отделах почечной вены на протяжении 22 мм визуализируются массы, аналогичные по структуре описанному выше образованию. Печень в размерах не увеличена, контуры ее четкие и ровные, в проекции II и III сегментов выявляются 2 очага пониженной плотности размерами до 12 и 6 мм соответственно, в проекции VII сегмента подкапсульно определяются 2 очага пониженной плотности диаметром до 11 и 7 мм соответственно; в проекции IV сегмента обнаружены аналогичные очаги в количестве ≥ 2 , размерами до 4–5 мм, в отсроченную фазу не накапливающие контрастное вещество. Ворота печени без особенностей. Воротная вена не расширена. Обращает на себя внимание утолщение внутренней запирающей мышцы слева до 55 × 28 мм, структура ее негетерогенная за счет наличия в центральных отделах участков пониженной плотности. Лимфаденопатии и костно-деструктивных изменений на уровне исследования не зафиксировано.

Заключение: забрюшинное внеорганное объемное образование слева с распространением на левую почечную вену, сдавлением проксимальной трети левого мочеточника и пиелозктазией. Гемангиомы печени.

По результатам проведенного обследования (МСКТ органов брюшной полости с контрастированием, УЗИ органов мочеполовой системы), выявлено образование забрюшинного пространства, интимно прилегающее к передней поверхности ворот левой почки. Клиническая картина заболевания (внезапное начало, фебрильная температура тела), повышение СОЭ до 38 мм/ч, аваскулярность образования не позволяют исключить ксантогранулематозный пиелонефрит, в связи с чем проведена антибактериальная, противовоспалительная и дезинтоксикационная терапия с незначительным кратковременным эффектом.

Выполнена **магнитно-резонансная томография** — МРТ (рис. 3), по данным которой между хвостом поджелудочной железы и левой почкой на уровне ворот и нижнего сегмента визуализируется дополнительное объемное образование диаметром до 9 см, негетерогенной структуры за счет наличия в центральных отделах

участка пониженного МР-сигнала, не накапливающего контрастное вещество — участок некроза, по периферии определяется гипоинтенсивная капсула, которая прослеживается фрагментарно. Образование оттесняет хвост и тело поджелудочной железы кверху, вдаётся в ворота почки, деформирует и сдавливает лоханку и начальные отделы левого мочеточника. Отмечается расширение чашечек левой почки до 14 мм в поперечнике. Образование инфильтрирует почечную вену в средних отделах.

Результаты проведенного обследования не позволяют четко верифицировать диагноз объемного образования забрюшинного пространства слева. Необходимо провести дифференциальный диагноз между образованием левой почки, объемным образованием забрюшинного пространства слева, ксантогранулематозным пиелонефритом слева, абсцессом забрюшинного пространства слева, а также между множественными абсцессами печени и метастазами в печень.

Околопочечная локализация образования, его гиповаскулярная структура, клинические проявления (лихорадка, познабливание, явления интоксикации) и данные лабораторных исследований (повышение СОЭ, незначительный лейкоцитоз) могут свидетельствовать о воспалительном характере данного образования: абсцесс забрюшинного пространства, ксантогранулематозный пиелонефрит. Однако проводимая массивная антибактериальная, противовоспалительная, дезинтоксикационная терапия не привела к улучшению состояния пациента. С учетом изложенного выше, а также в связи с инвазией почечной вены и возможным наличием вторичных очагов в печени нельзя исключить злокачественную природу данного образования: внеорганная опухоль забрюшинного пространства, опухоль почки.

23.06.2008 г. выполнена пункционная биопсия объемного образования забрюшинного пространства слева с целью его морфологической верификации. **Гистологическое заключение:** в препаратах определяется множество некротизированных фрагментов, в одном препарате обнаружена группа атипичных гиперхромных клеток

мезенхимальной природы. Вероятнее всего речь идет о забрюшинной опухоли, злокачественной нейрофиброме либо злокачественном карциноиде.

Неэффективность консервативной терапии, усиление боли и ухудшение общего состояния пациента, неокончательная информация, полученная по результатам биопсии образования, являются показанием к оперативному пособию — ревизии органов за-



Рис. 3. МРТ: а — аксиальный срез; б — сагиттальный срез

брюшинного пространства, удалению его объемного образования, проведению нефрэктомии слева. С учетом распространенности процесса и высокого риска развития интраоперационных осложнений операция представляется жизненно-опасной и носит характер отчаяния.

26.06.2008 г. выполнена нефрэктомия, проведены удаление опухоли забрюшинного пространства слева, резекции левого надпочечника и левой доли печени.

Осуществлена V-образная торакофренолапаротомия через ложе удаленного X ребра. При ревизии органов брюшной полости через брыжейку толстой кишки определяется бугристый опухолевый узел, покрытый множеством варикозно-расширенных вен, интимно спаянный с брыжейкой (рис. 4, а). Через мезентериальный угол над бифуркацией аорты вскрыт задний листок париетальной брюшины. С большими техническими трудностями тупым и острым путем выделен переднемедиальный край опухоли, интимно прилежащий к аорте (рис. 4, б). Выделены аорта, сосуды почечной ножки. Задний листок брюшины рассечен параллельно нисходящему отделу ободочной кишки. Кишка вместе с параколон смещена медиально. Определяется выражено варикозно-расширенная левая яичковая вена, которая пережата, пересечена, лигирована, так же как и мочеточник. При выделении задней и нижней поверхности опухоли отмечено прорастание опухоли в т. Psoas и п. Psoas. Проведена резекция мышцы и нерва на протяжении 5 см. При выделении верхнего сегмента выполнена резекция надпочечника. Сосуды почечной ножки пережаты, пересечены, лигированы. Нефрэктомия осуществлена единым блоком с паранефральной клетчаткой, фасциями, опухолью и прилежащими парааортальными лимфатическими узлами. При ревизии печени по краю левой доли определяются 2 узла <1 см в диаметре. Выполнена клиновидная резекция печени с отступом от края образований 5 мм, рана

обработана аргоном (рис. 4, в). Дренажирование забрюшинного пространства через контрапертуру ниже XII ребра по задней подмышечной линии проведено с помощью 2 хлорвиниловых трубок. Также выполнены дренирование плевральной полости и ушивание раны.

Макропрепарат (рис. 5). Почка единым блоком с паранефральной клетчаткой, фасциями, опухолью. Паранефральная клетчатка склерозирована. Почка без патологических изменений. Опухолевый узел с бугристой поверхностью с трудом отделен от почки, отмечена инвазия его в почечный синус, почечную вену. На разрезе представлен опухолевыми массами бурого цвета с распадом, кровоизлияниями. Фрагмент резецированной печени вскрыт, на разрезе определяются 2 плотных образования, округлой формы с капсулой, при вскрытии которых выделилось некротизированное содержимое бело-желтого цвета.

Течение ближайшего послеоперационного периода тяжелое.

Начиная с 7-х суток появились и стали нарастать боли в левой пахово-мошоночной области, в проекции левого седалищного нерва, в области левой седалищной кости.

При контрольных МСКТ и МРТ органов малого таза: картина множественных очаговых образований печени, которые увеличились в размерах по сравнению с предыдущим исследованием — вторичного генеза (mts). КТ-признаки вторичного поражения костей таза с наличием объемного образования левой тазовой кости и патологического очага в крыле правой подвздошной кости. КТ-картина мелких очаговых изменений в нижней доле правого легкого, наиболее вероятен вторичный характер изменений.

При гистологическом исследовании (рис. 6): высказано предположение о наличии низкодифференцированного переходного-клеточного рака с массивными некроза-

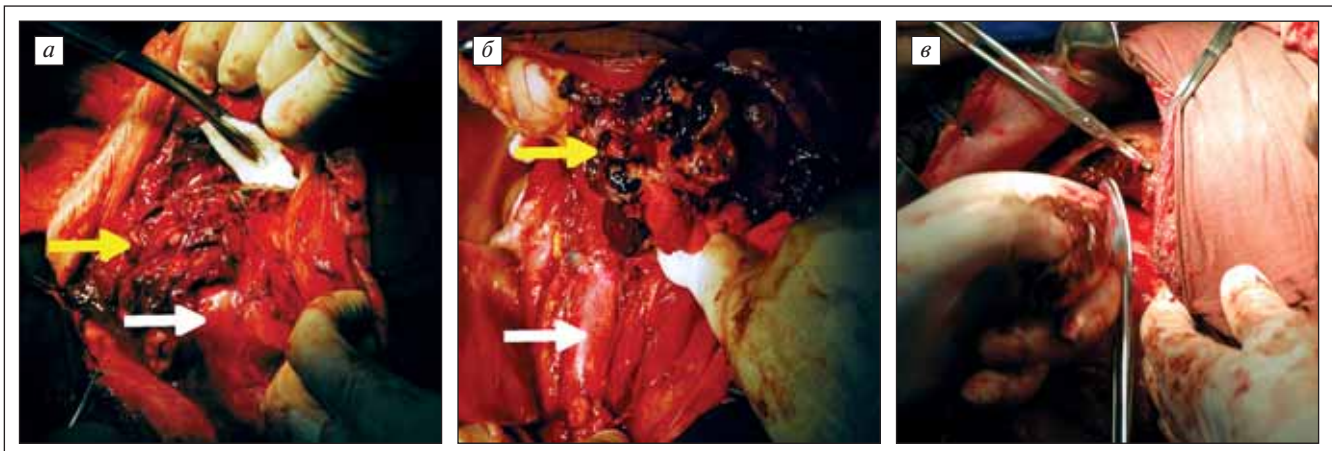


Рис. 4. Ревизия органов брюшной полости: а — определяется бугристый опухолевый узел (указан желтой стрелкой), покрытый множеством варикозно-расширенных вен, интимно спаянный с брыжейкой. Левая почка (белая стрелка); б — выделен переднемедиальный край опухоли (желтая стрелка), интимно прилежащий к аорте (белая стрелка); в — выполнена клиновидная резекция печени

ми, прорастающего в надпочечник, метастазы в печень. Рекомендована консультация патолога-онколога.

В НИОИ им. П.А. Герцена проведен иммуногистохимический анализ (ИГХ) опухоли забрюшинного пространства. Консультация гистологических препаратов: в готовых препаратах — фрагменты злокачественного новообразования, вероятнее всего герминогенного (эмбриональный рак, опухоль желточного мешка) с обширными полями некроза. Имеются фрагменты печени с метастазами опухоли аналогичного строения. Фрагменты почки и почечной лоханки — без опухолевого роста. Надпочечник с гиперплазией мозгового вещества. Проведено ИГХ-исследование с антителами: виментин — положительная реакция в строме и сосудах; PLAP, CD10, α -ингибин, СК-7, СК-20, СК-Н, НМВ45, РЭА — отрицательная; СД34 — положительная в эндотелиоцитах; ЭМА — положительная в единичных клетках; СК-19 — положительная в части клеток.

Заключение: иммунофенотип соответствует ГО.

На основании ИГХ-анализа опухоли, повторного гистологического исследования препаратов и высокого уровня онкомаркеров (α -фетопротейн, лактатдегидрогеназа) установлен окончательный диагноз: **внеор-**

ганная несеминомная ГО забрюшинного пространства слева (вторичное поражение печени, легких, костей таза — mts).

С учетом гистологического и ИГХ-диагноза, а также диссеминации опухолевого процесса пациент в относительно удовлетворительном состоянии переведен в отделение клинической фармакологии и химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН для подбора оптимальной схемы химиотерапии (ХТ) основного заболевания.

К 26.12.2008 г. проведены 5 курсов ХТ (4 — по схеме ВЕР — блеомицин + этопозид + цисплатин и 1 — по схеме ЕР) и 2 курса лучевой терапии (ЛТ). Паллиативный курс дистанционной ЛТ проводился с использованием фотонов 6 МмВ 1 раз в день в течение 5 дней. Область облучения: левая половина таза с 2 встречных переднезадних полей, разовая очаговая доза (РОД) — 4 Гр; суммарная (СОД) — 20 Гр, затем локальный мягкотканый компонент в теле левой подвздошной кости с 2 встречных переднезадних полей, РОД — 4 Гр, СОД — 12 Гр; СОД на мягкотканый компонент составил 32 Гр. Через 2 нед выполнена дистанционная ЛТ правой половины таза с 2 встречных переднезадних полей, РОД — 4 Гр, СОД — 20 Гр.

При контрольной КТ через 1 год отмечена выраженная положительная динамика: 8 из 9 объемных образований печени не определяются; в VII сегменте печени визуализируется единственный очаг диаметром 0,6 см (уменьшился с 2 до 0,6 см за 2 мес). В ложе удаленной левой почки без патологических изменений (рис. 7). Показатели онкомаркеров в норме: β -ХГЧ — 0,404 мМЕ/мл, α -фетопротейн — 3,42 мМЕ/мл.

В настоящее время пациент чувствует себя хорошо, болевой синдром отсутствует, исчезли костные и легочные изменения.

Результаты лечения ГО продемонстрировали успехи применения ХТ при диссеминированных солидных опухолях. До появления эффективной ХТ ГО с отдаленными метастазами была абсолютно фатальным заболеванием. Выживаемость больных не превышала 1 года. Лишь после создания эффективных схем ХТ, базовым препаратом для которых

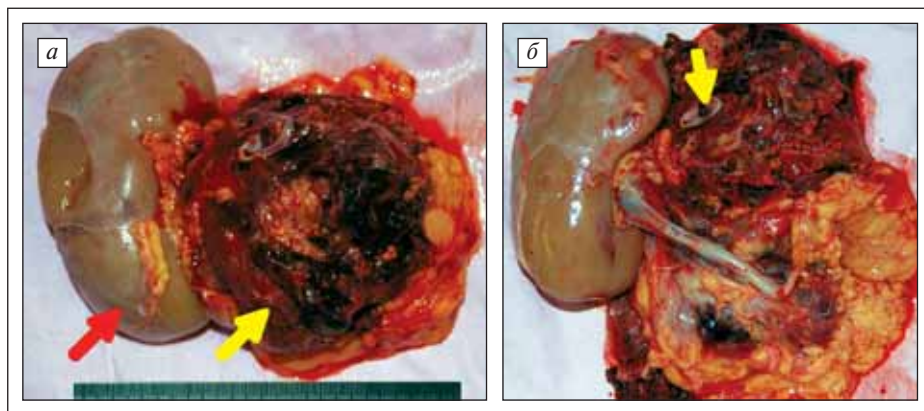


Рис. 5. Макропрепарат: а — почка (красная стрелка). Опухоль (желтая стрелка). Вид сзади; б — инвазия опухоли в почечный синус, почечную вену (желтая стрелка). На разрезе опухоль представлена опухолевыми массами бурого цвета с распадом, кровоизлияниями. Вид сзади

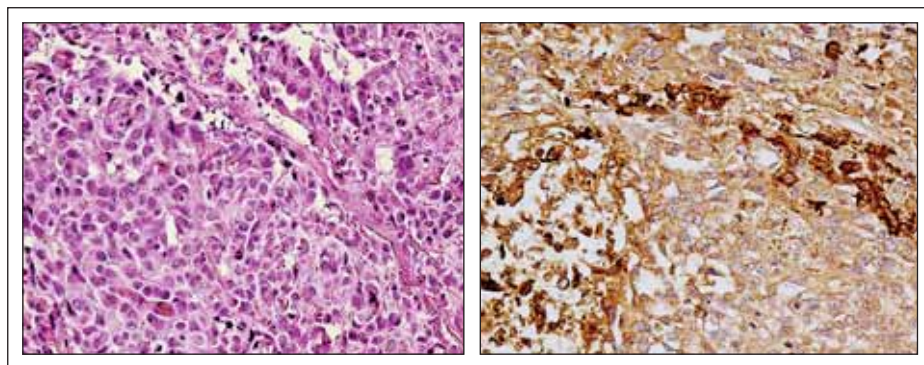


Рис. 6. Микропрепараты образования забрюшинного пространства. Картина низкодифференцированного переходного-клеточного рака

явился цисплатин, пациенты с ГО получили шанс на излечение. В настоящее время более 80% больных с диссеминированным процессом излечиваются, и ГО можно назвать одним из наиболее «благоприятных» для лечения вариантов солидных опухолей [1].

Благодаря успехам ХТ ГО стали ярким примером курабельных диссеминированных солидных опухолей. Эти достижения обусловлены не только развитием ХТ, но и более «интенсивной» хирургией, возросшими диагностическими возможностями, рациональной тактикой лечения больных в зависимости от прогностических факторов.

На основании представленного клинического наблюдения хотелось бы отметить, что даже высокочувствительные диагностические методы не являются эталоном в обследовании больных данной категории, не обладают 100% чувствительностью и специфичностью и могут приводить к ложноположитель-

ным и ложноотрицательным результатам в морфологической структуре и органной принадлежности опухоли забрюшинного пространства. У пациентов с опухолями забрюшинного пространства в первую очередь нужно исключить наличие ГО, так как эффективность лечения опухоли напрямую зависит от стадии заболевания. Таких больных следует направлять в специализированные лечебные учреждения.



Рис. 7. КТ. Аксиальный срез. В ложе удаленной почки без патологических изменений

Литература

1. Буланов А.А., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Лечение герминогенных опухолей ранних (I, IIa, B) стадий. *Практ онкол* 2006;7(1):24—9.
2. Трякин А.А., Буланов А.А., Тюляндин С.А. Индукционная химиотерапия метастатических герминогенных опухолей. *Практ онкол* 2006;7(1):30—8.
3. Bosl G.J., Motzer R.J. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337(4):242—54.
4. Poh B.C., Jayarani K., Kumar G. Retroperitoneal extragonadal germ cell tumour presenting as traumatic injury. *Eur J Radiol* 2008;66(3):101—3.
5. Schmoll H.J. Extragonadal germ cell tumors. *Ann Oncol* 2002;13:265—72.
6. Mindrup S.R., Konety B.R. Testicular recurrence from «primary» retroperitoneal germ cell tumor. *Urology* 2004;64(5):1031—2.
7. Filho B., McHugh J.B., Carrau R.L., Kassam A.B. Yolk sac tumor in the nasal cavity. *Am J Otolaryngol* 2009;29(4):250—4.
8. Lassmann J. et al. Diagnostic difficulties before definitive treatment of an extragonadal retroperitoneal germ cell tumor. *Urology* 2001;58(2):281.

О новой стратегии в профилактической онкологии

Л.Н. Мкртчян

Российско-Армянский центр медицины Д-П, ЗАО

Природные силы внутри нас являются наилучшими целителями болезней.

Гиппократ

Этиология рака гораздо шире отдельно взятого причинного агента и опирается в сложнейшую взаимосвязь и соподчиненность многих внешних и внутренних воздействий. Наши исследования с использованием флуоресцирующих антител к α -фетопротеину, раково-эмбриональному антигену и Са-19-9 показали, что они интенсивно осаждаются на поверхности культивируемых злокачественных клеток различного гистогенеза. Окутывание раковых клеток онкофетальными антигенами и фибрином (антифибриногенная люминесцирующая сыворотка, растровая электронная микроскопия) создает привилегированные условия для их приживания и роста. Это основной механизм толерантности и ускользания от иммунного надзора, аналогично тому, как развивающемуся плоду (полуаллогенный трансплантат) обеспечивается «статус мак-

симального иммунологического благоприятствования».

В борьбе с раком первоочередное значение придается сверхраннему выявлению неопластического зачатка до того, как формируются устойчивое сообщество клеток и опухолевый ангиогенез. Аргументируется необходимость специфического восполнения ослабленной противоопухолевой сопротивляемости людей из групп высокого онкологического риска. С этой целью автором создан эмбриональный противоопухолевый модулятор, содержащий пул фетальных белков и протеогликанов нормального эмбрионального генеза. Его подкожное введение раз в год в чрезвычайно малых дозах вызывает специфическую сенсibilизацию мононуклеарно-макрофагальной системы к перманентно возникающим у взрослых и пожилых людей мутантным клеткам, часть которых — потенциально раковые.

Уважаемые читатели!

Приглашаем вас принять участие в мероприятиях Российского общества онкоурологов (РООУ)!

Получить подробную информацию о мероприятиях можно на сайтах www.roou.ru и www.netoncology.ru. Зарегистрироваться для участия в мероприятиях РООУ вы можете на сайте www.roou.ru или отправив регистрационную анкету, вложенную в журнал, по факсу +7 (495) 645-21-98 или почтой России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, 15-й этаж, отделение урологии, каб. 1503.

В анкете необходимо отметить, на какие мероприятия вы регистрируетесь.

После отправки регистрационных данных убедитесь, что они внесены в регистрационные списки, по телефону +7 (495) 645-21-98.

За более подробной информацией и по вопросам участия в мероприятиях РООУ обращайтесь по телефонам: +7 (495) 988-89-92, 8-962-954-01-19, e-mail: info@abvexpo.ru

3 декабря 2009 г.**IX Заседание Московского
регионального отделения РООУ**

Место проведения: г. Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, конференц-зал НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Тема заседания: «Рак предстательной железы»

Организатор — РООУ

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

Вход свободный

Апрель 2010 г.**Конференция РООУ****в Центральном федеральном округе**

Место проведения: г. Воронеж

Организатор — РООУ

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

При поддержке Воронежской государственной медицинской академии

Май 2010 г.**Конференция РООУ****в Северо-Западном федеральном округе**

Место проведения: г. Санкт-Петербург, Загородный проезд, д. 47, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Организатор — РООУ

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

При поддержке Клиники урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Сентябрь 2010 г.**Конференция РООУ****в Дальневосточном федеральном округе**

Место проведения: г. Владивосток

Организатор — РООУ

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

При поддержке Приморского краевого онкологического диспансера

7—8 октября 2010 г.**V Конгресс РООУ**

Место проведения: г. Москва

Организатор — РООУ

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

Уважаемые коллеги!**Приглашаем вас принять участие****в работе Московского регионального отделения РООУ.**

Если вы хотите выступить с докладом на ежеквартальных заседаниях МРО РООУ, присылайте заявку с темой доклада на e-mail roou@roou.ru или по факсу +7 (495) 645-21-98 (в заявке указывайте контактную информацию). Предпочтительны оригинальные доклады, основанные на собственном клиническом материале.

По вопросам участия в заседаниях МРО РООУ обращайтесь по телефону +7 (495) 645-21-98.

С подробной информацией о прошедших и предстоящих заседаниях МРО РООУ вы можете ознакомиться на сайте www.roou.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 (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 указывайте 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 наличными денежными средствами 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 можно ознакомиться с информацией о вступлении в Организацию.

По вопросам оплаты членских и вступительных взносов обращайтесь по телефону: +7 (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, ознако-

миться с информацией о предстоящих мероприятиях и зарегистрироваться для участия в них.

На сайте вы также можете читать новости, номера журнала «Онкоурология» и сборники тезисов прошедших мероприятий, получить информацию о членстве и вступлении в РООУ, а также задать вопрос его сотрудникам.

Преимущества для членов РООУ

- Бесплатное получение полных версий клинических рекомендаций EAU на русском языке.
- Бесплатное получение журнала «Онкоурология».
- Бесплатное получение газеты «Урология сегодня».
- Скидки на книги издательского дома «АБВ-Пресс».
- Бесплатное участие в школах, проводимых РООУ.
- Возможность участия в конкурсах РООУ, победителям которых оплачивается участие в ежегодном конгрессе EAU.
- Персональные приглашения на мероприятия РООУ.

ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко
МНИОИ им. П.А. Герцена

Интермиттирующая гормональная терапия (ИГТ) является эффективным и безопасным методом гормонального воздействия у больных раком предстательной железы (РПЖ), эффективность которого не уступает постоянной гормональной терапии. Проведение ИГТ существенно улучшает качество жизни пациентов в период отсутствия терапии и снижает стоимость проводимого лечения. ИГТ может быть рекомендована при терапии больных РПЖ в различных клинических ситуациях, в том числе у пациентов с наличием отдаленных метастазов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лечебная тактика, интермиттирующая гормональная терапия

Контакты: Борис Яковлевич Алексеев byalekseev@mail.ru

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БИОТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ФОРМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

О.Е. Молчанов, М.И. Карелин
ФГУ РНЦПХТ Росздрава, Санкт-Петербург

Цель исследования — оценка роли иммуномониторинга у больных диссеминированным почечно-клеточным раком.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 175 пациентов, получавших лечение в период с 1998 по 2008 г. Больные получали различные варианты иммунохимиотерапии, включавшие интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерферон- α (ИФН- α), Кселоду, циклофосфамид. До начала лечения и в перерывах между курсами у пациентов оценивался иммунный статус, включавший лимфоциты и их субпопуляции, компоненты цитокиновой сети (ИЛ-1, 2, 4, 6, 8, 10, 12; ИФН- α , γ ; фактор некроза опухоли- α — ФНО- α); иммуноглобулины (IgA, IgG, IgM); компоненты комплемента (C1q, C3, C3a, C4, C5a).

Результаты. У больных, относящихся к разным прогностическим группам, по шкале MSKCC существенно различается динамика цитокинов (ИЛ-6, 8, 10; ФНО- α и ИФН- γ) и некоторых субпопуляций лимфоцитов ($CD4^+CD8^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD4^+CD25^+Foxp3$). Многофакторный анализ позволил установить, что на выживаемость оказывают влияние уровни ИЛ-6 (спонтанная и индуцированная продукция), ИЛ-8 (спонтанная и индуцированная продукция), ФНО- α (спонтанная продукция), ИФН- γ (индуцированная продукция), ТНК-клетки ($CD3^+CD16^+CD56^+$), Т-регуляторные клетки ($CD4^+CD25^+Foxp3$). Интегрирование указанных показателей в шкалу MSKCC выявило прогностическую неоднородность групп. У больных с благоприятным прогнозом медиана выживаемости составила 36,2 мес (0—1 иммунологический фактор — 50,3 мес, 2—3 иммунологических фактора — 38,3 мес, > 3 иммунологических факторов — 24,5 мес), у пациентов с относительно благоприятным прогнозом — 15,3 мес (29,1, 15,3 и 18,1 мес), у больных с неблагоприятным прогнозом — 8,5 мес (12,1, 9,3 и 6,3 мес соответственно). **Заключение.** Цитокиновый статус отражает агрессивность опухолевого процесса. Динамика уровня цитокинов может использоваться для прогнозирования исходов заболевания.

Ключевые слова: диссеминированный почечно-клеточный рак, биотерапия, роль иммуномониторинга

Контакты: Олег Евгеньевич Молчанов oleg_medic@rambler.ru

НЕФРОБЛАСТОМАТОЗ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.А. Шароев¹, И.Н. Соколова², Н.М. Иванова¹, М.В. Рубанская¹, Н.А. Кошечкина¹, Т.Р. Панферова¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии; ²НИИ клинической онкологии
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ³Научно-практический центр медицинской помощи детям ДЗ, Москва

Некоторые неопухолевые процессы могут напоминать опухоли почек как клинически, так и морфологически. Нарушения развития почек могут приводить к тому, что в них сохраняются элементы примитивной почечной ткани, которые могут быть ошибочно приняты за нефробластические опухоли. Наиболее часто в клинической практике среди опухолеподобных процессов, симулирующих нефробластому (НБ), педиатры-онкологи встречаются с массивной почечной бластемой, известной также под названием «нефробластоматоз» (НБМ). В статье продемонстрировано отсутствие единого представления о НБМ у детей, необходимости и видах лечения. Приведены сведения о 37 больных билатеральной НБ, фоном развития которой явился НБМ. Даны морфологические и радиологические признаки НБМ. Представлены результаты лечения больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса и сочетания НБМ с опухолью Вильямса. Показано, что НБМ является самоограничивающимся предопухолевым пролиферативным процессом, характеризующимся высоким уровнем риска развития НБ. При подтверждении диагноза НБМ больной нуждается в противоопухолевом лечении.

Ключевые слова: нефробластоматоз, билатеральная нефробластома, дети, морфология, диагностика, лечение

Контакты: Тимур Ахмедович Шароев timuronco@mail.ru

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СОРАФЕНИБА, СУНИТИНИБА И ТЕМСИРОЛИМУСА И ИХ ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

N. Bhojani^{1,2}, C. Jeldres^{1,2}, J.-J. Patar³, P. Perrotte², N. Suardi⁴, G. Hutterer^{1,5}, F. Patenaude⁶, S. Oudard⁷, P.I. Karakiewicz^{1,2}

¹Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal; ²Department of Urology, University of Montreal Health Center (CHUM), QC, Canada; ³Department of Urology, Rennes 1 University Hospital, France; ⁴Department of Urology, Vita-Salute University San Raffaele, Milan, Italy; ⁵Department of Urology, Graz Medical University, Austria; ⁶Cancer Prevention Centre, McGill University, Montreal, QC, Canada;

⁷Medical Oncology Department, Gorges Pompidou European Hospital, Paris, France

Цель исследования — представить систематический обзор побочных эффектов сорафениба, сунитиниба и темсиролимуса, а также в общих чертах описать меры по их предупреждению и коррекции.

Материалы и методы. Для того чтобы представить описание основных методов, направленных на снижение токсичности этих препаратов, нами проведен систематический обзор побочных эффектов на основе публикаций в базе данных PubMed, монографий по лекарственным препаратам и инструкций по их медицинскому применению.

Результаты. Частота развития побочных эффектов варьирует от < 1 до 72%. Побочные эффекты III–IV степени отмечаются реже, частота их возникновения от < 1 до 13% для сорафениба, от < 1 до 16% — для сунитиниба и от 1 до 20% — для темсиrolимуса. Сунитиниб вызывает наибольшее количество побочных эффектов III–IV степени, а сорафениб — наименьшее. Однако все еще отсутствуют тщательные сравнительные клинические исследования безопасности этих ингибиторов киназ. Практически все побочные эффекты можно эффективно предупреждать и лечить.

Заключение. Большое значение имеют профилактика, своевременное распознавание и лечение побочных эффектов этих препаратов, что позволяет избежать ненужного снижения дозы, грозящего ослаблением эффективности лечения.

Ключевые слова: побочные эффекты, сорафениб, сунитиниб, темсиrolимус

ИЛЕОЦИСТОПЛАСТИКА ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В.Н. Павлов, В.З. Галимзянов, Л.М. Кутляров, А.Р. Загитов, А.А. Измайлов, С.М. Измайлова, А.Д. Фазлетдинов
ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Цель исследования — оценка результатов хирургического лечения больных с кишечным мочевым пузырем; характеристика ранних и поздних послеоперационных осложнений; выработка тактики коррекции осложнений.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 198 пациентов, которым была проведена кишечная пластика мочевого пузыря.

Результаты. Применение разработанной тактики диагностики и сроков обследования позволило снизить число поздних послеоперационных осложнений кишечной пластики мочевого пузыря: остро и хронического пиелонефрита с 19,4 до 7,6%, мочекаменной болезни — с 17,2 до 1,9%, дисфункции мочевого пузыря — с 25,8 до 7,6%, метаболического ацидоза — с 4,3 до 1,9% — и предотвратить развитие стриктуры уретероцистического анастомоза.

Выводы. Радикальная цистэктомия с кишечной пластикой из изолированного сегмента подвздошной кишки у больных инвазивным раком мочевого пузыря перестала быть операцией выбора, превратившись в жизненно необходимое хирургическое пособие. Метод позволяет добиться общей 5-летней выживаемости у 69,7% пациентов.

Ключевые слова: илеоцистопластика, рак мочевого пузыря, инфекционные осложнения.

Контакты: Линат Миниханович Кутляров Lkutliyarov@yandex.ru

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ПРИ ПОВЕРХНОСТНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

И.Г. Русаков¹, В.В. Соколов¹, Н.Н. Булгакова², А.А. Теплов¹, Ульянов Р.В.¹
¹МНИОИ им. П.А. Герцена; ²Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва

Разработан комплексный метод флуоресцентного исследования слизистой мочевого пузыря у больных поверхностным раком мочевого пузыря (РМП) с использованием препарата аласенс, включающий проведение цистоскопии в белом свете, флуоресцентной цистоскопии и локальной флуоресцентной спектроскопии *in vivo*. Показано, что количественная оценка флуоресценции уротелия в очагах красного свечения 5-АЛК-индуцированного протопорфирина с учетом локальной интенсивности аутофлуоресценции повышает специфичность фотодинамической диагностики поверхностного РМП с 70 до 85% ($p \leq 0,05$), при этом общая точность метода возрастает с 80 до 86%.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, фотодинамическая диагностика, флуоресцентная спектроскопия, аласенс

Контакты: Игорь Георгиевич Русаков rusakov@hotmail.ru

КОМБИНАЦИЯ ГЕМЦИТАБИНА (ЦИТОГЕМ®) И ЦИСПЛАТИНА В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОТКРЫТОГО НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Б. Матвеев¹, М.И. Волкова¹, М.М. Константинова², Л.В. Шаплагин³, Г.М. Маниха⁴
¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ²Московский областной онкологический диспансер, Балашиха;
³ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва; ⁴ГУ ГКОД, Санкт-Петербург

Цель исследования. Первичной целью исследования являлись оценка частоты ответов на лечение, расчет беспродвижной и общей выживаемости больных распространенным переходно-клеточным раком мочевого пузыря (РМП), получавших Цитогем® и цисплатин в 1-й линии терапии. Вторичной целью было изучение безопасности и токсичности данной комбинации.

Материалы и методы. С февраля 2005 г. по март 2007 г. в исследование включены 25 больных неоперабельным местно-распространенным и диссеминированным морфологически верифицированным переходно-клеточным РМП. Соотношение мужчин и женщин 3:1. Медиана возраста 66,5±6,8 года. Все пациенты получали химиотерапию (ХТ) в режиме Цитогем® 1000 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни, цисплатин 70 мг/м² на 2-й день. Интервал между курсами составил 28 дней. Допускалось проведение не более 6 циклов ХТ при отсутствии прогрессирования или неприемлемых проявлений токсичности. Медиана наблюдения 36,2±12,1 мес.

Результаты. Полный ответ зарегистрирован у 2 (8%), частичный — у 11 (44%), стабилизация — у 10 (40%), прогрессирование — у 2 (8%) из 25 больных. Двенадцати- и 24-месячная общая выживаемость — 51,3 и 22,4%, медиана 13,4±3,5 (95% доверительный интервал — ДИ 6,6–20,4) мес, беспродвижная — 26 и 13% соответственно, медиана 8,8±1 (95% ДИ 6,6–10,6) мес. Побочные эффекты оценены у 24 больных. Явления токсичности зарегистрированы во всех случаях: I–II степени — 16 (67%), III–IV степени — 8 (33%). Основной вид токсичности — гематологическая: нейтропения — 16 (67%) — I–II степени — 8 (33%), III–IV степени — 8 (33%), тромбоцитопения — 14 (58%) — I–II степени — 10 (41,5%), III–IV степени — 4 (16,5%), анемия — 7 (29%) — I–II степени — 5 (21%), III–IV степени — 2 (8%). Осложнений гематологической токсичности не отмечено. Проявлениями негематологической токсичности являлись тошнота и рвота у 21 (88%) пациента (I–II степени — 67%, III степени — 21%), алоpecia — у 11 (44%) больных. Все нежелательные явления, зарегистрированные при проведении ХТ,

носили обратимый характер. Ни в одном наблюдении не потребовалось проведения трансфузии элементов крови, назначения антибиотикотерапии, колониестимулирующих факторов, а также госпитализации с целью купирования явлений токсичности.

Выводы. Режим Цитогем® и цисплатин в I-й линии терапии распространенного переходо-клеточного РМП продемонстрировал удовлетворительную эффективность при умеренной токсичности и может быть рекомендован к применению в клинической практике.

Ключевые слова: переходо-клеточный рак мочевого пузыря, Цитогем®, цисплатин

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

ПОВТОРНАЯ ТРАНСРЕКТАЛЬНАЯ БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С АТИПИЧЕСКОЙ МЕЛКОАЦИНАРНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ: ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ И ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ

М.А. Курджиев, А.В. Говоров, М.В. Ковылина, Д.Ю. Пушкарь
Кафедра урологии МГМСУ

Цель исследования — определить оптимальные сроки и методику выполнения повторной трансректальной биопсии предстательной железы (ПЖ) у пациентов с ранее диагностированной атипичской мелкоацинарной пролиферацией (ASAP).

Материалы и методы. Повторная трансректальная биопсия ПЖ выполнена 210 пациентам с первично диагностированной ASAP. Исследование проводилось в среднем через 8 (от 1 до 12) мес после первой биопсии и включало 12, 14, 16 и 18 пункций.

Результаты. По результатам повторной биопсии аденокарцинома ПЖ верифицирована в 64,8% (136 из 210) случаев. Наиболее высокий процент обнаружения аденокарциномы отмечался при биопсии из 16 и 18 точек и выполнении повторного исследования через 1 и 3 мес ($p < 0,05$).

Заключение. ASAP является предраковым заболеванием, и ее наличие в морфологическом материале при первичной пункции требует выполнения повторной биопсии ПЖ в ранние сроки независимо от уровня ПСА.

Ключевые слова: атипичская мелкоацинарная пролиферация, повторная трансректальная биопсия предстательной железы

Контакты: Михаил Александрович Курджиев mkurd@mail.ru

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОСТАТИЧЕСКОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА КАК ФАКТОРА ПРОГНОЗА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ БРАХИТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Иванов, Е.В. Хмелевский, С.В. Фастовец
Российский научный центр рентгенорадиологии МЗиСР РФ

Брахитерапия является высокотехнологичным, малоинвазивным и эффективным методом лечения рака предстательной железы. В настоящее время внутритканевая лучевая терапия входит в стандарты лечения РПЖ. Постоянно возрастающий интерес к брахитерапии объясняется ростом заболеваемости и потребностью в методах локальной терапии. Предоперационный уровень ПСА позволяет прогнозировать возможность прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: простатический специфический антиген, рак предстательной железы, брахитерапия

Контакты: Сергей Анатольевич Иванов oncurolog@gmail.com

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ПРИМЕНЕНИИ ТАКСОТЕРА (ДОЦЕТАКСЕЛА) ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.Б. Карякин, В.А. Бирюков
Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Проведен обзор работ, посвященных исследованию эффективности Таксотера при раке предстательной железы (РПЖ). Показано, что применение Таксотера способствует увеличению выживаемости больных метастатическим гормонорефрактерным РПЖ. Неoadъювантная и адъювантная химиотерапия на основе Таксотера эффективна, достаточно безопасна и не оказывает значимого влияния на последующее хирургическое и лучевое лечение больных РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, химиотерапия, Таксотер

Контакты: Олег Борисович Карякин karyakin@mrrc.obninsk.ru

БЕСПЛОДИЕ КАК АСПЕКТ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.А. Костин¹, А.Д. Каприн¹, А.В. Семин¹, Д.П. Круглов², А.А. Даниелян³

¹ФГУ РНЦР Росмедтехнологий, Москва; ²Межклиническое отделение андрологии ММА им. И.М. Сеченова; ³ФГУ 442 ОВКГ ЛенВО, Санкт-Петербург

В статье проанализированы медицинские и социальные аспекты бесплодия применительно к больным с диагнозом «рак». Представлена популяционная характеристика пациентов, обращающихся с проблемой бесплодия, сделана попытка изучить их анамнез жизни для выяснения возможных причин развития заболевания.

Ключевые слова: бесплодие, репродуктивное здоровье, онкологические больные

Контакты: Андрей Александрович Костин andocrey@mail.ru