ISSN 1726-9776

№ 1 ОНКОУРОЛОГИЯ (2009)

ONCOUROLOGY

- Лечение рецидивов герминогенных опухолей у мужчин
- Технические аспекты резекции почки при новообразованиях
- Спасительная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря
- Факторы прогноза при раке предстательной железы

СУТЕНТ®: 1-Я ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

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

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

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

Pfizer Онкология

капсулы Сутент® сунитиниб

открывая возможности

109147, Москва, ул. Таганская 21, Тел: +7(495) 258 55 35, Факс: +7(495) 258 55 17

SUT-08-17

Проводить больше времени с моим внуком — это здорово. Спасибо.

Дорогой Доктор,
я боялся даже допускать мысль о химиотерапии рака простаты.

Но уже после нескольких месяцев лечения я смог проводить больше времени с моим внуком. Это здорово!

RU.DOC 07.10.08.

Каждое мгновение жизни бесценно...

ТАКСОТЕР®
доцетаксел

Время жить

лечение рака простаты

sanofi aventis Group
Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.
www.sanofi-aventis.ru
С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

БЫСТРОИПРОСТО

Люкрин депо® 3,75 мг (лейпрорелин)

Эффективное лечение распространенного гормонозависимого рака предстательной железы[2]

ЛЮКРИН ДЕПО (лейпрорелин). Регистрационный номер: ПNo015554/01от 12.04.2004 Лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций. Флакон содержит лейпрорелина ацетата 3,75 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Прогрессирующий рак предстательной железы (паллиативное лечение). Эндометриоз (на период до 6 месяцев). Фибромиома матки (на период до 6 месяцев). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к лейпрорелину, аналогичным препаратам белкового происхождения или к любому другому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственной формы. Хирургическая кастрация. Беременность и период кормления грудью. Вагинальное кровотечения не установленной этиологии. Гормононезависимый рак предстательной железы.СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Вводят внутримышечно или подкожно один раз в месяц. Женщинам репродуктивного возраста первую инъекцию производят на 3 день менструации. Растворы для инъекций готовят непосредственно перед введением с использованием прилагаемого растворителя в концентрации 3,75 мг/1 мл.ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Отеки, стенокардия, брадикардия, тахикардия, аритмия, хроническая сердечная недостаточность, изменения ЭКГ, повышение артериального давления, инфаркт миокарда, флебит, эмболия ветвей легочной артерии, инсульт, тромбозы, транзиторные ишемические атаки, изменения аппетита, вкуса, сухость во рту, гиперсаливация, жажда, дисфагия, тошнота, рвота, диарея или запор, метеоризм, изменение массы тела, боли в молочных железах, гинекомастия, увеличение щитовидной железы, андрогеноподобные эффекты – вирилизация, акне, себорея, изменение голоса, гипертрихоз. Дерматит, сухость кожи, кожный зуд, сыпь, экхимозы, алопеция, гиперпигментация, изменения ногтей. Боли в костях, артралгия, миалгия, повышение тонуса мышц; обратимое изменение плотности костной ткани у женщин. Головная боль, головокружение, обморок, нарушение сна (бессонница), повышенная раздражительность, депрессия, повышенная утомляемость, парестезии, нарушение памяти, галлюцинации, гиперестезия, оглушенность, эмоциональная лабильность, изменения личности, нейромышечные расстройства, периферическая нейропатия. Кашель, одышка, носовые кровотечения, фарингит, плевральный выпот, фиброзные образования и инфильтраты в легких, расстройства дыхания. Конъюнктивит, нарушение зрения и слуха, шум в ушах. Дизурия, дисменорея, вагинальные кровотечения, сухость слизистой оболочки влагалища, вагинит, бели, боль в предстательной железе, атрофия яичек, боль в яичках, снижение либидо. Уплотнение тканей, гиперемия и боль в месте введения, аллергические реакции (в т.ч. анафилактический шок), периферические отеки, изменение запаха тела, гриппоподобный синдром, “приливы” крови к коже лица и верхней части грудной клетки, повышенная потливость, увеличение лимфатических узлов, острая задержка мочи, сдавление спинного мозга. Анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, увеличение протромбинового и частичного тромбопластинового времени, азота мочевины крови, гиперкальциемия и гиперкреатининемия, дислипидемия, гиперфосфатемия, гипогликемия, гипонатриемия, гиперурикемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы.

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

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

1. Kienle E et al. Urol Int 1996; 56(Suppl 1):23-30.
2. Wechsel HW et al. Eur Urol 1996; 30(Suppl 1):7-14.
3. Tunn UW et al. Urol Int 1998; 60(Suppl 1):9-17.
4. E.Kienle, G.Lubben. Efficacy and Safety of Leuprorelin Acetate for Prostate Cancer. Urologia internationalis, vol.56, 1996, p.29.
5. По данным аптечного аудита RMBC за 4 кв.2006 и 1 кв.2007 года, цена на Люкрин депо на 20-26% ниже цены на импортные аналоги.
6. IMS Health Mides,June 2006.Pub.Med.Search on 19.10.2006

Длительный опыт клинического применения[1,2,3]

Удобство использования[2,3,4]

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

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

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

Самая доступная цена среди импортных аналогов [5]

Наиболее часто назначаемый в мире аналог ГНРГ [6]

Abbott
A Promise for Life

онкофаг

(HSPPC-96)

25 мкг HSPPC-96 для инъекций

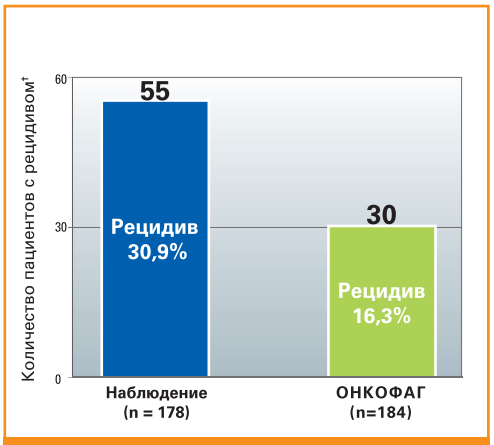
Доказано – предотвращает или задерживает рецидив рака

БЫТЬ НА ШАГ ВПЕРЕДИ

Первый и единственный препарат для адъювантной терапии пациентов с почечноклеточным раком с промежуточным риском рецидива опухоли

- У 40% пациентов с ПКР из группы промежуточного риска рецидив возникает в течение 5 лет[1]
- Онкофаг снижает риск рецидива на 48%[2]
- Превосходные показатели безопасности[3]

Онкофаг значительно снижает риск рецидива[2]



*Двусторонний логарифмический ранговый тест, стратифицированный по гистологической стадии, состоянию региональных лимфоузлов и общему состоянию до начала исследования.

†Рецидив или смерть до развития рецидива заболевания на момент оценки течения опухолевого процесса

Данные основаны на медиане наблюдения 3,8 лет.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название препарата. Онкофаг

Фармакотерапевтическая группа. противоопухолевое средство - вакцина

Код АТХ. L01XX

Форма выпуска.

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

Показания к применению.

Адъювантная терапия больных почечноклеточным раком с промежуточным риском рецидивирования.

Под промежуточным риском подразумевается:

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

Противопоказания.

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

Способ применения и дозы.

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

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

Инъекцию можно вводить в одну область (0.4 мл) или в два соседних участка (по 0.2 мл в каждый) с интервалом в несколько сантиметров. Для достижения более эффективной иммунизации участки введения Онкофага необходимо еженедельно менять, захватывая переднюю область дельтовидной мышцы, медиальные паховые и подключичные области с обеих сторон. Инъекции не следует делать в участки, расположенные дистально от лимфатических узлов, подвергшихся резекции или облучению, или в дистальные хирургическому рубцу участки.

Препарат не требует разведения.

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

Повторно не замораживать.

Побочное действие.

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

Местные реакции: эритема, уплотнение в месте инъекции

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления

Со стороны органов пищеварения: тошнота, диарея, запор

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль

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

Передозировка.

Не описано.

Особые указания.

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

Онкофаг предназначен исключительно для аутологичного применения.

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

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

Условия хранения.

При температуре от минус 100 до минус 60 °C.

Срок годности.

1,5 года в оригинальной упаковке.

Регистрационный номер: ЛСР-002472/08 от 03.04.2008,

Перед использованием ознакомьтесь с медицинской инструкцией по применению препарата.

Для получения более подробной информации, пожалуйста, обращайтесь к производителю препарата - компании «Антидженикс»:

(Адрес: 3 Forbes Road, Lexington, MA 02421. Бесплатная телефонная линия в России: +7 (800) 700-04-68 или 8 (495) 721-82-32.)

1. Messing et al. J Clin Oncol. 2003;21:1214-1222.; 2. Неопубликованные данные. Антидженикс Инк.; 3. Wood C et al. *Lancet*. 2008;372(9633):145-154

ANTIGENICS

08-gp96-0026 (09/2008)

IPSEN
Innovation for patient care

Диферелин®
Новое качество жизни

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ
по применению лекарственного препарата ДИФЕРЕЛИН 3,75 мг

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ФОРМА ВЫПУСКА
Порошок 3,75 мг для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения во флаконах в комплекте с растворителем в ампулах, одноразовыми шприцем и 2 иглами. Условия хранения: при температуре 15–25 °С.

СРОК ГОДНОСТИ
2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

БЕЗОПАСНОСТЬ И УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:

- Оригинальная игла – гарантия безопасности врача и пациента
- Без местного обезболивания
- Одна инъекция каждые 28 дней
- Не требует специальных условий хранения
- Простой способ приготовления раствора

Бофур Ипсен Фарма
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19
Тел.: +7 (495) 258 5400. Факс: +7 (495) 258 5401
E-mail: ipsen.moscow@ipsen.com

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

1 '2009

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

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

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

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

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

Адрес редакции:
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 **Л.Ф. Егорова**
Дизайн и верстка **А.В. Амаспюр**
Служба подписки и распространения
С.А. Горбунова: abv@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 30 декабря 2004 г. ПИ № ФС 77-19283

ISSN 1726-9776. Онкоурология. 2009. №1. 1—88.
© ООО «АБВ-пресс», 2009
При перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкоурология» обязательна
Подписной индекс
в каталогах: «Почта России» — 12312
«Пресса России» — 42169

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

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин
Лечение рецидивов герминогенных опухолей у мужчин 8

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки и надпочечников

С.Б. Петров, Е.С. Шпиленя, А.В. Кукушкин, Д.Д. Шкарупа
Усовершенствованная техника достижения гемостаза при резекции почки с новообразованием 14

С.И. Емельянов, В.А. Вередченко
Опыт применения трехмерной интраоперационной навигации при лапароскопической адреналэктомии 19

В.А. Бирюков, О.Б. Карякин
Безопасность и переносимость сорафениба при лечении распространенного рака почки 22

Рак мочевого пузыря

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, К.М. Фигурин, М.В. Петерс
Спасительная цистэктомия у больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря 27

Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, Р.А. Калантаров, А.В. Аксенов
Опыт использования биполярной трансуретральной резекции в лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря 32

А.А. Минич, О.Г. Суконко, А.И. Ролевич
Внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ и интерфероном-α2b при неинвазивном раке мочевого пузыря: результаты проспективного рандомизированного исследования 34

А.Д. Каприн, В.В. Пасов, С.В. Королев, О.В. Терехов
Причины развития лучевых циститов у больных, перенесших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований малого таза 39

М.С. Лихтер, Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов
Субтотальная резекция мочевого пузыря как альтернатива цистэктомии при обширном его вовлечении в опухолевый процесс у больных с местно-распространенным колоректальным раком 43

Рак предстательной железы

О.Б. Лоран, И.В. Лукьянов, Д.Ю. Тузов, А.Н. Тюльпаков
Клиническое значение полиморфизмов генов 5α-редуктазы и андрогенорецепторов при раке предстательной железы 48

В.Н. Павлов, А.Р. Загитов, А.А. Казихинуров, В.З. Галимзянов, Р.Р. Ишемгулов, А.Т. Мустафин, Л.М. Кутлияров
Реабилитация больных после радикальной простатэктомии 53

Н.В. Воробьев, Б.Я. Алексеев, В.В. Филимонов, А.Ю. Землянский
Комплексный анализ факторов прогноза у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы 56

М.И. Волкова
Роль депо-форм лейпрорелина ацетата (Люкрин депо®) в лечении рака предстательной железы 64

P. Teillac, C.F. Heyns, A.V. Kaisary, O. Bouchot, J. Blumberg
Фармакодинамическая эквивалентность применения 3-месячной и 28-дневной формы Декапептила депо медленного высвобождения у пациентов с распространенным раком предстательной железы 68

ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПРИ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В.Н. Журавлев, И.В. Баженов, А.В. Зырянов, И.В. Борзунов, О.В. Журавлев
Организация ранней диагностики онкоурологических заболеваний в Свердловской области 72

И.Н. Халястов
Инвалидность вследствие онкоурологических заболеваний 75

ОБЗОРЫ

А.Г. Рерберг, В.А. Титова, А.Д. Каприн, А.А. Костин, Ю.М. Крейнина
Ретенционные осложнения со стороны верхних мочевых путей у больных раком шейки матки IIb—III стадии 78

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

М.И. Волкова
Отчет о III конгрессе Российского общества онкоурологов 82

МЕРОПРИЯТИЯ РООУ 85

НЕКРОЛОГ 87

CONTENTS

LECTURE

M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tyulyandin
Treatment of Recurrences of Male Germ-Cell Tumors 8

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF UROGENITAL SYSTEM TUMORS

Renal and Adrenal Cancer

S.B. Petrov, E.S. Shpilenya, A.V. Kukushkin, D.D. Shkarupa
Improved Technique for Achieving Hemostasis during Neoplastic Kidney Resection 14

S.I. Yemelyanov, V.A. Veredchenko
Experience in using three-dimensional intraoperative navigation at laparoscopic adrenalectomy 19

V.A. Biryukov, O.B. Karyakin
The Safety and Tolerability of Sorafenib in the Treatment of Extensive Renal Cancer 23

Urinary Bladder Cancer

V.B. Matveyev, M.I. Volkova, K.M. Figurin, M.V. Peters
Sparing Cystectomy in Patients with Transitional-Cell Carcinoma of the Urinary Bladder 27

Yu.G. Alyaev, L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, R.A. Kalantarov, A.V. Aksenov
Experience in Using Bipolar Transurethral Resection in the Treatment of Superficial Tumors of the Urinary Bladder 32

A.A. Minich, O.G. Sukonko, A.A. Rolevich
Intravesicular Immunotherapy with BCG Vaccine and Interferon-α2b for Non-invasive Carcinoma of the Urinary Bladder: Results of Prospective Randomized Study 34

A.D. Kaprin, V.V. Pasov, S.V. Korolev, O.V. Terekhov
Causes of Radiation Cystitis in Patients after Radiotherapy for Small Pelvic Malignancies 40

M.S. Likhter, Yu.A. Shelygin, A.I. Achkasov
Partial Cystectomy as an Alternative to Cystectomy for Extensive Urinary Bladder Involvement by Locally Advanced Colorectal Cancer 44

Prostate Cancer

O.B. Loran, I.V. Lukyanov, D.Yu. Tuzov, A.N. Tyulpakov
Clinical significance of 5α-Reductase and Androgen Receptor Gene Polymorphisms in Prostate Cancer 48

V.N. Pavlov, A.R. Zagitov, A.A. Kazikhinurov, V.Z. Galimzyanov, R.R. Ishemgulov, A.T. Mustafin, L.M. Kutliyarov
Rehabilitation of Patients after Radical Prostatectomy 53

N.V. Vorobyev, B.Ya. Alekseyev, V.V. Filimonov, A.Yu. Zemlyansky
Complex Analysis of Prognostic Factors in Patients with Advanced and Locally Advanced Prostate Cancer 56

M.I. Volkova
Role of Leuproreline Acetate Depot (Lucrin Depot®) Formulations in the Treatment of Prostate Cancer 64

P. Teillac, C.F. Heyns, A.V. Kaisary, O. Bouchot, J. Blumberg
Pharmacodynamic Equivalence of Using 3-month and 28-day Sustained-Release Decapeptyl Depot Formulations in Patients with Advanced Prostate Cancer 68

PROBLEMS IN ORGANIZATION OF HEALTH CARE SERVICE IN ONCOUROLOGICAL DISEASES

V.N. Zhuravlev, I.V. Bazhenov, A.V. Zyryanov, I.V. Borzunov, O.V. Zhuravlev
Organization of Early Diagnosis of Oncourological Diseases in the Sverdlovsk Region 72

I.N. Khalyastov
Disability Due to Oncourological Diseases 75

REVIEWS

A.G. Rerberg, V.A. Titova, A.D. Kaprin, A.A. Kostin, Yu.M. Kreinina
Upper Urinary Tract Retention Complications in Patients with Stages IIb-III Cancer of the Cervix Uteri 78

CONGRESSES, CONFERENCES

M.I. Volkova
Report on the Third Congress of the Russian Society of Oncourologists 82

MEASURES OF THE RUSSIAN SOCIETY OF ONCOUROLOGISTS 85

OBITUARY 87

Лечение рецидивов герминогенных опухолей у мужчин

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

Отделение клинической фармакологии и химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Введение

Герминогенные опухоли (ГО) — довольно редкое заболевание, составляющее не более 1% всех злокачественных опухолей у мужчин. Уникальной особенностью ГО является их высокая чувствительность к химиотерапии (ХТ) на основе цисплатина. У большинства больных с диссеминированными ГО на фоне индукционной ХТ (3—4 курса комбинацией блеоцина, этопозида, цисплатина — BEP) с последующей, при необходимости, резекцией резидуальной опухоли достигается полный патоморфологический эффект. Тем не менее у 15% пациентов в дальнейшем развивается прогрессирование заболевания, и они нуждаются в проведении 2-й линии ХТ. За последние пару десятков лет было предложено множество режимов ХТ для лечения рецидивов ГО, но до сих пор нет убедительных данных, свидетельствующих о преимуществе одного из них.

В лечении больных с рецидивами ГО выделены 3 пути:

1) стандартная терапия (винбластин, ифосфамид, цисплатин — VeIP);

2) стандартная ХТ в комбинации с высокодозной ХТ (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых клеток;

3) стандартная ХТ с добавлением нового препарата.

Применение ВДХТ определяет общий ответ на уровне 40—50%, однако токсичность, возникающая при ее проведении, превышает пользу. Это еще более актуально у больных, которые получали в качестве 1-й линии поли-ХТ высокотоксичными химиопрепаратами в составе схемы BEP. Таким образом, основным методом лечения рецидивов ГО является применение стандартной ХТ или внедрение в классические схемы новых химиопрепаратов.

Задачей данного обзора был анализ современного состояния проблемы лечения рецидивов ГО у мужчин с помощью стандартной ХТ.

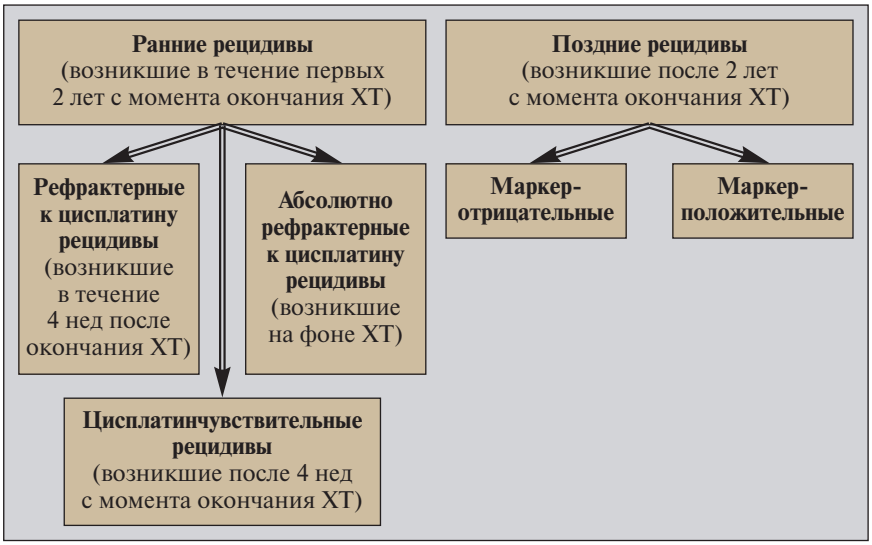
Лечение ранних рецидивов

Классификация рецидивов основана на времени их возникновения или прогрессирования болезни (см. схему).

Классическая ХТ

Результаты ХТ рецидивов заболевания не столь впечатляющие по сравнению с 1-й линией терапии. Из старых препаратов лишь 2 — этопозид и ифосфамид — показали активность около 25% в этой группе больных. Монотерапия в настоящее время практически не применяется. Сохранил свое значение лишь пероральный этопозид, при малой токсичности позволяющий в ряде случаев достигать длительных эффектов [1]. Однако ведущая роль принадлежит комбинированной терапии.

Исследователями из Университета штата Индианы (США) был разработан режим VeIP [2]. В исследовании приняли участие 135 больных с распространенными ГО, у которых прогрессирование заболевания развилось не ранее 3 нед после завершения индукционной ХТ по программе BEP. Проводилось 4 курса с интервалом в 3 нед. Основным признаком токсичности являлось наличие миелосупрессии с развитием фебрильных нейтропений у 73% больных, а трансфузия тромбоцитов потребовалась у 48%. Половина пациентов достигли полной ремиссии, и 32 (24 %) из них живы длительное время без признаков заболевания. Ни один из 32 больных с внегонадными несеминомными ГО не выздоровел в отличие от 30 из 100 пациентов



Классификация рецидивов

с тестикулярной несеминомой и 2 из 3 с внегонадной семиномой.

На основании данного исследования режимы с включением ифосфамида — прежде всего VeIP — стали своего рода стандартом 2-й линии ХТ после прогрессирования на комбинации BEP.

Тем не менее достигнутые результаты нельзя признать удовлетворительными. Представляются 2 перспективных пути их улучшения: применение новых препаратов или включение их в существующие комбинации, а также интенсификация терапии.

Новые препараты в лечении рецидивов ГО

Паклитаксел

Первым из препаратов «новой генерации», вошедших в арсенал химиотерапевта для лечения ГО, стал паклитаксел. Механизм его действия заключается в стимуляции микротрубочек и подавлении их деполимеризации, в результате чего создается блок делящихся клеток в фазе G2/M. Паклитаксел показал эффективность на клеточных линиях ГО [3]. C. Bokemeyer и соавт. [4], применив паклитаксел в монотерапии у 24 больных с первым или вторым рецидивом ГО, достигли ремиссий у 25% пациентов с медианой продолжительности эффекта 8 (3—16+) мес. Основными признаками токсичности были гранулоцитопения и периферическая полинейропатия. Схожие результаты получены и при комбинации паклитаксела (175—225 мг/м^2) с цисплатином (100 мг/м^2): из 16 больных с рецидивными несеминомными ГО, не достигших полного эффекта на индукционном режиме, непосредственная эффективность составила 25%. Однако длительная ремиссия сохранилась лишь у 1 пациента [5]. Применение паклитаксела в монотерапии 3-й линии оказалось малоэффективным: объективного эффекта (ОЭ) удалось достигнуть лишь у 2 (11%) из 18 больных, а медиана общей выживаемости (ОВ) составила 14 нед [6].

Эффективность и умеренная токсичность паклитаксела логичным образом привели к комбинации его с двумя другими эффективными препаратами — ифосфамидом и цисплатином (режим TIP) у 46 пациентов с прогностически благоприятным первым рецидивом ГО (локализация первичной опухоли в яичке, чувствительность к цисплатину, получили 4 курса комбинации TIP) [7]. Первоначально режим применялся следующим образом: паклитаксел в дозе 175—250 мг/м^2 в 1-й день, ифосфамид — 5 г/м^2 в 1-й день и цисплатин — 100 мг/м^2 в 1-й день при поддержке гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ), однако в дальнейшем был модифицирован: паклитаксел — 250 мг/м^2 24-часовая инфузия в 1-й день; ифосфамид — 1500 мг/м^2 на 2—5-й дни; цисплатин — 25 мг/м^2 на 2—5-й дни. У 36 (78%) из 46 пациентов отсутствуют признаки болезни при медиане наблюдения 52 мес. При использовании комбинации также продемонстрирована необычно высокая эффективность (56% полных эффектов) у больных с поздними (⩾2 лет) рецидивами, обычно рефрактерных к ХТ [8].

В настоящее время в Европе проводится проверочное исследование (EU-99012) эффективности этой комбинации в популяции больных, анализируемой в исследовании VeIP Университета Индианы. В 2005 г. были представлены результаты по применению во 2-й линии ХТ режима паклитаксел — 175 мг/м^2 1-й день, ифосфамид — 1 г/м^2 1—5-й дни и цисплатин — 20 мг/м^2 1—5-й дни. Из 43 пациентов прогрессирование в течение года отсутствовало у 38%. В группе хорошего прогноза по Memorial Hospital (n=26) прогрессирования в течение года не отмечено у 43% пациентов по сравнению с 29% в группе плохого прогноза (n=17) [9]. Режим оказался довольно токсичным. Во 2-м консенсусе Европейской группы по лечению ГО данный режим признан стандартной схемой 2-й линии ХТ наряду с VIP и VeIP.

Гемцитабин

Другим новым эффективным препаратом в лечении рецидивов ГО оказался гемцитабин — антиметаболит дезоксицитидина. В двух исследованиях, включавших 33 и 21 пациента с несеминомными ГО (более половины которых были абсолютно рефрактерны к цисплатину), гемцитабин показал 19 и 15% непосредственной эффективности соответственно [10, 11]. В экспериментальных работах выявлен синергизм паклитаксела и гемцитабина.

Так, применение паклитаксела — 110 мг/м^2 и гемцитабина — 1000 мг/м^2 (оба препарата в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед) у 30 больных с рецидивами ГО, признанных инкурабельными, позволило достичь 21% частоты ОЭ. Сохраняются 2 полные ремиссии продолжительностью 15 и 25 мес [12].

Итальянские исследователи в качестве 3-й линии ХТ использовали у 20 больных комбинацию паклитаксела (80 мг/м^2), гемцитабина (800 мг/м^2) и цисплатина (50 мг/м^2), прием в 1-й и 8-й дни. ОЭ отмечен в 50% случаев, в том числе полный эффект — у 5 пациентов. Все 4 морфологически подтвержденные полные ремиссии сохраняются через 3+, 10+, 18+ и 19+ мес. Длительность частичных ремиссий была короткой. Токсичность была выражена в основном миелосупрессией [13].

Оксалиплатин

В 90-х годах в клиническую практику вошло новое производное платины — оксалиплатин. Препарат обладает неполной резистентностью с циспла-

тином и, в отличие от последнего, практически лишен нефротоксичности, а нейротоксичность носит обратимый характер. В исследованиях на клеточных линиях ГО выявлена его сходная с цисплатином эффективность у цисплатинчувствительных опухолей. Однако на умеренно резистентных линиях оксалиплатин продемонстрировал большую активность, чем цисплатин [14].

Применение препарата у 32 рефрактерных к ХТ больных позволило достигнуть 4 (13%) частичные ремиссии, причем 3 из этих пациентов не ответили на ранее проведенную ВДХТ. Несмотря на то что все эффекты были непродолжительны, представилось перспективным изучение оксалиплатина в комбинациях во 2-й линии терапии [15].

Французские исследователи применили комбинацию оксалиплатина (130 мг/м^2) и цисплатина (100 мг/м^2 каждые 3—4 нед) с одним из альтернативных препаратов (ифосфамид, вепезид, эпирубицин, винорельбин или дактиномицин) у 13 больных (8 из них с прогрессированием в процессе предыдущей ХТ). ОЭ составил 54%, а оба больных с полной регрессией оставались без признаков прогрессирования в течение 5 лет [16].

Использование комбинации оксалиплатина (130 мг/м^2 в 1-й день) и гемцитабина (1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й дни) у 29 рефрактерных к цисплатину пациентов позволило достигнуть ОЭ у 38%, а 5 больных остаются без признаков прогрессирования заболевания свыше 5 мес [17].

В 2004 г. были представлены 2 работы по применению аналогичной комбинации оксалиплатина и гемцитабина (GEMOX) у больных с цисплатин-рефрактерными ГО. Частота гематологической токсичности была схожа (нейтропения III—IV степени 54—62%, тромбоцитопения III—IV степени 48—41%, анемия 11—21%, фебрильная нейтропения 9—10%). Греческим исследователям удалось добиться ОЭ у 32% (9/29) больных, из них у 14% (4/29) — полного эффекта. Общая выживаемость составила 8,3 мес (при полном эффекте больные живы без признаков болезни от 14+ до 28+ мес). Интересно, что у всех достигших частичной ремиссии в дальнейшем отмечено прогрессирование, также ни один пациент со средостенной локализацией первичной опухоли не ответил на терапию GEMOX [18]. Во втором исследовании ОЭ наблюдался у 16 (46%) из 35 пациентов, в 3 случаях зафиксирован полный эффект [19].

Исследователи из Италии сообщили о применении 3-компонентного режима (паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин) в виде еженедельных инфузий [20]. У большинства больных пришлось редуцировать дозы из-за токсичности комбинации. Ее эффективность оказалась не на высоте — зафиксирован лишь 1 (11%) частичный эффект. В дальнейшем данный режим был модифицирован: паклитаксел (80 мг/м^2) в 1-й и 8-й дни, гемцитабин (800 мг/м^2) в 1-й и 8-й дни, оксалиплатин (130 мг/м^2) в 1-й день 3-недельного курса. Исследователи определили эффективность режима у больных с цисплатин-рефрактерными рецидивами или прогрессированием после ВДХТ. ОЭ составил 51%, включая 12% частичных маркер-положительных регрессий. Основной вид токсичности — гематологическая: у 49% — тромбоцитопения, у 15% — лейкопения III—IV степени.

Французские исследователи применяли комбинации паклитаксела в дозе 175 мг/м^2 и оксалиплатина — 130 мг/м^2 у 26 больных, ранее получивших от 2 до 5 линий ХТ. В этой прогностически крайне неблагоприятной группе удалось добиться 1 частичного ответа, у 2 пациентов в дальнейшем была резецирована остаточная опухоль [21].

Иринотекан

Ингибитор фермента топоизомеразы II этопозид является одним из основных препаратов в лечении ГО. Новый полусинтетический препарат иринотекан, в основе механизма действия которого лежит блок фермента топоизомеразы I, показал активность на перевиваемых ГО у мышей. Кроме того, отмечен высокий уровень топоизомеразы I в резидуальных массах ГО после ХТ.

Японские исследователи представили данные по применению комбинации иринотекана (100 мг/м^2 каждые 2 нед или 200 мг/м^2 каждые 4 нед) с производными платины: цисплатином (20 мг^2 в 1—5-й дни, n=11) или недаплатином (100 мг/м^2 каждые 4 нед, n=7) [22]. ОЭ составил 50%. 10 пациентам из 17 в дальнейшем выполнена операция. 3- и 5-летняя выживаемость составила 64 и 53% соответственно. Токсичность режима оказалась значительной: тромбоцитопения II—IV степени, а также нейтропения III—IV степени наблюдались у всех больных, а фебрильные нейтропении развились у 27% пациентов.

Диссонансом столь высоким результатам этого исследования прозвучали данные схожего исследования из Германии, где применялся иринотекан в монотерапии. Ни у кого из 15 больных не зафиксировали ни одного ОЭ [23].

Интересным также представляется сообщение о совместном применении оксалиплатина и иринотекана в качестве 3-й линии ХТ ГО. В эксперименте был показан синергизм препаратов, который, по-видимому, связан с модификацией резистентности опухоли к препаратам платины [24]. Основываясь на этих данных, 18 пациентов с рефрактерными ГО были пролечены комбинацией оксалиплати-

на (85 мг/м² в 1-й и 15-й дни) и иринотекана (80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед) [25]. Несмотря на поддержку ГКСФ, имела место выраженная гематологическая и гастроинтестинальная токсичность, вследствие чего больные в среднем получили всего по 2 курса. ОЭ зафиксирован у 40%, включая полный у 4 (22%) больных. Обобщая результаты применения иринотекана в лечении ГО, можно отметить его неэффективность в монотерапии. Наряду с высокой токсичностью комбинаций с его включением иринотекан представляется малоперспективным препаратом для дальнейшего изучения в данном разделе. Все данные по исследованиям II фазы обобщены в табл. 1.

Лечение поздних рецидивов

Поздние рецидивы возникают более чем через 2 года с момента окончания индукционной ХТ. Частота поздних рецидивов у больных с несеминомными ГО колеблется от 1 до 6% по данным разных авторов [27—30). Так, при оценке характера рецидивов у больных с ГО в Memorial Hospital из 387 пациентов только у 26 (6,7%) развился поздний рецидив, из них у 12 (3,1%) — через 5 лет и более с момента окончания индукционной ХТ. Среди факторов риска развития позднего рецидива авторы выделили повышенные маркеры при выявлении ГО и наличие элементов зрелой тератомы в удаленной резидуальной опухоли после ХТ. При этом половина больных с поздними рецидивами были маркер-положительными (увеличение α-фетопротеина — АФП). Уровень хорионического гонадотропина (ХГ) всегда был в норме. Данный феномен объясняют тем, что опухоли с экспрессией ХГ более чувствительны к ХТ, тогда как АФП-положительные опухоли имеют более медленный рост.

Другие исследователи в качестве одного из основных факторов риска возникновения позднего рецидива выделяют невыполнение забрюшинной лимфаденэктомии после индукционной ХТ. Так, например, норвежские исследователи объясняют низкую частоту развития поздних рецидивов (1,3%) агрессивной хирургической тактикой по отношению к удалению опухолевых масс после завершения индукционной ХТ [30].

К биологическим особенностям поздних рецидивов относят: повышенный уровень АФП, доминирующий гистологический вариант — опухоль желточного мешка, частая трансформация тератомы в другие злокачественные опухоли. Чаще рецидив возникает в забрюшинном пространстве (до 75%). Поздние рецидивы ассоциированы с плохим прогнозом, так как плохо реагируют на ХТ. Принято выделять маркер-отрицательные и маркер-

Таблица **1**. *Данные исследований II фазы по ХТ рецидивов ГО*

Схема терапии	Число больных	ОЭ, %	Время до прогрессирования	ОВ	Процент длительных ремиссий	Медиана наблюдения	Ссылка
Паклитаксел							
T	24	25	8 (3—16+)				[4]
T	18	11		14 нед			[6]
TP	16	25					[5]
TIP	46	56 (ПЭ)			78	52 мес	[7, 8]
TIP	43	60		70% (12 мес)			[9]
Гемцитабин							
G	33	19					[10]
G	21	15					[11]
GT	30	21			7		[12]
TGP	20	50			20		[13]
Оксалиплатин							
Ox	32	13					[15]
OxP + третий препарат	13	54			15		[16]
GEMOX	29	38			17		[17]
GEMOX	29	32		8,3 мес	14		[18]
GEMOX	35	46		6 мес			[19]
GEMOX	19	17		7 мес			[26]
TGOx	9	11		5 мес			[20]
TOx	26	15	2 мес	8,8 мес			[21]
Иринотекан							
И	15	0					[23]
И + Р или недаплатин	18	50		53% (5 лет)			[22]
И + Ox	18	40		7,5 мес			[25]

Примечание. T — паклитаксел, P — цисплатин, G — гемцитабин, Ox — оксалиплатин, I — ифосфамид, GEMOX — гемцитабин + оксалиплатин, И — иринотекан, ПЭ — полный эффект.

положительные опухоли. В первом случае необходимо исключение злокачественной трансформации ГО в другую солидную опухоль (частота такой трансформации доходит до 14%). При подтверждении герминогенной природы рецидива показано оперативное лечение. При наличии маркер-положительной опухоли необходимо проведение на первом этапе ХТ-лечения. В работах из MSKCC показано, что больные с поздними рецидивами являются кандидатами на получение хирургического лечения. В случае невозможности проведения операции (n=29) проводилась ХТ по различным схемам (TIP, ВДХТ и др.). Медиана ОВ при такой тактике составила 23,9 мес. У 50% больных, получивших ХТ по схеме TIP, достигнуты полные ремиссии [28].

D.S. Sharp и соавт. [31] показали 79% 5-летнюю выживаемость при выполнении радикальной операции по сравнению с 36% — при нерадикальной. G.V. Kondagunta и соавт. [28] удалось достичь длительной выживаемости у 50% пациентов после 4 курсов TIP ± операция. ХТ может обеспечить длительную безрецидивную выживаемость у 15—24% больных [31]. ОВ по разным исследованиям составляет от 30 до 40% [27—32].

Таким образом, исследователи сходятся во мнении, что при маркер-отрицательных опухолях гистологически чаще встречается зрелая тератома, которая не реагирует на ХТ, поэтому целесообразно выполнение оперативного лечения. При положительном титре онкомаркеров тактика лечения такая же, как при ранних рецидивах, при этом рекомендуется использовать более агрессивные схемы ХТ.

Таблица **2**. *Схемы ХТ, применяемые в качестве 2-й линии*

Режим	Препарат	Введение	Дни лечения	Число курсов
VeIP	Ифосфамид 1200 мг/м²	В/в, 1—2 ч	1—5	4
	Цисплатин 20 мг/м²	В/в, 1 ч	1—5	
	Уромитексан 800 мг	В/в, струйно	1—5	
	Винбластин 0,11 мг/кг	В/в, струйно	1—2	
VIP	Ифосфамид 1200 мг/м²	В/в, 1—2 ч	1—5	4
	Цисплатин 20 мг/м²	В/в, 1 ч	1—5	
	Уромитексан 800 мг	В/в, струйно	1—5	
	Этопозид 75 мг/м²	В/в, 30 мин	1—5	
TIP	Ифосфамид 1200 мг/м²	В/в, 1—2 ч	1—5	4
	Цисплатин 20 мг/м²	В/в, 1 ч	1—5	
	Уромитексан 800 мг	В/в, струйно	1—5	
	Паклитаксел 175 мг/м²	В/в, 3 ч	1	

Примечание. Введение цисплатина осуществляется на фоне внутривенной (в/в) гидратации физиологическим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем — 2,5 л), необходимой для поддержания диуреза >100 мл/ч в процессе введения цисплатина и в последующие 3 ч; уромитексан вводится по 800 мг непосредственно перед ифосфамидом и далее через 4 и 8 ч после начала инфузии ифосфамида; перед паклитакселом проводится стандартная премедикация: дексаметазон по 20 мг внутримышечно за 12 и 6 ч до введения препарата, за 30 мин проводится введение дексаметазона — 20 мг в/в капельно, димедрола — 50 мг в/в струйно и ранитидина — 50 мг в/в струйно.

Заключение

С 1995 г., когда был накоплен опыт успешного лечения диссеминированных форм ГО, к тем из них, которые не ответили на индукционное лечение, стал повышаться интерес исследователей. В лечении группы больных с рецидивами ГО выделены 3 пути: 1) стандартная терапия; 2) стандартная ХТ в комбинации с ВДХТ с трансплантацией аутологичных стволовых клеток; 3) стандартная ХТ с добавлением нового препарата. Резекция остаточной опухоли после ХТ рецидива играет столь же важную роль, как и после 1-й линии ХТ. Возможность оперативного лечения всегда должна рассматриваться в случае развития поздних рецидивов, при которых эффективность ХТ низка. Больные с платинорефрактерными рецидивами, несеминомными опухолями средостения практически не имеют реальных шансов на излечение. Им показано проведение ХТ с включением новых экспериментальных препаратов.

Стандартным режимом ХТ при рецидивах ГО является проведение 4 курсов ХТ по схеме: VIP, или VeIP, или TIP. Применяемые схемы ХТ отражены в табл. 2. Поскольку комбинация VeIP позволяет достичь излечения лишь у четверти больных, назначение всем пациентам «традиционной» ХТ 2-й линии в настоящее время неправомочно.

Применение новых препаратов в лечении рецидивов ГО — наиболее перспективный, но, с другой стороны, и наименее изученный подход. Многие новые режимы демонстрируют обнадеживающую эффективность во II фазе исследований. Тем не менее различные критерии отбора больных, отсутствие общепринятой прогностической классификации рецидивных ГО и рандомизированных исследований не позволяют делать выводов о превосходстве какой-либо комбинации над режимами VIP, VeIP или TIP. В качестве 3-й линии принята ХТ пероральным этопозидом, паклитакселом, гемцитабином, оксалиплатином или их комбинацией.

Таким образом, на данном этапе существует проблема выделения групп больных, которым можно ограничиться назначением в качестве 2-й линии ХТ стандартного режима, и пациентов, которым необходима интенсификация лечения.

Литература

1. Porcu P., Bhatia S., Sharma M., Einhorn LH. Results of treatment after relapse from high-dose chemotherapy in germ cell tumors. J Clin Oncol 2000;18(6):1181—6.
2. Loehrer P.J., Gonin R., Nichols C.R. et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol 1998;16:2500—4.
3. Motzer R.J., Chou T.C., Schwartz L. et al. Paclitaxel in germ cell cancer. Semin Oncol 1995;22:12—5.
4. Bokemeyer C., Beyer J., Metzner B. et al. Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. Ann Oncol 1996;7(1):31—4.
5. Tjulandin S., Titov D., Breder V. et al. Paclitaxel and cisplatin as salvage treatment in patients with non-seminomatous germ cell tumour who failed to achieve a complete remission on induction chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1998;10(5):297—300.
6. Sandler A.B., Cristou A., Fox S. et al. A phase II trial of paclitaxel in refractory germ cell tumors. Cancer 1998;82:1381—6
7. Motzer R.J., Sheinfeld J., Mazumdar M. et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol 2000;18(12):2413—8.
8. Donadio A., Sheinfeld J., Bacik J. et al. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatine (TIP): an effective second-line therapy for patients (pts) wiyh relapsed testicular germ cell tumors (GCT). Proc ASCO 2003. Abstr 1537.
9. Mead G.M., Cullen M.H., Huddart R. et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer 2005;93:178—84.
10. Bokemeyer C., Gerl A., Schöffski P. et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. J Clin Oncol 1999;17(2):512.
11. Einhorn L.H., Michael J., Stender M.J., Williams S.D. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. J Clin Oncol 1999;17(2):509.
12. Hinton S., Catalano P., Einhorn L.H. et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2002;20(7):1859—63.
13. Pizzocaro G., Nicolai N., Salvioni R. et al. Paclitaxel, cisplatin, gemcitabine (TGP) third line therapy in metastatic germ cell tumors (GST) of the testis. Proc ASCO, 2001. Abstr 773.
14. Dunn T.A., Schmoll H.J., Grunwald V. et al. Comparative cytotoxicity of oxaliplatin and cisplatin in non-seminomatous germ cell cancer cell lines. Invest New Drugs 1997;15(2):109—14.
15. Kollmannsberger C., Rick O., Derigs H.-G. et al. Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2002;20(8):2031—7.
16. Soulie P., Garrino C., Bensmaine M.A. et al. Antitumoral activity of oxaliplatin/cisplatin-based combination therapy in cisplatin-refractory germ cell cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol 1999;125(12):707—11.
17. Bokemeyer C., Beyer J., Metzner B. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine/oxaliplatin in relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer (GCT). Proc ASCO, 2003. Abstr 1561.
18. Pectasides M., Farmakis D., Aravantinos G. et al Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study D. Ann Oncol 2004;15:493—7.
19. Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R. et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2004;22:108—14.
20. De Giorgi U., Rosti G., Papiani G. et al. Weekly gemcitabine, paclitaxel, oxaliplatin combination chemotherapy in patients with cisplatinrefractory germ cell tumor: preliminary experience. Am J Clin Oncol 2004;27:457—60.
21. Theodore C., Flechon A., Fizazi K. et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin (Ox) in combination with paclitaxel (Px) in patients (pts) who failed cisplatin (CDDP) based chemotherapy (CT) for germ cell tumors (GCT). Proc ASCO 2004;23:389. Abstr 4534.
22. Miki T., Mizutani Y., Nonomura N. et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. Cancer 2002;95(9):1879—85.
23. Kollmannsberger C., Rick O., Klaproth H. et al. Irinotecan in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a phase II study of the German Testicular Cancer Study Group. Br J Cancer 2002;23;87(7):729—32.
24. Raymond E., Faivre S., Woynarowski J.M. et al. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. Semin Oncol 1998;25:4—12.
25. Pectasidesa D., Pectasides M., Farmakis D. et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients: a phase II study. Eur Urol 2004;46:216—21.
26. De Giorgi U., Rosti G., Aieta M. et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. Eur Urol 2006;50: 1032—9.
27. McGlynn K.A., Devesa S.S., Graubard B.I., Castle P.E. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. J Clin Oncol 2005;23:5757—61.
28. Ronnen E.A., Kondagunta G.V., Bacik J. et al. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:6999—7004.
29. Shahidi M., Norman A.R., Dearnaley D.P. et al. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and implications for management. Cancer 2002;95:520—30.
30. Oldenburg J., Alfsen G.C., WHhre H., Fossa S.D. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. Br J Cancer 2006;94:820—7.
31. Sharp D.S., Carver B.S., Eggener S.E. et al: Clinical outcome of patients managed for late relapse of germ cell tumor. J Clin Oncol 2006;24(suppl; abstr 4550):229.
32. Gerl A., Clemm C., Schmeller N. et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol 1997;8:41—7.

Усовершенствованная техника достижения гемостаза при резекции почки с новообразованием

С.Б. Петров, Е.С. Шпиленя, А.В. Кукушкин, Д.Д. Шкарупа
Кафедра урологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

IMPROVED TECHNIQUE FOR ACHIEVING HEMOSTASIS DURING NEOPLASTIC KIDNEY RESECTION

S.B. Petrov, E.S. Shpilenya, A.V. Kukushkin, D.D. Shkarupa
Department of Urology, Military Medical Academy, Saint Petersburg

Due to the better diagnostic feasibilities of health care facilities, the proportion of patients with small renal tumors (T1a) has substantially increased in recent years. In accordance with the international standards, these patients should undergo nephron-sparing surgery: neoplastic kidney resection. At Russian hospitals, organ-preserving treatment is not in adequate use for the technical difficulties associated with resection and for the likelihood of postoperative complications. The performed study has yielded a simple highly effective procedure of nephrectomy in neoplasms, by using vasoselective parenchymatous sutures enhanced with polymer stripe-implants.

Органосохраняющее оперативное лечение новообразований почки имеет достаточно длинную и неоднозначную историю. Впервые удачную резекцию по поводу ангиосаркомы выполнил Crerny (1887). В 1950 г. V. Vermooten [1] доказал функциональную обоснованность резекции почки при новообразованиях. Однако в 1963 г. C.J. Robson и соавт. [2], основываясь на убедительном клиническом материале, провозгласили радикальную нефрэктомию золотой стандартной операцией при обнаружении у пациента новообразования почки. В 60-е годы XX в. подобное утверждение не вызвало особой полемики, так как в диагностическом арсенале клиницистов не было методик, которые бы на предоперационном этапе позволяли точно определить распространенность опухолевого процесса, характер новообразования, взаимоотношение его с окружающими тканями. Кроме того, не была достаточно развита оперативная техника резекции почки. В связи с этим в течение последующих двух десятилетий органосохраняющие операции предпринимались лишь по абсолютным показаниям (новообразование единственной почки) [3].

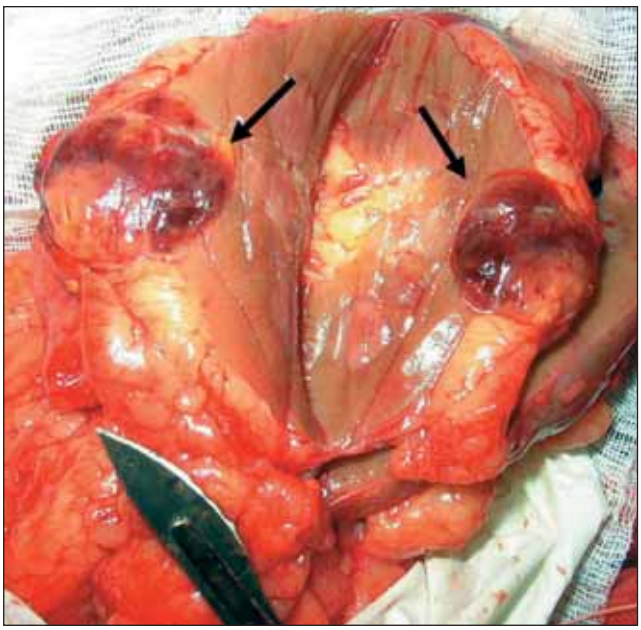


Рис. 1. *Препарат почки (на разрезе), удаленной по поводу новообразования T1a*

В 80-х годах, по мере внедрения в клиническую практику новых визуализационных методов (ультразвуковое исследование — УЗИ, компьютерная — КТ и магнитно-резонансная — МРТ — томография), многие крупные урологические центры стали отдавать предпочтение органосохраняющей тактике лечения новообразований почки ранних стадий (T1) даже в случае нормально функционирующего контралатерального органа (т.е. по элективным показаниям) [3].

В последние годы были опубликованы многочисленные исследования ведущих отечественных и зарубежных клиник, свидетельствующие об одинаковой онкоспецифической эффективности резекции почки и нефрэктомии при локализованных новообразованиях T1 [4—6]. При органосохраняющем лечении новообразований стадии T1N0M0 скорректированная 5-летняя выживаемость составляет 95,65%, при нефрэктомии — 89,5% [7]. Доказанным фактом является более высокая частота возникновения хронической почечной недостаточности у пациентов, перенесших нефрэктомию, по сравнению с органосохраняющей операцией (22,4% против 11,6%) [6].

Во многих отечественных урологических стационарах отношение к органосохраняющим операциям по-прежнему неоправданно сдержанное. Зача-

стую предпочтение отдается удалению пораженного органа как наиболее «надежному» методу (рис. 1). Основными причинами, заставляющими специалистов отказаться от сохранения почки при лечении новообразований ранних форм, являются: недостаточная предоперационная информация о распространенности опухолевого процесса (взаимоотношение новообразования с чашечно-лоханочной системой — ЧЛС и сосудами, выраженность капсулы опухоли и т.д.), высокая вероятность возникновения технических проблем при выполнении резекции (особенно на этапе достижения окончательного гемостаза) и возможные послеоперационные осложнения (кровотечение, образование мочевых свищей и др.) [8—10].

В отечественной и зарубежной литературе описывается множество различных методик достижения окончательного гемостаза при резекции почки, что свидетельствует об отсутствии единства взглядов на эту проблему [8, 11]. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что все современные физические и химические гемостатические средства (электро-, аргонусиленная и лазерная коагуляция, ТахоКомб, фибриновые, альбуминовые, цианакрилатные клеи и др.) при операциях на почке носят, как правило, лишь дополняющий характер, так как не способны надежно справиться с интенсивным кровотечением, часто сопровождающим резекцию почки [12]. Основным и наиболее эффективным методом достижения окончательного гемостаза на данный момент остается лигатурный, но он имеет ряд существенных недостатков. Селективное лигирование сосудов в ране почки после резекции на практике часто является достаточно трудновыполнимой манипуляцией из-за сокращения мышечной стенки артерий и «погружения» сосудов в паренхиму. Применение общепринятых вертикальных циркулярных и горизонтальных П-образных швов может сопровождаться прорезыванием тканей почки и усилением кровотечения, что приводит к дополнительному повреждению структур органа и нередко вынуждает хирурга выполнить нефрэктомию. Наложение большого числа гемостатических швов, «прошивание» кровоточащих участков часто приводит к выраженному повреждению паренхимы в зоне резекции, образованию обширных ишемизированных зон с последующим формированием грубого деформирующего рубца. Использование аутотканей (паранефральная клетчатка, мышца) для подкладывания под гемостатические швы не всегда эффективно, сопряжено с расширением объема оперативного вмешательства и может являться причиной развития послеоперационных осложнений [8].

Целью настоящего исследования стала разработка методики резекции почки при периферически расположенных новообразованиях, обладающей такими качествами, как стабильная эффективность, простота, надежность, универсальность (в известных пределах) и экономическая доступность.

Материалы и методы

Нами было предложено производить плоскостную (поперечную) резекцию почки на расстоянии 5—10 мм от капсулы периферически расположенного новообразования, а на этапе достижения окончательного гемостаза — накладывать узкие (шириной не более 4—5 мм) горизонтальные П-образные швы через специальный полимерный ленточный имплантат, размещенный по периферии дефекта, капсулу и паренхиму почки таким образом, чтобы в зону максимальной компрессии, создаваемую швом, попадали визуально определяемые точки расположения крупных сосудов. При этом было предложено не производить пластическое закрытие операционной раны почки ее капсулой (рис. 2).

Применение специальных полимерных ленточных имплантатов позволяет накладывать узкие горизонтальные П-образные гемостатические швы, обеспечивающие вазоселективную компрессию в зоне резекции, и при этом избегать прорезывания капсулы и паренхимы почки.

Ленточные имплантаты, полностью удовлетворяющие требованиям методики, были разработаны совместно с НПК «Экофлон» (Санкт-Петербург). Материалом для их изготовления стал политетрафторэтилен (ПТФЭ), который представляет

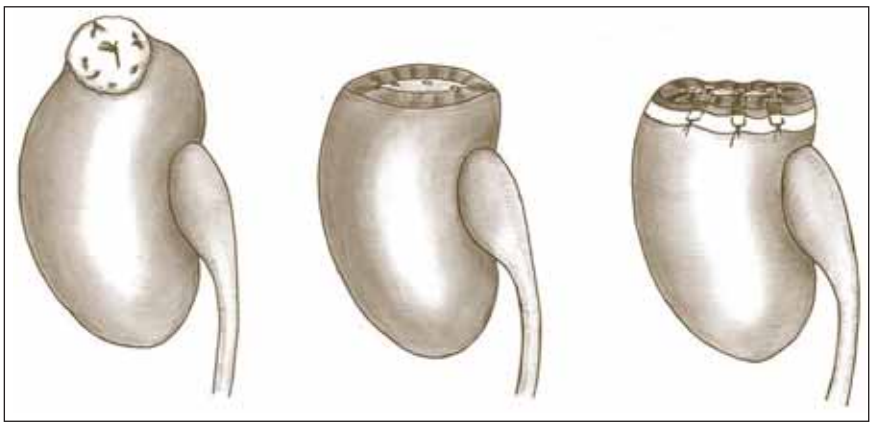


Рис. 2. *Методика достижения окончательного гемостаза с применением ленточных имплантатов после выполнения резекции по поводу новообразования*

собой нерассасывающийся биоинертный фторполимерный материал узелково-фибриллярной структуры с регулируемой микропористостью. Широкое распространение материал получил в изготовлении сосудистых протезов последнего поколения (GoreTex, «Экофлон»). Разработанные ПТФЭ-ленты имеют двухслойную структуру: крупнопористый слой, позволяющий фибробластам проникать внутрь материала, и мелкопористый, препятствующий адгезиогенезу. При аппликации лент на почку крупнопористый слой (имеющий рельефную поверхность) обращается к капсуле органа, а мелкопористый — к окружающим тканям. Был также определен оптимальный размер изделий: ширина — 15 мм, длина — 150 мм, толщина — 1 мм (рис. 3).

Экспериментальное исследование эффективности предложенной методики проводилось на 18 крупных беспородных собаках (масса от 20 до 25 кг). Под внутривенным наркозом выполнялся межреберный доступ к почке. После мобилизации органа на сосудистую ножку накладывался турникет. Осуществлялась поперечная резекция полюса почки. В случае вскрытия ЧЛС ее целостность тщательно восстанавливалась узловыми швами (ПГА 4/0). На этапе достижения окончательного гемостаза накладывались П-образные швы (ПГА-Рапид 2/0) по описанной выше методике, после чего турникет снимался с сосудистой ножки (рис. 4). Во всех случаях для надежной остановки кровотечения из крупных сосудов требовалось наложение не более 3—4 швов. Малоинтенсивное паренхиматозное кровотечение в зонах между швами было остановлено с применением монополярной электрокоагуляции в режиме фульгурации или гемостатических губок (гемасепт, тромбокол).

Животные каждой серии выводились из эксперимента по 6 единиц в сроки: 7, 14, 30 сут. Забор материала для гистологического исследования производился из зоны резекции почки в местах контакта ленточных имплантатов и капсулы органа, а также из области, непосредственно прилегающей к зоне резекции (на расстоянии 1 см).

На этапе планирования органосохраняющего оперативного лечения новообразований почки мы использовали следующий диагностический набор:

— УЗИ почек (размер, локализация, консистенция новообразования, взаимоотношение опухоли с окружающими структурами);
— цветное допплеровское картирование, энергетическое картирование (определение васкуляризации опухоли);
— радиоизотопное исследование почек с 99Тс-ДТПА (определение функционального статуса почек);
— спиральная (при необходимости трехфазная) КТ с предоставлением результатов в виде аксиальных срезов, фронтальных 2D-реконструкций и, при необходимости, 3D-реконструкций с одновременной визуализацией ЧЛС, крупных сосудов почки и нижних ребер (уточнение размеров новообразования, определение плотности опухолевого узла, способности к накоплению контрастного препарата, отношение опухоли к ЧЛС, крупным сосудам почки, выбор оптимального операционного доступа, уточнение анатомических особенностей почки у конкретного пациента, планирование хода оперативного вмешательства).

При недостаточной информативности КТ или в случае непереносимости пациентом рентгеноконтрастных препаратов применялась МРТ с использо-

Рис. 3. *Внешний вид ПТФЭ-лент в производственном исполнении*

Рис. 4. *Этап достижения окончательного гемостаза после резекции почки*

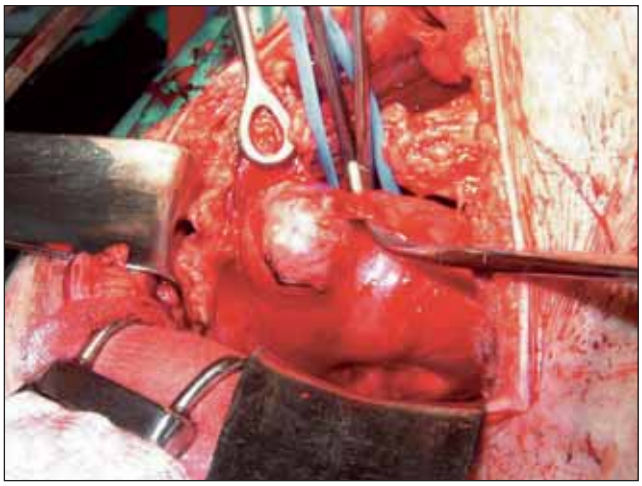


Рис. 5. *Новообразование тела правой почки больного М. 55 лет*

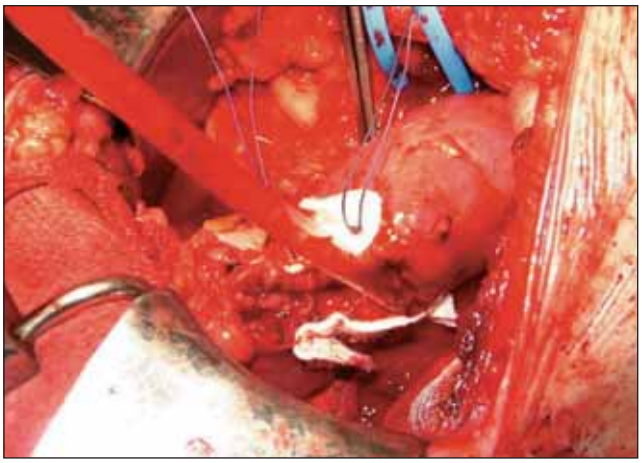


Рис. 6. *Этап достижения окончательного гемостаза (наложены 2 шва) после резекции тела правой почки с новообразованием. Тот же пациент*

ванием протокола подавления сигнала от жировой ткани (уточнение взаимоотношений опухоли с окружающими структурами, изучение характера псевдокапсулы новообразования, определение состояния регионарных лимфатических узлов).

В период с января 2002 г. по май 2008 г. в клинике урологии Военно-медицинской академии были прооперированы 46 пациентов с периферически расположенными новообразованиями почек размером 4 см и менее (T1a). У 18 пациентов опухолевый узел локализовывался в нижнем конце, у 12 — в верхнем и у 16 — в теле почки. Всем пациентам исследуемой группы была выполнена резекция почки по элективным показаниям (удовлетворительно функционирующая контралатеральная почка). В 6 (13%) случаях был определен доброкачественный характер новообразований, в остальных наблюдениях имел место светлоклеточный рак почки.

Техника оперативного вмешательства состояла в следующем (рис. 5, 6): после мобилизации органа на почечную артерию накладывали сосудистый зажим (турникет). Производили резекцию почки в пределах здоровых тканей (не менее 5—10 мм от капсулы опухоли). Ложе удаленного новообразования обрабатывали аргонусиленной коагуляцией. При вскрытии ЧЛС восстанавливали ее целостность узловыми швами (ПГА 4/0) и в некоторых случаях проводили внутреннее дренирование мочевыводящих путей мочеточниковым стентом. На этапе достижения окончательного гемостаза накладывали узкие (4—5 мм) П-образные швы (ПГА 0) через ленточный имплантат (ПТФЭ-ленты, «Экофлон»), размещенный по периферии дефекта, капсулу и паренхиму почки таким образом, чтобы в зону максимальной компрессии, создаваемую швом, попадали визуально определяемые точки расположения крупных сосудов. Во всех случаях понадобилось не более 5—6 швов. Дополнительно с гемостатической целью использовались аргонусиленная коагуляция (в режиме спрея) и гемостатическая губка гемасепт. Снимался зажим с почечной ножки. Тщательно фиксировалось время интраоперационной ишемии почки.

В отдаленном послеоперационном периоде пациенты проходили обследование на предмет возникновения местного рецидива (УЗИ, КТ, МРТ) и определения функционального статуса почек (сывороточный креатинин, радиоизотопные исследования).

Результаты и обсуждение

При выполнении экспериментального исследования на собаках ни в одном случае мы не столкнулись с серьезными послеоперационными осложнениями. В 3 наблюдениях имело место расхожде-

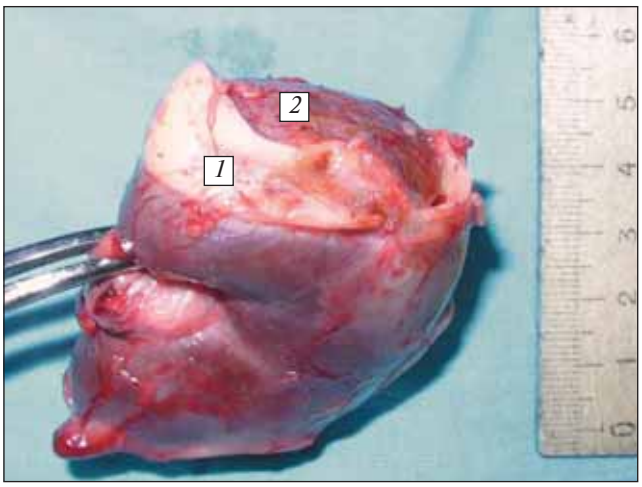


Рис. 7. *Макропрепарат зоны резекции верхнего полюса почки собаки на 30-е сутки: 1 — ПТФЭ-лента, 2 — псевдокапсула в зоне резекции*

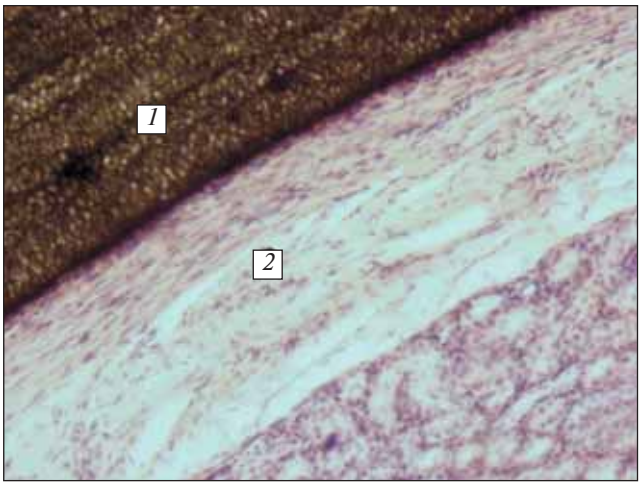


Рис. 8. *Зона непосредственного контакта ПТФЭ-ленты (1) с капсулой почки (2). 7-е сутки, окраска гематоксилин-эозином, × 250*

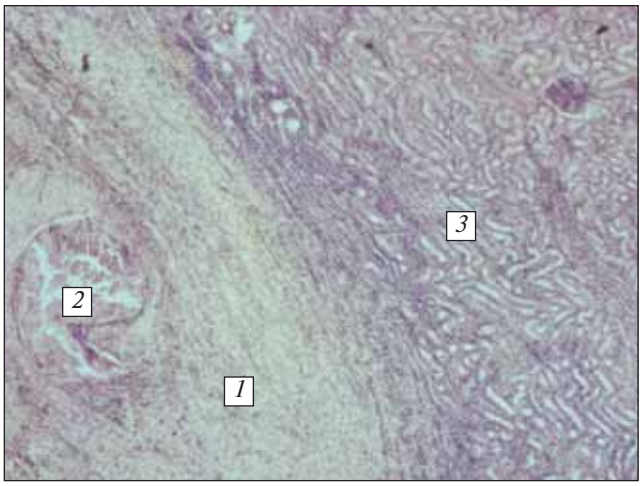


Рис. 9. *Граница зоны вазоселективной компрессии (1), где видна лигатура (2) и прилежащая паренхима (3). 14-е сутки, окраска гематоксилин-эозином, × 100*

ние швов на коже, потребовавшее повторных вмешательств под внутривенным наркозом.

У всех экспериментальных животных на вскрытии отсутствовали признаки вторичного кровотечения или воспалительные изменения в области резекции (рис.7).

Анализ микропрепаратов подтвердил высокие показатели биоинертности ПТФЭ-лент. На 7-е сутки отмечалась нейтрофильная инфильтрация ткани почки в зоне резекции на глубину до 1 см. Реакция на полимерные имплантаты носила минимальный характер (рис. 8). На 14-е сутки в почечной паренхиме на глубину до 1 см выявлены признаки дезорганизации и дистрофии, значительно более выраженные в зонах вазоселективной компрессии, заметно снижена нейтрофильная инфильтрация тканей (рис. 9). На резецированной поверхности визуализировалось начало формирования грануляционной ткани. В зоне контакта ПТФЭ-лент с капсулой почки зафиксированы признаки фиксации фибробластов к материалу имплантата. К 30-м суткам на резецированной поверхности органа формировалась соединительнотканная псевдокапсула толщиной 300—400 мкм, под которой обнаруживалась ткань почки с минимальными признаками дезорганизации (рис. 10). Полимерные имплантаты подвергались инкапсуляции соединительной тканью. В паренхиме, непосредственно прилегающей к зоне резекции (на расстоянии >1 см), на всех сроках отсутствовали патологические изменения.

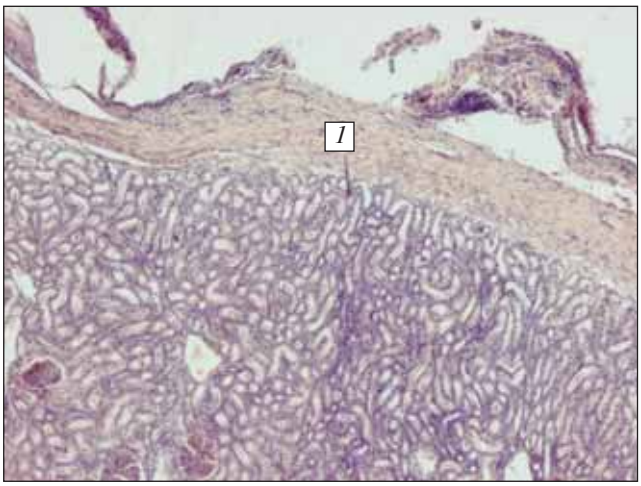


Рис. 10. *Псевдокапсула (1) на резецированной поверхности. 30-е сутки, окраска гематоксилин-эозином, × 100*

Ни в одном опыте не было отмечено распространения склеротического процесса из зоны резекции с наложенными швами на окружающую почечную паренхиму. К 30-м суткам вазоселективная компрессия, создаваемая швами, практически отсутствовала в связи с рассасыванием шовного материала ПГА-Рапид.

Выбранный диагностический набор во всех случаях позволил получить объем информации, необходимый для планирования и уверенного выполнения органосохраняющей операции у пациентов исследуемой группы.

Предложенная оперативная методика применения вазоселективных паренхиматозных швов, усиленных полимерными ленточными имплантатами, у всех пациентов исследуемой группы помогла значительно упростить и ускорить этап достижения окончательного гемостаза при резекции почки. Общее время интраоперационной ишемии органа в среднем составило 12,8 мин.

В послеоперационном периоде в 2 случаях имело место развитие тромбофлебита нижних конечностей и в 1 — нижнедолевой пневмонии, потребовав-

шее консервативной терапии с положительным исходом. Такие осложнения, как вторичное кровотечение из зоны резекции, формирование мочевых свищей, нагноение раны, отсутствовали.

Сроки наблюдения за пациентами составили от 1 мес до 5,5 года. При повторных обследованиях не было выявлено рецидивов заболевания. Особый интерес вызвал вопрос о влиянии нерассасывающихся полимерных ленточных имплантатов на возможности современных визуализационных средств (УЗИ, КТ, МРТ) в диагностике местного рецидива. В исследовании продемонстрировано, что наличие в зоне резекции имплантатов не снижает вероятности обнаружения местного рецидива, так как картина, создаваемая лентами, не создает помех при различных методах визуализации. Предлагаемые ленточные имплантаты не вызывают выраженных фибропластических процессов в зоне резекции. ПТФЭ-ленты гиперэхогенны при УЗИ, высокоплотны при КТ, гиперинтенсивны в Т1- и Т2-взвешенных изображениях при МРТ.

Выводы

В проведенных экспериментальных и клинических исследованиях показана высокая эффективность и безопасность методики резекции почки с применением вазоселективных паренхиматозных швов, усиленных полимерными ленточными имплантатами. Широкое использование предложенного подхода позволит значительно упростить и ускорить этап достижения окончательного гемостаза при органосохраняющих операциях на почке.

Литература

1. Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based in the growth pattern of the clear cell carcinoma. J Urol 1950;60:200—4.
2. Robson C.J. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1963;89:37—42.
3. Harry W.H. A history of partial nephrectomy for renal tumors. J Urol 2005;173:705—8.
4. Матвеев В.Б., Перлин Д.В., Фигурин К.М., Волкова М.И. Органосохраняющее лечение рака почки. Практ онкол 2005;6(3):162—7.
5. Leibovich B.C., Blute M.L., Cheville J.C. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. J Urol 2004;171(3):1066—70.
6. Lau W.K.O., Blute M.L., Torres V.E. et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. Mayo Clin Proc 2000;75:1236—42.
7. Лахмотко А.А. Отдаленные результаты органосохраняющих операций при раке почки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
8. Айвазян А.В. Гемостаз при операциях на почке. М.: Наука, 1982.
9. Аляев Ю.Г. Крапивин А.А. Резекция почки при раке. М.: Медицина, 2001. с. 42—51.
10. Thompson R.H., Leibovich B.C., Lohse C.M. Complications of contemporary nephron-sparing surgery: a single institution experience. J Urol 2005;174(1): 42—7.
11. O'Connor C., Harding J.N., Steinberg G.D. et all. Novel modification of partial nephrectomy technique using porcine small intestine submucosa. Urology 2002;90:906—9.
12. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol 2001;166:6—18.

Опыт применения трехмерной интраоперационной навигации при лапароскопической адреналэктомии

С.И. Емельянов, В.А. Вередченко

МГМСУ им. Н.А. Семашко

EXPERIENCE IN USING THREE-DIMENSIONAL INTRAOPERATIVE NAVIGATION AT LAPAROSCOPIC ADRENALECTOMY

S.I. Yemelyanov, V.A. Veredchenko

N.A. Semashko Moscow State Medical Stomatological University

The use of three-dimensional diagnostic evidence in preoperative planning for large adrenal tumors can greatly objectify the determination of whether laparoscopic surgery may be performed without the high probability of complications conversing or developing. The correct combination of diagnostic and intraoperative data provides additional possibilities of virtually imaging the parts of organs and masses, which makes it possible to perform more precise and safe manipulations in the retroperitoneal space.

Использование в предоперационном планировании трехмерных диагностических данных при крупных опухолях надпочечников может в значительной степени объективизировать определение возможности выполнения лапароскопической операции без высокой вероятности конверсии или развития осложнений.

Однако трехмерные изображения в сложных топографических условиях не только обеспечивают условия планирования хирургического лечения

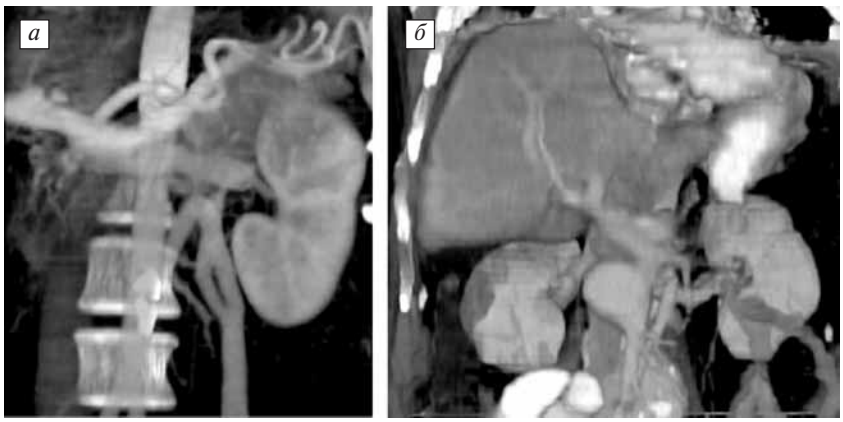


Рис. 1. *Трехмерная визуализация органов и сосудов брюшной полости и забрюшинного пространства (опухолевидные образования в проекции: а — левого надпочечника; б — правого надпочечника) для выявления индивидуальных топографических особенностей перед выполнением лапароскопической адреналэктомии*

(рис. 1), но и могут использоваться для эффективной интраоперационной навигации.

При корректном совмещении диагностических и интраоперационных данных возникают дополнительные возможности, связанные с виртуальной визуализацией частей органов и образований, что позволяет проводить в забрюшинном пространстве более точные и безопасные манипуляции.

Присутствие на экране хирургического монитора трехмерного изображения новообразования надпочечника, почки и основных сосудистых структур может в значительной степени улучшить интраоперационную ориентировку при адреналэктомии. Если при этом удается точно сопоставить видимые части анатомических структур с такими же частями трехмерных диагностических комплексов, то хирург получает представление о расположении фрагментов этих структур, скрытых за другими тканями.

При выполнении лапароскопической адреналэктомии этот навигационный прием может быть эффективным только в случае корректного позиционирования трехмерных изображений, которое соответствует реальной анатомической ситуации в забрюшинном пространстве.

Для эндохирургических манипуляций забрюшинное пространство является достаточно сложным объектом, прежде всего из-за своего небольшого объема и компактного расположения органов и сосудов. Однако для навигационных систем пространство, ограниченное симметрично расположенными костными и мягкотканными структурами, является практически идеальным, в первую очередь из-за наличия здесь относительно малоподвижных топографических ориентиров, взаиморасположение которых может быть с высокой точностью рассчитано по данным двухмерной компьютерной томографии.

Кроме того, такой орган забрюшинного пространства, как почка, малоподвижен, фиксирован связочным аппаратом, что, безусловно, упрощает интраоперационную навигацию при лапароскопических адреналэктомиях, особенно при небольших новообразованиях надпочечников.

Тем не менее изменение внутрибрюшного давления в результате наложения пневмоперитонеума, перемещение органов хирургическими инструментами для обеспечения лучшего доступа, движение диафрагмы, различия в положении тела пациента при операции и во время выполнения диагностического исследования — все это может приводить к изменению формы и/или местоположения органов и образований забрюшинного пространства, трехмерные изображения которых входят в дооперационный диагностический комплекс.

Основная схема совмещения трехмерных изображений и интраоперационного вида органов забрюшинного пространства по их видимым при лапароскопии контурам была основана на сохранении взаимного расположения контуров верхнего сегмента почки и новообразования надпочечника.

Для измерения расстояний в операционном поле и масштабирования трехмерных изображений нами использовалась система измерений, единицей которой послужила полусантиметро-

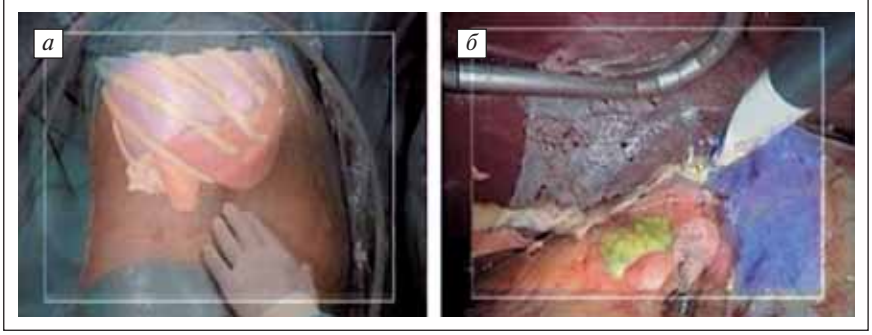


Рис. 2. *Совмещение данных трехмерной реконструкции и изображения, поступающего с внешней (а) или эндовидеокамеры (б)*

вая метка, нанесенная на внешнюю поверхность браншей эндохирургического зажима.

При опухолевидных образованиях надпочечников небольшого размера интраоперационный вид передней поверхности почки позволяет лишь приблизительно предположить проекцию всех контуров опухоли, в особенности, если ее основная часть располагается глубоко в забрюшинном пространстве.

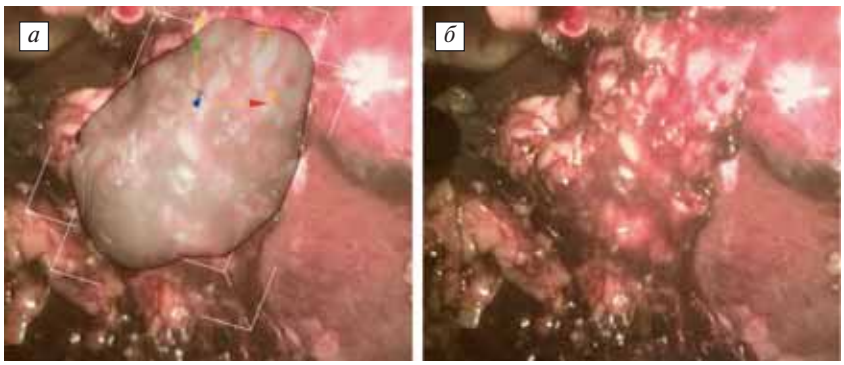


Рис. 3. *Интраоперационное проецирование трехмерного изображения опухоли правого надпочечника (а) на лапароскопическое изображение (б) для определения расположения опухоли в забрюшинном пространстве*

При этом по видимой после мобилизации париетальной брюшины части опухоли практически невозможно предположить ее истинный размер и расположение в глубине забрюшинного пространства. В таких случаях для определения истинного положения опухоли в забрюшинном пространстве нами применялось интраоперационное проецирование ее трехмерного изображения на лапароскопическое изображение (рис. 2, 3).

Совмещение дооперационных трехмерных данных и эндоскопического вида забрюшинного пространства дает возможность ранней перевязки центральной вены надпочечника без излишней и травматичной дополнительной мобилизации, что особенно важно как при феохромоцитоме, так и при злокачественных новообразованиях надпочечников.

Такое совмещение позволило более уверенно выполнять манипуляции при наличии небольших опухолевидных образований надпочечника и хорошо развитой жировой клетчатке.

Применяемая нами методика видеосовмещения эндохирургических изображений с трехмерными изображениями опухоли надпочечника, почки на стороне операции, нижней полой вены и аорты, фрагмента правой доли печени и селезенки заключалась в следующем. На первом этапе интраоперационной навигации мы добивались правильного позиционирования трехмерного комплекса путем его перемещения без выполнения вращения. Затем вращением по одной из осей достигалось полное и точное совмещение дооперационных и лапароскопических данных.

Необходимо отметить, что даже при относительно небольшом несовпадении выбранного внешнего контура трехмерного изображения и контура опухоли надпочечника или почки возможна значительная навигационная ошибка, связанная с тем, что при этом в другой проекции реальное изображение может не соответствовать проекционному виду трехмерных данных.

При совмещении трехмерных диагностических данных с видом забрюшинного пространства наиболее очевидным для интраоперационной навигации является случай, при котором помимо поверхности верхнего сегмента почки определяется один или несколько контуров опухоли надпочечника. В подобных ситуациях точное интраоперационное позиционирование трехмерного комплекса достигалось нами посредством одновременного совмещения контуров опухолевидного образования надпочечника и видимой части почки. Перемещение и вращение (а в ряде случаев и масштабирование) трехмерного комплекса проводилось до полного совмещения одного из его контуров с контурами почки или опухоли, видимыми при фиксированной эндоскопической картине.

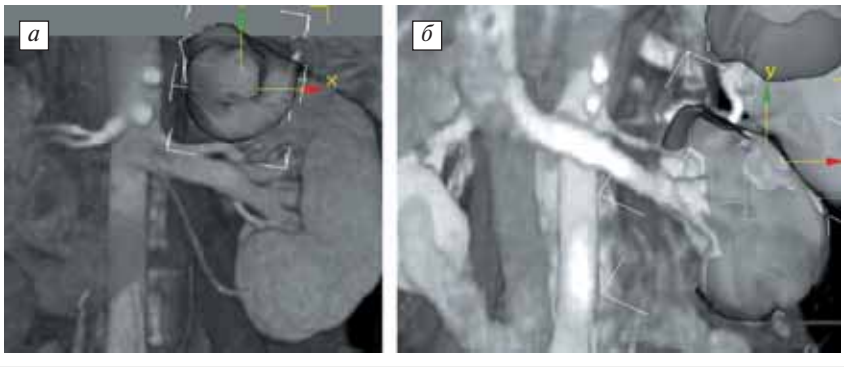


Рис. 4. *Коррекция: а — одного из контуров трехмерного комплекса после уточняющей трехмерной визуализации; б — контуров трехмерного комплекса путем его масштабирования*

В 8 случаях нами производилась интраоперационная коррекция трехмерных диагностических данных путем их масштабирования и в 7 случаях — с помощью коррекции одного из контуров почки, нижней полой вены или опухоли надпочечника. При этом мы стремились максимально точно определить не только направления, но и объем возможных перемещений. Так, масштабирование всегда производилось для всего трехмерного комплекса в целях сохранения основных геометрических пропорций (рис. 4).

Необходимость в коррекции общих размеров трехмерного комплекса иногда возникала в связи с накапливающейся погрешностью при определении абсолютных и относительных размеров опухоли надпочечника по диагностическим данным и дальнейшего масштабирования трехмерного комплекса при его формировании. Во всех случаях величина интраоперационного масштабирования трехмерного комплекса составила не более 12% от его наибольшего поперечного размера.

Выполнение интраоперационной коррекции отдельных контуров трехмерного комплекса, на наш взгляд, возможно только в случаях совпадения остальных контурных линий диагностических и интраоперационных данных, что позволяет изменять линию одного контура без угрозы возникновения значительного несоответствия дооперационных и видеоэндохирургических данных.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования данных трехмерной реконструкции на этапе планирования эндовидеохирургических вмешательств при опухолевидных образованиях надпочечников. Одним из наиболее значимых ограничений использованной методики являются трудности визуализации надпочечниковой артерии и невозможность определения места впадения правой надпочечниковой вены в нижнюю полую вену в связи с ее малой длиной. Однако в целом применение методов трехмерной реконструкции позволяет достоверно оценить наличие связи опухолевидных образований с окружающими органами. В свою очередь точное определение индивидуальных топографо-анатомических особенностей забрюшинного пространства способствует объективной оценке показаний и противопоказаний к выполнению лапароскопической адреналэктомии, выбору оптимального хирургического доступа, сокращению времени операции и уменьшению частоты осложнений.

Рекомендуемая литература

1. Бондарев А.А., Мясников А.Д., Работский И.А. Критерии оценки оперативных доступов в эндохирургии. Эндоскоп хир 2003;(4):30—4.
2. Бондаренко В.О., Ермолов А.С., Коваленко Т.И., Кондратьев А.В. Хирургия опухолей надпочечников. Хирургия 2004;(5):30—6.
3. Борисов А.Е, Земляной В.П., Краснов Л.М., Кащенко В.А. Возможности внебрюшинного доступа при эндохирургических вмешательствах на надпочечниках. Эндоскоп хир 1999;(2):11.
4. Борисов А.Е., Краснов А.М., Семенов В.А., Непомнящая С.Л. Выбор оперативного доступа при эндовидеохирургических вмешательствах на надпочечниках. Эндоскоп хир 2004;(1):17.
5. Кадыров З.А. Лапароскопические операции в урологии. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998.
6. Казарян А.М., Кузнецов Н.С., Шулутко А.М., Бельцевич Д.Г. Хирургический доступ к опухолям надпочечников. Хирургия 2003;(9):61—7.
7. Майстренко Н.А., Вавилов А.Г., Довганюк В.С., Ромащенко П.Н. Современные аспекты хирургии надпочечников. Хирургия 2000;(5):30—2.
8. Федоров В.Д., Кармазановский Г.Г., Цвиркун В.В. и др. Новые возможности спиральной компьютерной томографии — виртуальная хирургия. Мед визуал 2000;(2):15—8.
9. Федоров В.Д., Кармазановский Г.Г., Цвиркун В.В. и др. Виртуальные хирургические операции на основе использования спиральной компьютерной томографии. Хирургия 2003;(2):3—10.

Безопасность и переносимость сорафениба при лечении распространенного рака почки

В.А. Бирюков, О.Б. Карякин

ГУ МРНЦ, Обнинск

THE SAFETY AND TOLERABILITY OF SORAFENIB IN THE TREATMENT OF EXTENSIVE RENAL CANCER

V.A. Biryukov, O.B. Karyakin

Medical Radiology Research Center, Obninsk

The performed study compared the toxic effects caused by the administration of sorafenib with the manifestations that immediately accompanied extensive renal-cell carcinoma. There is evidence that Sorafenib that is a safe and well tolerable agent increases progression-free survival.

Сорафениб (Нексавар) — первый пероральный мультикиназный ингибитор, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения метастатического рака почки (РП), после интерлейкина-2, прошедшего одобрение еще в 1992 г. Сорафениб является наиболее универсальным среди таргетных препаратов, он подавляет клеточную пролиферацию и ангиогенез путем воздействия на рецепторные тирозинкиназы и Raf-серин/треонинкиназы в опухолевых клетках и в клетках сосудов опухоли. Исследования I фазы по изучению переносимости сорафениба в режиме монотерапии при эскалации дозы продемонстрировали в целом неплохие результаты, был также подобран оптимальный режим дозирования — 400 мг 2 раза в сутки [1]. Эта дозировка была опробована в исследованиях II фазы и характеризовалась хорошей переносимостью и эффективностью [2]. Одним из последних крупных исследований III фазы является TARGET — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению эффективности и переносимости сорафениба. Оценка общей выживаемости, безопасности и переносимости препарата проведена среди 903 пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР).

Как и большинство других препаратов таргетной терапии, сорафениб в первую очередь вызывает стабилизацию заболевания и реже — полную регрессию опухоли. Это требует длительного и даже постоянного назначения препарата больным, положительно отвечающим на лечение [2, 3]. Симптомы заболевания и побочные эффекты терапии, как сами по себе, так и в совокупности, могут снижать физическое, социальное и эмоциональное благополучие пациентов, серьезно влияя на выполнение каждодневных функций. При длительном назначении безопасность и переносимость лекарственного средства имеют большое значение, и препарат выбора должен обладать ожидаемым и хорошо управляемым спектром побочных действий.

Профиль безопасности и побочные эффекты сорафениба изучались в I, II и III фазах клинических исследований среди более чем 1300 пациентов с распространенным раком [1—3]. Исследование TARGET дало возможность сравнить частоту специфических неблагоприятных явлений между сорафенибом и плацебо, позволив тем самым различить токсические эффекты, связанные с приемом сорафениба и возникающие в результате прогрессирования основного заболевания.

Безопасность оценивалась у 903 больных: 451 пациент получал сорафениб в дозе 400 мг 2 раза в сутки в среднем 23 нед и 452 принимали плацебо в среднем 12 нед. В обеих группах наблюдалась одинаковая частота прекращения лечения в связи с развитием побочных эффектов (10% против 8% соответственно). При этом прерывание лечения (21% против 6%) и снижение дозы препарата (13% против 3%) более часто встречались в группе лечения сорафенибом [3].

Общими побочными эффектами в обеих группах были кожные (ладонно-подошвенный синдром, сыпь или алопеция), желудочно-кишечные (диарея или тошнота) и конституциональные (слабость) симптомы. В основном они относились к I—II степени токсичности по шкале CTCAE (версия 3) и проявлялись в течение первых 2 циклов лечения. Не было получено доказательств аккумуляции токсического действия препарата. Большинство побочных эффектов III—IV степени встречались с одинаковой частотой в обеих группах.

Серьезные побочные эффекты отмечены в 34% случаев в группе лечения сорафенибом и в 24% — в группе плацебо ($p<0,01$). Серьезные побочные эффекты, встречающиеся по крайней мере у 2% больных, включали в себя ишемию или инфаркт миокарда, другие конституциональные симптомы (2% в обеих группах), одышку (2% в обеих группах) и смерть в результате прогрессирования (2% в обеих группах). Наиболее распространенным серьезным проявлением лекарственной токсичности была артериальная гипертензия (АГ), зарегистрированная у 1% больных в группе сорафениба и ни в одном случае — в группе плацебо и наблюдавшаяся в основном в течение первого цикла. Кровотечение (в подавляющем большинстве I степени токсичности) чаще отмечалось в группе сорафениба (15%), чем в группе плацебо (8%). Эпизоды серьезного кровотечения были одинаковыми в обеих группах (2% при сорафенибе и 4% при плацебо). Гематологическая токсичность — анемия III—IV степени имела место в 2% случаев лечения сорафенибом и в 4% — в группе плацебо. Лимфопения III—IV степени токсичности отмечена у 13% больных. Фебрильная нейтропения или тромбоцитопения IV степени не зарегистрированы при лечении сорафенибом. Несмотря на то что проявления кардиотоксичности (ишемия, инфаркт) преобладали среди больных, получавших сорафениб, абсолютное число этих явлений оказалось довольно низким: 3% (n=12) против <1% (n=2) соответственно.

Кожные проявления токсичности

В целом явления кожной токсичности наблюдались более чем в 2 раза чаще в группе лечения сорафенибом (72% против 34%). Среди побочных

эффектов самыми распространенными были сыпь (в основном макулопапулярные эритематозные высыпания на волосистой коже головы, лице и туловище), ладонно-подошвенный синдром (определяемый как эритродизестезия кожи ладоней и стоп) и алопеция, в большинстве своем представленные I—II степенью токсичности. При сравнении с группой плацебо кожные проявления токсичности сорафениба II степени встречались чаще: сыпь/десквамация (13% против 2%; $p<0,0001$), ладонно-подошвенный синдром (12% против 1%, $p<0,0001$), зуд (5% против 0,4%, $p<0,0001$), алопеция (4% против 0,4%, $p<0,001$).

Ладонно-подошвенный синдром на фоне приема сорафениба отличался от такового при цитотоксической химиотерапии (капецитабин, кселода), являясь более локализованным и менее выраженным [4, 5]. В протоколе TARGET проявления ладонно-подошвенного синдрома зафиксированы на 2—3-й неделе приема сорафениба в виде таких ранних симптомов, как покалывание и онемение с легким покраснением. Точный механизм возникновения ладонно-подошвенного синдрома неизвестен. Возможно, этот эффект опосредован ингибированием рецепторов факторов роста эндотелия сосудов, что также встречается при лечении другим антиангиогенным препаратом — сунитинибом и проявляется в виде ладонно-подошвенного синдрома [6]. Умеренные проявления гиперкератоза могут служить ранними признаками ладонно-подошвенного синдрома, иногда являясь его единственным симптомом при лечении сорафенибом. Хотя ладонно-подошвенный синдром и является наиболее частым побочным эффектом сорафениба, ведущим к прерыванию лечения, только 3 из 451 пациента прекратили из-за него участие в исследовании TARGET.

Кожные явления токсичности сорафениба обычно встречаются в течение 6 нед приема, и их лечение зависит от степени клинического проявления. Так как степень токсичности этих проявлений является в основном слабой или умеренной, онкологи должны наблюдать пациента и обеспечить его необходимой симптоматической терапией. Большую роль играет индивидуальное обучение пациентов с рекомендациями по предупреждению и лечению побочных проявлений терапии сорафенибом. Так, рекомендуется избегать прямого солнечного света, использовать солнцезащитный крем, постоянно применять увлажняющие крема, пользоваться свободной одеждой и обувью. В случае проявления десквамации или сыпи I—II степени токсичности рекомендовано применение 1% крема с гидрокортизоном как минимум 4 раза в сутки. Преднизолон в дозе 25 мг дважды в сутки с последующим переходом на 10 мг дважды в день в течение 1—2 нед показан при развитии кожной токсичности III степени.

В соответствии со степенью проявления токсического действия предложены **рекомендации по модификации дозы препарата**. При развитии токсичности I степени продолжают лечение без коррекции дозы, II степени — дозу сорафениба снижают до 400 мг/сут с последующим возвратом к обычной дозировке при восстановлении до 0—I степени. При отсутствии улучшения в течение 7 дней либо повторном или 3-м эпизоде токсичности доза сорафениба по возобновлении лечения остается на уровне 400 мг/сут. В случае если отмечен 4-й эпизод — препарат отменяется. При возникновении 1-го эпизода кожной токсичности III степени необходимо прервать лечение до восстановления состояния до 0—I степени. При возобновлении терапии снизить дозу до 400 мг/сут, а в последующем, через 28 дней, продолжить терапию в обычной дозировке. При повторном эпизоде токсичности III степени также необходимо прекратить прием препарата, а в случае восстановления до 0—I степени — перейти на дозу в 400 мг/сут. В случае очередного — 3-го эпизода — лечение прекращается.

Предупредить развитие ладонно-подошвенного синдрома можно, делая маникюр и педикюр до и во время лечения сорафенибом, уменьшая уровень ежедневной физической активности, используя специальные стельки для обуви. Применение кортикостероидов не дало эффекта в лечении данного осложнения. Лечение стоматитов и мукозитов, вызванных приемом сорафениба, проходит так же, как и при осложнениях химиотерапии: прием мягкой, не раздражающей слизистые пищи, гигиена полости рта, полоскания раствором соды и применение локальных анестетиков, вяжущих и противогрибковых средств. Необходимо также воспользоваться помощью врача-дерматолога при ухудшении состояния, несмотря на симптоматическую терапию и снижение дозы препарата.

Проявления гастроинтестинальной токсичности

Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта встречались в 69% случаев при лечении сорафенибом и в 44% — в группе плацебо. Токсическими эффектами, наиболее часто отмечающимися в группе сорафениба по сравнению с плацебо, являлись диарея (43% против 13%) и тошнота (23% против 19%). Подобно кожным проявлениям, тошнота и диарея 1характеризовались в основном I и II степенями токсичности. Диарея (12% против 3%, $p<0,0001$) и мукозиты полости рта (2% против 0,2%, $p<0,05$) были единст-

венными проявлениями гастроинтестинальной токсичности II степени, встречающимися с большей частотой при терапии сорафенибом, чем в группе плацебо. Разница между группами в проявлениях энтеротоксичности III—IV степени была статистически незначимой. Применение противорвотных средств (гравол, стеметил, зофран), регулярное и дробное питание, прием достаточного количества жидкости — рекомендованы в случаях проявления тошноты и рвоты, так же как и при лечении химиопрепаратами. Для купирования диареи эффективно использование антидиарейных препаратов (лоперамид). В случае наличия признаков диспепсии показан прием антацидов (маалокс), блокаторов H_2-рецепторов (фамотидин), ингибиторов протоновой помпы (пантопрозол). Общие рекомендации: исключить кофе, алкоголь, шоколад, мяту, а также острые, жирные продукты из обычного пищевого рациона; значительно увеличить объем принимаемой жидкости, содержащей соль и сахар; избегать приема пищи перед сном.

Общие (конституциональные) проявления токсичности

Общие проявления токсичности встречаются у 53% больных, получавших сорафениб, и у 40% — в группе плацебо. Слабость — наиболее распространенное проявление этой категории побочных явлений — зарегистрирована у 37% пациентов в группе сорафениба и у 28% — в группе плацебо. В большинстве случаев это проявления I—II степени токсичности с отсутствием статистически значимой разницы по частоте возникновения в группах сорафениба и плацебо (12% против 9%). Проявления токсичности III—IV степени возникали реже (⩽5% в группе терапии сорафенибом), а разница между группами лечения также статистически незначима. Большую роль в купировании проявлений общей токсичности играет борьба с анемией (вплоть до гемотрансфузий), являющейся основной причиной общей слабости. Не исключена также и психоневрологическая помощь, в которой нуждается подавляющее число онкобольных.

Артериальная гипертензия

Явления АГ отмечены у 17% пациентов в группе лечения сорафенибом и лишь у 2% — в группе плацебо. В основном повышение артериального давления (АД) возникает в течение первых 2 циклов лечения. Большинство этих явлений относится ко II степени токсичности (10% против 1%, $p<0,0001$). АГ III—IV степени встречалась в 4% случаев в группе сорафениба и в 0,4% — в группе плацебо ($p<0,01$). Несмотря на это, только 1 пациент выбыл из исследования TARGET в связи с развитием гипертензии.

Для нормализации давления применяются различные группы гипотензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики) в соответствии с принятыми стандартами лечения АГ. Одним из требований к больным, принимающим сорафениб, является еженедельное наблюдение за АД на протяжении первых 6 нед лечения с последующим регулярным контролем в соответствии со стандартной медицинской практикой. При тяжелой или персистирующей АГ рекомендуется временное или длительное прекращение приема сорафениба, несмотря на начатую гипотензивную терапию. Больные

Частота основных побочных эффектов, связанных с применением антиангиогенных препаратов (сорафениб и сунитиниб) и интерферона α (данные 2 клинических исследований III фазы)

Побочное явление	Сорафениб (n=451)		Сунитиниб (n=375)		Интерферон α (n=360)	
	Степень					
	все	III—IV	все	III—IV	все	III—IV
Диарея	195 (43)	11 (2)	199 (53)	19 (5)	43 (12)	0 (0)
Слабость	165 (37)	22 (5)	191 (51)	26 (7)	184 (51)	43 (12)
Тошнота	102 (23)	3 (<1)	165 (44)	11 (3)	119 (33)	4 (1)
Рвота	73 (16)	4 (1)	90 (24)	15 (4)	36 (10)	4 (1)
АГ	76 (17)	16 (4)	90 (24)	30 (8)	4 (1)	0 (0)
Ладонно-подошвенный синдром	134 (30)	25 (6)	75 (20)	19 (5)	4 (1)	0 (0)
Сыпь	180 (40)	4 (1)	71 (19)	8 (2)	22 (6)	4 (1)

Примечание. Для оценки включены только токсические эффекты, встречающиеся в обоих сравниваемых исследованиях [3, 6]. Представлено число больных (в скобках — процент).

должны быть предупреждены о вероятности развития АГ на фоне лечения сорафенибом, особенно в течение первых 6 нед, а также о необходимости регулярного мониторинга АД.

Токсические эффекты цитокинов и других антиангиогенных препаратов

При отсутствии стандартной терапии распространенного РП одним из основных факторов выбора препарата таргетной терапии для врача и пациента будет относительная безопасность и переносимость лекарства. На сегодняшний день нет доступных данных рандомизированных клинических исследований, в которых была бы проведена сравнительная оценка безопасности и переносимости препаратов таргетной терапии при лечении больных РП. В связи с этим можно привести лишь краткую сводную таблицу, сравнивающую 2 основных антиангиогенных препарата (сорафениб и сунитиниб) с цитокинами (интерферон α) и основанную на имеющихся опубликованных данных.

Заключение

Проведенное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы среди пациентов с заболеванием почки (TARGET) дало возможность сравнить токсические эффекты, вызванные приемом сорафениба, с проявлениями, непосредственно сопровождающими распространенный ПКР. Данное исследование подтвердило, что сорафениб увеличивает беспрогрессивную выживаемость, являясь безопасным и хорошо переносимым препаратом. Безопасность и эффективность сорафениба, доказанные в исследовании TARGET, сформировали основу для одобрения сорафениба FDA для лечения распространенного РП. Большинство побочных явлений, наблюдавшихся среди пациентов, получавших сорафениб, в этом исследовании, были легкой и средней степени токсичности, достаточно быстро купировались и не обладали кумулирующим эффектом.

Литература

1. Strumberg D., Awada A., Hirte H. et al. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumours: is rash associated with treatment outcome? Eur J Cancer 2006;42:548—56.
2. 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. Clin Oncol 2006;24: 2505—12.
3. Escudier B., Eisen T., Sradler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125—34.
4. Nagore E., Insa A., Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia («hand-foot») syndrome. Incidence, recognition and management. Am J Clin Dermatol 2000;1:225—34.
5. Robert C., Soria J.C., Spatz A. et al. Cutaneous sides of kinase inhibitors and bloking antibodies. Lancet Oncol 2005;6:491—500.
6. 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.

Уважаемые читатели!

Напоминаем, что бесплатная рассылка журнала «Онкоурология» производится только по Российской Федерации. Чтобы сделать журнал доступным для всех специалистов на территории бывшего Союза, со второго полугодия 2009 г. предлагаем вариант платной подписки — через систему электронных платежей.

Ознакомиться с подробной информацией о подписке можно на сайте http://urotoday.ru/

Уважаемые коллеги!

Подписку на журнал «ОНКОУРОЛОГИЯ» на 2009 г. можно оформить в любом отделении связи.
Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12312
«Пресса России» — 42169

Спасительная цистэктомия у больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря

В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, К.М. Фигурин, М.В. Петерс
Отделение урологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

SPARING CYSTECTOMY IN PATIENTS WITH TRANSITIONAL-CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER

V.B. Matveyev, M.I. Volkova, K.M. Figurin, M.V. Peters
Department of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: *to study the results of sparing cystectomy in patients with urinary bladder cancer (UBC).*
Subjects and methods. *The study has covered 82 patients with transitional-cell UBC ($T_{1-4a}N_0M_0$) who received radiotherapy (RT) and then underwent radical cystectomy at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in 1980 to 2007. Among them there were 76 (92.7%) males and 6 (7.3%) females. The median age was 55.2±10.8 years. Superficial (T_1) and invasive (T_{2-4a}) carcinomas were detected in 33 (40.2%) and 49 (59.8%) patients, respectively. Category N+ was identified in 3 (3.7%) patients. All the patients received RT to the bladder area (median total focal dose (TFD) 56±12.3 Gy) and regional metastatic zones (median TFD 40.0±0.0 Gy). A full effect of irradiation was achieved in 44 (53.7%) patients, of whom 41 (93.2%) developed local relapses. All the 82 patients underwent radical cystectomy: that with ureterostomy in 28 (34.1%) cases, Bricker's operation in 45 (54.4%), Studer's operation in 4 (4.9%), and rectal urinary bladder in 5 (6.1%). The median follow-up was 32.7±31.9 months.*
Results. *The median interval between RT and cystectomy was 12.5±5.1 months; the median time of surgery was 360 (60—480) min; the median blood loss was 1515.2±1227.8 ml. Intraoperative and postoperative complications developed in 10 (12.2%) and 40 (48.6%) patients, respectively. Repeated operations were performed in 7 (8.4%) cases. Mortality was 4.9%. A urinary derivation technique failed to affect the incidence of complications and the rates of mortality ($p > 0.05$). Histological studies revealed transitional-cell carcinoma in the distant specimens in 80 (97.6%) cases. Recurrences developed in 40 (48.8%) of the 82 patients following an average of 32.9 (1—150) months of cystectomy: local relapses in 5 (6.1%) cases; distant metastases in 29 (35.4%); a local relapse and distant metastases in 5 (6.1%); urethral recurrence in 1 (1.2%) patient. Five-year overall, specific, and relapse-free survivals were 43.9 (median 48.4±10.5 months), 48.5 (59.9±9.3 months), and 42.8% (47.4±9.6 months), respectively.*
Conclusion. *Sparing cystectomy with any urinary derivation technique is associated with the acceptable frequency of complications and provides fair long-term results in patients who show no complete effect or who have a local UBC relapse after RT.*

Стандартным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) считается радикальная цистэктомия (РЦЭ) с различными методами деривации мочи. У тщательно отобранной группы больных альтернативой удалению мочевого пузыря является органосохраняющее лечение. В большинстве современных протоколов, посвященных изучению данного вопроса, в качестве лечебного подхода используется трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря с последующим проведением химиолучевой терапии. Кроме того, дистанционная лучевая терапия (ЛТ) применяется при противопоказаниях к хирургическому вмешательству или отказе больного от удаления мочевого пузыря. Основное преимущество облучения — сохранение органа. Однако при неполном эффекте ЛТ или рецидиве опухоли рекомендуется выполнение так называемой спасительной цистэктомии (ЦЭ). Удаление мочевого пузыря после облучения ассоциировано с большими техническими трудностями, высоким риском осложнений и летальностью. Настоящее исследование посвящено изучению собственных результатов проведения спасительной ЦЭ у больных РМП.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 82 больных переходно-клеточным РМП T1—4aN0—2M0 стадии, получавших ЛТ и в дальнейшем подвергнутых РЦЭ в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1980 по 2007 г. Среди них было 76 (92,7%) мужчин и 6 (7,3%) женщин. Медиана возраста 55,2±10,8 (29—72) года. На момент первичного диагноза поверхностный рак (T1) выявлен у 33 (40,2%), инвазивный (T2—4a) — у 49 (59,8%) пациентов. Категория N+ диагностирована в 3 (3,7%) случаях. Отдаленных метастазов не обнаружено ни в одном наблюдении. Низкодифференцированные (G_3) опухоли верифицированы у 60,0%, умеренно дифференцированные и высокодифференцированные (G_{1-2}) — у 40,0% больных.

Из 82 пациентов 48 (58,5%) подвергнуты удалению первичной опухоли: ТУР — 19 (23,2%), трансвезикальная резекция мочевого пузыря — 29 (35,3%) — с последующим проведением адъювантной терапии (ЛТ на область мочевого пузыря — n=10, 12,2%), системной химиотерапии (ХТ), основанной на цисплатине (n=8, 9,8%), внутрипузырной терапии вакциной БЦЖ (n=14, 17,1%) или цитостатиками

(*n*=15, 18,3%) или динамическим наблюдением (*n*=1, 1,1%). У 38 (46,3%) оперированных пациентов, не получивших облучения на I этапе лечения, в дальнейшем зарегистрированы инвазивные местные рецидивы, послужившие показанием к проведению ЛТ на область мочевого пузыря. В 34 (31,5%) из 82 случаев после установления диагноза больным проводилась ЛТ на область мочевого пузыря (с конкурентной ХТ, основанной на цисплатине, — n=17, 20,7%). Медиана суммарной очаговой дозы (СОД), подведенной к области мочевого пузыря, в группе составила 56±12,3 Гр, к зонам регионарного метастазирования 40,0±0,0 Гр. После окончания облучения эффект терапии расценен как полный у 44 (53,7%), частичный — у 20 (24,4%), стабилизация — у 12 (14,6%), прогрессирование — у 6 (7,3%) из 82 пациентов. У 41 (93,2%) из 44 больных, достигших полного клинического эффекта, появились местные рецидивы заболевания в среднем через 30,3±27,3 мес после облучения. В 18 (22,2%) из 82 наблюдений вследствие ЛТ развился микроцистис, в 1 (1,2%) — пузырно-влагалищный свищ.

На момент ЦЭ у 58 (70,8%) из 82 пациентов имелся гидронефроз, потребовавший нефростомии в 40 (48,8%) случаях. Тяжелые интеркуррентные заболевания выявлены в 47 (57,3%) наблюдениях: ишемическая болезнь сердца — 39 (47,5%), гипертоническая болезнь II стадии и более — 13 (15,9%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — 7 (8,5%).

Всем 82 больным выполнена РЦЭ. Для деривации мочи использовали уретерокутанеостомию (*n*=28, 34,1%), операции Бриккера (*n*=45, 54,9%) и Штудера (*n*=4, 4,9%), ректальный артифициальный мочевой пузырь (*n*=5, 6,1%). Уретерокутанеостомия для отведения мочи применялась в 1980-х годах на этапе освоения метода. В случаях использования для пластического замещения мочевого пузыря сегмента тонкой кишки непрерывность кишечника восстанавливали анастомозом конец в конец в 62,5%, бок в бок — в 37,5% наблюдений. Уретероилеоанастомозы конец в бок по антирефлюксной методике накладывали в 70,7%, по методике Уоллеса — в 29,3% случаев.

Послеоперационные осложнения после РЦЭ у 82 облученных больных

Осложнение	Число больных абс.	%
Пиелонефрит	8	9,8
Острая почечная недостаточность	4	4,9
Парез кишечника	8	9,8
Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	3	3,7
Пневмония	3	3,7
Нарушения ритма сердца	1	1,2
Синдром полиорганной недостаточности	4	4,9
Нагноение раны	1	1,2
Эвентрация	2*	2,4
Лимфоцеле	1	1,2
Некроз низведенной толстой кишки, флегмона передней брюшной стенки, перитонит	2*	2,4
Несостоятельность илеоуретерального анастомоза	1*	1,2
Флегмона малого таза	3	3,7
Илеофеморальный тромбоз	1	1,2
Энтероколит, кишечное кровотечение	1	1,2
Тонкокишечная непроходимость	2*	2,4
Кровотечение	1	1,2
Летальность	4	4,9

Примечание. * — потребовалось проведение повторных хирургических вмешательств.

В 6 (7,3%) наблюдениях после РЦЭ проводилась адъювантная ХТ, основанная на препаратах платины.

Медиана наблюдения составила 32,7±31,9 мес. Продолжительность жизни оценивали со дня окончания ЛТ до последнего дня наблюдения или смерти. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока статистических программ SPSS 13.0 for Windows. Общую и специфическую выживаемость оценивали по методу Каплана — Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank-теста.

Результаты

Клиническим показанием к ЦЭ являлись продолженный рост опухоли в мочевом пузыре у 38 (46,4%), местный рецидив после полной ремиссии — у 41 (50,0%), микроцистис — у 2 (2,4%), пузырно-влагалищный свищ — у 1 (1,2%) из 82 больных.

Медиана времени от ЛТ до ЦЭ 12,5±5,1 (3—124) мес;

при этом в течение 1 года после облучения выполнено 50%, 2 лет — 19,5%, 3 лет — 8,5%, 3—10 лет — 22% спасительных операций.

Медиана продолжительности операции составила 360 (60—480) мин, медиана кровопотери — 1515,2±1227,8 мл. Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 10 (12,2%) больных: массивное кровотечение из вен малого таза — 7 (8,6%), ранение прямой кишки — 2 (2,4%), острая сердечная недостаточность — 1 (1,2%).

Послеоперационные осложнения развились в 40 (48,6%) случаях и потребовали выполнения повторных хирургических вмешательств в 7 (8,4%): эвентрация — 2 (2,4%), тонкокишечная непроходимость — 2 (2,4%), некроз низведенной толстой кишки — 2 (2,4%), несостоятельность уретероилеоанастомоза — 1 (1,2%) — и проведения консервативного лечения в 33 (40,2%) случаях (см. таблицу).

Летальность составила 4,9% (n=4) и была обусловлена острой сердечной недостаточностью (n=1), полиорганной недостаточностью на фоне перитонита (n=1), пиелонефрита (n=1), геморрагического энтерита (n=1).

Метод деривации мочи и тип кишечного анастомоза не влияли на частоту осложнений и летальность (p>0,05). Не выявлено различий летальности в зависимости от методики наложения уретероилеоанастомоза (p=0,617). Отмечено достоверное снижение частоты осложнений за счет уменьшения доли пиелонефрита у больных, которым накладывали уретероилеоанастомоз по методике Уоллеса, по сравнению с антрефлюксным методом (25,0 и 67,9% соответственно, p=0,015).

Все операции расценены как радикальные. При гистологическом исследовании переходноклеточный рак в удаленном препарате обнаружен в 80 (97,6%) случаях, включая пациентов с полной клинической ремиссией. Опухоль распространялась в пределах слизистой у 5 (6,1%), врастала в мышечную стенку мочевого пузыря — у 32 (39,0%), паравезикальную клетчатку — у 21 (25,6%) и предстательную железу/влагалище — у 22 (26,8%) больных. Метастазы в регионарные лимфоузлы выявлены в 8 (9,8%) случаях.

Рецидивы развились у 40 (48,8%) из 82 больных в среднем через 32,9 (1—150) мес после ЦЭ: местный рецидив — 5 (6,1%), отдаленные метастазы — 29 (35,4%), местный рецидив и отдаленные метастазы — 5 (6,1%), рецидив в уретре — 1 (1,2%). Двум пациентам с прогрессированием заболевания выполнено хирургическое удаление опухолевых очагов: уретерэктомия по поводу рецидива в уретре (1) и нижняя лобэктомия слева по поводу расцененного как периферический рак метастаза в легкое (1). В 34 (41,2%) случаях проводилась ХТ, основанная на цисплатине, с полным клиническим эффектом в 3 (3,7%), неполным — в 9 (10,9%), прогрессированием — в 22 (26,8%) случаях.

Из 82 больных, включенных в исследование, 41 (50,0%) жив: 38 (46,3%) — без признаков болезни, 3 (3,7%) — с метастазами; 41 (50,0%) — умер: 35 (42,7%) — от прогрессирования РМП, 2 (2,4%) — от других причин без признаков опухоли, 4 (4,9%) — от осложнений лечения.

Пятилетняя общая выживаемость всей группы составила 43,9% (медиана 48,4±10,5 мес), специфическая — 48,5% (59,9±9,3 мес), безрецидивная — 42,8% (47,4±9,6 мес). Данные представлены на рис. 1.

Фактором неблагоприятного прогноза специфической выживаемости после ЦЭ у облученных больных оказался рецидив заболевания (p<0,0001). Отмечена тенденция к увеличению специфической выживаемости пациентов с поверхностными опухолями по сравнению с больными первичным инвазивным РМП (p=0,067), что отражено на рис. 2.

Обсуждение

Спасительная ЦЭ после проведения радикальной ЛТ требуется 24% пациентов, страдающих РМП

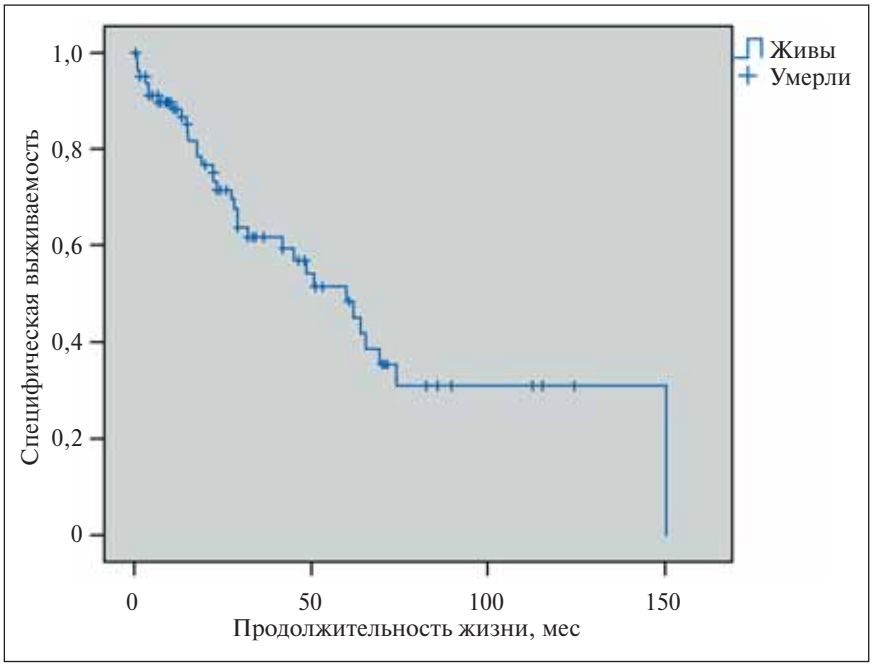


Рис. 1. *Специфическая выживаемость после спасительной ЦЭ*

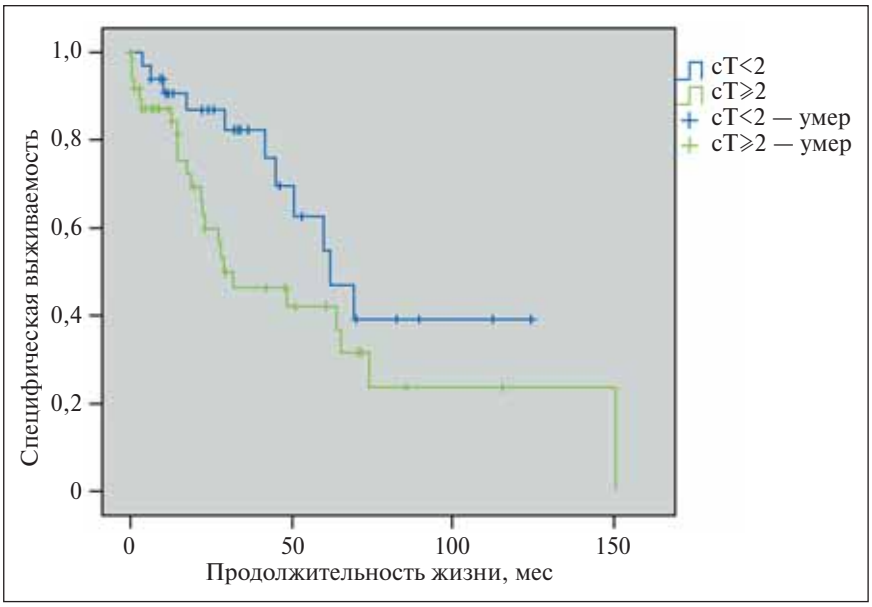


Рис. 2. *Специфическая выживаемость после спасительной ЦЭ в зависимости от исходной глубины инвазии опухоли*

[1]. Общепринятыми показаниями к данному вмешательству являются достижение неполного эффекта или развитие местного рецидива опухоли после ЛТ. Нами также выполнена РЦЭ 3 больным без клинических признаков опухоли, у которых облучение вызвало формирование микроцистиса (2) и пузырно-влагалищного свища (1); при этом в удаленных препаратах выявлены клетки рака.

В нашем исследовании медиана времени от ЛТ до ЦЭ составила 12,5 мес, при этом $^1/_2$ всех операций выполнялась в течение 1 года после облучения. Однако в 22% случаев показания к спасительной ЦЭ появлялись через 3—10 лет после проведения ЛТ. Аналогичные данные получены P.W. Cooke и соавт. [1]. Это свидетельствует о целесообразности длительного тщательного наблюдения за больными РМП, получившими радикальную ЛТ с полным эффектом.

Хирургическое вмешательство после облучения таза ассоциировано с повышением технической сложности операции, что связано с трудностями дифференциации анатомических структур из-за десмопластической реакции тканей. Мы зарегистрировали интраоперационные осложнения в 12,2% случаев. Одной из распространенных технических проблем спасительной ЦЭ является перевязка дорсального венозного комплекса, во время которой может развиться плохо контролируемое кровотечение. Мы столкнулись с данным осложнением в 7 наблюдениях; во всех случаях кровотечение успешно остановлено прошиванием. Трудности гемостаза после облучения таза обусловили появление консервативно остановленного кровотечения из вен таза в раннем послеоперационном периоде у 1 пациента. Травматичная мобилизация задней стенки мочевого пузыря может привести к перфорации стенки прямой кишки. По мнению некоторых хирургов, в подобных случаях необходимо ушивание дефекта в сочетании с временной колостомией [2]. Нами отмечено данное осложнение у 2 пациентов; в обоих наблюдениях дефекты кишки герметично ушиты двухрядным швом без разгрузочного выведения нисходящей ободочной кишки в виде стомы. В послеоперационном периоде осложнений со стороны прямой кишки не зафиксировано.

Частота послеоперационных осложнений спасительной ЦЭ значительно варьирует в разных публикациях от 1,2 до 66% [3—6]. В нашей серии наблюдений данный показатель составил 48,6%. Тяжелые осложнения, потребовавшие повторных вмешательств, зарегистрированы в 8,4% наблюдений, что соответствует результатам первичных ЦЭ [7]. Наиболее важными факторами риска развития осложнений являются постлучевой склероз сосудов, питающих кишечную стенку и мочеточники, и постлучевые ишемические изменения, приводящие к нарушению репарации тканей [8]. На наш взгляд, это могло способствовать развитию некроза низведенной кишки при формировании ректального мочевого пузыря (n=2), недостаточности анастомозов (n=1), длительному парезу кишечника (n=8), в том числе с формированием спаечной кишечной непроходимости (n=2), и медленному заживлению послеоперационной раны с образованием эвентрации (n=2) у наших больных. Аналогичные осложнения зарегистрированы в сериях наблюдений других авторов [9, 10].

В нашем исследовании распространенными также являлись инфекционно-воспалительные осложнения: пиелонефрит (9,8%), пневмония (3,7%), нагноение мягких тканей раны (1,2%) и таза (3,7%), — иногда приводящие к формированию органной — почечная (4,9%) и полиорганной — почечно-печеночная, дыхательная, сердечно-сосудистая (4,9%) недостаточности. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения адекватной антибиотикопрофилактики и, по показаниям, антибактериальной терапии согласно данным бактериологического исследования.

Летальность после спасительной ЦЭ, по данным ряда авторов, высокая и достигает 15—33%. В нашей серии данный показатель составил 4,9%,

что соответствует смертности при выполнении РЦЭ у больных, не получавших ЛТ [7].

В целях снижения операционного риска спасительной ЦЭ для деривации мочи обычно используют илеокондуит или толстую кишку, не попавшую в зону облучения [11]. Однако мы не выявили различий частоты осложнений (p=0,661) и летальности (p=0,830) среди пациентов, подвергнутых различным методам пластического замещения мочевого пузыря. В исследовании J.A. Nieuwenhuijzen [9] формирование ортотопического резервуара не приводило к повышению риска развития осложнений и летальности по сравнению с илеокондуитом.

Тип межкишечного анастомоза не продемонстрировал влияния на операционные осложнения и летальность. По нашим данным, частота пиелонефрита достоверно уменьшалась при наложении уретероилеоанастомоза по методу Уоллеса по сравнению с антирефлюксной методикой, что может быть обусловлено лучшим пассажем мочи по склерозированным мочеточникам.

Рецидивы развились у 48,8% наших пациентов. Данный показатель в других сериях наблюдений колеблется от 41,9 до 59,3% [2, 9]. Обращает на себя внимание тот факт, что местные рецидивы развиваются в 4 раза реже, чем отдаленные метастазы. По мнению D.A. Swanson и соавт. [2], это может являться следствием облучения таза до проведения ЦЭ.

Отдаленная выживаемость после спасительной ЛТ в разных сериях колеблется в широких пределах — от 5 до 50% [12—15]. По нашим сведениям, хирургическое лечение облученных больных позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов, сравнимых с радикальным оперативным вмешательством у пациентов, не получавших ЛТ. Пятилетняя специфическая выживаемость в нашей серии составила 48,5%.

В исследовании J.A. Nieuwenhuijzen [9] факторами прогноза общей выживаемости после проведения спасительной ЦЭ являются категории сТ и рТ, а также ответ на ЛТ. D.A. Swanson и соавт. [2] отметили снижение 5-летней специфической выживаемости с 64% при поверхностных до 25% при инвазивных опухолях. Нам также удалось выделить прогностическое значение категории сТ.

Достоверным фактором прогноза выживаемости служит появление рецидива заболевания, что свидетельствует о низкой эффективности существующих методов консервативного лечения. Разработка новых режимов ХТ позволяет надеяться на улучшение результатов лечения этой тяжелой категории больных в дальнейшем.

Заключение

Спасительная ЦЭ с любым методом деривации мочи технически выполнима и может быть рекомендована больным, не достигшим полного эффекта, или больным с развитием местного рецидива опухоли после проведения ЛТ. Данное хирургическое вмешательство ассоциировано с приемлемой частотой осложнений и летальностью. Отдаленные результаты спасительной ЦЭ удовлетворительные и соответствуют таковым при выполнении радикального хирургического вмешательства у больных, не получавших ЛТ. Фактором прогноза выживаемости после спасительной ЦЭ является категория сТ.

Литература

1. Cooke P.W., Dunn J.A., Latief T. et al. Long-term risk of salvage cystectomy after radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2000;38(3,):279—86.
2. Swanson D.A., von Eschenbach A.C., Bracken R. Bruce et al. Salvage cystectomy for bladder carcinoma. Cancer 1981;47(1):2275—9.
3. Edsmyr F., Moberger G., Wadstrom L. Carcinoma of the bladder. Cystectomy after supervoltage therapy. Scund J Urol Nephrol 1971:5:21—221.
4. Hecker G.N., Hodges C.V., Moore R.J., Higgens R. Radical cystectomy after supervoltage radiotherapy. J Urol 1964;91:256—60.
5. Higgins P.M., Hamilton R.W., Hope-Stone H.F. The hazards of total cystectomy after supervoltage irradiation of the bladder. Br J Urol 1966;38:311—8.
6. Whitmore W.F. Jr., Grabstald H., Mackenzie A.R. et al. Preoperative irradiation with cystectomy in the management of bladder cancer. Am J Roentgenol 1968;102:570—6.
7. Матвеев В.Б., Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Волкова М.И. Цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря. В кн.: Диагностика и лечение рака мочевого пузыря. IV Международный симпозиум. Тезисы докладов. 9—10 июня 2005 г. Нижний Новгород. с. 63.
8. Schuster T.G., Marcovich R., Sheffield J. et al. Radical cystectomy for bladder cancer after definitive prostate cancer treatment. Urology 2003;61:342—7.
9. Nieuwenhuijzen J.A., Horenblas S., Meinhardt W. et al. Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer. BJU Intern 2004;94(6):793—7.
10. Hendry W.F. Morbidity and mortality of radical cystectomy (1971—78 and 1978—1985). J Royal Soc Med 1986;79:395—400.
11. Jenkins B.J., Caulfield M.J., Fowler C.G. et al. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. Br J Urol 1988;62:343—6.
12. Lindell O. Salvage cystectomy. Review of 19 cases. Eur Urol 1987;13:17—21.
13. Borgaonkar S., Jain A., Bollina P. et al. Radical radiotherapy and salvage cystectomy as the primary management of transitional cell carcinoma of the bladder. Results following the introduction of a CT planning technique. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2002;14:141—7.
14. Rodel C., Grabenbauer G.G., Kuhn R. et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002;20:3061—71.
15. Hayter C.R., Paszat L.F., Groome P.A. et al. A population-based study of the use and outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:1239—45.

Опыт использования биполярной трансуретральной резекции в лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря

Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, Р.А. Калантаров, А.В. Аксёнов
Урологическая клиника ММА им. И.М. Сеченова

EXPERIENCE IN USING BIPOLAR TRANSURETHRAL RESECTION IN THE TREATMENT OF SUPERFICIAL TUMORS OF THE URINARY BLADDER

Yu.G. Alyaev, L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, R.A. Kalantarov, A.V. Aksenov
Clinic of Urology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The authors describe their first experience in using bipolar transurethral resection for a urinary bladder tumor. The obvious advantage of this technique over others suggests that in the immediate future the bipolar technology will serve as the gold standard instead of monopolar one.

По данным Американской и Европейской урологических ассоциаций, трансуретральная резекция (ТУР) является золотым стандартом эндоскопического лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря, ведущим способом установления морфологического диагноза и стадирования процесса, а также методом радикального лечения поверхностного рака в комплексе с иммуно- и химиотерапией [1, 2]. В многочисленных работах приводятся следующие преимущества ТУР перед открытыми операциями: отсутствие рассечения здоровых тканей при подходе к патологическому очагу, надежный контроль за гемостазом, более легкое течение послеоперационного периода и сокращение периода госпитализации, возможность применения операции у пациентов пожилого и старческого возраста с выраженными сопутствующими заболеваниями [1—6].

Однако накопленный многочисленный опыт данных вмешательств показал, что имеются как интраоперационные, так и послеоперационные осложнения, в том числе и отдаленные неудовлетворительные результаты оперативного лечения. К числу интраоперационных осложнений относятся: кровотечение, ТУР-синдром, неконтролируемая перфорация мочевого пузыря из-за стимуляции запирательного нерва, неполное удаление опухоли, плохая операционная видимость и потеря ориентации при массивном кровотечении [3, 7]. К послеоперационным осложнениям относятся раннее и позднее кровотечение, гнойно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы, длительно не проходящие ирритативные симптомы. Несмотря на то что ТУР признана золотым стандартом в лечении поверхностного рака мочевого пузыря (РМП), имеет место достаточно большое число рецидивов, выявляемых в ранние сроки после первой операции. По данным разных отечественных и зарубежных авторов, высокий процент рецидивов (40—70%) поверхностного рака диагностируется уже в ранние сроки после ТУР мочевого пузыря. Наиболее вероятными причинами рецидивирования являются недостаточно радикально выполненное удаление первичной опухоли и существование опухолей, не визуализируемых обычными способами во время проведения ТУР. Для повышения радикальности удаления первичной опухоли и тем самым уменьшения числа рецидивов РМП было предложено использование метода электровапоризации.

С появлением в 1994 г. нового варианта монополярной трансуретральной электрорезекции — электровапоризации стало возможным не только резецировать пораженные ткани, но и удалять их при помощи эффекта выпаривания [2, 8]. В настоящее время именно комбинированное применение трансуретральной электрорезекции и электровапоризации успешно используется большинством хирургов для удаления поверхностных опухолей мочевого пузыря [2]. Однако наряду с хорошим гемостатическим эффектом у комбинированной монополярной хирургии имеются и недостатки, например глубокое термическое повреждение тканей, затрудняющее применение ее у пациентов с опухолью мочевого пузыря при близком расположении опухоли к устью и в проекции запирательного нерва, невозможность использования данного метода у больных с кардиостимулятором, при локализации опухоли в шейке мочевого пузыря, ограничение времени проведения операции в связи с высоким риском развития ТУР-синдрома.

С момента появления в 1998 г. биполярной ТУР у хирургов расширился арсенал методов электрохирургического лечения. Принципиальное отличие биполярного от монополярного электрического воздействия заключается в том, что ток при нем не проходит через весь организм больного, а ограничивается расстоянием между электродами (активным и пассивным). Для создания разряда между электродами применяется электропроводящая среда (0,9% раствор хлорида натрия или другие солевые раство-

ры). Использование данного ирриганта позволяет выполнить операцию без ограничения времени резекции. В биполярном методе задействована радиочастотная энергия для конвертирования электропроводящей жидкости в плазменное поле, состоящее из высокоионизированных частиц и разрушающее молекулярные связи в структуре ткани. Необходимое воздействие на ткань происходит с помощью технологии «кобляции», посредством которой можно выполнять резекцию и одномоментно осуществлять гемостаз при более низких температурах [10, 11]. При проведении операции с использованием этого оборудования температура ткани находится в диапазоне 40—70°С; при применении традиционных электрохирургических методов — 40°С. При более низких температурах ткани, в том числе окружающих тканей, отмечено меньше случаев побочных тепловых повреждений и, как следствие, при проведении гистологических исследований обнаруживается меньшее число некроза резецированной ткани, что существенным образом облегчает работу морфологам и способствует более точной постановке диагноза [12]. В настоящее время в клиническую практику внедряется несколько высокотехнологичных биполярных эндоурологических систем производства различных фирм. В их основу положен метод биполярной резекции, основные отличия прослеживаются лишь в конструкции используемых инструментов. Важно отметить, что с появлением метода биполярной трансуретральной электрорезекции стало возможным проведение эндоскопического удаления опухоли мочевого пузыря у больных с искусственным водителем ритма (кардиостимулятором).

В январе 2004 г. в урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова начато применение биполярной ТУР с использованием генератора ACMI Vista CTR в лечении больных опухолью мочевого пузыря. Особенность данного метода — использование резектоскопа с объединенным в один активный и возвратный электроды в виде двойной петли. Для создания между электродами мощного электрического разряда необходим электропроводящий раствор, 0,9% раствор хлорида натрия. Для проведения ТУР с использованием биполярной системы Vista CTR требуется минимальное количество операционной техники (резектоскоп с набором электродов, световой генератор с кабелем, генератор высокочастотного электрического тока с кабелем, система подачи и эвакуации ирригационной жидкости, видеосистема для визуализации операционного поля, операционный стол с электроприводом).

В период с января 2004 г. по февраль 2008 г. биполярная ТУР проведена 47 больным с опухолью мочевого пузыря. В 3 наблюдениях пациенты имели установленный искусственный водитель ритма. В группу оперированных вошли больные в возрасте от 23 до 79 лет. Все опухоли, за исключением 8 наблюдений, носили поверхностный характер, при этом у 47 больных выявлен переходно-клеточный рак различной степени дифференцировки. Размер опухоли составлял от 0,5 до 4 см. В 35 наблюдениях опухоль была единичной, в 12 — имела полифокальный рост. У 18 больных диагностированы образования диаметром >3 см. Опухолевые образования располагались преимущественно на боковых стенках у 28 больных, из них в непосредственной близости от устья — у 14. При этом удалось резецировать стенку мочевого пузыря без повреждения устьев мочеточника и неконтролируемой перфорации мочевого пузыря. У 16 больных имелись признаки инвазии в мышечный слой, по данным ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. У 8 пациентов морфологически была подтверждена инвазия образования в мышечный слой по данным биполярной ТУР-биопсии. Во время проведения операций практически отсутствовало кровотечение из зоны резекции, что обеспечило хорошую визуализацию. Однако при расположении опухоли на боковой стенке у 3 больных наблюдалась стимуляция запирательного нерва. Необходимо отметить, что стимуляция происходила в момент резекции основания опухоли или на этапе ТУР-биопсии стенки мочевого пузыря. Для профилактики стимуляции запирательного нерва нами предложена следующая методика: ТУР мочевого пузыря при его малом наполнении в сочетании с дробным короткоимпульсным применением тока во время одного движения петли. Абсолютный объем кровопотери во время операции составил 34,25±2,5 мл. Время пребывания пациентов в стационаре после операции 7,35±2,24 койко-дня.

Таким образом, первый опыт применения биполярной ТУР при опухоли мочевого пузыря продемонстрировал преимущества данного метода по сравнению с монополярной электрохирургией. Они выражались в следующем:

1) лучший гемостаз;

2) возможность использования у больных с кардиостимулятором, поскольку ток не проходит через тело пациента;

3) практически бескровное удаление опухоли, сопоставимое с вапоризацией;

4) отсутствие ТУР-синдрома при применении 0,9% раствора хлорида натрия;

5) отсутствие термических изменений окружающих тканей, что позволяет выполнять резекцию мочевого пузыря максимально близко к устью или даже над устьем мочеточника и получить достаточное количество термически неизмененного материала для морфологического исследования;

6) отсутствие обугливания или ожога резецированной ткани;

7) сокращение времени пребывания больного в стационаре после операции;

8) возможность применения данного метода у больных любого возраста с тяжелым интеркуррентным фоном.

Использование биполярной электрохирургической технологии для проведения ТУР — революционный шаг в трансуретральной хирургии. Очевидные преимущества данного метода перед остальными позволяют предположить, что биполярная технология скоро заменит монополярную как золотой стандарт.

Литература

1. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Даренков С.П. Оперативное лечении опухолей мочевого пузыря. Урол нефрол 1999;(1):26—31.
2. McKiernan J.M., Kaplan S.A., Santarosa R.P. et al. Transuretral electrovaporization of bladder cancer. Urology 1996;(48):207—10.
3. Тоскано М.Б., Пубильонес И.К., Фернандес М.Ф. и др. Осложнения трансуретральных операций (анализ 5-летних результатов). Урол нефрол 1990;(2):32—5.
4. Wendt-Nordahl G., Hacker A., Reich O. et al. The Vista system: a new bipolar resection device for endourological procedures: comparison with conventional resectoscope. Eur Urol 2004;46(5):586—90.
5. Wescott J.W. Outpatient Resection with the Vista CTR System. Uro trends 2004;9:1.
6. Waknine Y. Bipolar saline TURP eliminates risk of dilutional hyponatremia. Urology 2004;64:298—301.
7. Астафьев В.В. Ошибки, опасности и осложнения при трансуретральных операциях (опухоли простаты и мочевого пузыря). Обзор. Урол нефрол 1985;(2):63—8.
8. Stewart S.C., Benjamin D., Ruckle H. et al. Electrovaporization of the prostate: new technique for treatment of symptomatic benign hyperplasia. J Endourol 1995;9:413—6.
9. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Гущин Б.Л. и др. Электровапоризация в лечении рака мочевого пузыря. Урол нефрол 1998;(5):9—12.
10. Bishop P. Bipolar transurethral resection of the prostate — a new approach. AORN J 2003;77(5):979—83.
11. Jepsen J.V., Bruskewitz R.C. Recent developments in the surgical management of benign prostatic hyperplasia. Urology 1998;1(4 Suppl):23—31.
12. Wang D.S., Bird V.G., Leonard V.Y. et al. Use of bipolar energy for transuretral resection of bladder tumors: pathologic considerations. J Endourol 2004;18(6):578—82.

Внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ и интерфероном-α2b при неинвазивном раке мочевого пузыря: результаты проспективного рандомизированного исследования

А.А. Минич, О.Г. Суконко, А.И. Ролевич

ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

INTRAVESICULAR IMMUNOTHERAPY WITH BCG VACCINE AND INTERFERON-α2B FOR NON-INVASIVE CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER: RESULTS OF PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY

A.A. Minich, O.G. Sukonko, A.A. Rolevich

N.N. Aleksandrov Republican Research-and-Production Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

Background: *Both bacillus Calmette-Guérin (BCG) and interferon-alpha (IFN-α) are active against urinary bladder cancer. In this study we evaluate the therapeutic efficacy and toxicity of combined intravesical BCG plus IFN-α for treating non-invasive bladder cancer.*

Subjects and methods: *A total of 149 patients (mean age 63.2 years) were enrolled for the study. The inclusion criteria were histologically verified non-invasive transitional cell carcinoma with intermediate and high risks of recurrence and progression. After transurethral tumor resection, all the patients were randomized in three groups. Group 1 (n=60) was treated with a 6-week course of BCG, 125 mg, starting 14 to 21 days after TUR, Group 2 (n=60) patients received 6-week instillations of BCG, 125 mg, plus IFN-α, 6 million units, Group 3 patients (n = 29) had 4-month courses of intravesical IFN-α, 6 million units, twice daily during 3 consecutive days. A response was assessed by cystoscopy every 3 months after treatment.*

Results: *A median follow-up of 30.9 months revealed recurrences in 26 (43.3%) patients in the BCG group, 8 (13.3%) patients in the BCG + IFN-α group and 18 (62.1%) patients in the IFN-α group. Progression to muscle invasion occurred in 12% and 7% in Groups 1 and 3, respectively, with no progression in Group 2 patients. Three-year relapse-free survival was higher in the BCG+IFN group (78.5% versus 62.6 and 40.2% in the BCG and IFN-α groups, respectively). There was no significant difference between the BCG groups in relapse-free survival. Monotherapy with IFN-α showed a significantly lower response rate than did BCG therapies (p = 0.007). Adverse reactions were observed in 25, 116, and 6.9% of patients from Groups 1, 2 and 3, respectively. Toxicity-related withdrawal and treatment delay were similar in both BCG groups. Comparison of the rate of adverse reactions revealed a significant difference between the BCG + IFN-α and BCG groups (p = 0.025). The respective rates of moderate-to-severe adverse reactions caused by treatment were 6.7 and 21.7% in the BCG+IFN-α and BCG groups, respectively (p = 0.013).*

Conclusions: *Full-dose intravesical BCG plus IFN-α appears to be much effective than BCG and IFN-α monotherapies despite that there is no significant difference in this study. IFN-α monotherapy showed the lowest complication rate but a lower response rate than those with BCG therapies (p = 0.007). The co-administration of BCG and IFN-α displayed a significantly less complication rate and severe adverse reactions (p = 0.025 and p = 0.013, respectively). Longer follow-up is required to validate these findings.*

Введение

В структуре онкологической заболеваемости рак мочевого пузыря (РМП) на сегодняшний день составляет 4,8% и занимает 3-е место среди всей онкоурологической патологии [1]. Примерно 70% всех случаев РМП составляют опухоли со степенью местного распространения Ta, T1 и Tis (рак *in situ*) [1], т.е. опухоли без инвазии в мышечный слой мочевого пузыря, или так называемый неинвазивный РМП. Особенностью неинвазивного РМП является высокая частота рецидивирования при относительно редком прогрессировании [2, 3]. Однако при низкой степени дифференцировки и/или наличии рака *in situ* у 50% больных наблюдается прогрессирование [4]. Первичный метод лечения неинвазивного РМП — трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря, частота рецидивов после которой достигает 50—70% [5]. Наиболее эффективным методом профилактики рецидивов неинвазивного РМП является внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ [6, 7]. Тем не менее данные нескольких метаанализов свидетельствуют о том, что даже после БЦЖ-терапии рецидивы развиваются у 40% больных, а в 10% случаев отмечается прогрессирование [8, 9]. Кроме того, иммунотерапия вакциной БЦЖ приводит к развитию большого числа побочных эффектов [10, 11]. Высокая токсичность и недостаточно высокая эффективность БЦЖ обусловливают необходимость поиска новых подходов к профилактике рецидивов и лечению неинвазивного РМП. Одним из таких подходов является внутрипузырное введение человеческого рекомбинантного интерферона-α2b (ИФН-α2b) [12], которое характеризуется небольшим числом осложнений. Комбинация БЦЖ и ИФН-α2b может приводить к усилению действия обоих препаратов, что улучшает результаты лечения [12]. Целью данного исследования явилась оценка эффективности и токсичности использования комбинации вакцины БЦЖ и ИФН-α2b по сравнению с монотерапией обоими препаратами в рамках проспективного рандомизированного исследования.

Материалы и методы

В период с 2003 по 2007 г. в исследование были включены 149 больных неинвазивным РМП. Всего отобрано 109 мужчин и 40 женщин в возрасте от 29 до 83 лет (средний возраст составил 63,2 года).

Критериями отбора больных в исследование служило наличие у них гистологически верифицированного неинвазивного переходно-клеточного РМП с неблагоприятным (категория T1, низкая степень дифференцировки — G_3, множественные, часто рецидивирующие опухоли, наличие рака *in situ*) и промежуточным (категория Ta, высокая — G_1 или средняя — G_2 степень дифференцировки, множественные рецидивные опухоли диаметром >3 см) прогнозом, отсутствие уретерогидронефроза, отдаленных либо регионарных метастазов, а также информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Перед включением в протокол пациенты проходили стандартное обследование, в том числе физикальное, лабораторные исследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря, экскреторную урографию, после чего им выполнялась ТУР мочевого пузыря с удалением всех видимых опухолей.

После получения гистологического заключения при отсутствии мышечной инвазии и соответствии критериям включения проводилась рандомизация и больные разделялись на 3 группы. В 1-й группе пациенты получали стандартный 6-недельный курс внутрипузырных инстилляций 125 мг вакцины БЦЖ (Имурон, НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Больным из 2-й группы назначался 6-недельный курс внутрипузырных инстилляций смеси 125 мг вакцины БЦЖ с 6 млн МЕ ИФН-α2b. В 3-й группе проводились 4 ежемесячных курса внутрипузырных инстилляций ИФН-α2b. Каждый курс состоял из 2 инстилляций в день в течение 3 последовательных дней 6 млн МЕ ИФН-α2b с интервалом 4 ч. Курсовая доза ИФН-α2b составляла 36 млн МЕ, суммарная — 144 млн МЕ.

После проведения внутрипузырной терапии за больными устанавливали наблюдение, которое включало сбор жалоб, физикальное обследование и цистоскопию каждые 3 мес в течение первых 2 лет после лечения и далее 1 раз в 6 мес.

При обнаружении рецидива выполнялась ТУР мочевого пузыря. При выявлении прогрессирования РМП или возникновении эндоскопически нерезектабельного рецидива лечение проводили с учетом конкретной клинической ситуации.

Выживаемость исчислялась с момента выполнения ТУР до выявления рецидива или прогрессирования. Безрецидивная выживаемость и выживаемость до прогрессирования рассчитывались по методу Каплана—Майера, достоверность различий вычислялась при помощи χ^2 и log-rank-теста. Степень тяжести осложнений оценивалась в соответствии со шкалой Национального института рака США. Достоверность различий в частоте осложнений вычисляли с помощью тестов Крускала—Уоллиса и χ^2.

Результаты

В исследование включены 149 больных. Соотношение мужчин и женщин составило 2,7:1. Следует отметить, что большинство пациентов во всех группах имели степень местного распространения pT1, а также множественный характер роста опухолей, т.е. относились к группе с высоким риском развития рецидива и прогрессирования. Характеристи-

ка больных в зависимости от группы представлена в табл. 1. Как видно из приведенных данных, исследуемые группы были сопоставимы по основным прогностическим факторам. Небольшое число больных в группе монотерапии ИФН-α2b связано с прекращением набора в нее больных в связи с высокой частотой рецидивов при промежуточном анализе. Медиана наблюдения для всей когорты пациентов составила 30,9 мес. В течение этого периода рецидивы выявлены у 26 (43,3%) больных в 1-й группе, у 8 (13,3%) — во 2-й и у 18 (62,1%) — в 3-й. Безрецидивная выживаемость в зависимости от группы представлена на рисунке. При оценке выживаемости в группе комбинированной иммунотерапии трехлетняя безрецидивная выживаемость оказалась выше (78,5±6,8%), чем в группах БЦЖ (62,6±6,3%) и ИФН-α2b (40,2±9,3%), но достоверных различий в выживаемости при попарном сравнении в группах не получено. Однако при сравнении трехлетней безрецидивной выживаемости в группе комбинированной иммунотерапии и суммарно в группах монотерапии (55,2±5,4%) различие оказалось статистически значимым (p=0,020).

Прогрессирование наблюдалось всего у 9 (6,0%) больных: у 7 (12,0%) — в 1-й группе и у 2 (7,0%) — из 3-й, во 2-й группе случаев прогрессирования не отмечено. Достоверных различий в выживаемости до прогрессирования в группах не выявлено (p=0,24).

Полный курс лечения закончили 52 (86,7%) больных 1-й группы, 56 (93,3%) — 2-й и 25 (86,2%) — 3-й. Курс лечения был прерван из-за осложнений, развившихся всего у 11 больных: у 6 (10,0%) пациентов 1-й группы, у 4 (6,7%) — 2-й и у 1 (3,4%) — 3-й.

Из системных побочных эффектов зарегистрированы 1 случай гипотензии и 1 — аллергической реакции в группе БЦЖ. Лихорадка >38,5°С наблюдалась у 2 больных 1-й группы и у 3 — 2-й группы. Развитие легочных осложнений в виде БЦЖ-пневмонита зафиксировано у 2 пациентов 1-й группы и у 1 — 2-й группы. Во всех указанных случаях потребовалось назначение длительной противотуберкулезной терапии двумя препаратами. Среди местных токсических проявлений внутрипузырной терапии отмечены дизурические явления на фоне введения БЦЖ (n=9) и на фоне комбинированной иммунотерапии (n=3). Гематурия развилась соответственно у 4 и 3 пациентов 1-й и 2-й групп. Частота и структура осложнений представлены в табл. 2.

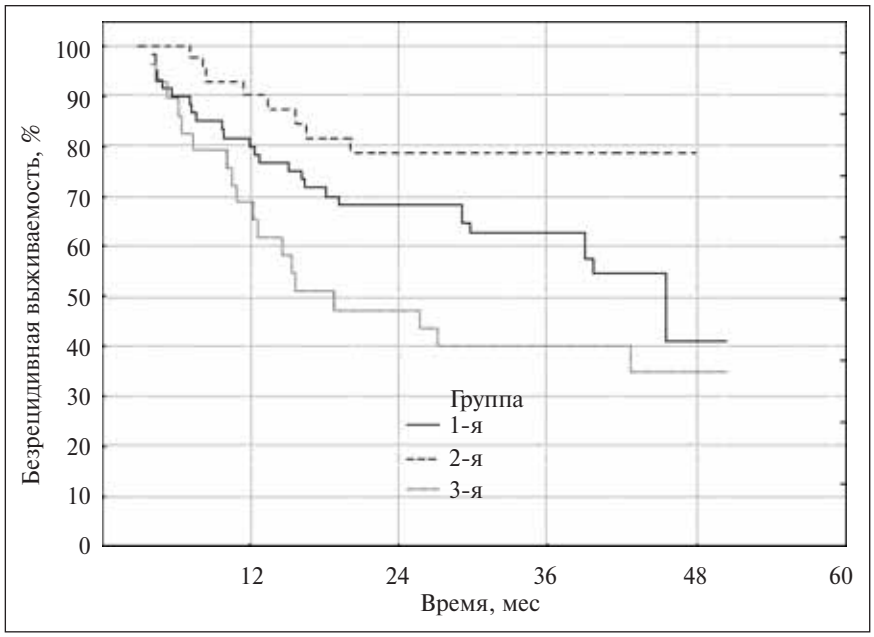
Сравнение числа осложнений в группах с учетом степени токсичности и общего количества осложнений показало статистически значимые различия между группами (p=0,011 и p=0,045 соответственно).

При сравнении частоты осложнений в группах с использованием вакцины БЦЖ меньшее число осложнений наблюдалось

Таблица **1**. *Характеристика больных в зависимости от группы*

Показатель	Группа, n (%) 1-я	2-я	3-я
Общее число больных	60	60	29
Возраст, годы			
<50	11 (18)	4 (7)	2 (7)
50—59	11 (18)	17 (28)	9 (31)
60—69	20 (33)	20 (33)	10 (34)
70—79	14 (23)	16 (27)	8 (28)
⩾80	4 (7)	3 (5)	0 (0)
Средний возраст (M±m)	62,0±12,5	64,1±9,7	63,8±8,9
Пол			
мужской	47 (78)	42 (70)	20 (69)
женский	13 (22)	18 (30)	9 (31)
Число опухолей			
1	12 (20)	9 (15)	5 (17)
2—7	27 (45)	37 (62)	18 (62)
>8	21 (35)	14 (23)	6 (21)
Максимальный размер опухоли, см			
<1	6 (10)	6 (10)	2 (7)
1—3	33 (55)	34 (57)	22 (76)
>3	21 (35)	19 (32)	4 (14)
Средний размер опухоли, см (M±m)	2,7±1,7	2,6±1,7	2,2±1,2
Категория pT			
pTis	1 (2)	1 (2)	0 (0)
pTa	3 (5)	3 (5)	5 (17)
pT1	56 (93)	56 (93)	24 (83)
Первичная опухоль	35 (58)	36 (60)	18 (62)
Рецидивная опухоль	25 (42)	24 (40)	11 (38)
Частота рецидивирования до лечения (число рецидивов в год)			
<1	16 (27)	17 (28)	10 (34)
>1	9 (15)	7 (12)	1 (3)
Степень дифференцировки			
G_1	35 (58)	45 (75)	21 (72)
G_2	19 (32)	10 (17)	8 (28)
G_3	6 (10)	5 (8)	0 (0)

в группе комбинированной иммунотерапии, причем это различие статистически значимо (p=0,025). Кроме того, отмечено достоверное различие в частоте осложнений II—III степени токсичности в пользу группы БЦЖ+ИФН-α2b по сравнению с монотерапией БЦЖ (p=0,013).



Безрецидивная выживаемость в группах

Обсуждение

Несмотря на то что 10-летняя выживаемость больных неинвазивным РМП достигает 95%, у части пациентов опухоль может прогрессировать в мышечно-инвазивную, в том числе с развитием метастазов [13, 14]. Высокая частота рецидивов после ТУР мочевого пузыря обусловливает необходимость применения адъювантных методов лечения, наиболее эффективным из которых является иммунотерапия вакциной БЦЖ. В многочисленных рандомизированных исследованиях доказана эффективность вакцины БЦЖ как в отношении снижения частоты рецидивов, так и в отношении предотвращения прогрессирования [8, 9, 15]. Также установлено, что БЦЖ является методом выбора при лечении рака *in situ* [16]. Несмотря на высокую эффективность, терапия БЦЖ связана с развитием значительного числа побочных эффектов, в том числе системных, которые представляют угрозу жизни пациентов [10, 11].

Это привело к поиску более безопасных препаратов, одним из которых является рекомбинантный ИФН-α2b, эффективность внутрипузырного применения которого при неинвазивном РМП была доказана в ряде клинических исследований [12, 17]. Лечение характеризуется низкой токсичностью, при этом частота полного ответа достигает 40%. Однако эффект иммунотерапии при данном виде лечения носит временный характер, и у большинства пациентов в течение года наблюдается возникновение рецидива [12, 17].

В нашем исследовании мы сравнивали эффективность и токсичность монотерапии ИФН и вакциной БЦЖ и комбинации обоих препаратов. Наилучшая переносимость лечения наблюдалась в группе монотерапии ИФН-α2b, что согласуется с данными предыдущих исследований [17—19]. Низкая эффективность этого метода при промежуточном анализе результатов привела к прекращению набора больных в данную группу и заключению

Таблица **2**. *Частота и структура осложнений лечения в группах*

Осложнение	Группа 1-я	2-я	3-я
Лихорадка	2	3	—
Дизурия (болезненное мочеиспускание)	9	3	1
Гематурия	4	3	—
Пневмонит/инфильтрация	2	1	—
Аллергическая реакция	1	—	—
Гипотензия	1	—	—
Орхоэпидидимит	—	—	1
Пиелонефрит	2	—	—
Всего осложнений	21	10	2
I степени токсичности	8	6	2
II степени токсичности	11	4	—
III степени токсичности	2	—	—
Лечение прервано из-за осложнений (%)	6 (10,0)	4 (6,7)	1 (3,4)
Всего больных с осложнениями (%)	15 (25,0)	7 (11,7)	2 (6,9)

о том, что монотерапия ИФН-α2b не может служить альтернативой иммунотерапии с использованием вакцины БЦЖ.

Так как БЦЖ и рекомбинантный ИФН-α2b биологически совместимы, это позволяет вводить их в мочевой пузырь совместно, что доказано в исследовании T. Downs [20]. Другие исследования показали, что использование комбинации ИФН-α2b и вакцины БЦЖ может способствовать усилению действия обоих препаратов [21—23]. Сочетание ИФН-α2b и БЦЖ потенциально может обладать большей эффективностью по сравнению с монотерапией БЦЖ или уменьшать токсичность, не снижая при этом противоопухолевого эффекта. Однако на сегодняшний день нет клинических исследований, которые могли бы это подтвердить. Работой с наибольшим числом пациентов является мультицентровое исследование M.A. O'Donnell и соавт [24, 25]. В ходе исследования изучалась эффективность комбинации БЦЖ и ИФН-α2b у больных с впервые выявленным РМП и рецидивом РМП после предшествующей БЦЖ-терапии, т.е. БЦЖ-резистентных. В исследование включены 1106 пациентов с неинвазивным РМП, которым проводился курс из 6 индукционных инстилляций смеси 50 млн МЕ ИФН-α2b + сниженная (у БЦЖ-резистентных больных) или нормальная (у первичных пациентов) доза БЦЖ. В течение периода наблюдения с медианой 24 мес рецидива не наблюдалось у 59% первичных и 45% БЦЖ-резистентных больных. В отличие от этого исследования использованная нами схема включает один 6-недельный курс инстилляций, полную дозу БЦЖ и низкую дозу ИФН-α2b, что менее травматично и более удобно для больного. Кроме того, в нашем исследовании есть контрольная группа, что позволило сравнить комбинированную иммунотерапию с монотерапией БЦЖ.

В проведенном нами исследовании лучшие результаты получены при комбинированной иммунотерапии, что подтверждает гипотезу о более высокой эффективности совместного использования иммунопрепаратов. Также выявлено, что комбинированная иммунотерапия обладает более низкой токсичностью по сравнению с монотерапией БЦЖ. В группе монотерапии было зарегистрировано статистически значимо большее число осложнений, чем в группе комбинированной иммунотерапии — 21 против 10 соответственно (p=0,025). Анализ частоты осложнений II—III степени токсичности также показал достоверное различие в пользу группы БЦЖ+ИФН-α2b по сравнению с монотерапией БЦЖ (p=0,013). Несмотря на более чем 30-летнюю историю внутрипузырной иммунотерапии, до конца не установлены точные механизмы, при помощи которых БЦЖ и ИФН-α2b проявляют свое противоопухолевое действие и усиливают эффективность каждого препарата. Вакцина БЦЖ стимулирует местный воспалительный ответ в мочевом пузыре, что приводит к секреции множества цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-12, ИФН-α, фактор некроза опухолей [26, 27]. Рекомбинантный ИФН-α2b, как показано в нескольких исследованиях, усиливает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, активизирует цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки, а также увеличивает чувствительность клеток РМП к воздействию цитотоксических Т-лимфоцитов и непосредственно угнетает пролиферацию клеток РМП [28—30]. Полученные нами данные о более низкой токсичности комбинации БЦЖ и ИФН-α2b предполагались в предыдущих исследованиях [26, 31], но до сих пор это не было доказано клинически. Предполагаемым механизмом снижения токсичности БЦЖ при комбинации ее с ИФН-α2b в нашем исследовании является модуляция иммунного ответа организма на БЦЖ, что может способствовать снижению частоты осложнений, связанных с внутрипузырным введением вакцины.

Заключение

Наиболее эффективным методом внутрипузырной иммунотерапии в проведенном исследовании была комбинация вакцины БЦЖ и ИФН-α2b, хотя статистически достоверных различий в выживаемости при комбинированной иммунотерапии по сравнению с монотерапией БЦЖ не получено.

Монотерапия ИФН-α2b, обладая наименьшим числом осложнений, продемонстрировала статистически значимо наименьшую эффективность (p=0,007).

Комбинация БЦЖ с ИФН-α2b показала статистически значимо более низкую токсичность по сравнению с монотерапией БЦЖ в отношении частоты осложнений и осложнений II—III степени токсичности (p=0,025 и p=0,013 соответственно).

Литература

1. Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. Urology 2005;66(Suppl 6A):4—34.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001.
3. Herr H.W. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. J Urol 2000;163:60—62.
4. Wolf H., Melsen F., Pederson S.E., Nielson K.T. Natural history of carcinoma in situ of the urinary bladder. Scand J Urol Nephrol 1994;157:147.
5. Malmstrom P.U., Busch C., Norlen B.J. Recurrence, progression, and survival in bladder cancer: a retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5-year follow-up. Scand J Urol Nephrol 1987;21:185—95.

6. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. et al. Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002;41:105—12.
7. Smith O., Labasky K., Cockett A. et al. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). J Urol 1999;162:1697—701.
8. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002;168:1964—70.
9. Bohle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal metaanalysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003;169:90—5.
10. Saint F., Salomon L., Quintela L. et al. Classification, favorising factors, prevention and treatment of adverse side-effects associated with the Bacillus Calmette-Gu?rin in the treatment of superficial bladder cancer. Ann Urol 2002;36:120—31.
11. Koya M., Simon M., Soloway M. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. J Urol 2006;175:2004—10.
12. Belldegrun A., Franklin J., O'Donnell M. et al. Superficial bladder cancer: the role of interferon-alpha. J Urol 1998;159:1793—98.
13. Herr H.W., Schwalb D.M., Zhang Z.F. et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 1995;13:1404—16.
14. Nseyo U.O., Lamm D.L. Therapy of superficial bladder cancer. Semin Oncol 1996;23:598—604.
15. Coplen D.E. Long-term follow-up of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor. J Urol 1990;144(3):652—7.
16. Griffiths T.R., Charlton M., Neal D.E., Powell P.H. Treatment of carcinoma in situ with intravesical Bacillus Calmette-Guerin without maintenance. J Urol 2002;167:2408—12.
17. Glashan R.W. A randomized controlled study of intravesical a-2b interferon in carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1990;144:658—61.
18. Torti P.M. Alpha-interferon in superficial bladder cancer: a Northern California Oncology Group study. J Clin Oncol 1988;6:476—83.
19. Chodak G.W. Intravesical interferon treatment of superficial bladder cancer. Urology 1989;34:84—6.
20. Downs T. Pharmacological biocompatibility between intravesical preparations of BCG and interferon-alfa 2b. J Urol 1997:158:2311—6.
21. O'Donnell M.A. Experimental and clinical evidence of enhancement of BCG efficacy by adding interferon-alpha. J Urol 1997;157:383. Abstr 1502.
22. Esuvaranthan K., Kamaraj R., Mohan R.S. et al. A phase IIB trial of BCG combined with interferon alpha for bladder cancer. J Urol 2000;163:152—675 [Abstr].
23. O'Donnell M.A., Krohn J., DeWolf W.C. Salvage intravesical therapy with interferon-α2b plus low dose Bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. J Urol 2001;166:1300—5.
24. O'Donnell M.A., Lilli K., Leopold C. et al. Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. J Urol 2004;172:888—93.
25. Joudi F.N., Smith B.J., O'Donnell M.A. et al. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. Urol Oncol 2006;24:344—8.
26. O'Donnell M.A., DeWolf W.C. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. New prospects for an old warhorse. Surg Oncol Clin N Amer 1995;4:189—92.
27. Keeley F.X. A comparison of the local immune response to intravesical alpha-interferon and bacillus Calmette-Guerin (BCG) in patients with superficial bladder cancer. J Urol 1994;151:473. Abstr 983.
28. Borden E.C., Groveman D.S., Nasu T. et al. Antiproliferative activities of interferons against human bladder carcinoma cell lines in vitro. J Urol 1984;132:800—4.
29. Fuchsberger N., Kubes M., Kontsek P. et al. In vitro antiproliferative effect of interferon alpha in solid tumors: a potential predictive test. Neoplasma 1993;40:293—6.
30. Hawkyard S., James K., Prescott S. et al. The effects of recombinant human interferon-gamma on a panel of human bladder cancer cell lines. J Urol 1991;145:1078—82.
31. Stricker P., Pryor K., Nicholson T. et al. Bacillus Calmette-Guerin plus intravesical in-terferon alpha-2b in patients with superficial bladder cancer. Urology 1996;48:957—61.

Причины развития лучевых циститов у больных, перенесших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований малого таза

А.Д. Каприн, В.В. Пасов, С.В. Королев, О.В. Терехов
Урологическое отделение ФГУ РНЦР Росмедтехнологий, Москва

CAUSES OF RADIATION CYSTITIS IN PATIENTS AFTER RADIOTHERAPY FOR SMALL PELVIC MALIGNANCIES

A.D. Kaprin, V.V. Pasov, S.V. Korolev, O.V. Terekhov
Department of Urology, Russian Radiology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

Whether it is expedient and possible to effectively affect the tumors of the urinary bladder by ionizing irradiation remains urgent not only due to a rise in the rate of primary carcinoma at this site, but also to the late diagnosis and high incidence of recurrences after surgical and multimodality treatment. The paper describes the causes of radiation cystitis in patients after radiotherapy for small pelvic neoplasms and considers the currently available methods and technologies for eliminating these causes.

Одно из ведущих мест в ряду методов лечения злокачественных новообразований органов малого таза занимает лучевая терапия (ЛТ). Однако у 10—15% больных формируются лучевые осложнения органов малого таза. К ним относят лучевые циститы, ректиты и фиброзы тазовой клетчатки, сопровождающиеся в поздние сроки повреждением кровеносных и лимфатических сосудов [1—3].

Вопрос о целесообразности и возможности эффективного воздействия на опухоли мочевого пузыря ионизирующих излучений сохраняет свою актуальность не только в связи с ростом частоты первичного рака данной локализации, но и с поздней диагностикой и высокой частотой развития рецидивов заболевания после хирургического и комплексного лечения [4, 5]. В целом с помощью дистанционной ЛТ удается сохранить функцию мочевого пузыря у четверти больных, большинство из которых имели опухоли, не прорастающие за пределы стенки мочевого пузыря [6].

Применение в сочетании с дистанционным облучением внутритканевой ЛТ у 46 больных с ранними формами опухоли (T1—T2) позволило снизить частоту местного рецидивирования до 30% и получить расчетный показатель 5- и 10-летней выживаемости 79,5%. При этом частота возникновения лучевых циститов значительно увеличилась [7]. При сочетании наружного облучения и имплантационной терапии риск возникновения лучевых циститов повышается. Отмечено, что использование модифицирующего действия гипертермии совместно с облучением усиливает токсический эффект [8].

Кроме традиционного фракционирования дозы, ряд авторов для лечения мочевого пузыря рекомендуют нетрадиционные режимы облучения 2 фракциями в день по 1,8—2 Гр каждая и подведением суммарной очаговой дозы (СОД) 54—64 Гр на мочевой пузырь и 39,6—44 Гр на паравезикальную клетчатку. При лечении 24 больных инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) этот метод позволил достичь ремиссии в течение 2 лет у 56% пациентов при умеренно выраженных осложнениях. Частота лучевых циститов достигала 24% [4, 9].

По данным M.F. Carter [10], интраоперационная ЛТ оказалась эффективной лишь у пациентов с поверхностными инвазивными опухолями мочевого пузыря.

Наряду с высокоэнергетическим тормозным излучением ускорителей предпринимаются попытки использовать для лечения РМП корпускулярное излучение. Первая попытка применения быстрых нейтронов была сопряжена с высокой частотой осложнений (нередко возникали циститы, сопровождающиеся выраженной макрогематурией, деструктивными изменениями стенок мочевого пузыря, вплоть до образования мочевых свищей), но в дальнейшем достигнутые результаты использования быстрых нейтронов при инвазивном РМП были сопоставимы с результатами облучения тормозным пучком [11—13].

При прорастании опухоли мочевого пузыря в глубокие мышечные слои и окружающую клетчатку радикальным методом лечения является цистопростатэктомия [6, 11, 14—20]. Однако часть больных имеют противопоказания к операции или сами отказываются от этого вмешательства. В таких случаях методом выбора для этих пациентов может быть ЛТ при гиперфракционировании [21]. При этом полная частичная регрессия отмечалась у 37% больных, а 3-летняя выживаемость составила 43% [38]. Паллиативная ЛТ реализуется в СОД 30—35 Гр в течение 10 фракций и часто обеспечивает анальгезирующий эффект при метастазах опухоли в кости. Увеличение дозы до 40—45 Гр способно устранить локальные симптомы первичной опухоли, но может также привести и к ранним лучевым осложнениям (частые позывы к мочеиспусканию, гематурия, болевой синдром). Степень выраженности осложнений, возникающих во время проведения ЛТ РМП, напрямую зависит от разовой очаговой дозы (РОД), СОД и вида ионизирующего излучения.

В отношении целесообразности лечения рака предстательной железы (РПЖ) с помощью ЛТ можно с уверенностью сказать, что сегодня она конкурирует с радикальной простатэктомией. Причем ЛТ с успехом может применяться на любой стадии заболевания РПЖ [5, 18, 23, 24].

Общим для ряда исследований [15] явилось признание рациональности использования при локализованных формах РПЖ подвижных методик дистанционной γ-терапии, т.е. облучение только первичной опухоли; при распространенности опухоли на регионарные лимфоузлы — сочетание вариантов подвижного и статического 4-польного перекрестного облучения с соотношением доз с передних и задних полей 2:1. На первом этапе лечебного курса ЛТ осуществлялось дистанционное лучевое воздействие γ-излучением ^{60}Co либо тормозным источником высоких энергий (E 6 Mev) на область первичной опухоли предстательной железы и регионарные тазовые лимфоузлы в режиме конвенциального фракционирования СОД 40—44 Гр. В дальнейшем часть специалистов продолжали локальную ЛТ тормозным источником высоких энергий (ТИВЭ 6 Mev) на область первичной опухоли до СОД 68—70 Гр. Другие специалисты делали 2-недельный перерыв и на вто-

ром этапе осуществляли локальное воздействие (ТИВЭ 6 Mev) в многопольном статическом режиме на область первичной опухоли предстательной железы и доводили СОД до 76—86 Гр в зависимости от стадии процесса — по биологическому эффекту, основанному на концепции ВДФ (время, доза, фракционирование). Во втором случае ранние лучевые реакции отмечались реже, чем в первом (28 и 22% соответственно). В отношении поздних лучевых повреждений достоверных различий не обнаружено.

Таким образом, накопленный еще в конце 80-х годов XX в. мировой опыт дистанционной ЛТ РПЖ показал, что полнота местного эффекта является условием стойкого излечения и длительного выживания после облучения, а частота локальных и регионарных рецидивов коррелирует с величиной СОД, а также зависит от объема облучения. В то же время высокая частота реакций и осложнений со стороны нормальных органов и тканей препятствует увеличению лечебной дозы и объема лучевого воздействия.

Одним из перспективных методов ЛТ РПЖ является тканевая имплантация радиоактивных препаратов, так называемая брахитерапия, которая может применяться и как самостоятельный метод, и в сочетании с дистанционной ЛТ. Минимальные общепринятые дозы для брахитерапии 140—160 Гр [25].

Среди осложнений брахитерапии следует отметить: уретриты — 5%, недержание мочи — 0,5%, проктиты — 2%, импотенция в течение 3—4 лет — 10—30%. При наличии в анамнезе трансуретральной резекции предстательной железы частота недержания мочи возрастает до 50%. Добавление наружной ЛТ к брахитерапии может увеличить долю циститов до 23% [26].

Таким образом, брахитерапия позволяет не только значительно увеличить дозу, подводимую к предстательной железе, но и снизить частоту развития осложнений лечения.

Несмотря на улучшение условий проведения ЛТ, сохраняется достаточно высокий процент лучевого поражения смежных органов, и с увеличением СОД он пропорционально возрастает. Была определена прямая зависимость возникновения поздних лучевых повреждений от дозы ионизирующего излучения [27—37].

Так, например, в лечении рака шейки матки (РШМ) увеличение СОД с 80 до 100 Гр привело к росту удельного веса поздних лучевых циститов с 20 до 67%, а лучевых ректитов — с 8,2 до 18% [1, 38].

После длительного наблюдения больных, у которых применялась сочетанная ЛТ РШМ [3, 39], был сделан вывод о том, что у одних и тех же пациентов лучевые повреждения носили множественный характер. Наблюдая 20 больных, авторы отметили, что лучевые ректиты развились у 15 человек, циститы — у 10, фиброзные изменения клетчатки малого таза — у 12. Установлено, что при сочетанном облучении внутриполостная ЛТ укрупненными фракциями РОД 9,8 и 9,9 Гр 1 раз в неделю соответствует 9% вероятности возникновения ранних лучевых реакций со стороны мочевого пузыря, а при РОД 8,1 и 8,3 Гр — 7% вероятности появления поздних лучевых повреждений мочевого пузыря [26]. Для прямой кишки поглощенные дозы аналогичного режима внутриполостного фракционирования составляют 9,4; 9,8 Гр для 12% вероятности ранних лучевых реакций и 9,1; 9,3 Гр — для 7% вероятности поздних. Таким образом, частота лучевых повреждений зависит не только от СОД, но и от РОД.

По данным литературы, важную роль в возникновении лучевых повреждений мочевого пузыря, прямой кишки и шейки матки, наряду с поглощенной СОД и распределением последней в пространстве и времени, играет эффективная энергия используемых радионуклидов для внутриполостного компонента сочетанной ЛТ. Препараты ^{60}Co, обладающие длительным периодом полураспада (5,27 года), высокой средней энергией излучения (1,25 МэВ) и высокой эффективной энергией, оказывают выраженное повреждающее действие. Особую значимость имеет этот факт при лечении больных местно-распространенным раком, когда анатомия органов малого таза нарушена и смежные с шейкой матки органы подвергаются высоким лучевым нагрузкам. Более щадящим для нормальных тканей является радионуклид ^{137}Cs, который имеет период полураспада 30 лет и среднюю энергию излучения 0,662 МэВ, что почти в 2 раза ниже таковой у ^{60}Co.

Так, на базе НИИ онкологии и медрадиологии (Республика Беларусь) наблюдали 152 больных местно-распространенным РШМ. Методика дистанционного облучения была одинаковой у всех пациентов [40]. Внутриполостную γ-терапию осуществляли с применением радионуклидов низкой и высокой мощности. Половина пациентов получили лечение на аппарате Селектрон радионуклидом ^{137}Cs, а вторая половина подверглась внутриполостной γ-терапии на аппаратах типа АГАТ-В с использованием радионуклида ^{60}Co. Установлено, что сочетанная ЛТ с применением радиоактивных источников низкой мощности при внутриполостном облучении оказывает меньшее побочное действие на нормальные органы и ткани, чем высокой. Частота ранних лучевых реакций среди больных, облученных на аппарате Селектрон, составила 42,1%, на аппарате

АГАТ-В — 88,2%; поздних осложнений — 22,1 и 39,5% соответственно. В то же время показатели 5-летней выживаемости были сопоставимы в обеих группах (59 и 57%).

Для усиления радикальности лечения больных РШМ II—III стадии и уменьшения лучевых реакций [41, 42] был разработан и применен режим динамического фракционирования дистанционного компонента сочетанной ЛТ РШМ. При использовании данной технологии лучевой цистит отмечен у 4,7%, ректит — у 3,5%, энтероколит — у 6,9%.

Литература

1. Бардычев М.С. Местные лучевые повреждения и их классификация. В кн.: Диагностика и лечение поздних местных лучевых повреждений. Обнинск, 1988. с. 3—11.
2. Костромина К.Н. Современная стратегия лучевого лечения больных раком шейки матки. В сб.: Материалы научно-практической конференции «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии». Обнинск, 2002. с. 107—9.
3. Холин В.В., Лубенец Э.Н. Особенности лучевых повреждений у больных, длительно излеченных от рака шейки матки. В кн.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых повреждениях. Л., 1982.
4. Асламазов Э.Г., Борисов В.В. Особенности диагностики и лечения рецидивов опухоли в мочевом пузыре. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы конференции. НИИ урологии МЗ РФ, Ростовский государственный медицинский университет. Ростов н/Д, 1998. с. 8—9.
5. Карякин О.Б. Приоритеты в лечении различных стадий рака предстательной железы. В сб.: Тезисы докладов конференции по онкоурологии. Обнинск, 1998. с. 44.
6. Карякин О.Б. Неоадъювантная и адъювантная терапия при органосохраняющем лечении рака мочевого пузыря. В сб.: Материалы VI Российской ежегодной онкологической конференции. М., 2001. с. 103—5.
7. Lybeert M.L., Ribot J.G., de Neve W. et al. Carcinoma of the urinary bladder: lobg term results of interstitial radiotherapy. Bulletin du Cancer. Radiotherapie 1994;81(1):33—40.
8. De Neve W., Lybeert M. L., Goor C. et al. T1 and T2 carcinoma of the urinary bladder: long term results with external, preoperative, on interstitial кadiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23(2):299—304.
9. Огнерубов Н.А., Голдобенко Г.В., Мардынский Ю.С. и др. Органосохраняющее лечение местно-распространенного рака мочевого пузыря. Воронеж, 1999.
10. Carter M. F., Dalton D. P., Garnett J.E. The double-barreled wet colostomy: long-term experience with the first 11 patients. J Urol 1994;152(6 Pt 2):2312.
11. Колесников Г.П. Обнинская конференция по онкоурологии. Обнинск, 1998. с. 41.
12. Berian-Polo J.M., Zudaire-Bergera J.J., Robles-Garcia J.E., de-Castro-Barbosa F. Carcinoma vesical infiltrante: influencia del tratamiento complementario en el control local y en la supervivencia. Acta Urol Esp 1994;18(Suppl):520—6.
13. Bosl G.J., Fair W.R., Herr H.W. et al. Late efffects toxicity scoring: the SOMA scale. Radiother Oncol 1995;(3):11—5.
14. Аль-Шукри С.Х., Комяков Б.К., Горелов С.И. и др. Надпузырная деривация мочи при цистэктомии. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы конференции. НИИ урологии МЗ РФ, Ростовский государственный медицинский университет. Ростов н/Д, 1998. с. 4—5.
15. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Медицина, 2001.
16. Поляничко М.Ф. Варианты восстановления мочевого пузыря при различных объемах резекции. В сб.: Материалы II Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ. М., 1997. с. 53.
17. Фигурин К.М., Матвеев Б.П., Матвеев В.Б. и др. Сравнительная оценка результатов резекции мочевого пузыря и цистэктомии при инвазивном раке мочевого пузыря. В сб.: Материалы VI Российской ежегодной онкологической конференции. М., 2001. с. 103—6.
18. Amling C.L., Thrasher J.B., Dodje R.K. et al. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of bladder cancer. J Urol 1994;151(1):31—6.
19. Bassi P., Ferrante G.D., Piaza N. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for blader cancer: a retrospectiv study of a homogeneous patient cohort. J Urol 1999;161(5):1494—7.
20. Ghoneim M.A., El-Mekresh M.M., El-Bas M.A. et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: Critical evaluation of the results in 1026 cases. J Urol 1997;158(2):393—9.
21. Бойко А.В., Черниченко А.В., Дарьялова С.Л., Мещерякова И.А. Нетрадиционное фракционирование дозы. В сб.: Материалы V Российской ежегодной онкологической конференции. М., 2001. с. 59—60.
22. Catalona W.J. Bladder Cancer 28 Urothelial Tumors of the Urinary Tract Campbell's urology. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Sounders. p. 1094—136.
23. Бухаркин Б.В. Современные методы лечения местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1995.
24. Чуприк-Малиновская Т.П., Малофеевская Е.В. Лучевая терапия локализованного рака предстательной железы. В сб.: Материалы III ежегодной Российской онкологической конференции. СПб., 1999.
25. Deger S., Dinges S., Roigas J. et al. Combinet irradiation therapy of prostate cancerwith interstitial iridium 192 afterloading. In: Abstracts from the XIII congress of the EAU. Barselona, 1988. Abstr 217.
26. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В. Консервативное лечение больных раком предстательной железы. В сб.: Пленум Всероссийского общества урологов. Саратов, 1994. с. 133—43.
27. Бардычев М.С. Реабилитация онкологических больных с поздними местными лучевыми повреждениями. В сб.: Материалы I съезда онкологов стран СНГ. М., 1996. с. 657—8.
28. Важенин А.В. Лучевые реакции в радиологической клинике. Фельдш и акуш 1989;(9):24—6.
29. Голдобенко Г.В., Канаев С.В. Современные проблемы радиационной онкологии. Вопр онкол 1997;43(5):481—7.
30. Горожанкина Г.С. Лучевые осложнения при лечении рака шейки матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1977.
31. Гусева Л.И. Поздние местные лучевые повреждения после лечения рака шейки матки. В сб.: Тезисы доклада III Всесоюзного съезда онкологов. М., 1986. с. 324—6.
32. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Наш взгляд на комбинированное лечение злокачественных опухолей. Рос онкол журн 1998;(3):76—9.
33. Павлов А.С., Даценко В.С., Фадеева М.А. О факторах прогнозирования вероятности возникновения осложнений лучевой терапии больных

злокачественными новообразованиями. Вопр онкол 1980;26(3):3—8.
34. Паньшин Г.А. Непосредственные результаты комбинированного лечения рака толстой кишки. Медрадиология 1977;22(8):13—9.
35. Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985.
36. Dishe S., Warburton M.F., Jones S., Lartigan E. The recording of morbidity related to radiotherapy. Radiother Oncol 1989;16:103—8.
37. Dunne-Daly C.F. Potential long-term and late affects from radiation therapy. Cancer Nurs 1995;18(1):67—78.
38. Курпешева А.К. Поздние лучевые повреждения мочевыводящих путей. Мед радиол 1986;(12):51—3.
39. Жаринов Г.М. Ранние реакции и поздние лучевые повреждения смежных органов при сочетанном лечении больных раком шейки матки. В кн.: Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях. Л., 1983. с. 150—1.
40. Косенко И.А. Современные возможности улучшения результатов лучевой терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. В сб.: Материалы научно-практической конференции «Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии». Обнинск, 2002. с. 102—4.
41. Демидова Л.В., Бойко А.В., Телеус Т.А. Химиолучевое лечение рака шейки матки. В кн.: Онкология на рубеже XXI века. М., 2000. с. 34—5.
42. Мардынский Ю.С., Крикунова Л.И., Киселева М.В., Сидоркина Л.С. Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки на аппарате «SELECTRON» с использованием источников цезий-137 средней активности. Рос онкол журн 1999;(5):4—7.

Субтотальная резекция мочевого пузыря как альтернатива цистэктомии при обширном его вовлечении в опухолевый процесс у больных с местно-распространенным колоректальным раком

М.С. Лихтер, Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов
ФГУ ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий, Москва

PARTIAL CYSTECTOMY AS AN ALTERNATIVE TO CYSTECTOMY FOR EXTENSIVE URINARY BLADDER INVOLVEMENT BY LOCALLY ADVANCED COLORECTAL CANCER

M.S. Likhter, Yu.A. Shelygin, A.I. Achkasov
State Coloproctology Research Center, Moscow

The volume of an operation on the urinary bladder (UB) in case of its extensive involvement due to locally advanced colorectal cancer varies from partial cystectomy to cystectomy. The results of a morphological examination of 18 patients after pelvic exenteration demonstrated true invasion into the urinary bladder wall only in 7 (38.9%) cases. This created preconditions for organ-preserving treatment. Combined operations with partial cystectomy were performed in 37 patients. Pathology showed true tumor invasion into the urinary bladder wall in 13 (35.1%) cases. The bladder volume was 55.2±17.1 ml after surgery and 175 to 360 (230±31.2) ml following autohydrotraining with pharmacological support made 3 months after surgery. No patient had recurrent urinary bladder disease. The surgical results suggest that organ-preserving treatment does not violate the oncological radicalism principles and is a serious alternative to cystectomy: Firstly, there is no need for the technically complex stage of an operation - to create a urinary reservoir. Secondly, urination is preserved by its natural way; there are no signs of urinary incontinence, which ensures the better quality of life.

Введение

Злокачественные новообразования толстой кишки занимают 3-е место у мужчин и 4-е — у женщин в структуре онкологической заболеваемости с ежегодным приростом 13 и 14% соответственно [1, 2]. Местное распространение опухолевого процесса с прорастанием в соседние органы таза происходит у 10—31% больных. При этом в 50,3—60,2% случаев в патологический процесс вовлекаются органы мочевой системы и в первую очередь мочевой пузырь (МП) [3—5]. В связи с этим приходится выполнять различные комбинированные операции, в том числе эвисцерацию таза. Анализ результатов эвисцераций таза, проведенных в различных клиниках, показал, что 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших такой объем вмешательства, колеблется от 20 до 37% [6—8]. Не менее важным, чем выполнение самой операции, является поиск рациональных методов восстановления непрерывности кишечника и мочевыводящих путей. Эти задачи после эвисцерации таза часто являются технически очень сложными. Объем вмешательства на МП при его обширном вовлечении в опухолевый процесс у больных с местно-распространенным колоректальным раком (МКР) варьирует от субтотальной резекции до ци-

стэктомии. Нередко производится резекция мочеточников. Цистэктомия имеет ряд недостатков. С одной стороны, она не избавляет от опасности местного рецидива, с другой — существуют значительные сложности, связанные с несовершенством методов отведения мочи, большим числом (11—70%) ранних и поздних послеоперационных осложнений [9—11]. Основными целями органосберегающего лечения при соблюдении принципов онкологического радикализма являются: сохранение достаточной емкости МП, восстановление мочеиспускания естественным путем, профилактика нарушений оттока мочи из верхних мочевых путей, обеспечение нормального уровня качества жизни пациентов. Однако после субтотальной резекции формируется МП малой емкости. Качество жизни при этом резко нарушается за счет изнуряющих своей частотой (до 20—25 раз в сутки) актов мочеиспускания. Данное обстоятельство послужило причиной сдержанного отношения хирургов к этой операции. Увеличение емкости МП является сложной задачей. Таким образом, проблема поиска рациональных способов отведения мочи и восстановления мочеиспускания естественным путем при сохранении принципов онкологического радикализма у данного контингента больных весьма актуальна.

Цель исследования — улучшить функциональные результаты лечения больных МКР при обширном вовлечении МП в опухолевый процесс.

Материалы и методы

В данной работе представлены результаты лечения 55 пациентов, страдавших МКР (T4) с обширным вовлечением МП. Все они оперированы в ГНЦ колопроктологии в период с 1989 по 2007 г. Больные разделены на 2 клинические группы. В 1-ю включены 18 (32,7%) пациентов, которым была выполнена эвисцерация таза, 2-ю группу составили 37 (67,3%) больных, которым были произведены комбинированные операции с субтотальной резекцией МП. Лечение подавляющего большинства больных было комбинированным или комплексным, при этом методики лечения, примененные в обеих группах, были сопоставимы между собой. Однако в данной работе схемы химиотерапии и методики облучения не рассматриваются, так как мы представляем функциональные результаты лечения. 1-ю клиническую группу составили 18 пациентов в возрасте от 29 до 56 (43,4±5,3) лет, мужчин было 15 (83,3%), женщин — 3 (16,7%). Первичная опухоль располагалась не выше чем на 10 см от зубчатой линии и прорастала в заднюю стенку МП. 16 (88,9%) больным произведена инфралеваторная эвисцерация таза, 2 (11,1%) — супралеваторная. В результате морфологического исследования установлено, что опухоль прорастала все слои кишечной стенки у 18 (100%) больных. При этом лишь в 7 (38,9%) из 18 наблюдений отмечено истинное прорастание в стенку МП. Поражения сфинктера не зафиксировано ни в одном случае. У 8 (44,4%) пациентов выявлены метастазы в лимфатические узлы. По гистологическому строению опухоль являлась аденокарциномой различной степени дифференцировки. Деривация мочи и кишечного содержимого проводилась следующим образом. У 3 (16,7%) больных в правой и левой подвздошных областях были сформированы уретерокутанеостомы. Пассаж кишечного содержимого осуществлялся по сигмостоме. Операция Бриккера выполнена у 12 (66,5%) пациентов. Инконтинентная стома была сформирована в правой подвздошной области. У 11 этих пациентов колостома формировалась в левой подвздошной области, а у 1 — в промежности была образована континентная стома. Ортотопический МП низкого давления (по Штудеру) был сформирован у 3 (16,7%) пациентов. Пассаж кишечного содержимого у них осуществлялся по промежностной континентной стоме с гладкомышечной манжеткой. Восстановление тазовой брюшины не проводилось у 16 больных, а у 2 — тазовая брюшина была замещена тефлоновой сеткой. Во 2-й клинической группе, состоявшей из 37 пациентов в возрасте от 34 до 76 (59,6±2,2) лет, мужчин было 29 (78,4%), женщин — 8 (21,6%). Первичная опухоль локализовалась в слепой кишке у 1 (2,7%) пациента, в сигмовидной — у 25 (67,6%), в прямой — у 11 (29,7%). Всем больным произведены различные комбинированные операции с субтотальной резекцией МП en block. При этом правосторонняя гемиколэктомия выполнена у 1 (2,7%) пациента, резекция сигмовидной кишки с анастомозом — у 25 (67,6%), операция Гартмана — у 9 (24,3%), брюшно-анальная резекция прямой кишки — у 2 (5,4%). Объем резекции МП определялся при ревизии. Граница резекции проходила с отступом 2 см от опухолевого инфильтрата в пределах здоровых тканей. В сомнительных случаях для уточнения негативного края резекции проводилось срочное интраоперационное гистологическое исследование. Целостность МП восстанавливалась за счет собственных тканей. Сформированный МП дренировался эпицистостомой. Объем его составлял от 30 до 80 (55,2±17,1) мл. В целях создания оптимальных условий для заживления МП всем больным проводилась двусторонняя катетеризация мочеточников или установка наружных стентов. У 15 пациентов резекция МП сопровождалась резекцией мочеточников (у 10 — одно-, у 5 — двусторонней). У 28 (75,7%) пациентов операция была

завершена формированием первичного межкишечного анастомоза. От формирования соустья было решено воздержаться у 9 (24,3%) больных в связи с выраженностью осложнений опухолевого процесса. При морфологическом исследовании опухоль прорастала все слои кишечной стенки у 37 (100%) пациентов, а истинное прорастание опухоли в МП выявлено в 13 (35,1%) случаях. Метастатическое поражение лимфоузлов отмечено у 11 (35,1%) больных. При гистологическом исследовании в 36 (97,3%) наблюдениях обнаружена аденокарцинома различной степени дифференцировки и в 1 (2,7%) — слизеобразующая аденокарцинома. Увеличение объема МП выполнялось с помощью разработанного нами метода аутогидротренировки с фармакологической поддержкой [12]. Лечение начинали после контрольной цистографии, подтверждающей целостность МП, и продолжали до создания максимально возможной его емкости. Для оценки эффективности проводимой терапии все больные до, во время и после окончания лечения с периодичностью 1 раз в 2 нед заполняли дневник мочеиспускания. Показатели эффективности включали число мочеиспусканий за 24 ч и средний объем мочеиспускания как косвенный показатель емкости МП. Состояние МП и верхних мочевых путей оценивалось на основании данных ультразвукового исследования, цистографии, обзорной и внутривенной урографии, динамической нефросцинтиграфии.

Результаты

Из 18 пациентов 1-й клинической группы ранние послеоперационные осложнения развились у 18 (100%) больных. При этом тромбоэмболия легочной артерии возникла у 1 пациента, острая сердечная недостаточность — также у 1, оба этих осложнения явились причиной летального исхода. Раневая инфекция отмечена у 2 больных, инфекция мочевыводящих путей — у 16. Этим пациентам проводилась антибактериальная терапия.

Отдаленные результаты прослежены у 16 больных в сроки от 12 до 60 (34,5±10,3) мес. В 7 случаях, несмотря на проводимое лечение, развился хронический пиелонефрит, приведший к хронической почечной недостаточности (ХПН) и уремии у 3 пациентов. Стриктура уретерокутанеостом сформировалась в 2 наблюдениях, по поводу чего была произведена реуретерокутанеостомия. После операции 60 мес прожили 4 (22,2%) пациента. У больных с ортотопическим МП мочеиспускание осуществлялось за счет напряжения мышц брюшного пресса: днем — через 2 ч, ночью — через 4 ч. Ночное недержание мочи зафиксировано у 1 пациента.

Во 2-й группе из 37 пациентов ранние послеоперационные осложнения отмечены у 37 (100%). Среди них фибринозно-гнойный перитонит, развившийся вследствие несостоятельности швов колоректального анастомоза, — 1, острая недостаточность кровообращения — 1, что привело к летальному исходу в обоих случаях; сигмовезикальный свищ — 2, везико-вагинальный свищ — 1, эвентрация — 1, кровотечения из вен малого таза — 1, тромбоз глубоких вен нижних конечностей — 1, инфекция мочевыводящих путей — 35. Отдаленные результаты прослежены у 35 пациентов в сроки от 10 до 60 (41,5±4,3) мес. В различные сроки до 14 мес после операции от отдаленных метастазов умерли 4 (11,4%) больных. 7 пациентов с местным рецидивом опухоли в полости таза живы, получают химиолучевую терапию. В связи со спаечной кишечной непроходимостью через 9 мес после первой операции оперирован 1 больной. На фоне проведенной антибактериальной терапии клинические проявления инфекции мочевыводящих путей купированы у всех пациентов. Ни одного случая хронического пиелонефрита не отмечено. Самопроизвольное мочеиспускание восстановилось у 32 (91,4%) пациентов. Частота его составляла от 15 до 20 (19±4,4) раз в сутки. Средний объем мочеиспускания как показатель емкости МП был от 30 до 80 (55,2±17,1) мл. Через 3 мес после проведенного лечения объем МП составлял от 175 до 360 (230±31,2) мл, а частота мочеиспускания — от 6 до 10 (7±1,3) раз в сутки (днем 5—8 раз, ночью 1—2). Недержания мочи не наблюдалось ни у одного из пациентов. Остаточной мочи не было. Проведенная аутотренировка позволила отметить снижение числа мочеиспусканий, как основного показателя эффективности лечения, на 63,2%. При этом объем МП увеличился на 316,7%, что указывает на восстановление его функциональной емкости. Данные анализа свидетельствуют об обратной «жесткой» связи частоты мочеиспускания и объема МП. Увеличение объема последнего достоверно уменьшает частоту мочеиспускания (p=0,008). Функция верхних мочевых путей в срок от 6 до 60 мес исследовалась у 32 (91,4%) пациентов. Нарушение уродинамики выявлено у 7 (21,9%) больных. В 3 наблюдениях причиной его явился рецидив заболевания в полости малого таза. Из них у 2 пациентов развился двусторонний уретерогидронефроз, в связи с чем произведена чрезкожная пункционная нефростомия (ЧПНС), у 1 — правосторонний гидронефроз — ему выполнена реимплантация мочеточника. Причиной нарушения уродинамики у 4 больных явились стриктуры уретероцистонеоанастомозов. Одному из пациентов выполнена ЧПНС, 3 — произведено

стентирование. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс выявлен у 5 (15,6%) больных. Рецидива заболевания в области МП не было ни в одном из наблюдений. Восстановление непрерывности толстой кишки выполнено у 7 из 9 пациентов с колостомой. К прежней трудовой деятельности вернулись 18 (51,4%) из 35 наблюдавшихся больных.

Обсуждение

Выбор лечебной тактики при опухолевом поражении МП является сложной задачей. Между приверженцами радикальной цистэктомии и сторонниками органосберегающего лечения продолжаются постоянные дискуссии. По мнению ряда авторов [9, 13—15], цистэктомия является подлинно радикальным методом лечения мышечно-инвазивного рака МП. Однако сложности, связанные с деривацией мочи, побуждают некоторых хирургов [16—18] выполнять органосберегающие операции. Иная ситуация складывается при массивном вовлечении в опухолевый процесс МП у больных МКР.

В проведенном нами исследовании цистэктомия при эвисцерации таза была выполнена у 18 пациентов. Оценивая результаты деривации мочи у больных этой группы, мы пришли к заключению, что уретерокутанеостомию следует применять только у тяжелых, ослабленных больных с выраженными сопутствующими заболеваниями. Нами она была выполнена в 3 случаях. Отказ от широкого использования этого способа деривации мочи связан с большим числом осложнений, главными из которых являлись частые атаки пиелонефрита, приводившие к развитию ХПН и уремии. Применение уретерокутанеостомии может быть оправдано у ослабленных больных как первый этап деривации мочи. При отсутствии признаков прогрессирования онкологического процесса и улучшении общего состояния вторым этапом может быть произведена ортотопическая или гетеротопическая пластика МП. Операция Бриккера была выполнена у 12 пациентов. Одна из проблем, отягчающих жизнь больного после этой операции, —наличие мокнущей уриностомы, сопровождающейся большим числом перистомальных кожных осложнений. Применение современных адгезивных мочеприемников позволяет успешно решать данную проблему. Создание ортотопического МП с восстановлением мочеиспускания естественным путем является методом, который обеспечивает лучшее качество жизни. Данная операция выполнена у 3 пациентов. Оценка результатов морфологического исследования, проведенная у 18 больных после цистэктомия при эвисцерации таза, позволила констатировать, что истинное прорастание в стенку МП отмечено всего в 7 (38,9%) случаях. При этом поражения сфинктера МП ни у одного из пациентов не обнаружено. Данные обстоятельства, а также тот факт, что клетки уротелия не являются источником опухоли, способствовали эволюции наших взглядов на объем оперативного вмешательства у рассматриваемого контингента больных. Субтотальная резекция МП выполнена у 37 пациентов, при этом истинное прорастание опухоли в МП отмечено в 13 (35,1%) случаях. У остальных пациентов вовлечение МП в опухолевый процесс обусловлено перифокальным воспалением. Для увеличения емкости МП у больных, перенесших его субтотальную резекцию, нами предложен метод аутогидротренировки с фармакологической поддержкой. Оценка полученных результатов позволяет считать, что восстановление физиологической емкости МП сопровождается реальным увеличением его объема за счет растяжения ткани. Это создает вполне приемлемые условия не только для осуществления цистоскопии с целью стентирования мочеточников, но и позволяет выполнить реимплантацию мочеточника в случае невозможности проведения эндоурологического пособия. Реконструктивно-восстановительные операции, направленные на восстановление непрерывности толстой кишки, имели место у 7 из 9 пациентов. Все они сопровождались значительными техническими трудностями в связи с выраженными изменениями топографо-анатомических соотношений органов малого таза и массивным рубцово-спаечным процессом. В 2 случаях это привело к вскрытию просвета МП. Повторное ушивание стенки МП представляло определенные технические трудности. Это обстоятельство диктует необходимость расширения показаний к формированию первичного межкишечного анастомоза под прикрытием отключающей стомы.

Заключение

Результаты проведенных операций позволили констатировать, что органосберегающее лечение при обширном поражении МП у больных с МКР не нарушает принципов онкологического радикализма и является серьезной альтернативой цистэктомии. Во-первых, отпадает необходимость в технически сложном этапе операции — создании мочевого резервуара. Во-вторых, сохраняется акт мочеиспускания естественным путем, отсутствуют явления недержания мочи, что обеспечивает лучшее качество жизни. Эффективность данного метода реабилитации подтверждается также приемлемым уровнем социальной адаптации — 18 (51,4%) из 35 прослеженных пациентов вернулись к своей прежней трудовой деятельности.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина, РАМН 2006;17(3 прил. 1):11—132.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.Состояние онкологической помощи населению России в 2005 г. М., 2006.
3. Давыдов М.И., Одарюк Т.С., Нечушкин М.И. и др. Тактика оперативного лечения при местно-распространенных опухолях органов малого таза с поражением мочевого пузыря. Онкоурология 2006;(2):26—30.
4. Демин Д.И., Широкорад В.И., Минаев И.И. Хирургическая реабилитация больных с местно-распространенными опухолями органов малого таза. Рос онкол журн 2001;(6):28—9.
5. Talamonti M.S., Shumate C.R., Carlson G.W. et al. Locally advanced carcinoma of the colon and rectum involving the urinary bladder. Surg Genecol Obstet 1993;177:481—7.
6. Тимофеев Ю.М., Матвеев В.Б. Барсуков Ю.А., Фигурин К.М. Тотальная эвисцерация малого таза при местно-распространенном раке прямой кишки. Рос онкол журн 2004;(5):25—7.
7. Simenez R.E., Shoup M., Cohen A. et al. Contemporary outcomes of total pelvic exenteration in the treatment of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2003;46(12):1619—24.
8. Law W.L., Chu K.W., Choi H.K. Total pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer. J Am Call Surg 2000;190:78—83.
9. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001.
10. Hautmann R.E., De Petricani Ft., Gottfried H.W. et al. The ileal neobladder: complication and functional results in 363 patients after 11 years of follow up. J Urol 1999;161(2):422—8.
11. Gerharz E.W., Roosen A., Mansson W. Complications and quality of life following urinary diversion after cystectomy. EAU Update Series 2005;3:156—68.
12. Воробьев Г.И., Лоран О.Б., Лихтер М.С. и др. Способ увеличения емкости мочевого пузыря после его субтотальной резекции у больных с местно-распространенным колоректальным раком. Патент на изобретение №2249469 зарегистрирован в Госреестре изобретений РФ 10.05.2005.
13. Montie S.E. Against bladder sparing surgery. J Urol 1999;162:452—7.
14. Лопаткин Н.А., Даренков С.П., Чернышев И.В. Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря. Урология 2003;(4):3—8.
15. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков: Факт, 2002.
16. Голдобенко Г.В., Фигурин К.М., Токтомушев А.Т. и др. Инвазивный рак мочевого пузыря: цистэктомия или органосохраняющее лечение? В сб.: Тезисы докладов II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000. Абст. 1113.
17. Микич Д.Х. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке мочевого пузыря. Онкоурология 2005;(2):27—31.
18. Kuczuk M., Turketi L., Hammer P., Ravery V. Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer? Eur Urol 2003;44:57—65.

ВНИМАНИЕ! ВНИМАНИЕ! ВНИМАНИЕ! ВНИМАНИЕ! ВНИМАНИ

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Сообщаем, что изменились сроки проведения школы Российского общества онкоурологов, назначенной на 26—27 февраля 2009 г. (Москва).

О новых датах этого мероприятия и сроках регистрации мы сообщим в информационном письме на сайте www.roou.ru и в журнале «Онкоурология».

Приносим извинения за доставленные неудобства.

Другие мероприятия, запланированные в 2009 г., состоятся.

С уважением,
Оргкомитет школы Российского общества онкоурологов
ООО «АБВ-экспо»
Тел./факс: 8 (495) 988-89-92; 8-962-954-01-19
e-mail: abv-expo@yandex.ru
www.roou.ru, www.netoncology.ru

Клиническое значение полиморфизмов генов 5α-редуктазы и андрогенорецепторов при раке предстательной железы

О.Б. Лоран[1], И.В. Лукьянов[1], Д.Ю. Тузов[1], А.Н. Тюльпаков[2]

[1]Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО; [2]Отделение наследственных эндокринопатий и лаборатория молекулярной диагностики Эндокринологического научного центра Росздрава, Москва

CLINICAL SIGNIFICANCE OF 5α-REDUCTASE AND ANDROGEN RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS IN PROSTATE CANCER

O. B. Loran[1], I. V. Lukyanov[1], D.Yu. Tuzov[1], A.N. Tyulpakov[2]

[1]Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; [2]Department of Hereditary Endocrinopathies and Laboratory of Molecular Diagnosis, Endocrinology Research Center, Russian Agency for Health Care, Moscow

The development of prostate cancer is inseparably linked with the effect of androgens on the fundamental prostatic intracellular processes, such as proliferation, apoptosis, which is realized through a number of second messengers. Major of them are the AR gene encoding androgen receptors and the SRD5A2 gene encoding 5α-reductase enzyme. This paper deals with the study of the role of these genes in prostate cancer.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин, характеризующееся неуклонным ростом заболеваемости и смертности. В настоящее время РПЖ занимает 2-е место в мире после рака легкого среди причин смерти мужчин от злокачественных новообразований. Летальность в первый год жизни после верификации диагноза составляет около 30%, что связано с низкой выявляемостью заболевания на начальных его стадиях и поздней обращаемостью пациента [1]. В настоящее время заболеваемость РПЖ неуклонно растет, в России в 2005 г. она составила 17,8 на 100 тыс. мужского населения [2]. Основу канцерогенеза РПЖ составляет стройная цепь генетических и фенотипических изменений. Выявление болезни на ранних стадиях является первоочередной задачей клиницистов. Широкое внедрение в повседневную практику определения простатического специфического антигена (ПСА) в сочетании с трансректальной мультифокальной биопсией предстательной железы (ПЖ) под ультразвуковым наведением позволило выявлять большее число заболеваний на ранних стадиях, когда применимо радикальное лечение.

Однако уровень ПСА в силу ряда причин может увеличиваться, тем самым в некоторых случаях приводя к гипердиагностике.

Быстрые темпы роста заболеваемости заставляют более углубленно изучать механизмы гормональной регуляции, молекулярно-генетические аспекты РПЖ.

Развитие доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ) и злокачественный рост РПЖ неразрывно связаны с влиянием андрогенов на внутриклеточные процессы клеток ПЖ.

Поиск генетических маркеров часто основывается на свойствах гена и путях метаболизма его белковой продукции. Таким образом, гены, вовлеченные в каскад биосинтеза и метаболизма андрогенов, можно выделить как вероятные маркеры РПЖ.

Как развитие ДГПЖ, так и злокачественный рост РПЖ неразрывно связаны с влиянием андрогенов на фундаментальные внутриклеточные процессы клеток ПЖ, такие как пролиферация, апоптоз, реализующимся через ряд вторичных посредников. Основными из них являются ген андрогенового рецептора — АР (*AR*), кодирующий рецепторы к андрогенам, а также ген 5α-редуктазы — 5αR (*SRD5A2*), кодирующий фермент 5αR.

Андрогены (тестостерон — ТТ, дигидротестостерон — ДГТ) принадлежат к группе стероидных гормонов. Основным циркулирующим андрогеном является ТТ, который синтезируется в клетках Лейдига. Процесс биосинтеза ТТ регулируется лютеинизирующим гормоном гипофиза. Более 97% ТТ находится в связанном состоянии, и только 3% является биологически активной формой, играя важную роль в дифференцировке, росте и функции ПЖ [3].

В клетках ПЖ ТТ превращается в более активный внутриклеточный андроген — 5α-ДГТ при непосредственном участии фермента 5αR 1-го и 2-го типа. В настоящее время хорошо изучены 2 типа 5αR. Для первого типа характерна нейтральная pH среды с преимущественной локализацией в коже головы, печени и преобладанием низкой концентрации в ПЖ. Фермент 5αR кодируется одноименным геном *SRD5A1*, который локализуется в коротком плече хромосомы 5p15. Второй тип фермента 5αR представлен в тканях ПЖ, семенных пузырьках, коже гениталий и имеет высокую концентрацию в ПЖ. Данный фермент кодируется геном *SRD5A2*, расположенным в коротком плече хромосомы 2p23 [4].

Ген *SRD5A1* имеет 3 биаллельных ДНК-полиморфизма, включающие бессимптомные изменения

в кодоне 30 экзона 1 (*CGG* по отношению к *CGC*, оба кодируются аргинином). Аланин-116 кодирует последовательность нуклеотидов *GCA* или *GCG*, и этот полиморфизм оказывает влияние на NspI во втором экзоне. Треонин-160 характерен для *ACG*- и *ACA*-кодона в экзоне 3 [5].

Широко известны, по крайней мере, 3 полиморфизма гена 5αR 2-го типа, а именно: *A49T* — замещение аланина-49 на трионин в кодоне 49, *V89L* — замещение валина-89 на лейцин в кодоне 89, а также динуклеатидный (*TA*)n-повтор. Оба полиморфизма — *A49T* и *V89L* — локализуются в 1-м экзоне гена *SRD5A2*, в то время как полиморфизм (*TA*)n-повтор (тиминаденин-динуклеатидный повтор) расположен в 3' нетранслируемой области экзона 5 [6].

В исследованиях *in vitro* было показано, что мутация Т-аллели полиморфизма *A49T* повышает активность гена *SRD5A2* [6], в то же время мутация полиморфизма *V89L* снижает активность гена *SRD5A2* [7]. M. Tong и соавт. [8] исследовали взаимосвязь между полиморфизмом *A49T* гена *SRD5A2* и риском развития РПЖ. В исследование были включены 112 пациентов, страдающих РПЖ, и 89 больных ДГПЖ. По данным авторов, не выявлено достоверной разницы в обеих группах при наличии полиморфизма *A49T*.

В противоположность предыдущему исследованию, M.S. Cicek и соавт. [9] оценили соотношение 5 полиморфизмов генов *SRD5A2*, *CYP17* и *AR* с риском развития РПЖ. В исследовании приняли участие 920 пациентов. Обнаружена ассоциация полиморфизма гена *SRD5A2 — V89L* с повышением риска развития РПЖ (относительный риск — ОР 2,35, p=0,001) или более агрессивных форм (ОР 1,63, p=0,06). Эти исследования подтвердили тот факт, что полиморфизм гена *SRD5A2 — V89L* может влиять на риск развития РПЖ. Фермент 5αR2 традиционно считался основным клинически значимым энзимом, так как присутствовал в больших концентрациях в тканях ПЖ и проявлял высокую связующую способность к ТТ по сравнению с ферментом 5αR1 [10].

Роль фермента 5αR1 вызывает повышенный интерес, и проведенные недавно исследования пересмотрели наше понимание в отношении влияния этих двух изоэнзимов. Сейчас уже ясно, что фермент 5αR1 может играть более существенную роль, в частности в развитии и прогрессии РПЖ [11].

Некоторые исследования показали, что экспрессия 5αR1 больше при РПЖ по сравнению с уровнем мРНК и белка в тканях ДГПЖ, в то время как активность и экспрессия 5αR2 снижается [12].

Изоэнзим 5αR2 преимущественно располагается в цитоплазме, в злокачественных клетках ПЖ и ДГПЖ. В свою очередь 5αR1 перемещается в ядро клетки при ДГПЖ, распространяясь в основном в цитоплазме клеток аденокарциномы [13].

Y. Xu и соавт. [14] выдвинули предположение, согласно которому ДГТ, связываясь с АР в стромальных клетках ПЖ, способствует секреции пептидных факторов роста (андромединов), проникающих из стромы в эпителий. В злокачественных клетках ПЖ молекулярное изменение происходит по причине смещения андрогенрецепторной оси от паракринового пути к аутокринному.

Следовательно, ДГТ, связываясь с АР в ядре злокачественной клетки, инициирует продукцию факторов роста, которые в свою очередь поддерживают рост опухолевых клеток.

Проявление андрогенового эффекта ТТ и ДГТ в ПЖ осуществляется посредством белка АР, который обычно связывается с белками теплового шока в неактивном состоянии. Связанный андроген вызывает диссоциацию белков теплового шока, гиперфосфориляцию, конформационные изменения и димеризацию рецептора. Комплексное соединение лиганд—рецептор перемещается к ядру клетки, где связывается с определенным участком ДНК, названным андрогенчувствительным элементом, располагающимся в пределах промотора (нуклеатид, запускающий транскрипцию) андрогенчувствительного гена. Вместе с андрогенассоциированным белком и другими транскрипциональными факторами АР в состоянии осуществить высоко- или низкоуровневую регуляцию транскрипции нескольких генов [15].

Андрогены усиливают экспрессию циклинзависимых киназ 2 и 4, которые, как известно, подавляются ингибитором клеточного цикла p16. Протеин p16 является опухолевым супрессором, останавливающим клеточный цикл в фазе G1/S путем связывания комплекса циклин D1-CDK4/CDK6 и ингибируя фосфорилирование протеина ретинобластомы. Установлено, что гиперэкспрессия циклина D1 и повреждение белка p16INK4a приводят к усилению фосфорилирования pRB и, соответственно, вступлению клетки в синтетическую фазу [16].

Таким образом, можно сказать, что основной эффект андрогенов в клетках АР заключается в усилении активности циклинзависимой киназы и стимуляции клеток для перехода в S-фазу клеточного цикла, тем самым индуцируя клеточную пролиферацию [17].

Следует отметить, что действие андрогенов в ПЖ определяется не только концентрацией ДГТ, но и некоторыми другими факторами, включающими содержание ТТ, активность некоторых ключевых ферментов, уровень белка АР и его коактиваторов, уровень фактора роста и его рецепторов и, возможно, других факторов, которые еще не изучены.

Ген АР — *AR* локализуется на половой Xq 11—12-й хромосоме и имеет длину более чем 90 kb. АР является членом семейства генов, относящихся к стероидгормонрецепторной фамилии. Открытая

рамка считывания гена разделена 8 экзонами. Экзон гена *AR* кодирует определенную функциональную область схожего белка, регулируя структуру других стероидгормонрецепторных генов.

Первый экзон кодирует N-терминальный трансактивационный домен (NTD), являющийся транскрипциональной регуляторной областью белка. Экзоны 2 и 3 кодируют центральный ДНК-связанный домен (DBD). Экзоны с 4-го по 8-й кодируют С-терминальный домен (LBD) [3].

NTD *AR* кодируется единственным экзоном, который содержит в себе 2 полиморфизма тринуклеотидных повторов. Первый *CAG*-повтор кодирует полиглутаминовый регион, находящийся в NTD, необходимый для полной лигандиндуцированной транскрипции. Второй тринуклеотидный повтор — *GGN* или полиглицин. Две области этих повторов разделены 248 аминокислотами неполиморфной последовательности. Одна из важных функций продукта гена АР заключается в активации экспрессии других генов и транспорте андрогенов [18].

В наблюдениях выявлено, что укорочение повторов *CAG* в гене *AR* обусловливает высокую трансактивационную активность на АР и повышает сродство к андрогенам [19].

В гене *AR CAG* отмечено от 8 до 30 повторов в длине полиморфизма. Удлинение *AR*-генов при увеличении числа *CAG*-последовательностей сопровождается уменьшением активности АР и их аффинитета для андрогенов. Увеличение числа *CAG*-повторов более 40 может быть причиной возникновения нейромускулярных спинальных расстройств, бульбарной мышечной атрофии, которая также ассоциируется с недостаточной верилизацией [20].

Такие функциональные особенности АР могут обеспечивать протективное антиканцерогенное действие, в то время как повышение аффинитета «коротких» АР приводит к хронической андрогенной гиперстимуляции ПЖ и возрастанию риска развития РПЖ [21].

Короткая длина *CAG*-повтора (<17 или <23 в разных исследованиях) коррелирует с риском развития РПЖ. В нескольких исследованиях также обнаружена ассоциация между короткой длиной *CAG*-повтора, распространенной формой и высокой стадией РПЖ.

Второй полиморфизм гена *AR* — *GGN*-повтор, или полиглицин-повтор, менее изучен. Несмотря на то что *GGN*-повтор гена *AR* представлен в меньшей степени, чем полиморфизм *CAG*-повтора, в ряде исследований зафиксирована взаимосвязь между длиной *GGN*-повтора и развитием РПЖ. Короткие варианты *GGN*-повторов (<14 и <16 в зависимости от исследования) выявили зависимость с риском развития РПЖ [22].

В другой работе установлено, что длинный *GGN*-повтор (⩾16) ассоциировался с повышенным риском рецидивирования РПЖ [23].

По данным ряда авторов, мутации полиморфизмов вышеперечисленных генов могут оказывать влияние на канцерогенез [3, 11, 22], однако результаты проведенных исследований весьма противоречивы. Учитывая вышеизложенное, нами проведен анализ распределения полиморфизмов генов *SRD5A2* и *AR* среди пациентов, страдающих РПЖ.

Материалы и методы

В исследование были включены 180 человек: 90 пациентов с РПЖ, которые были разделены на 3 равные группы согласно стадии заболевания, и 90 — группа контроля. Средний возраст пациентов составил 67,5±5,7 года. Исследуемым материалом послужила венозная кровь. Забор крови для молекулярно-генетических исследований осуществлялся в пробирки, содержащие этилендиаминуксусную кислоту (ЭДТА). Выделение ДНК из цельной крови проводилось с использованием коммерческих наборов Wizard Genomic DNA Purification Kit («Промега», США). Определение полиморфных аллельных вариантов *A49T* и *V89L SRD5A2* осуществлялось методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием протокола амплификации геномной ДНК. Визуализация продуктов ПЦР проводилась посредством электрофореза в 2% агарозном геле. При амплификации с применением обратных праймеров — A49 или T49 длина ампликона составляла 153 пары нуклеотидов, при амплификации с использованием обратных праймеров — V89 или L89 — 273 пары нуклеотидов.

Определение числа *CAG*-повторов в экзоне 1 гена *AR* происходило методом прямого секвенирования. Амплификация фрагмента экзона 1 гена AR выполнялась с использованием следующей пары олигонуклеотидов:

— 5'-CGCATCATCACAGCCTGTTGA-3', ARE1F;
— 5'-GCCTGTGGGGCCTCTACGATG-3', AR_CAG_R.

Качество ампликона оценивалось при проведении электрофореза в 1% агарозном геле. При удовлетворительном качестве ПЦР-продуктов проводилась их очистка с применением наборов PCR Purification Kit («Promega»). Концентрация очищенных ПЦР-продуктов устанавливалась с помощью спектрофотометра Biophotometr (Eppendorf). Примерно 10 нг очищенного ПЦР-продукта использовалось в последующем для секвенирования.

Для сравнения средних двух независимых выборок применяли *t*-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна—Уитни и родственный ему парный критерий Вилкоксона. Достоверность

между частотными показателями оценивалась при помощи критерия χ^2. Достоверными считали различия при $p<0,05$. Корреляционный анализ проводили с помощью метода Spearman. Расчет ОР производили по формуле: ОР=(a/(a+b))/(c/(c+d)). Для вычисления вероятности развития заболевания при наличии нескольких параметров, дихотомических переменных и независимых переменных использовался метод бинарной логистической регрессии.

Вероятность наступления события для некоторого случая рассчитывалась по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + ... + b_n \times X_n + a$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе анализа результатов проведенного исследования осуществлялась оценка распределения полиморфизма *A49T* гена *SRD5A* в группе больных РПЖ и группе контроля. Анализ наблюдаемых и ожидаемых частот показал, что у пациентов с РПЖ и у группы контроля частота встречаемости аллелей полиморфизма *A49T* гена *SRD5A2* статистически не различалась.

Для изучения влияния генотипа *SRD5A2* на РПЖ нами проанализировано аллельное распределение полиморфизма *A49T* гена *SRD5A2* у больных РПЖ в зависимости от стадии заболевания. При анализе мы также не получили статистически достоверных данных.

На втором этапе происходило сравнение аллельного распределения полиморфизма *V89L* гена *SRD5A2* у пациентов с РПЖ и в группе контроля.

Генотип *VV* полиморфизма *V89L* гена *SRD5A2* определялся у 55 (55%) больных РПЖ и у 40 (44%) здоровых добровольцев, генотип *VL* — у 33 (37%) и у 41 (46%), генотип *LL* — у 7 (8%) и у 9 (10%) пациентов соответственно.

Таким образом, при анализе распределения генотипа *VV* полиморфизма *V89L* гена *SRD5A2* у больных РПЖ и здоровых добровольцев мы получили достоверное различие (p=0,04). При этом чувствительность составила 52,2%, специфичность — 52,1%. Распределение в частоте носительства генотипов *VL* и *LL* статистически отличалось от контрольной группы (p=0,09).

Для изучения влияния генотипа *V89L* на развитие РПЖ в исследуемых группах был проведен анализ в зависимости от стадии заболевания. При анализе распределения частот носительства генотипов *VV, VL* и *LL* в 1-й группе не получено статистически значимой разницы по сравнению с контрольной группой (p=0,07; χ^2 =9,8).

Расчет ОР развития локализованной формы РПЖ у пациентов с *VV-, VL-* и *LL*-генотипом по сравнению с контрольной группой выявил, что наличие полиморфизма *V89L* у такой группы больных не влияет на риск развития локализованной формы заболевания. Для генотипа *VV* ОР 1, доверительный интервал — ДИ 0,69—1,57, для генотипа *VL* ОР 0,95, для генотипа *LL* ОР 0,43.

Во 2-й группе при анализе распределения частот носительства генотипа *VL* получена статистическая разница по сравнению с контрольной группой (p=0,05; χ^2 =7,8).

Расчет ОР продемонстрировал, что гомозиготные аллели *VV* и *LL* не оказывают влияния на развитие местно-распространенной формы РПЖ, для генотипа *VV* ОР 0,9, для генотипа *LL* ОР 1. Однако при анализе гетерозиготной аллели *VL* риск развития местно-распространенного РПЖ возрастает в 1,2 раза (ОР 1; ДИ 1—1,7), чувствительность — 50%, специфичность — 56,5%.

Мы не выявили закономерности между развитием агрессивных форм РПЖ и носительством генотипов *VL* (p=0,06) и *LL* (p=0,07).

При анализе распределения частот носительства гомозиготного генотипа *VV* в 3-й группе получена статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой (p=0,04). При расчете ОР мы пришли к выводу, что у пациентов—носителей генотипа *VV* риск развития метастатического РПЖ в 1,7 раза выше, ДИ 1,2—2. Чувствительность метода составила 66,7%, специфичность — 51,1%.

Расчет ОР развития метастатического РПЖ в нашем исследовании показал, что носительство *VL-* и *LL*-генотипов не оказывает влияния на развитие метастатической формы РПЖ: ОР для генотипа *VL* — 0,43, а для генотипа *LL* — 0,42.

Нами также было проанализировано распределение *CAG*-тринуклеатидных повторов (*CAG*<17 и <21) при РПЖ и в группе контроля. В группе с РПЖ носительство *CAG*<17 определяется у 5 человек, что составило 6%, в контрольной группе такой вариант не встречался, что свидетельствует о причастности мутации АР к развитию РПЖ. При анализе распределения частот носительства генотипов *CAG*<21 получена статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой (p=0,04). При наличии полиморфизма *CAG*<21 риск развития РПЖ возрастает в 1,7 раза (ОР 1,7; ДИ 1,12—3,02), чувствительность — 31,1%, специфичность — 79,3%.

Проведена оценка распределения тринуклеатидных повторов *CAG*<21 в группах пациентов с РПЖ и в группе контроля. При анализе распределения частот носительства генотипа *CAG*<21 в 3-й группе получена статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой (p=0,04; χ^2 =9,8). При расчете ОР установлено, что в 1-й группе вероятность возникновения локализованной формы РПЖ отсутствует (ОР 1,2; ДИ 0,46—3,1) по сравнению с контролем.

При анализе во 2-й группе выявлена тенденция к генерализации процесса, которая выражалась в увеличении риска развития РПЖ практически вдвое при наличии полиморфизма *CAG*<21 гена *AR*, (ОР 1,9; ДИ 1,05—4,3), чувствительность составила 23,3%, специфичность — 79,3%. И наконец, в 3-й группе риск развития метастатической формы РПЖ втрое выше (ОР 3,3; ДИ 2,6—4,14).

Мы также провели анализ генотипа *V89L+CAG*<21 в группах пациентов с РПЖ и в контрольной группе. При анализе распределения частот носительства генотипа *VV+CAG*<21 в 3-й группе получена статистически значимая разница по сравнению с контрольной группой (p=0,04).

Расчет ОР показал, что при сочетании *VV+CAG*<21 риск развития метастатического РПЖ возрастает в 4,7 раза (ОР 4,7; ДИ 2—8,2). При этом чувствительность составила 93%, специфичность — 42,1%.

Нами исследовалась связь между развитием РПЖ и носительством полиморфизмов генов *SRD5A2* и *AR*. Расчет бинарной логистической регрессии (p) выявил, что в группе пациентов с генерализованной формой РПЖ при сочетании гомозиготного генотипа *VV* полиморфизма *V89L* гена *SRD5A2* и полиморфизма *CAG*<21 гена *AR* — p=0,79.

Следовательно, с большей долей вероятности можно утверждать, что носительство сочетания генотипов *VV+CAG*<21 способно привести к развитию метастатического РПЖ.

Заключение

В результате нашего исследования мы пришли к выводу, что полиморфизм *A49T* гена *SRD5A2* не влияет на риск развития РПЖ, однако носительство гомозиготного *VV* варианта полиморфизма *V89L* гена *SRD5A2* увеличивает риск развития метастатической формы РПЖ практически вдвое (ОР 1,7; ДИ 1,2—2).

При анализе результатов 2-й группы выявлена тенденция к генерализации процесса практически вдвое при наличии полиморфизма *CAG*<21 гена *AR* (ОР 1,9; ДИ 1,05—4,3). Носительство полиморфизма *CAG*<21 гена *AR* в 3-й группе увеличивает риск развития метастатического РПЖ втрое (ОР 3,3; ДИ 2,7—4,14). Сочетание гомозиготной *VV* аллели и *CAG*<21 увеличивает вероятность развития агрессивных форм РПЖ более чем в 4,5 раза (ОР 4,7; ДИ 2—8,2). Тем не менее, для того чтобы сделать окончательные выводы о диагностической ценности полиморфизмов *V89L* и *CAG*-повторов, требуется дальнейшее их изучение.

Литература

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Клинические рекомендации. Онкология. Гриф УМО по медицинскому образованию. М.: Гэотар-Медиа, 2006.
2. Сивков А.В., Чернышев И.В., Перепанова Т.С. и др. Скрининг рака предстательной железы. В кн.: Методические рекомендации. М., 2006.
3. Edward P.G. Molecular biology of the androgen receptor. J Clin Oncol 2002;20(13):3001—15.
4. Andersson S., Berman D.M., Jenkins E.P. et al. Deletion of steroid 5α-reductase-2 gene in male pseudohermaphroditism. Nature 1991;354:159—61.
5. Jenkins E.P., Hsieh C.-L., Milatovich A. et al. Genomics 1991;11:1102—12.
6. Makridakis N.M., Ross R.K., Pike M.C. Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. Lancet 1999;354:975—8.
7. Makridakis N.M., di Salle E., Reichardt J.K. Biochemical and pharmacogenetic dissection of human steroid 5a-reductase type II. Pharmacogenetics 2000;10:407—13.
8. Tong M., Xu Z., Ai J.K. et al. Assotiation of polymorphism in testosterone 5-alpha-reductase II genotype and prognosis factors of prostate cancer. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2005;25—85(19):1319—21.
9. Cicek M.S., Conti D.V., Curran A. et al. Association of prostate cancer risk and aggressiveness to androgen pathway genes: SRD5A2, CYP17, and the AR. Prostate 2004;59(1):69—76.
10. Silver R.I., Wiley E.L., Davis D.L. Expression and regulation of steroid 5 alpha-reductase 2 in prostate disease. J Urol 1994;152:433—7.
11. Thomas L.N., Douglas R.C., Lazier C.B. et al. Type 1 and Type 2 5a-Reductase Expression in the Development and Progression of Prostate Cancer. Eur Urol 2007;52(4):1082—7.
12. Titus M.A., Gregory C.W., Ford 3rd O.H. et al. Steroid 5alphareductase isozymes I and II in recurrent prostate cancer. Clin Cancer Res 2005;11:4365—71.
13. Thomas L.N., Douglas R.C., Vessey J.P. 5alpha-reductase type 1 immunostaining is enhanced in some prostate cancers compared with benign prostatic hyperplasia epithelium. J Urol 2003;170:2019—25.
14. Xu Y., Dalrymple S.L., Becker R.E. et al. Pharmacologic basis for the enhanced efficacy of dutasteride against prostatic cancers. Clin Cancer Res 2006;12:4072—9.
15. Kousteni S., Bellido T., Plotkin L.I. et al. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. Cell 2001;104:719—30.
16. Lu S., Tsai S.Y., Tsai M.J. Regulation of androgen-dependent prostatic cancer cell growth: androgen regulation of CDK2, CDK4, and CKI p16 genes. Cancer Res 1997;57:4111—6.
17. Lee D.K., Chang C. Endocrine mechanisms of disease: expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4043—54.
18. Ross R.K., Pike M.C., Coetzee G.A. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. Cancer Res 1998;58:4497—504.
19. Feldman D. Androgen and vitamin D receptor gene polymorphisms: the long and short of prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst 1997;85:1571—9.
20. La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B. et al Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nature 1991;352:77—9.
21. George D. et al. The role androgen receptor and prostate cancer. Clin Cancer Res 2003;11:3273—9.
22. Hsing A.W., Gao Y.T., Wu G. et al. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor and prostate cancer risk: a population-based case control study in China. Cancer Res 2000;60:5111—6.
23. Edwards S.M., Badzioch M.D., Minter R. et al. Androgen receptor polymorphisms: association with prostate cancer risk, relapse, and overall survival. Int J Cancer 1999;84:458—65.

Реабилитация больных после радикальной простатэктомии

В.Н. Павлов, А.Р. Загитов, А.А. Казихинуров, В.З. Галимзянов, Р.Р. Ишемгулов, А.Т. Мустафин, Л.М. Кутлияров

Кафедра урологии с курсом ИПО ГОУ ВПО Башкирский Государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

REHABILITATION OF PATIENTS AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

V.N. Pavlov, A.R. Zagitov, A.A. Kazikhinurov, V.Z. Galimzyanov, R.R. Ishemgulov, A.T. Mustafin, L.M. Kutliyarov

Department of Urology with a Course of Institute of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University, Russian Agency for Health Care, Ufa

According to the data obtained by Russian and foreign investigators, the major complication after radical prostatectomy (RPE) is urinary incontinence that is recorded in 20-30% of cases.

Objective. *To improve the results of surgical treatment in patients with prostate cancer, by developing and introducing a well-rounded post-operative rehabilitation program.*

Subjects and methods. *Seventy-four patients who were treated at the urology clinic, Bashkir State Medical University, and underwent RPE in 2005 to 2007 have been examined; 27 of them were diagnosed as having urinary incontinence (UI). After discharge from the clinic, a control group received rehabilitative treatment at the sanatorium "Krasnousolsk" of the Republic of Bashkortostan.*

Results and discussion. *Therapeutic exercises and pelvic floor electrostimulation halve the number of day urinations and paddings used in patients with UI, by increasing the bladder capacity from 138.2±12.7 to 196±11.2 ml and improving the trophism of the bladder neck and urethra in the sphincteral area.*

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин, представляющее большую социальную и медицинскую проблему [1, 2]. В последнее время в связи с широким использованием в клинической практике определения уровня простатспецифического антигена в сыворотке крови, проведением пальцевого и ультразвукового исследований железы, ее биопсии и гистологического исследования произошел рост выявляемости локализованных форм РПЖ [3]. Позадилонная радикальная простатэктомия (РПЭ) является основным методом лечения и позволяет добиться хороших клинических результатов у пациентов с локализованными формами РПЖ. Благодаря совершенствованию техники РПЭ (перевязка дорсального венозного комплекса, сохранение иннервации кавернозных тел полового члена и шейки мочевого пузыря) удалось существенно уменьшить число урологических осложнений [4, 5]. Тем не менее по мере роста числа больных, перенесших РПЭ, и увеличения продолжительности жизни пациентов с локализованными формами РПЖ появляются неонкологические проблемы, сказывающиеся на качестве жизни пациента. Нередко при благоприятном исходе операции, когда достигнута главная цель — ликвидация опухоли, у больного возникают проблемы с нарушением мочеиспускания [6, 7].

По данным отечественных и зарубежных исследователей, после проведения РПЭ основным осложнением является недержание мочи (НМ), которое регистрируют в 20—30% случаев [6—8]. Существует множество методов лечения НМ, однако большинство из них малоэффективны, так как часто возникают рецидивы заболевания, требующие повторных оперативных вмешательств (подслизистое введение коллагена, имплантация искусственного сфинктера и т.д.) [8—10].

Все это диктует поиск и разработку новых эффективных и неинвазивных методов лечения и реабилитации больных, перенесших РПЭ [11].

В повседневной жизни до операции мышцы дна таза «носят вес» внутренних органов и не принимают активного участия в акте мочеиспускания. Использование упражнений для мышц тазового дна в удержании мочи позволяет компенсировать часть утраченной функции поврежденного сфинктера мочеиспускательного канала.

Однако данной методике лечения в нашей стране уделяется недостаточное внимание. В связи с этим одним из перспективных методов реабилитации больных с НМ после РПЭ является проведение лечебно-гимнастических упражнений для укрепления мышц тазового дна с использованием санаторно-курортных факторов.

Цель исследования — улучшить результаты хирургического лечения больных с РПЖ посредством

разработки и внедрения комплексной программы послеоперационной реабилитации.

Материалы и методы

В урологической клинике БГМУ в период с 2005 по 2007 г. нами обследованы 74 пациента, перенесших РПЭ. Возраст больных составил от 52 до 76 лет. Всем пациентам кроме основных клинико-лабораторных методов обследования проводились комплексное уродинамическое исследование и уретероцистография с микционной пробой.

Для оценки микроциркуляции стенки мочевого пузыря и уретры в зоне сфинктера методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) нами использован лазерный анализатор капиллярного кровообращения ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия).

На основании результатов клинических, функциональных и уродинамических исследований у 27 мужчин диагностировано НМ. В основном пациенты теряли мочу при переходе из горизонтального положения в вертикальное, подъеме по лестнице, кашле и чиханьи, т.е. во всех случаях, когда происходит резкое повышение внутрибрюшного и внутрипузырного давления.

После выписки из стационара в течение первых 2—3 мес пациенты с симптомами НМ проходили восстановительное лечение в условиях санатория «Красноусольск» Республики Башкортостан.

Санаторное лечение включало: санаторный режим, упражнения для мышц тазового дна в спортзале и бассейне, поведенческую терапию, электростимуляцию мышц тазового дна и психотерапию.

В начале урологической реабилитации пациента информировали о болезни, анатомии мочеполовой системы и мышц дна таза, перенесенной операции, давали рекомендации по образу жизни, питанию и потреблению жидкости.

В лечении использовались разработанные и внедренные нами упражнения для тренировки и укрепления мышц тазового дна. В целях дифференциации деятельности сфинктера уретры больным проводилась цистоскопия с визуализацией сфинктера при сокращении мышц тазовой диафрагмы.

Лечебную физкультуру (ЛФК) проводил инструктор, упражнения выполнялись в спортивном зале, в положении лежа и сидя, с использованием большого гимнастического мяча, напряжение в области сжимающих мышц сочетали с различными телодвижениями.

Во время упражнений большое значение придавали технике дыхания, так как различные формы дыхания по-разному влияют на деятельность дна таза. При вдохе происходит увеличение размеров грудной клетки и органы брюшной полости из-за действия диафрагмы перемещаются вперед, в сторону, назад и вниз в направлении дна таза. При выдохе слегка открытым ртом растянутая грудная клетка расслабляется, диафрагма изгибается как купол, реберные дуги сближаются и органы брюшной полости смещаются в их первоначальное положение. В зависимости от глубины дыхания дно таза может приподниматься более или менее сильно. Во время упражнений выдох нужно использовать, чтобы поддержать активность дна таза. Именно при изменении позиции, например, из горизонтального положения в вертикальное нужно использовать выдох, чтобы стабилизировать дно таза и напрячь сфинктер мочеиспускательного канала.

Для усиления эффекта данного комплекса упражнений в санатории «Красноусольск» больным назначали электростимуляцию мышц тазового дна аппаратом Амплипульс-4. Один электрод располагали в крестцовой области, второй помещали интраанально. Силу тока доводили до сокращения мышц тазового дна. Применяли частоту 30—50 Гц, глубину модуляции 100%, S1-S2-4-6 с в течение 10 мин, процедуры проводили ежедневно.

Таблица **1**. *Результаты комплексного уродинамического исследования*

Показатель	Мужчины (*n*=27)	
	До лечения	После лечения
Объем выделенной мочи, мл	144,7±15,3	196,8±14,7*
Максимальное уретральное давление, см вод. ст.	33,8±3,8	52,3±3,6*
Первое ощущение позыва, см вод. ст.	135,7±7,9	168,5±6,8*
Максимальный объем мочевого пузыря, мл	168,2±12,7	246,3±11,2*
Максимальная скорость потока мочи, мл/с	24,2±1,4	23,8±1,7
Давление детрузора, см вод. ст.	13,8±1,6	13,2±1,3
Время мочеиспускания, с	12,8±1,6	16,0±1,4*

Примечание. *$p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При электростимуляции улучшались кровообращение и лимфоотток, увеличивалось сопротивление сфинктерного аппарата и уменьшалась сократительная активность мочевого пузыря (табл. 1).

Как видно из табл. 1, комплексное уродинамическое исследование позволило диагностировать увеличение таких показателей, как объем выделенной мочи, максимальное уретральное давление, первое ощущение позыва к акту мочеиспускания и максимальный объем мочевого пузыря.

Таблица **2**. *Показатели микроциркуляции шейки мочевого пузыря и зоны сфинктера уретры у пациентов после РПЭ*

Анатомическая зона мочевого пузыря	Показатель микроциркуляции	Среднее квадратичное отклонение (δ)	Коэффициент вариации (K_v)
Шейка	9,991,1	0,760,2	7,601,8
Зона сфинктера	5,860,5	0,340,2	5,801,4

Исследования параметров микроциркуляции шейки и зоны сфинктера мочевого пузыря выявили снижение перфузии крови на уровне капиллярного звена микроциркуляторного русла вследствие разрастания соединительной ткани в подслизистой основе шейки мочевого пузыря и уретры, которое составило в среднем 9,99 и 5,86 перфузионной единицы соответственно (табл. 2).

Для амплитудно-частотного спектра характерна спастическая форма Фурье-преобразований со спазмом артериол.

После проведенного лечения этот показатель повысился до 15,8 перфузионной единицы.

После проведенного санаторно-курортного лечения при сроках наблюдения от 3 до 12 мес в контрольных анализах отмечена нормализация клинико-лабораторных данных и показателей уродинамических исследований. При анкетировании выявлено снижение числа дневных мочеиспусканий с 17 до 9. Также уменьшилось количество используемых прокладок в сутки — с 9 до 5.

Выводы

Проведенные нами исследования позволили установить следующее.

1. У каждого третьего больного, перенесшего РПЭ, в послеоперационном периоде возникают различные нарушения мочеиспускания, в ряде случаев связанные с эпизодами НМ.

2. Использование лечебно-гимнастических упражнений и электростимуляции мышц тазового дна снижает число дневных мочеиспусканий и используемых прокладок у больных с НМ в 2 раза.

3. У пациентов, прошедших курс реабилитации, комплексное уродинамическое исследование выявило увеличение емкости мочевого пузыря с 138,2±12,7 до 196±11,2 мл.

4. В результате проведенного лечения значительно улучшилась трофика шейки мочевого пузыря и уретры в зоне сфинктера, что подтверждается исследованиями микроциркуляции.

5. У больных, прошедших санаторно-курортное лечение, уменьшилось число эпизодов НМ в 3 раза по сравнению с пациентами, не получившими курса реабилитации.

6. Для закрепления длительного терапевтического эффекта больным после выписки из санатория рекомендовано продолжать выполнять лечебно-гимнастические упражнения для мышц тазового дна в домашних условиях.

Таким образом, разработанные нами лечебно-гимнастические упражнения для мышц тазового дна в комплексе с санаторно-курортными факторами, применяющиеся в лечении пациентов с НМ после РПЭ, приводят к купированию симптомов НМ и открывают новые возможности реабилитации данной категории пациентов.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1): 6—9.
2. Jonson J.E. Naturlicher kraukheits-verlaut bein undernandelten fruhen Prostatakarzinom — die ovebrostudie. Praxis 2001;90:1507—14.
3 Пушкарь Д.Ю. Простатспецифический антиген и биопсия предстательной железы. М.: Медпресс-информ, 2003.
4. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. М.: Гэотар-Медиа, 2006.
5. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. М.: Медпресс-информ, 2004.
6. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтерра, 2006.
7. Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б. Урофлоуметрия. М.: Печатный город, 2004.
8. Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Microvascular vasomation: origin of laser doppler flux motion. Int J Microcir Clin Exp 1994;14:151—8.
9. Козлов В.И., Сидоров В.В. Лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-01. Применение лазерной допплеровской флоуметрии в медицинской практике. Второй Всероссийский симпозиум. М., 1998. с. 5—8.
10. Ханно Ф.М., Малковича С.Б., Вейна А.Дж. Руководство по клинической урологии. Пер. англ. 3-е изд.- М.: МИА, 2006.
11. Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. М.: Гэотар-Медиа, 2006.

Комплексный анализ факторов прогноза у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы

Н.В. Воробьев[1], Б.Я. Алексеев[1], В.В. Филимонов[2], А.Ю. Землянский[3]
[1]МНИОИ им. П.А. Герцена; [2]МГИЭМ; [3]МГУ им. М.В. Ломоносова

COMPLEX ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH ADVANCED AND LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

N.V. Vorobyev[1], B.Ya. Alekseyev[1], V.V. Filimonov[2], A.Yu. Zemlyansky[3]
[1]P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute; [2]Moscow State Institute of Experimental Medicine; [3]M.V. Lomonosov Moscow State University

Objective: *to study the likelihood of tumor extracapsular invasion (EI) and lymphogenous metastasis (N+) in patients with prostate cancer (PC) after radical prostatectomy (RPE) on the basis of prognostic factors.*
Subjects and methods. *Fifty hundred patients who had undergone RPE in 1999-2008 were enrolled in the study. The patients' age was 63.2±6.2 (range 46-78) years; median prostate-specific antigen (PSA) was 11.0 ng/ml (interquartile range 7.4-19.5 ng/ml). According to preoperative findings, 418 (78.9%) and 112 (21.1%) patients were diagnosed as having advanced and locally advanced PC, respectively. According to Gleason tumor grades, the patients were distributed as follows: 2-4 scores in 94 (17.7%) patients; 5-6 scores in 266 (50.2%); 7 scores in 103 (19.4%); 8-10 scores in 26 (4.9%). Planned histological studies revealed no tumor in 1.5% of cases; advanced and locally advanced PC was diagnosed in 54.5 and 45.5% of cases, respectively; of them N+ was in 32.9%.*
Results. *A correlation of prognostic factors and expected outcomes was analyzed, the results of which were used to select the most important predictors of the extension of a tumor process (percent of positive biopsy specimens, sum of Gleason scores, PSA level, clinical process stage, presence of EI from preoperative data). Regression models were created considering the results of the logistic regression analysis. To evaluate efficiency, the area under the AUC-ROC curve was calculated for each model. For evaluation of the comparative effectiveness, the AUC-ROC curve was also estimated for each outcome, by applying the Partin tables.*
Conclusions. *The developed models of predicting the presence of tumor EI and metastatic spread to the lymph nodes make it possible to have a good agreement of the predicted likelihood of an outcome and the results of a histological study. These models show a higher prognostic effectiveness than do the Partin tables.*

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. По среднему показателю заболеваемости в различных странах и регионах мира РПЖ занимает 4-е место в структуре онкологической патологии [1].

В России заболеваемость РПЖ в последнее время также неуклонно возрастает. Так, в 2006 г. впервые выявлено 18 092 новых случая РПЖ. Стандартизованный показатель заболеваемости данной патологией — 21,4 на 100 000 населения. Прирост заболеваемости в период с 1996 по 2006 г. составил 94,84% при среднегодовом темпе прироста за 2006 г. 6,9%. В 75,5% случаев РПЖ диагностируют на стадии локализованного или местно-распространенного процесса [2—4].

Хирургическое лечение локализованного и местно-распространенного РПЖ является одним из основных вариантов радикального лечения, который позволяет достигать хороших результатов безрецидивной и общей выживаемости пациентов с возможностью их функциональной реабилитации.

Одна из важных проблем в лечении РПЖ — точное установление стадии опухолевого процесса на этапе диагностики. Результаты дооперационного обследования больного определяют выбор лечебной тактики и прогноз течения заболевания. В случае выбора хирургической тактики лечения на результатах дооперационного стадирования заболевания базируется определение варианта оперативного вмешательства (нерво- и уретросберегающая радикальная простатэктомия — РПЭ), объема тазовой лимфаденэктомии (расширенная, стандартная), оперативного доступа (промежностная, позадилонная РПЭ). Стандартное комплексное обследование больного включает пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня простатспецифического антигена (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), мультифокальную биопсию предстательной железы (ПЖ) под контролем ТРУЗИ, сканирование костей скелета [3—7]. Однако при сравнительном анализе результатов предоперационного обследования и патоморфологического исследования после РПЭ у больных локализованным РПЖ выявлены

значительные расхождения клинического и патоморфологического стадирования. Чувствительность основных методов визуализации при оценке наличия экстракапсулярной инвазии опухоли, поражения семенных пузырьков (СП), лимфогенного метастазирования достаточно низка. Так, более чем 60% экстракапсулярных опухолей ПЖ не обнаруживается при дооперационном ТРУЗИ. Чувствительность компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографий при метастатическом поражении лимфатических узлов (ЛУ) не превышает 60—70% [8—10].

Одним из направлений, позволяющих оптимизировать стадирование опухолевого процесса, является разработка прогностических моделей — номограмм на основе анализа предикторов опухолевой экспансии. Наиболее популярны из них таблицы Партина, разработанные на больших когортах пациентов, однако их достоверность не превышает 50—80% [11—13]. Один из основных недостатков существующих прогностических моделей — четкая зависимость их достоверности от популяции и выборки больных, на которых они разработаны. Применение данных методик при анализе других популяций и выборок приводит к явному снижению их прогностической ценности [14]. В связи с широким распространением в США скрининговых программ, основанных на ПСА-диагностике, произошла модификация популяции больных, в результате чего подавляющее их число имеют низкий уровень ПСА и небольшое распространение опухолевого процесса. В России, где программы аналогичного скрининга не приобрели достаточного распространения, число больных с местно-распространенными опухолями превышает число пациентов с локализованным РПЖ и составляет 39% [2—4].

Кроме того, в данных моделях не учтены такие прогностические факторы, как число и процент положительных биоптатов, первичный и вторичный баллы по шкале Глисона, наличие периневрального роста опухоли и другие, имеющие важное предикторное значение [15]. В связи с этим комплексное изучение прогностических факторов при хирургическом лечении РПЖ является актуальной задачей, решение которой позволит до операции более точно прогнозировать патоморфологическую стадию процесса и, соответственно, улучшит результаты хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным РПЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 530 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ, перенесших хирургическое лечение в объеме позадилонной РПЭ в клинике онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена в 1998—2008 гг. У всех больных диагноз рака подтвержден гистологически при биопсии ПЖ либо при исследовании операционного материала после трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ или чреспузырной аденомэктомии.

Для разделения на основную и контрольную группы применен алгоритм случайной выборки. В контрольную группу вошли 53 (10%) больных из всех включенных в исследование, в основную — 477 (90%). Возраст пациентов на момент включения в исследование составлял от 46 до 78 лет, средний возраст 63,2±6,2 года. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) больных составило 26,98±3,5 (19—40), медиана уровня ПСА — 11,0 (1,0—67,0) нг/мл, интерквартильный размах 7,4—19,5 нг/мл.

Из 530 больных, вошедших в исследование, у 418 (78,9%) диагностирован локализованный РПЖ, у 112 (21,13%) на дооперационном этапе выявлено экстракапсулярное распространение опухоли. Распределение пациентов в зависимости от стадии опухолевого процесса представлено в табл. 1.

По данным ПРИ, пальпируемые узловые образования ПЖ обнаружены у 301 (59,8%) больного, а непальпируемые — у 229 (43,2%). При ТРУЗИ ПЖ у 389 (73,4%) пациентов визуализировали опухолевые очаги, в 141 (26,6%) случае опухолевые поражения отсутствовали. Только при ТРУЗИ опухоль ПЖ выявлена у 116 (21,9%) больных, только при ПРИ — у 27 (5,1%). Объем ПЖ, по данным ТРУЗИ, составлял от 5 до 150 см^3, среднее значение 43,6±21,1 см^3, медиана — 39,0 см^3, интерквартильный размах 29,0—52,6 см^3. В зависимости от дифференцировки опухоли по шкале Глисона больные распределялись следующим образом: 2—4 балла — 94 (17,7%) пациента, 5—6 баллов — 266 (50,2%), 7 баллов — 103 (19,4%), 8—10 баллов — 26 (4,9%). У 41 (7,7%) больного дифференцировку опухоли не осуществляли в связи с недостаточным количеством ткани опухоли в биоптатах или плохим качеством препаратов (биопсию выполняли не в МНИОИ им. П.А. Герцена).

Таблица **1**. *Распределение больных в зависимости от стадии опухолевого процесса*

Стадия	РПЖ						
	локализованный					местно-распространенный	
	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b
Число больных (%)	24 (4,5)	103 (19,4)	35 (6,6)	62 (11,7)	193 (36,4)	105 (19,8)	8 (1,6)

При морфологическом исследовании биопсийного материала определяли число и процент положительных биоптатов. Среднее их число составило 4,1±2,99 (от 1 до 20), медиана — 3, интерквартильный размах 2—6. Средний процент положительных биоптатов 48,6±29,8 (от 5,9 до 100), медиана — 45,5%, интерквартильный размах 25—66,7%. Поражение 1 доли, по результатам гистологического исследования биопсийного материала, наблюдалось у 242 (47,9%) больных, поражение 2 долей — у 263 (52,1%).

Всем пациентам до операции проводили стандартное общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, выполняли электрокардиографию (ЭКГ), рентгенографию легких, а также исследовали свертывающую систему крови (гемостазиограмма). Обязательными методами обследования являлись ПРИ, определение уровня ПСА и ТРУЗИ с биопсией ПЖ. Всем больным проводили УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, а также ТРУЗИ органов малого таза. Для исключения отдаленного метастазирования пациентам с уровнем ПСА ⩾10 нг/мл осуществляли сцинтиграфию скелета. Некоторым больным выполняли КТ или МРТ органов малого таза.

Для описания исследуемых признаков использовали минимальные и максимальные значения, среднее значение, стандартное отклонение среднего, при распределении, отличающемся от нормального, — медиану и интерквартильный размах (25 и 75% процентили) признака. При сравнении независимых групп применяли непараметрические методы: для сравнения количественных признаков — метод U Манна — Уитни (для 2 групп) и ANOVA Краскела — Уоллиса, для сравнения качественных признаков — метод χ^2 Пирсона. Для оценки взаимосвязи 2 признаков проводили корреляционный анализ по критерию Пирсона, Спирмена или строили таблицы сопряженности (метод χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера). Для оценки диагностической или прогностической значимости дискриминационных уровней признака использовали операционные характеристики метода: чувствительность, специфичность, диагностическую эффективность. Статистически достоверными различиями считались различия с уровнем статистической значимости $p<0,05$. Для обработки данных применяли программу Statistica 6,0.

Результаты

Проведен сравнительный анализ результатов патоморфологического изучения больных исследуемой группы и основных факторов прогноза, полученных при дооперационном обследовании. На основании проведенного анализа разработаны прогностические модели распространенности опухолевого процесса. На пациентах контрольной группы проведена проверка разработанных прогностических моделей.

По результатам патоморфологического стадирования больные исследуемой группы распределились следующим образом: в 7 (1,5%) случаях опухоли не выявлено, в 260 (54,5%) — диагностирован локализованный РПЖ, в 210 (44,0%) — местно-распространенный процесс; у 69 (14,5%) больных зафиксировано метастатическое поражение ЛУ (табл. 2).

На дооперационном этапе в 378 (79,2%) случаях установлен локализованный РПЖ. При послеоперационном патоморфологическом исследовании интракапсулярный РПЖ выявлен у 248 (65,6%) больных, местно-распространенный — у 130 (34,4%), из них в 34 (8,7%) случаях наблюдалось метастатическое поражение ЛУ. У 99 (14,5%) пациентов по данным предоперационного обследования диагностирован местно-распространенный РПЖ. По патоморфологической распространенности опухолевого процесса больные данной группы распределены следующим образом: локализованный РПЖ — 20 (20,2%), экстракапсулярное распространение опухоли — 23 (23,2%), опухолевая инвазия СП — 19 (19,2%), в 1 (1%) случае — врастание опухоли в скелетные мышцы и в 36 (36,4%) — метастатическое поражение ЛУ.

По данным мультифокальной биопсии ПЖ поражение 1 доли ПЖ обнаружено у 221 (46,3%) больного, при послеоперационном патоморфологическом исследовании у 159 (71,9%) из них имело место опухолевое поражение обеих долей ПЖ. У 234 (49,5%) пациентов по данным биопсии выявлено поражение обеих долей ПЖ, при патоморфологическом исследовании расхождение (поражение 1 доли) имело место в 18 (7,7%) случаях.

Таблица **2**. *Распределение больных в зависимости от патоморфологической стадии РПЖ*

Стадия	РПЖ							
	локализованный				местно-распространенный			
	pT0	pT2a	pT2b	pT2c	pT3a	pT3b	pT4	N+
Число больных (%)	7 (1,5)	44 (9,2)	18 (3,8)	198 (41,5)	82 (17,2)	57 (11,9)	2 (0,4)	69 (14,5)

У 41 (8,6%) больного при послеоперационном гистологическом исследовании отмечено наличие опухоли по краю резекции (положительный хирургический край). При локализованном процессе положительный хирургический край выявлен в 5 (1,9%) случаях, при местно-распространенном — в 36 (17,1%), из них в 20 (55,6%) положительный хирургический край сочетался с метастатическим поражением ЛУ.

При сравнении дифференцировки опухоли по результатам биопсии и патоморфологического исследования получены следующие данные. Из 75 (20,5%) больных с высокодифференцированными опухолями (2—4 балла по шкале Глисона) на основании послеоперационного патоморфологического исследования у 38 (50,7%) выявлено увеличение суммы баллов по шкале Глисона. Из 201 (55,1%) пациента с умеренно дифференцированными опухолями (5—6 баллов) увеличение суммы баллов по шкале Глисона зафиксировано в 36 (17,9%) случаях, понижение — лишь в 7 (3,5%). Из 71 (19,4%) больного с суммой баллов по шкале Глисона 7 у 13 (18,3%) отмечено снижение суммы баллов и у 4 (5,6%) — повышение. Из 18 (4,9%) больных низкодифференцированным РПЖ (8—10 баллов) уменьшение суммы баллов по Глисону наблюдалось у 4 (22,2%). Таким образом, повышение суммы баллов по Глисону по результатам послеоперационного патоморфологического исследования отмечено у 78 (21,4%) больных, понижение — у 24 (6,6%). Патоморфологическая дифференцировка опухоли не определена в 84 (17,6%) случаях. У 7 (1,5%) пациентов при патоморфологическом исследовании опухоли не выявлено, в 77 (16,1%) случаях после проведения неоадьювантной гормональной терапии в связи с выраженным лечебным патоморфозом дифференцировку опухоли по шкале Глисона не определяли.

Исследования прогностических факторов. Корреляционный анализ

Нами проведены исследования частоты встречаемости и различий в значениях основных прогностических факторов, таких как возраст, ИМТ, клиническая стадия, дифференцировка опухоли, наличие пальпируемых узловых образований при ПРИ и опухолевых изменений при ТРУЗИ, процент позитивных биоптатов, число удаленных ЛУ, объем ПЖ. Прогнозируемыми исходами являлись наличие экстрапростатического распространения опухоли, наличие метастатического поражения ЛУ.

При сравнении групп пациентов с экстрапростатическим распространением опухоли и больных локализованным РПЖ по основным прогностическим факторам наблюдались достоверные различия по частоте выявления пальпируемых образований при ПРИ ($p<0{,}001$, метод χ^2 Пирсона) и опухолевых изменений при ТРУЗИ ($p<0{,}001$, метод χ^2 Пирсона), уровню ПСА ($p=0{,}00006$, метод U Манна — Уитни), проценту положительных биоптатов ($p=0{,}0$, метод U Манна — Уитни), дифференцировке опухоли ($p=0{,}0$, метод U Манна — Уитни), ИМТ ($p=0{,}036$, метод U Манна — Уитни) и объему ПЖ ($p=0{,}04$, метод U Манна — Уитни). Следует отметить, что ИМТ и объем ПЖ в группе местно-распространенного РПЖ ниже, чем в группе локализованного РПЖ.

При сравнении групп больных в зависимости от наличия метастатического поражения ЛУ по основным прогностическим факторам выявлены достоверные различия по числу удаленных ЛУ ($p=0{,}0004$, метод U Манна — Уитни), частоте выявления пальпируемых образований при ПРИ ($p=0{,}0$, метод χ^2 Пирсона) и опухолевых изменений при ТРУЗИ ($p=0{,}0015$, метод U Манна — Уитни), уровню ПСА ($p=0{,}0$, метод U Манна — Уитни), проценту положительных биоптатов ($p=0{,}0$, метод U Манна — Уитни), дифференцировке опухоли ($p=0{,}0$, метод U Манна — Уитни). В группе больных с наличием лимфогенных метастазов возраст пациентов достоверно ниже, чем в группе больных без метастатического поражения ЛУ ($p=0{,}0003$, метод U Манна — Уитни). Клиническая стадия процесса, ИМТ ($p=0{,}47$, метод U Манна — Уитни) и объем ПЖ ($p=0{,}76$, метод U Манна — Уитни) в группах достоверно не различаются.

Таблица **3**. *Коэффициенты корреляции факторов прогноза и ожидаемых исходов*

Показатель	ЭИ*	N+**
Клиническая стадия	0,432907	0,348141
ПРИ	0,252307	0,224393
ТРУЗИ	0,289185	0,233664
Клиническая ЭИ	0,392461	0,295439
Процент положительных биоптатов	0,521803	0,400595
Сумма баллов по Глисону	0,361425	0,267854
Первичный балл	0,349237	0,24197
Вторичный балл	0,256733	0,205524
Уровень ПСА	0,26547	0,317635

*ЭИ — эндогенная интоксикация. **N+ — метастазы в ЛУ.

Нами выполнен корреляционный анализ прогностических факторов для каждого исхода (табл. 3). На основании результатов корреляционного анализа осуществлен многофакторный регрессионный анализ.

По результатам многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами экстракапсулярного распространения опухоли были следующие факторы: процент положительных биоптатов (p=0,0), наличие экстракапсулярного распространения опухоли по данным предоперационного обследования (p=0,0), дифференцировка опухоли по шкале Глисона (p=0,009), первичный балл по шкале Глисона (p=0,025). Клиническая стадия процесса (p=0,6) и уровень ПСА (p=0,8) не являлись значимыми прогностическими факторами. Наиболее значимыми предикторами наличия метастазов в регионарных ЛУ служили процент положительных биоптатов (p=0,0004), клиническая стадия процесса (p=0,002), дифференцировка опухоли по шкале Глисона (p=0,005), уровень ПСА (p=0,0003). При включении в анализ прогностических факторов, имеющих слабую корреляцию с наличием метастазов в ЛУ, регрессионная модель теряла свое прогностическое значение.

Построение системы прогнозирования на принципах статистического моделирования

Для практического врача принципиально важными на диагностическом этапе являются сведения о вероятности экстракапсулярного распространения опухоли, наличии метастатического поражения ЛУ у каждого конкретного больного. Это определяет прогноз заболевания и выбор варианта хирургического вмешательства (сохранение кавернозных сосудисто-нервных пучков, уретросберегающая РПЭ, выполнение расширенной лимфаденэктомии). Для ежедневного использования необходимо построение системы прогнозирования окончательного диагноза на основании проведенного статистического исследования и доступное, простое в использовании графическое отображение полученной модели (номограмма). Примером построения такой модели являются общеизвестные таблицы Партина или номограммы Катана [11—13].

На основании результатов проведенного корреляционного анализа предикторов и ожидаемых исходов, экспертных оценок и данных литературы осуществлен выбор факторов прогноза, на которых будут основываться прогностические модели:

— для экстрапростатического распространения опухоли — клиническая ЭИ, процент положительных биоптатов, сумма баллов по шкале Глисона, уровень ПСА [11—14];

— для метастазирования в регионарные ЛУ — клиническая стадия процесса, процент положительных биоптатов, сумма баллов по шкале Глисона, уровень ПСА [11—13, 16, 17].

В качестве дополнительных предикторов рассматривали такие факторы, как наличие или отсутствие пальпируемого образования ПЖ, характерных изменений ПЖ при ТРУЗИ, первичный и вторичный баллы по Глисону. Однако дальнейшие исследования не позволили обнаружить их существенного влияния на качество прогностической модели, при этом данные факторы представляют собой составляющие элементы уже включенных в модели факторов (клиническая стадия процесса, клиническое экстрапростатическое распространение опухоли, сумма баллов по шкале Глисона).

Основные принципы алгоритма построения номограмм заключаются в определении максимально допустимых значений всех факторов, выделении наиболее значимого фактора, нормировании шкал оставшихся факторов относительно этого значения с учетом пропорциональности, вычислении шкалы суммарного балла, инициализации шкалы вероятностей с учетом формулы логистической регрессионной мо-

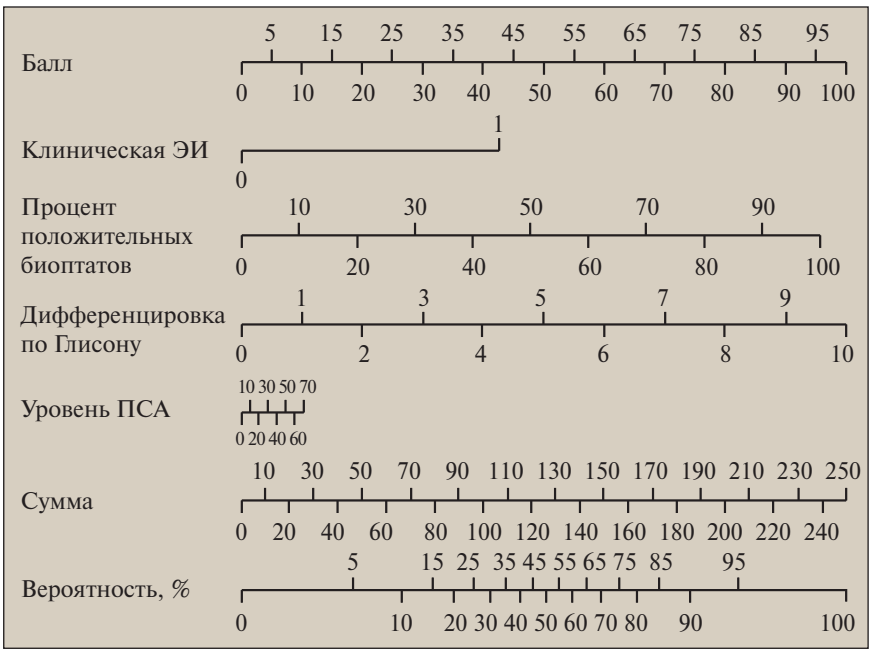


Рис. 1. *Номограмма вероятности экстракапсулярного распространения опухоли на основании предоперационного обследования*

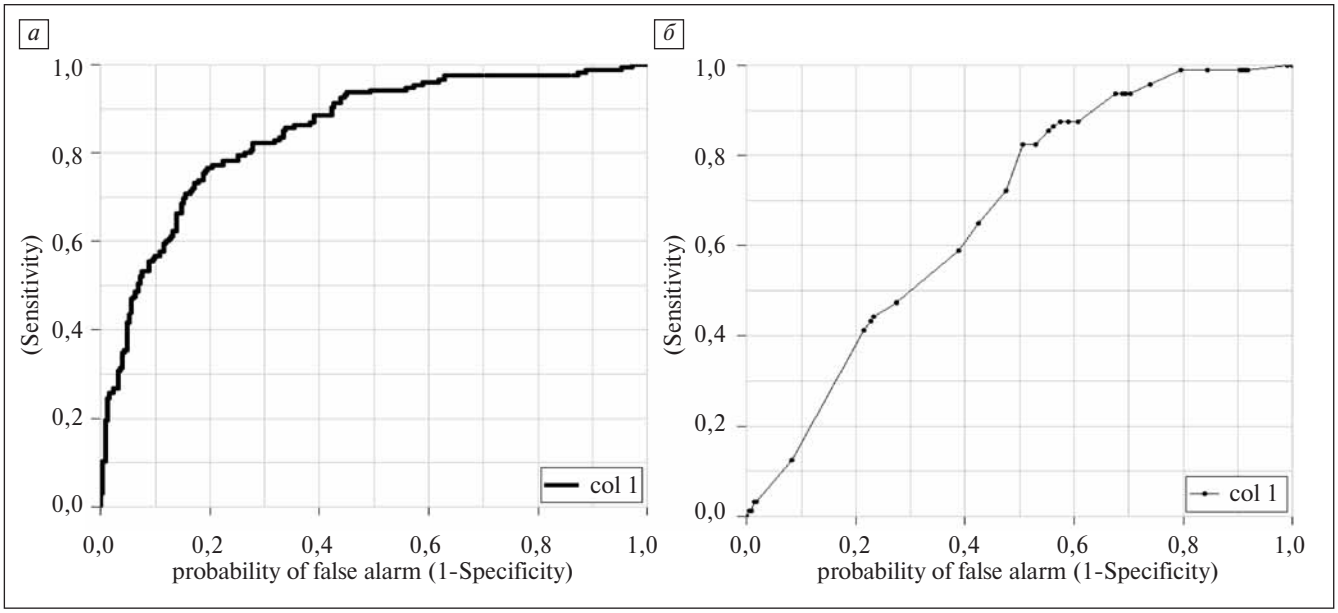


Рис. 2. *Кривые ROC для номограммы ЭИ (а) и таблиц Партина (б)*

дели и цены деления шкалы баллов [18—21]. Дополнительно применена операция исключения малозначимых факторов, анализ шкал которых с практической точки зрения невозможен (в предельном случае длина таких шкал стремится к нулю). Для реализации алгоритма построения номограмм в рамках данной работы разработано специализированное программное обеспечение, позволяющее в автоматическом режиме на основании исходной выборки получать номограммы по значениям коэффициентов логистической регрессии (рис. 1).

Для оценки качества модели бинарной классификации рассчитано значение площади под кривой ROC (AUC—ROC). В целях определения прогностической эффективности модели выполнен сравнительный анализ с прогностической эффективностью таблиц Партина. При сравнении AUC—ROC для номограммы ЭИ и таблиц Партина (по вероятности ЭИ) отмечена большая прогностическая эффективность разработанной номограммы (рис. 2). Точные значения AUC—ROC для обеих моделей указаны в табл. 4.

Таким образом, разработанная модель прогнозирования вероятности ЭИ обладает высокой прогностической ценностью, превышающей прогностическую ценность таблиц Партина на 24,2 %.

На основании рассчитанных коэффициентов регрессии с использованием алгоритма построения графического представления прогностической модели получена графическая интерпретация функциональных зависимостей (номограмма) вероятности опухолевого поражения ЛУ (рис. 3).

Оценку качества модели проводили аналогичным методом. Для разработанной модели рассчитано значение площади под кривой ROC. При сравнении AUC—ROC для номограммы вероятности метастатического поражения ЛУ и AUC—ROC для таблиц Партина (по вероятности наличия метастазов в ЛУ) выявлена большая прогностическая эффективность разработанной номограммы (рис. 4). Точные значения AUC—ROC для обеих моделей указаны в табл. 5.

Таким образом, разработанная модель прогнозирования вероятности метастатического поражения ЛУ обладает высокой прогностической ценностью, превышающей прогностическую ценность таблиц Партина по этому признаку на 10,5%.

На рис. 3 и 4 представлены различия прогностической эффективности разработанной прогностической модели вероятности метастатического поражения ЛУ и таблиц Партина.

При создании прогностической модели мы основывались на ряде критериев построения номограмм. Одним из основных показателей эффективности модели являлась прогностическая ценность. При анализе существующих номограмм и по данным литературы хорошим критерием прогностической ценности служит значение в диапа-

Таблица **4**. *Точные значения AUC—ROC для модели ЭИ и таблиц Партина*

Показатель	Корреляция	AUC—ROC
Номограмма ЭИ	0,726985078	0,917184265
Таблицы Партина	0,319054	0,675

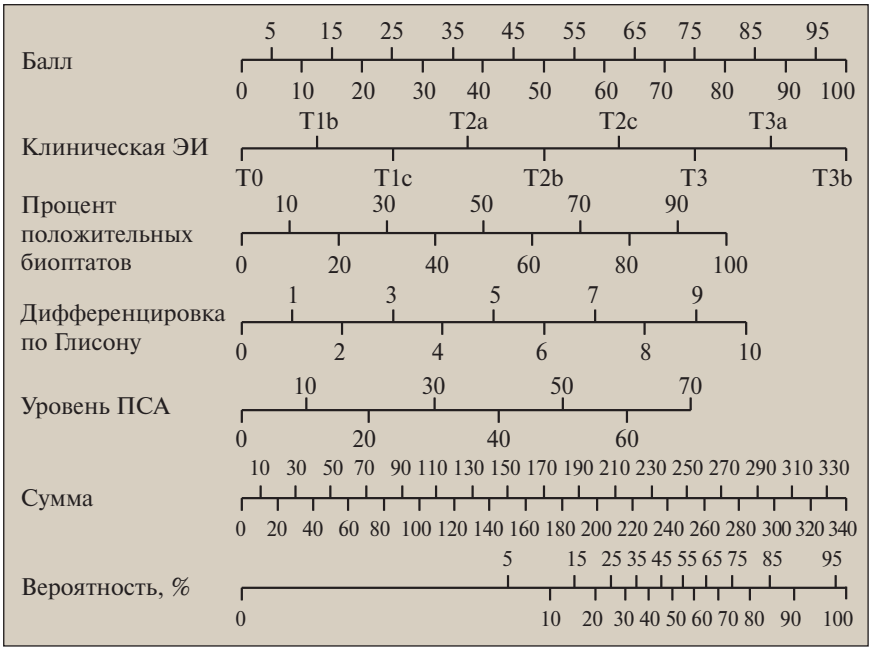


Рис. 3. *Номограмма вероятности опухолевого поражения ЛУ на основании предоперационного обследования*

зоне от 70 до 80% [1—13, 17, 22—27]. Для расчетов прогностической ценности моделей использовали общепринятую методику расчета площади по кривой AUC—ROC для каждого исхода [20, 27, 28]. Для проверки номограмм при помощи алгоритма случайной выборки сформирована контрольная группа из 53 (10%) больных. После расчета прогностической ценности моделей проведен их сравнительный анализ с экспертными номограммами [20, 21, 29, 30]. В качестве экспертной модели нами выбраны таблицы Партина. Также важный критерий качества номограмм — их наглядность и простота в использовании.

Заключение

Разработанные системы прогнозирования при проверке на случайной выборке больных показали хорошую прогностическую эффективность (для наличия экстракапсулярного распространения опухоли — AUC 0,92, метастатического поражения ЛУ — AUC 0,75). При оценке полученных результатов следует отметить расхождение в эффективности разработанных моделей и таблиц Партина. Возможно, данные различия связаны с характерными для всех прогностических моделей особенностями, а именно:

— каждая прогностическая модель показывает наибольшую прогностическую эффективность на той выборке больных, на которой она разработана [14]. В связи с этим наши модели будут наиболее эффективны при использовании в РФ;

— при проверке любой прогностической модели на внешней выборке значение показателей прогностической эффективности снижается [14, 31]. Данный эффект обусловлен различиями хара-

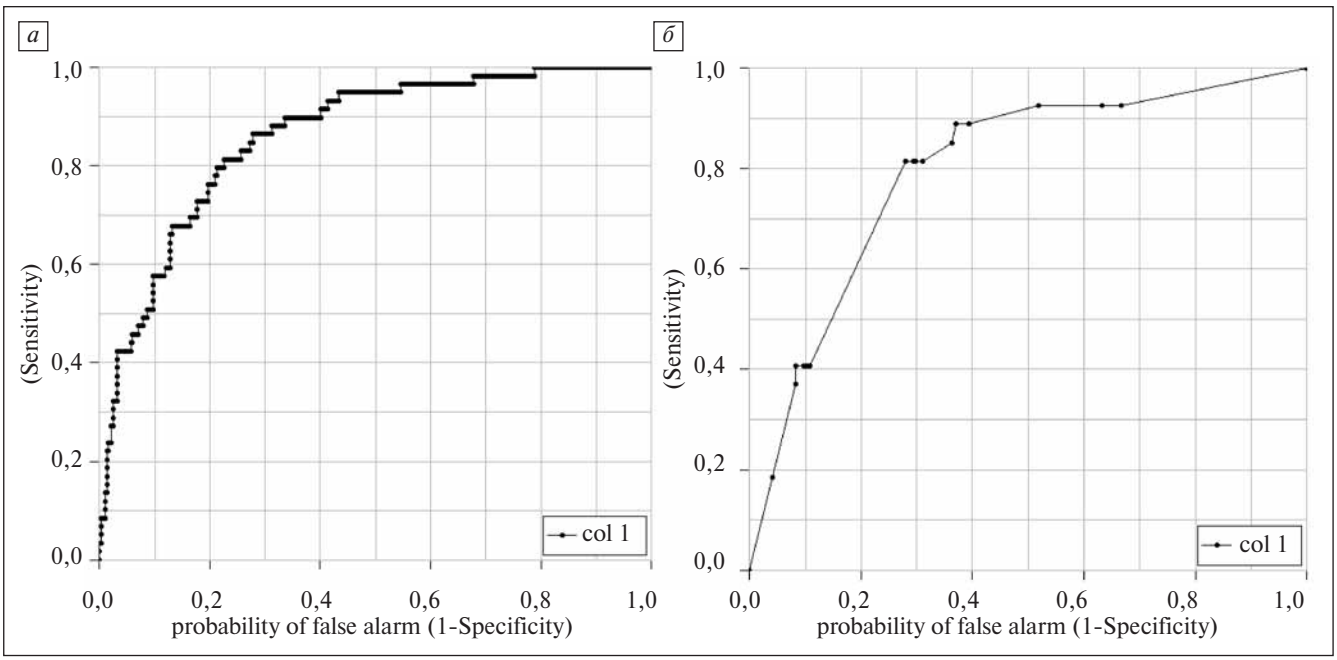


Рис. 4. *Кривые ROC для номограммы ЭИ (а) и таблиц Партина (б)*

ктеристик опухолевого процесса в различных когортах больных, отличиями в диагностических подходах, квалификации специалистов. Возможно, этим объясняются невысокие цифры прогностической эффективности таблиц Партина у нашей группы больных;

— любая прогностическая модель является результатом ретроспективного анализа. Она отражает подходы к диагностике и лечению именно той группы больных, которые включены в исследование. Так, большинство разработанных моделей основаны на результатах секстантной биопсии ПЖ и классического обследования больных, тогда как в настоящее время больным РПЖ выполняют 12-точковую биопсию ПЖ, оценивают число и процент положительных биоптатов, учитывают данные МРТ (ряду больных выполняют МРТ с эндоректальным датчиком), проводят исследования генетических маркеров РПЖ.

Таблица **5**. *Точные значения AUC—ROC для модели ЭИ и таблиц Партина*

Показатель	Корреляция	AUC—ROC
Номограмма ЭИ	0,285	0,75
Таблицы Партина	0,036291	0,646552

Литература

1. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T. et al. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001;51:15—36.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России. М., 2007.
3. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003.
4. Лопаткин Н.А., Поповкин Н.Н., Зиборова И.В. и др. К вопросу об эпидемиологии рака предстательной железы в России. В сб.: Материалы Пленума правления Российского общества урологов. Омск, 2003. с. 27—30.
5. Велиев Е.И. Оптимизация хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2003.
6. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. М.; МЕДпресс-информ, 2002.
7. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков, 2004.
8. Wang L., Hricak H., Kattan M.W. et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. AJR Am J Roentgenol 2006;186(3):743—8.
9. Levran Z., Gonzalez J.A., Diokno A.C. et al. Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? Br J Urol 1995;75(6):778—81.
10. Suarez P., Mondes L., Bernardo N. et al. Correlation between computed axial tomography and ileum obturating lymphadenectomy in localized adenocarcinoma of the prostate. Arch Esp Urol 1997;50:131—3.
11. Ohori M., Kattan M.W., Koh H. et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. J Urol 2004;171:1844—9.
12. Partin A.W., Carter H.B. The use of prostate-specific antigen and free/total prostate-specific antigen in the diagnosis of localized prostate cancer. Urol Clin North Am 1996;23(4):531—40.
13. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997;277(18):1445—51.
14. Steuber T., Graefen M., Haese A. et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. J Urol 2006;175:939—44.
15. Koh H., Kattan M.W., Scardino P.T. et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. J Urol 2003;170:1203—8.
16. Cagiannos I., Karakiewicz P., Eastham J.A. et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. J Urol 2003;170:1798—803.
17. Briganti A., Chun F.K., Salonia A. et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. Eur Urol 2006;49:1019—27.
18. Schwarzer G., Vach W., Schumacher M. On the misuses of artificial neural networks for prognostic and diagnostic classification in oncology. Stat Med 2000;19:541—61.
19. Karakiewicz P.I., Chun F.K., Briganti A. et al. Prostate cancer nomograms are superior to neural networks. Can J Urol 2006;13:18—25.
20. Kattan M.W. Comparison of Cox regression with other methods for determining prediction models and nomograms.J Urol 2003;170:6—9.
21. Kattan M.W. Nomograms. Introduction. Semin Urol Oncol 2002;20:79—81.
22. Ross P.L., Scardino P.T., Kattan M.W. A catalog of prostate cancer nomograms. J Urol 2001;165:1562—8.
23. Kattan M.W., Eastham J.A., Stapleton A.M. et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:766—71.
24. Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Natl Cancer Inst 2006;98:715—7.
25. Kattan M.W., Wheeler T.M., Scardino P.T. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol 1999;17:1499—507.
26. Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2005;23:7005—12.
27. Snow P.B., Smith D.S., Catalona W.J. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. J Urol 1994;152:1923—6.
28. Pepe M.S., Janes H., Longton G. et al. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. Am J Epidemiol 2004;159:882—90.
29. Kattan M.W. Judging new markers by their ability to improve predictive accuracy. J Natl Cancer Inst 2003;95:634—5.
30. Bradley E., Tibshirani R.J. Monographs on statistics and applied probability: an introduction to the bootstrap. NY: Chapman and Hall/CRC, 1993. p. 275.
31. Schroder F., Kattan M.W. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen. Eur Urol 2008;54(2):274—90.

Роль депо-форм лейпрорелина ацетата (Люкрин депо®) в лечении рака предстательной железы

М.И. Волкова
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

ROLE OF LEUPRORELINE ACETATE DEPOT (LUCRIN DEPOT®) FORMULATIONS IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER

M.I. Volkova
Departament of Urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Lucrin depot used to treat patients with prostate cancer has been investigated. The agent has been found to be highly effective, to cause adverse effects rarely, and to be well tolerated. The administration of leuproreline acetate yields the results comparable with those in the use of other luteining hormone-releasing hormone agonists and antagonists, bilateral orchiectomy, and estrogens.

В структуре онкозаболеваемости мужчин России рак предстательной железы (РПЖ) находится на 4-м ранговом месте, занимая 1-е место по величине прироста. Несмотря на успехи современной диагностики, у 50% пациентов при первичном обращении диагностируются местно-распространенные опухоли, а в 16% наблюдений уже имеются отдаленные метастазы [1].

Выбор метода лечения РПЖ определяется стадией опухолевого процесса. При локализованных формах заболевания (T1—2N0M0) используются 2 основных подхода, обеспечивающих сходные отдаленные результаты: радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия. Методом выбора в лечении местно-распространенного РПЖ (T3N0/+M0) является облучение. Учитывая гормональную зависимость аденокарциномы предстательной железы, единственным эффективным видом лечебного воздействия при распространенных формах заболевания (T1—4N0/+M1) является гормонотерапия (ГТ), подразумевающая блокаду андрогенной стимуляции опухоли.

В 1941 г. C. Huggins и C.V. Hodges [2] выявили стимулирующее действие андрогенов на рост клеток РПЖ. Это послужило толчком к разработке различных методов ГТ данного заболевания, приводящей к прекращению выработки андрогенов путем кастрации (медикаментозной или хирургической) и/или нарушающей их связывание с рецепторами в опухоли за счет применения антиандрогенов. До недавнего времени золотым стандартом блокады андрогенной стимуляции предстательной железы являлось удаление обоих яичек, клетки Лейдига которых вырабатывают до 95% тестостерона. Билатеральная орхиэктомия снижает уровень сывороточного тестостерона на 95% в течение 3 мес. Данный вид лечения имеет низкую себестоимость, однако сопряжен с серьезной психологической травмой.

Для предотвращения тяжелого морального дискомфорта и, как следствие, повышения качества жизни больных РПЖ разработаны препараты, позволяющие осуществить медикаментозную кастрацию, — агонисты лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ).

ЛГРГ — декапептид, вырабатываемый гипоталамусом, который стимулирует продукцию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофиза. ЛГ активирует выработку тестостерона клетками Лейдига яичек. Физиологическая продукция ЛГРГ является циклической, поэтому постоянное его воздействие на гипофиз вызывает парадоксальное снижение стимуляции экспрессии рецепторов ЛГРГ с последующим уменьшением выработки ФСГ, ЛГ и, как следствие, тестостерона. Синтетические аналоги ЛГРГ способны воспроизвести данный феномен. При этом кастрационный уровень тестостерона достигается в течение 2—3 нед после начала лечения [3].

Одним из хорошо исследованных аналогов ЛГРГ, используемых для медикаментозной кастрации при РПЖ, является лейпрорелина ацетат (Люкрин депо®). Данный препарат производится во флаконах в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного или подкожного введения. В одном флаконе содержится 3,75 мг лейпрорелина ацетата. Действующее вещество находится внутри биодеградирующих липофильных синтетических полимерных микросфер. После парентерального введения препарата постепенно происходит распад микросфер и высвобождение лейпрорелина, что обусловливает пролонгированное действие Люкрина депо®. Препарат вводится 1 раз в 4 нед, что предоставляет дополнительное удобство для больных.

Биодоступность Люкрина депо® при подкожном и внутримышечном введении одинакова и со-

ставляет 98% у мужчин [4]. Высвобождение белкового препарата из депо происходит в течение 1 мес. Сразу после инъекции отмечается резкое увеличение концентрации лейпрорелина в сыворотке крови с достижением среднего пикового значения, составляющего 13,1—54,5 нг/мл в зависимости от дозы препарата, в течение 1—3 ч. Так при введении дозы 3,75 мг среднее пиковое значение составило 13,09±6,16 нг/мл. В дальнейшем средняя концентрация препарата снижается и выходит на плато (0,49—1,99 нг/мл, для дозы 3,75 мг — 0,42±0,09 нг/мл). Постепенное выделение пептида из микросфер поддерживает его сывороточную концентрацию на данном уровне в течение 5 нед. Лейпрорелин подвергается метаболической деградации пептидазами до более коротких неактивных полипептидных цепочек, которые выводятся почками [5, 6].

Лейпрорелин (Люкрин депо®) вызывает закономерные динамические изменения в питуитарно-тестикулярных взаимодействиях. После его введения регистрируется повышение концентраций ЛГ и ФСГ, за которым следует увеличение уровней тестостерона и дигидротестостерона. Повышенная концентрация ЛГ в сыворотке крови сохраняется в течение 2 ч и начинает снижаться на 2-е сутки после инъекции, достигая субнормальных значений через 1 нед. Уровень сывороточного тестостерона возрастает в течение 1 нед с последующим постепенным снижением до кастрационного уровня в течение 3—4 нед. Концентрация тестостерона <1,2 нг/мл сохраняется в течение, по крайней мере, 28 дней [7].

Лейпрорелина ацетат — хорошо изученный препарат, появившийся на фармацевтическом рынке в 1984 г. С течением времени разрабатывались новые формы (депо) и дозировки (1; 3,75; 7,5; 11,25; 30 мг) лейпрорелина, что нашло свое отражение в лечебных протоколах разных лет. В настоящее время в России зарегистрирован Люкрин депо 3,75 мг.

В ряде исследований лейпрорелин продемонстрировал высокую эффективность при распространенном РПЖ при использовании его в монорежиме. Так, E. Kienle и соавт. [7] провели ГТ лейпрорелином (3,75 мг подкожно 1 раз в 28 дней) 235 ранее не леченным больным, 102 из них получали монотерапию и полностью закончили исследование, 133 пациента не завершили 45-месячный курс, в основном из-за летального исхода основного заболевания. Объективный ответ (ОЭ) зарегистрирован в 94,6% случаев (полная ремиссия — 10,7%, частичная — 49,8%, без изменений — стабилизация — 34,1%). Медиана времени до прогрессирования в группе составила 12 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) — 42,5 мес в группе монотерапии и 30,9 мес в группе комбинированной терапии [7].

В исследовании W. Bischoff и соавт. [8] 190 больных распространенным РПЖ получали лейпрорелина ацетат — 3,75 мг (n=157) или 7,5 мг (n=33) подкожно или внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение не менее 15 мес. Частота ОЭ на лечение через 15 мес у пациентов с РПЖ T1—T2/T3—T4 составила 83,3 % (частичный эффект — 33,3%, стабилизация — 50,0%). Медиана ОВ всех пациентов — 25,3 мес. В исследовании не выявлено значимых различий частоты ОЭ и выживаемости в зависимости от дозы препарата и пути его введения. Авторы также проанализировали влияние лейпрорелина на болевой синдром. До начала лечения боль, обусловленная наличием метастазов в кости, зарегистрирована в 23,7%, мягкотканных опухолевых очагов — в 6,8% случаев. После 1 мес ГТ частота болевого синдрома снизилась до 14,9 и 4,2% соответственно, а необходимость использования анальгетиков — с 17 до 5,9%.

E.D. Crawford и соавт. [9] также отметили удовлетворительные результаты монотерапии лейпрорелина ацетатом у 300 больных распространенным РПЖ. Медиана беспрогрессивной выживаемости в группе составила 13,9 мес, медиана ОВ — 27,9 мес.

E. Kienle и соавт. [7] назначили максимальную андрогенную блокаду, основанную на лейпрорелине (3,75 мг подкожно 1 раз в 28 дней) и флутамиде, 71 больному диссеминированным РПЖ, ранее не получавшим лечения. ОЭ зарегистрирован в 94,4% случаев (полная ремиссия — 9,9%, частичная ремиссия — 56,3%, стабилизация — 28,2%). Медиана ОВ составила 33 мес.

Интермиттирующий режим максимальной андрогенной блокады, основанной на лейпрорелина ацетате и флутамиде, изучался в исследовании K. Sato и соавт. [10]. 48 пациентам, страдающим местно-распространенным или диссеминированным РПЖ, на протяжении 36 нед назначали ГТ в указанном режиме. Лечение прекращали в случае снижения уровня простатического специфического антигена (ПСА) <4 нг/мл на 24-й и 32-й неделях. ГТ возобновлялась после элевации концентрации ПСА до исходных значений или уровня >15 нг/мл. Интермиттирующий режим использовали до прогрессирования заболевания или троекратного показателя ПСА >4 нг/мл на фоне лечения. При медиане наблюдения 136,5 нед средняя продолжительность периода без ГТ составила 46,1, 36,9 и 23,3 нед для 1, 2 и 3 лечебных циклов соответственно. Во время этих периодов отмечено статистически достоверное улучшение качества жизни в отношении потенции

и социального благополучия. На момент последнего наблюдения все пациенты, включенные в исследование, живы.

Эффективность лейпрорелина в неоадъювантном режиме при клинически локализованном РПЖ изучалась в протоколе Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group, включившем 167 больных. Пациентам назначали РПЭ с предшествующей ГТ лейпрорелина ацетатом (3,75 мг 1 раз в 28 дней, 3 мес) и ципротерона ацетатом (300 мг 1 раз в неделю, 3 нед) или только хирургическое лечение. Среди больных, получавших андрогенную блокаду, уменьшение объема предстательной железы выявлено в 31% наблюдений. Отмечена значительно большая доля морфологически верифицированного выхода опухоли за капсулу (pT3a—b) у пациентов, не получавших неоадъювантной терапии (p=0,057). ГТ приводила к достоверному уменьшению частоты положительного хирургического края с 60 до 39%, а также была ассоциирована со снижением риска выявления категории pN+ с 11 до 3%. Несмотря на это, значимых различий между группами в отношении 5-летней безрецидивной выживаемости не зарегистрировано. Так как аналогичные результаты получены и в других исследованиях, посвященных данному вопросу, в настоящее время неоадъювантная ГТ не рекомендована больным, являющимся кандидатами для РПЭ [11].

В ряде исследований сравнивались непосредственные и отдаленные результаты применения лейпрорелина ацетата и других методов кастрационной терапии. Группа исследования леупролида — The Leuprolide Study Group (1984) провела сравнительный анализ эффективности и безопасности лейпрорелина — 1 мг подкожно ежедневно (n=98) и диэтилстильбэстрола — 3 мг 1 раз в сутки (n=101) у больных диссеминированным РПЖ, не получавших предшествующего лечения. Снижение уровней тестостерона и кислой фосфатазы было сравнимо в лечебных группах. Зафиксировано достоверное увеличение частоты гинекомастии, тошноты, рвоты, отеков и тромбоэмболических осложнений среди больных, получавших эстрогены. В группе лейпрорелина значительно чаще регистрировались приливы. Частота ОЭ на терапию агонистом ЛГРГ составила 86% (полный эффект — 1%, частичный — 37%, стабилизация — 48%), что достоверно не отличалось от 85% у пациентов, получавших эстрогены (полный эффект — 2%, частичный — 44%, стабилизация — 39%). Однолетняя выживаемость в группах составила 87 и 78% соответственно (p=0,17). Таким образом, кастрационная терапия лейпрорелина ацетатом равно эффективна с терапией эстрогенами, но ассоциирована с достоверно меньшей частотой осложнений [12].

В многоцентровых рандомизированных исследованиях доказана одинаковая эффективность медикаментозной (с использованием всех аналогов ЛГРГ) и хирургической кастрации: частота ОЭ — 82 и 77% соответственно, время до прогрессирования — 52 и 53 нед соответственно, медиана выживаемости — 119 и 136 нед соответственно.

Проведено несколько исследований, направленных на непосредственное сравнение результатов применения лейпрорелина ацетата и других агонистов ЛГРГ. C.F. Heyns и соавт. [13] рандомизировали 284 больных диссеминированным РПЖ на монотерапию лейпрорелином (7,5 мг) или трипторелином (3,75 мг), вводимыми внутримышечно 1 раз в 28 дней. Частота снижения уровня тестостерона сыворотки крови до кастрационных значений (⩽1,735 нмоль/л или ⩽500 нг/л) через 29 дней была ниже в группе пациентов, получавших трипторелин, по сравнению с больными, которым вводили лейпрорелин (91,2 и 99,3% соответственно). Однако к 57-му дню доля наблюдений с кастрационной концентрацией тестостерона в когортах была одинакова (97,7 и 97,1% соответственно). Частота среднего (98,8 и 97,3% соответственно) и кумулятивного (96,2 и 91,2%) поддержания кастрационного уровня тестостерона между 29 и 253 днями лечения была равной между группами. Концентрация ЛГ, уровень ПСА сыворотки крови, интенсивность боли в костях и качество жизни в когортах не различались. Девятимесячная выживаемость пациентов, получавших трипторелин, оказалась достоверно, но не значительно выше, чем среди пациентов, которым назначали лейпрорелин (97,0 и 90,5% соответственно, p=0,033). Переносимость обоих препаратов была удовлетворительной.

C.C. Abbou и соавт. [14] рандомизировали 68 больных диссеминированным РПЖ на лечение лейпрорелином (3,75 мг) или трипторелином (3,75 мг) в сочетании с нилютамидом для профилактики феномена вспышки. Авторы не выявили значимых различий эффективности указанных препаратов, помимо более быстрого достижения кастрационных уровней тестостерона в группе, получавшей лейпрорелин.

В метаанализе J. Seidenfeld и соавт. [15], включившем данные 1908 больных РПЖ из 10 исследований (в том числе — 1-й серии наблюдений, в которой использовался лейпрорелина ацетат), установлено, что различия общей и беспрогрессивной выживаемости при использовании хирургической и медикаментозной кастрации эстроге-

нами или агонистами ЛГРГ отсутствуют. При сравнении лейпрорелина ацетата с двусторонней орхиэктомией отношение рисков (ОР) составило 1,0994 (доверительные интервалы 0,207—5,835). Также не выявлено разницы результатов лечения в зависимости от вида применявшегося агониста ЛГРГ (лейпрорелин, бусерелин, госерелин) [15].

В рандомизированном исследовании D. McLeod и соавт. [16], включившем 271 больного распространенным РПЖ, проводился сравнительный анализ результатов медикаментозной кастрации лейпрорелина ацетатом — агонистом ЛГРГ (n=91) и абореликсом — антагонистом ЛГРГ (n=180). При этом обнаружено, что абореликс закономерно быстрее вызывает снижение сывороточного тестостерона до кастрационного уровня за счет отсутствия эффекта вспышки, индуцированного инициальной гиперандрогенемией. Оба препарата позволяют достичь и поддерживать кастрационную концентрацию тестостерона у 90% пациентов при сроке наблюдения 12 нед.

В абсолютном большинстве исследований лейпрорелина ацетат продемонстрировал хорошую переносимость и низкую частоту побочных эффектов. В начальной стадии лечения, на фоне инициальной гиперандрогенемии, возможно увеличение интенсивности симптомов заболевания, в частности болей в костях, нарушения мочеиспускания (синдром вспышки). Наиболее распространенным побочным эффектом терапии лейпрорелином являются приливы жара (37,3%). Описано появление слабости или парестезии ног. Эти проявления обычно непостоянны и исчезают через 1—2 нед после начала лечения на фоне снижения уровня тестостерона. В ходе терапии также наблюдаются импотенция, периодическое повышение артериального давления, боли в месте инъекции [8, 13].

Заключение

Люкрин депо® (лейпрорелина ацетат) — синтетический аналог ЛГРГ, вызывающий гиперстимуляцию рецепторов ЛГРГ и приводящий к супрессии продукции ЛГ и ФСГ и снижению содержания тестостерона до кастрационного уровня в течение 2—3 нед после начала лечения. Люкрин® является пролонгированной депо-формой, вводится подкожно или внутримышечно 1 раз в 4 нед (дозировка 3,75 мг). Люкрин депо® высокоэффективен в лечении больных РПЖ. Применение данного препарата позволяет обеспечить результаты, сравнимые с таковыми при использовании других агонистов и антагонистов ЛГРГ, двусторонней орхиэктомии и эстрогенов. Терапия Люкрином депо® ассоциирована с низкой частотой развития побочных эффектов, большинство из которых связаны с инициальной гиперандрогенемией, и хорошо переносится больными.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1):6—9.
2. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma ofthe prostate. Cancer Res 1941;1:293-7.
3. Barreca T., Martorana G., Franceschini R. et al. Suppression of testicular androgenesis by D-tryptophan-6-luteinizing hormone-releasing hormone does not affect TSH secretion in male subjects. Horm Res 1986;23(3):181-4.
4. Инструкция к препарату Люкрин-Депо, П №15554/01—170308.
5. Periti P., Mazzei T., Mini E. Clinical pharmacokinetics of depot leuprorelin. Clin Pharmacokinet 2002;41(7):485—504.
6. Mazzei T., Mini E., Eandi M. et al. Pharmacokinetics, endocrine and antitumour effects of leuprolide depot (TAP-144-SR) in advanced prostatic cancer: a dose-response evaluation. Drugs Exp Clin Res 1989;15(8):373—87.
7. Kienle E., Lubben G. Efficacy and safety of leuprorein depot for prostate cancer. Urol Int 1996;56(suppl 1):23—30.
8. Bischoff W., German Leuprorelin Study Group. 3,75 and 7,5 mg leuprorelin acetate depot in the treatment of advanced prostate cancer: preliminary report. J Int Med Res 1990;18(suppl 1):103—13.
9. Crawford E.D., Blumenstein B.A., Goodman P.J. et al. Leuprolide with and without flutamide in advanced prostate cancer. Cancer 1990;66(5 Suppl):1039—44.
10. Sato K., Akakura S., Isaka H. et al. Intermittent androgen suppression for locally advanced and metastatic prostate cancer: Preliminary report of a prospective multicenter study1. Urology 2004;64(2):341—5.
11. Prezioso D., Lotti T., Polito M., Montironi R., onbehalf of the Neoadjuvant Study Group. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3,75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. Urol Int 2004;72:189—95.
12. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. The Leuprolide Study Group. N Engl J Med 1984;311:1281—6.
13. Heyns C.F., Simonin M.P., Grosgurin P. et al. For the South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. BJU Int 2003;92(3):226—31.
14. Abbou C.C., Lucas C., Leblanc V. Tolerance and clinical and biological responses during the first 6 months of treatment with 1-month sustained release LHRH agonists leuprolerin and triptolerin in patients with metastatic prostate cancer. Prog Urol 1997;7(6):984—95.
15. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132:566—77.
16. McLeod D., Zinner N., Gleason D. et al. for the Abarelix-Depot Study Group. Abarelix-depot (A-D) versus leuprolide acetate (L) for prostate cancer: results of a multi-institutional, randomized, phase III study in 271 patients. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:abstr 1306.

Фармакодинамическая эквивалентность применения 3-месячной и 28-дневной формы Декапептила депо медленного высвобождения у пациентов с распространенным раком предстательной железы

P. Teillac[1], C.F. Heyns[2], A.V. Kaisary[3], O. Bouchot[4], J. Blumberg[5]

[1]Centre Hospitalier Univeritaire Saint Louis, Paris, France; [2]Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch, Department of Urology, Tygerberg, South Africa; [3]Royal Free Hospital, Department of Urology, London, UK; [4]CHRU Hotel-Dieu, Nantes; [5]Beaufour Ipsen Pharma, Paris, France

PHARMACODYNAMIC EQUIVALENCE OF USING 3-MONTH AND 28-DAY SUSTAINED-RELEASE DECAPEPTYL DEPOT FORMULATIONS IN PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATE CANCER

P. Teillac[1], C.F. Heyns[2], A.V. Kaisary[3], O. Bouchot[4], J. Blumberg[5]

[1]Centre Hospitalier Univeritaire Saint Louis, Paris, France; [2]Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch, Department of Urology, Tygerberg, South Africa; [3]Royal Free Hospital, Department of Urology, London, UK; [4]CHRU Hotel-Dieu, Nantes, and [5]Beaufour Ipsen Pharma, Paris, France

Objective: *to evaluate the pharmacodynamic equivalence of 3-month and 28-day formulations of tryptoreline, a sustained-release luteining hormone (LH)-releasing hormone analogue.*

Subjects and methods. *The patients who had a verified diagnosis of locally advanced or metastatic prostate cancer were randomized into groups to have either one injection of a 3-month dosage form (n = 63) or 3 injections of a 28-day formulation at 28-day intervals (n = 68). The onset rate of drug-induced castration, which was defined as a percentage of the patients achieving a plasma testosterone level of ⩽0.5 ng/ml, was compared on day 84 (i.e. thrice every 28 days). The plasma profiles of testosterone, LH, and tryptoreline, as well as the changes in the plasma concentration of prostate-specific antigen (PCA) from the baseline values were estimated within 3 months (from the initiation of therapy to day 91).*

Results. *In the 3-month and 28-day groups, the onset rate of drug-induced castration was 98 and 96%, respectively (at confidence intervals (94.2% bilaterally) in [-8.1%; 9.6%]. The median time for drug-induced castration was 18.8 and 18.5 days, respectively (p = 0.86; log-rank test). The ratios of the mean peak plasma concentrations to AUC91 of the two formulations for testosterone and LH were within 0.80; 1.25 equivalence interval. By day 91, the mean PSA level was decreased by 91.0 and 91.7%, respectively (p = 0.73).*

Conclusion. *The use of the two formulations during 3 months is pharmacologically equal.*

Введение

Андрогенная депривация является основой лечения пациентов с распространенным раком предстательной железы (РПЖ). Поскольку андрогены играют роль факторов роста для клеток карциномы предстательной железы, вмешательство в сигнальный каскад андрогенов клинически значимо улучшит состояние большинства пациентов. Положительная динамика будет проявляться в уменьшении симптомов, связанных с болезнью, и снижением уровня простатспецифического антигена (ПСА) в плазме крови. Снижение уровня сывороточного ПСА отражает уменьшение выработки белка ПСА клетками, поскольку промоутер гена ПСА отчасти регулируется андрогенами. Большая часть циркулирующих андрогенов производится яичками в виде тестостерона, а оставшееся количество вырабатывается в надпочечниках. Андрогенная депривация быстро наступает после орхиэктомии, но может также возникать при использовании лекарственных и гормональных препаратов. Таким образом, подавление продукции тестостерона может быть легко достигнуто при назначении аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). Нейроэндокринный контроль секреции гонадотропина хорошо изучен. ЛГРГ, секретируемый гипоталамусом, стимулирует синтез и выделение лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофизом. Продолжительность действия естественного пептида ЛГРГ довольно коротка. Однако были синтезированы аналоги с более продолжительным периодом полужизни и большей активностью. В трипторелине (Диферелин®), или D-Trp-6-ЛГРГ, 6-я аминокислота глицин заменена на D-триптофан. Это привело к нарастанию устойчивости к действию ферментов, повышению сродства к рецепторам и активности. При высокой концентрации и длительном воздействии этот агонист ЛГРГ вызывает после крат-

ковременной гиперстимуляции снижение числа рецепторов ЛГРГ и десенситизацию гонадотропных клеток, что приводит к блокаде выработки тестостерона клетками Лейдига и снижению уровня гормона до состояния кастрации. У пациентов с распространенным РПЖ применение трипторелина, как и других аналогов ЛГРГ, так же эффективно, как и орхиэктомия. Кроме того, медикаментозное лечение не имеет психотравмирующего фактора, характерного для хирургической кастрации, и многие пациенты отдают предпочтение андрогенной деривации, проводимой в интермиттирующем режиме. Считается, что подъем уровней ЛГ и тестостерона в первые 2 нед лечения может усугубить течение болезни. В связи с этим аналоги ЛГРГ для предупреждения возникновения клинических эффектов, связанных с всплеском уровней ЛГ и тестостерона, обычно используются в сочетании с такими антиандрогенами, как флутамид.

Материалы и методы

С июля 1998 г. по май 1999 г. 133 пациента в возрасте от 18 лет и старше с гистологически верифицированным местно-распространенным или метастатическим РПЖ, подлежащих гормональной терапии, с уровнем тестостерона в пределах лабораторной нормы, вошли в открытое исследование, проводимое в параллельных группах по изучению эквивалентности 3-месячной и 28-дневной лекарственных форм. Критериями исключения пациентов из исследования были предшествующая орхиэктомия, применение агонистов ЛГРГ, эстрогенов или стероидных антиандрогенов. Исследование проводилось в 11 центрах Европы (Франция, Великобритания) и 8 — ЮАР. Протокол исследования был одобрен локальными комитетами по этике, а перед его началом от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

В начале 3-месячного периода (0-й день) больные были рандомизированы согласно списку, генерированному компьютерной программой блоками по 4 человека, стратифицированных по центрам. Пациентам внутримышечно проводились инъекции либо 3-месячной, либо 28-дневной лекарственной формы. Также они получали 250 мг флутамида 2 раза в день внутрь в течение 10 дней (дни 0—9). Пациенты, принимавшие 28-дневную лекарственную форму, получили, соответственно, 2 последующие инъекции на 28-й и 56-й дни. Уровни тестостерона, ЛГ и трипторелина в плазме определяли на 0-й день (непосредственно перед инъекцией трипторелина), а затем на 2, 7, 14, 21, 28, 56-й (перед инъекцией в двух последних точках времени), 84-й и 91-й (или 3 мес) дни. Фармакодинамическую эквивалентность 2 лекарственных форм оценивали на 84-й день, что соответствует 3 периодам по 28 дней, и на 91-й день. Сравнение происходило на основании доли пациентов, у которых было достигнуто значение плазменной концентрации тестостерона ⩽0,5 нг/мл, что соответствует уровню кастрации (основной критерий). Определение уровня тестостерона в плазме проводили централизованно с помощью радиоиммунного анализа (РИА) с воспроизводимостью 15% в диапазоне концентраций 0,5 нг/мл. Плазменные уровни тестостерона и ЛГ как функция времени (дни 0—9) описаны в терминах Cmax и AUC91. Лечение также оценивали по изменениям концентрации ПСА к 91-му дню по сравнению с 0-м днем (вторичный критерий).

Результаты

Характеристика пациентов

Из 133 включенных в исследование пациентов 64 были рандомизированы в группу 3-месячной, а 68 — в группу 28-дневной лекарственной формы. Один больной, не отвечавший критериям включения в исследование, рандомизирован не был. Одному пациенту из группы 3-месячной формы, который значительно нарушил протокол в начале исследования, лечение не назначалось, и он был исключен из всех анализов. Таким образом, популяция начавших лечение пациентов (популяция ITT) состояла из 63 больных в 3-месячной группе и 68 — в 28-дневной. Восемь пациентов (4 в 3-месячной группе и 4 в 28-дневной) допустили значительные нарушения протокола, что проявилось в отклонении на 4 дня и более от времени получения инъекции и/или забора образцов крови. Таким образом, популяция лиц, выполнивших условия протокола и завершивших исследование (PP), составила 59 и 64 пациента соответственно.

26 (40%) из 65 пациентов в 3-месячной группе и 23 (33,8%) из 68 в 28-дневной перенесли хирургическое вмешательство на предстательной железе (паллиативное, трансуретральная резекция или радикальная простатэктомия) до включения в исследование. По одному пациенту из каждой группы получали наружную радиотерапию до включения в исследование. Средний (СО) возраст составил 72,1 (диапазон 42,4—89,4) года для 131 больного и был схожим для обеих групп лечения. Кроме среднего времени, прошедшего со времени постановки диагноза, более длинного в 3-месячной группе (16,3 мес против 8,2 мес), все остальные характеристики, например средняя масса тела, стадия по Глисону и классификация TNM (определенная гистопатологически у 99% пациентов), были также сходны в обеих группах лечения. В обеих группах

наблюдалась схожая частота симптомов на день начала исследования: дизурия — у 14 (22%) пациентов в 3-месячной группе и у 13 (19%) — в 28-дневной; обструкция мочевых путей — у 20 (32%) и 18 (26%) соответственно; боль в костях — у 23 (37%) и 27 (40%), приливы — у 2 (3%) пациентов в каждой группе. Импотенция (86% против 69%) и снижение либидо (86% по сравнению с 74%) немного чаще отмечались в 3-месячной группе. Большая частота импотенции, возможно, была связана с большей долей лиц, перенесших хирургическое вмешательство на предстательной железе, в 3-месячной группе, хотя различия между этими процентными соотношения статистически не анализировались.

Количество пациентов, у которых была достигнута медикаментозная кастрация, и время, необходимое для достижения целевых концентраций гормонов

Процент пациентов, у которых были достигнуты кастрационные уровни тестостерона ⩽0,5 нг/мл, в 2 группах к 84-му дню был схожим. Как следует из 94,2% доверительного интервала (ДИ), нижняя граница эквивалентности составляла -8,1% (ITT), что выше, чем предустановленный лимит в -10%, и означает не меньшую эффективность 3-месячной лекарственной формы по сравнению с 28-дневной при уровне 5,8% с двух сторон. К 3-му месяцу (91-му дню) число медикаментозно кастрированных пациентов составило 62 (98%) в 3-месячной группе и 64 (94%) — в 28-дневной. Подобные результаты были получены для популяции PP. В течение 84-дневного периода лечения уровень, соответствующий кастрации, в общей сложности был достигнут у 62 (98%) пациентов в 3-месячной группе и у 67 (98%) — в 28-дневной. Как показано на рис. 1, время до достижения медикаментозной кастрации незначительно различалось между группами (p=0,86, логранговый критерий). Среднее время до медикаментозной кастрации (диапазон) составило 18,8 (13,1—32,1) дня в 3-месячной группе и 18,5 (9,8—49,3) дня — в 28-дневной.

Уровни гормонов в плазме крови

Уровни тестостерона в плазме по времени показаны в виде графиков на рис. 2. Как видно, кривые для обеих групп практически идентичны. В частности, ожидаемое начальное повышение уровня тестостерона в обеих группах имеет одинаковую амплитуду и возникает в одно и то же время. Средние показатели Cmax (СО) составили 25,09 (8,67) нмоль/л для 3-месячной группы и 24,70 (8,69) нмоль/л — для 28-дневной. Средние показатели AUC_{91} были 274,64 (82,58) нмоль × день × 1^{-1} и 277,89 (97,17) нмоль × день × 1^{-1}, 94,2% ДИ отношений средних Cmax и AUC_{91} 0,897—1,162 и 0,895—1,115 соответственно. Оба находились в пределах интервала 0,80—1,25, указывая на то, что кинетика тестостерона в обеих группах в течение 2 мес была равнозначной. Уровни тестостерона имели тенденцию немного повышаться в 28-дневной группе с 84-го по 91-й день, но следует иметь в виду, что эти пациенты не получили инъекцию 28-дневной лекарственной формы на 84-й день (больные всех групп были включены в период наблюдения — здесь не описано — с 91-го дня с инъекцией 3-месячной лекарственной формы). В обеих группах для ЛГ наблюдались такие же кривые, что и для тестостерона (рис. 3). Соответственно, была продемонстрирована эквивалентность кинетики на основании отношения значений Cmax (94,2% ДИ 0,865—1,181) и AUC_{91} (94,2% ДИ 0,906—1,140). На 84-й день средняя (СО) концентрация трипторелина (измеренная с помощью РИА) для пациентов, получавших 3-месячную и 28-дневную лекарственные формы, составила 0,075 (0,039) и 0,175 (0,112) нг/мл соответственно.

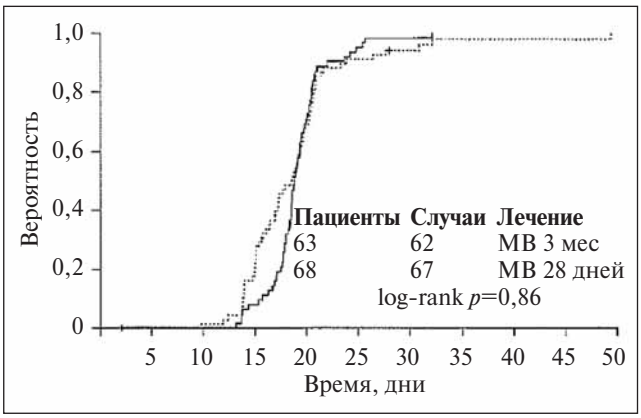


Рис. 1. *Кривые Каплана — Майера для времени до достижения кастрации (популяция ITT)*

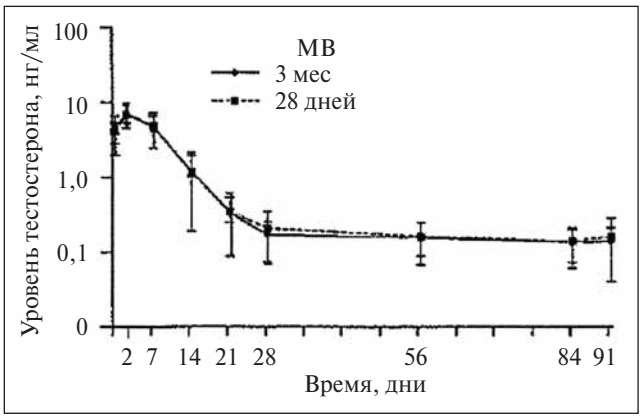


Рис. 2. *Плазменные уровни тестостерона в зависимости от времени (СО)*

Уровни ПСА

Средние (СО) показатели ПСА в начале исследования были схожими в обеих группах: 354,02 (1425,4) нг/мл в 3-месячной группе и 354,61 (865,3) — в 28-дневной. Средний процент изменения значений к 91-му дню по сравнению с показателями в 0-й день был также сходным: 91,0% (11,8%) и 91,7% (11,2%) снижения соответственно (p=0,73). Общее снижение уровней ПСА с 0-го дня проиллюстрировано на рис. 4, где уровни ПСА были разделены на 5 классов: от < 4 до >100 нг/мл. Видно, что процент пациентов с уровнем ПСА < 4 нг/мл значительно возрос в обеих группах к 91-му дню по сравнению с 0-м днем. Напротив, доля пациентов с уровнями ПСА > 10 нг/мл значительно снизилась.

Побочные эффекты

Ожидаемые побочные эффекты у пациентов на фоне только что достигнутой медикаментозной кастрации, такие как приливы, снижение либидо, импотенция и местные реакции, регистрировали с помощью устного опросника. Они наблюдались со сходной частотой в обеих группах лечения. Наиболее часто сообщалось о приливах — 71% пациентов. В начале исследования у большинства больных имели место импотенция и снижение либидо (77 и 79% соответственно). У пациентов без этих симптомов в начале исследования они появились в 66 и 70%.

О прочих нежелательных явлениях, возможно, связанных с лечением, сообщали лишь 19% пациентов с одинаково низкой частотой (⩽5%) в обеих группах. Это были преимущественно нарушения пищеварения, утомляемость, скелетно-мышечные и головные боли. В большинстве своем они отличались умеренной интенсивностью, и ни одно из них не было серьезным. Только у 1 пациента наблюдалась реакция в месте инъекции при использовании 28-дневной лекарственной формы.

Несмотря на то что орхиэктомия остается стандартной терапией для больных, которым необходима постоянная андрогенная депривация, многие пациенты выберут альтернативное лечение из-за описанного выше психотравмирующего фактора, связанного с необратимостью кастрации, или из-за желания достигать андрогенной депривации обратимого характера. Периодические внутримышечные инъекции трипторелина предоставляют такую возможность. Однако при проведении инъекций в течение каждых 28 дней могут возникнуть проблемы, связанные с комфортом и приверженностью пациента лечению. Использование 3-месячной лекарственной формы позволит снизить частоту инъекций и улучшить качество жизни пациентов, упростить лечение и, следовательно, снизить общую стоимость лечения.

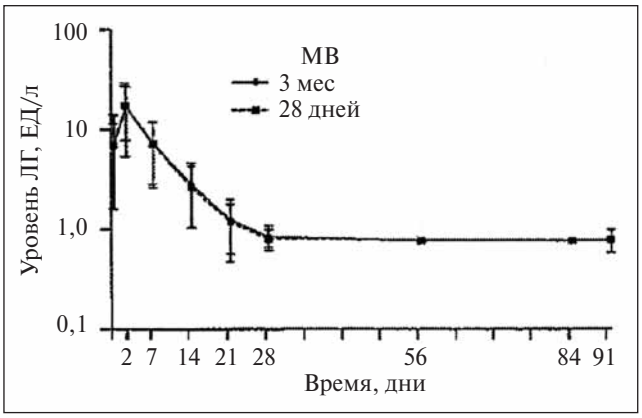


Рис. 3. *Плазменные уровни ЛГ (СО)*

Таким образом, 1 внутримышечная инъекция 3-месячной лекарственной формы трипторелина оказалась фармакологически эквивалентной 3 инъекциям 28-дневной лекарственной формы. Она так же хорошо переносилась, как и 28-дневная форма.

Со списком литературы можно ознакомиться в оригинальной статье: Horm Res 2004; 62:252—8.

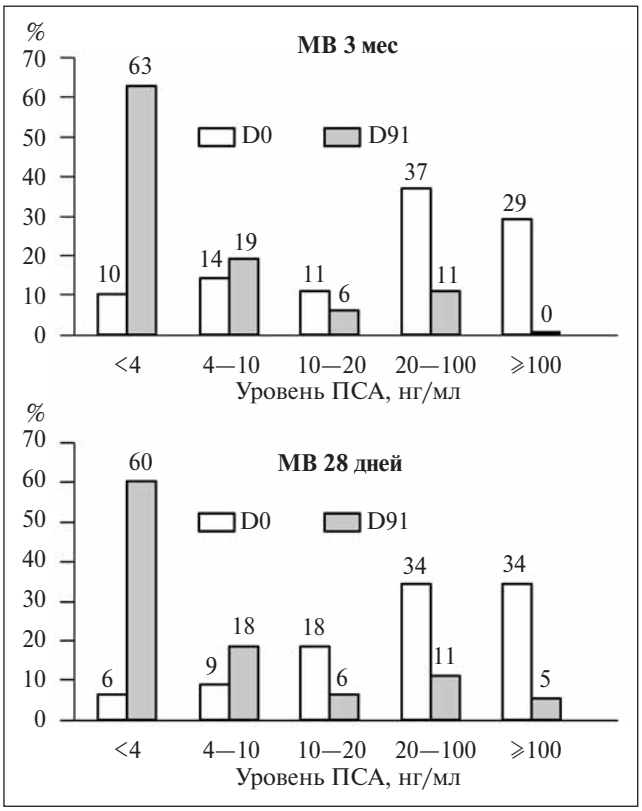


Рис. 4. *Уровни ПСА в начале (0-й день) и на 3-й месяц (91-й день)*

Организация ранней диагностики онкоурологических заболеваний в Свердловской области

В.Н. Журавлев, И.В. Баженов, А.В. Зырянов, И.В. Борзунов, О.В. Журавлев
Кафедра урологии ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

ORGANIZATION OF EARLY DIAGNOSIS OF ONCOUROLOGICAL DISEASES IN THE SVERDLOVSK REGION

V.N. Zhuravlev, I.V. Bazhenov, A.V. Zyryanov, I.V. Borzunov, O.V. Zhuravlev
Department of Urology, Urals State Medical Academy, Yekaterinburg

A major focus of this paper is on the organization of specialized urological treatment, by taking into account the Governor's program "Male urological health" in the Sverdlovsk Region. It also shows the great importance of financial support for early diagnosis, timely effective treatment, clinical examination, and better quality of life in the male population of the Sverdlovsk Region.

Введение

Онкоурологические заболевания являются одной из наиболее актуальных проблем современности из-за неуклонного роста больных злокачественными новообразованиями мочеполовых органов как во всем мире, так и в нашей стране, в том числе и в Свердловской области [1—4]. Решение этих проблем — задача не только медицинская, но и государственная, поскольку за ростом онкоурологической заболеваемости следует рост смертности и инвалидизации населения [5—8].

По данным экспертов ВОЗ, в конце XX в. от злокачественных новообразований в мире ежегодно умирало 6,8 млн человек и диагностировалось более 10 млн новых случаев заболевания раком, а к началу XXI в. прогнозировалось увеличение этого числа до 11 млн [8, 9]. Такая же тенденция наблюдается и в Свердловской области, в которой рост злокачественных новообразований в 2006 г. увеличился на 37,7% по сравнению со средним многолетним уровнем, в том числе было зарегистрировано 15 226 новых случаев развития злокачественных новообразований [3].

Опухоли мочеполовой системы в Свердловской области вышли по распространению на 3-е место, сместив на 4-е злокачественные новообразования кожи и подкожной клетчатки [3, 10].

Свердловская область занимает 2-е место в Российской Федерации после Московской области по промышленному потенциалу и 1-е — по загрязнению окружающей среды комплексом канцерогенных веществ, обусловливающих развитие и рост злокачественных новообразований, в том числе онкоурологических [3].

В связи с приоритетностью проблемы онкоурологических заболеваний в Свердловской области целесообразно и необходимо выработать оптимальный подход к ранней диагностике и своевременному лечению онкоурологических больных.

Материалы и методы исследования

Диагностика онкоурологических заболеваний мочеполовых органов и оценка степени распространенности злокачественных новообразований основывались на результатах клинических, эндоскопических, рентгенологических, ультразвуковых, компьютерных, магнитно-резонансных и морфологических методов исследования, а также на данных факторно-типологического анализа санитарно-гигиенических и социально-экономических условий проживания исследуемой когорты больных, включая и оценку обеспеченности медицинскими кадрами и их квалификацию.

Для решения сложной задачи по охране онкоурологического здоровья населения Свердловской области, в первую очередь трудоспособного мужского населения, создана целевая программа и принята «Концепция сохранения населения Свердловской области на период до 2015 г.», что позволяет проводить более эффективную системную работу по профилактике злокачественных новообразований мочеполовых органов, улучшению ранней диагностики опухолевых процессов и снижению числа больных с запущенными стадиями онкоурологических заболеваний.

Целевой программой в Свердловской области является разработанная губернаторская программа «Урологическое здоровье мужчины», позволившая организовать, разместить и оснастить 8 экспресс-диагностических кабинетов в наиболее неблагоприятных городах области с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, почвы, воды, пищевых продуктов, повышенной радиационной нагрузкой за счет всех дозообразующих факторов, а также с неблагоприятными факторами производственной среды. К территориям риска с высоким уровнем загрязнения среды обитания комплексом канцерогенных загрязняющих веществ относятся города Алапаевск, Асбест, Ир-

бит, Каменск-Уральский, Краснотурьинск, Красноуфимск, Нижний Тагил и Первоуральск, в которых и организованы экспресс-диагностические кабинеты. Кроме того, в консультативном урологическом отделении на базе Свердловской областной клинической больницы №1 (СОКБ №1), помимо курации организованных 8 экспресс-диагностических кабинетов, систематически ведется текущий консультативный прием до 160 пациентов в день.

Результаты и обсуждение

Выполненные исследования свидетельствуют о высокой доле больных онкологическими заболеваниями с IV стадией процесса в Свердловской области. Так, в 2004 г. число мужчин, больных раком мочевого пузыря (РМП), достигло 11,6%, что связано как с поздней обращаемостью, так и с несвоевременной диагностикой.

По результатам факторно-типологического анализа, влияние на распространенность онкоурологической заболеваемости в Свердловской области преимущественно оказывают санитарно-гигиенические факторы, включающие показатели комплексной химической нагрузки среды обитания населения (атмосферный воздух, питьевая вода, почва, продукты питания), радиационной нагрузки и условий труда.

На 2-м месте по степени неблагоприятного влияния на здоровье населения области находятся социально-экономические факторы, в том числе и необеспеченность медицинской помощью: врачами, средним медицинским персоналом.

Концепция оптимизации ранней диагностики онкоурологических заболеваний в Свердловской области включала:

1) обоснование объемов медицинской помощи и реальных потребностей урологической службы;

2) разработку и внедрение стандартов, протоколов диагностик и лечения на всех этапах и уровнях оказания специализированной онкоурологической помощи;

3) формирование регистра больных злокачественными заболеваниями;

4) подготовку врачебных кадров для лечебно-профилактических учреждений и специализации урологов на базе ведущих клиник;

5) анализ полученных результатов, разработки, внедрения организационных и управленческих решений.

Среди стратегических направлений по совершенствованию помощи мужчинам в ранней диагностике рака мочеполовых органов в соответствии с губернаторской программой важными являются:

- профилактический блок за счет ведения активной работы по раннему выявлению опухолевых процессов мочеполовых органов;
- внедрение в практику новых передовых высокотехнологических методик и научных достижений по диагностике злокачественных новообразований;
- создание современных унифицированных подходов в ранней диагностике опухолей мочеполовых органов у мужчин старше 45 лет для своевременного назначения и проведения им соответствующих эффективных лечебных процедур на основе анкетирования на фельдшерско-акушерских пунктах (табл. 1).

С момента старта губернаторской программы в 8 экспресс-диагностических урологических кабинетах области и урологическом отделении СОКБ №1 обследованы 45 921 мужчина (преимущественно в возрасте 45 лет и старше). У 38 961 (84,8%) человека выявлены различные урологические заболевания.

Таблица **1**. *Анкета «Урологическое здоровье мужчины»*

Просим Вас ответить на следующие вопросы (отвечая на вопросы, обведите цифры ответов, наиболее подходящих Вам, а затем суммируйте Ваши цифры и впишите общую сумму в графу под таблицей)

	Никогда	Очень редко	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1. Беспокоит ли Вас частое дневное мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5
2. Беспокоит ли Вас частое ночное мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5
3. Бывают ли у Вас внезапные и неудержимые позывы к мочеиспусканию?	0	1	2	3	4	5
4. Бывают ли у Вас затруднения при мочеиспускании?	0	1	2	3	4	5
5. Есть ли изменения цвета мочи: красный/белый?	0	1	2	3	4	5
Суммарный балл:						

Если Вы набрали 5 баллов и более, Вам следует обратиться к урологу (к нему Вас направит фельдшер Вашего населенного пункта).

Число больных раком почек (РП), предстательной железы (РПЖ) и РМП составило 5000 (13,3%). У большинства мужчин диагностирован РПЖ — *n*=2207 (5,7%); на 2-м месте — РМП — *n*=1739 (4,5%); на 3-м — РП — *n*=1221 (3,1%).

Наиболее высокий уровень заболеваемости РП, РМП и РПЖ у обследованных мужчин зарегистрирован в городах: Алапаевск — *n*=529 (17,3%), Краснотурьинск — *n*=362 (15,1%) и Первоуральск — *n*=141 (13,7%), данные представлены в табл. 2.

В Алапаевске, Краснотурьинске и Первоуральске в последние годы отмечается увеличение химической нагрузки на население за счет загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами, фенолом, формальдегидом, бенз(а)пиреном и углеводородами.

При ранжировании территорий Свердловской области эти города относят к территориям с высоким уровнем загрязнения воздушного бассейна, вызывающим опасное влияние на здоровье населения, что требует принятия неотложных мер по оздоровлению воздушного бассейна в этих городах и реабилитации населения на основе проведения ранней диагностики опухолевых процессов.

Положение осложняется отнесением Алапаевска, Краснотурьинска, Первоуральска, Каменск-Уральского и Нижнего Тагила к территориям риска с высоким родоновыделением и значительными нагрузками от медицинских рентгенорадиологических процедур. Индивидуальные дозы облучения от медицинских процедур в этих городах выше среднеобластных от 3 до 5 раз за счет возрастания числа рентгеноскопических процедур на устаревших рентгеновских аппаратах: около 50% рентгеновских аппаратов устарело и эксплуатируется более 20 лет, что требует замены их на более современные и безопасные.

Принятие в последние годы неотложных мер по сокращению числа устаревших рентгенодиагностических аппаратов и включению в алгоритм диагностики рака мочеполовых органов оценку риска экологически неблагоприятных факторов среды обитания, влияющих на заболеваемость злокачественными новообразованиями у мужчин, позволило в 6 раз увеличить число диагностированных онкоурологических заболеваний у мужчин в начальных стадиях развития болезни. Особого внимания заслуживает ранняя диагностика РПЖ, выявленного у 2207 мужчин в I и II стадиях развития, который полностью (в 100% случаях) излечивается с помощью новейшего метода брахитерапии.

Внедрение в клиническую практику базового обследования предстательной железы, включающего заполнение пациентом таблицы IPSS (международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах), пальцевое ректальное исследование, ультразвуковое сканирование, урофлоуметрию, определение уровня простатспецифического антигена крови, экспресс-биопсию предстательной железы, дало возможность диагностировать заболевание предстательной железы в 100% случаев. Проведение такого базового исследования рекомендовано всем мужчинам в возрасте старше 50 лет.

Заключение

На основе разработки усовершенствованной анкеты, проведения социального опроса больных, а также организации доступности обследования по месту жительства в отдаленных регионах области и повышения квалификации сотрудников урологи-

Таблица **2**. *Онкоурологические заболевания, выявленные при экспресс-диагностике*

Город	Число больных							
	Всего		РП		РМП		РПЖ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Алапаевск	529	17,3	130	3,4	169	4,4	230	5,9
Асбест	176	6,6	20	0,8	44	1,6	112	4,2
Ирбит	58	5,6	7	0,7	15	1,4	36	3,5
Каменск-Уральский	93	6,6	17	1,2	34	2,4	42	3,0
Краснотурьинск	362	15,1	93	3,8	121	5,1	148	6,2
Красноуфимск	172	3,6	49	1,0	39	0,8	84	1,8
Нижний Тагил	182	9,6	33	1,7	57	3,0	93	4,9
Первоуральск	141	13,7	22	2,1	42	4,1	77	7,5
СОКБ №1	3454	17,4	851	4,3	1218	6,1	1385	7,0
Всего...	5167	13,3	1221	3,1	1739	4,5	2207	5,7

ческих кабинетов успешно проведена онкогигиеническая профилактика как основной этап комплексной профилактики злокачественных новообразований, включающий мероприятия по устранению неблагоприятного воздействия на мужчин канцерогенных факторов окружающей среды и ряда социально-экономических факторов (курение, нездоровый образ жизни, несбалансированное питание и т.д.).

Оптимизация процессов ранней диагностики онкоурологических заболеваний при реализации целевой программы, совершенствование специализированной урологической помощи мужскому населению при активной финансовой поддержке губернатора Свердловской области существенно повышают эффект в своевременном лечении различных онкоурологических болезней, улучшают качество жизни мужчин, снижают уровень инвалидизации, смертности, увеличивают среднюю продолжительность жизни.

Организация специализированной урологической помощи в виде целевой губернаторской программы «Урологическое здоровье мужчины» в Свердловской области свидетельствует о ее необходимости и большой значимости, прежде всего для юношей и мужчин, благодаря доступности и возможности получения по месту жительства ранней диагностики и лечения онкоурологических заболеваний при помощи современных технологий. Это позволяет медицинским работникам своевременно и качественно оказывать медицинскую помощь, организовывать диспансеризацию мужского населения и тем самым повышать качество жизни юношей и мужчин. Данная целевая программа может служить наглядным примером оказания специализированной своевременной медицинской помощи населению других регионов страны при активной государственной финансовой поддержке.

Литература

1. Волкова М.И. Обзор материалов XXI конгресса Европейской ассоциации урологов. Онкоурология 2006;(3): 69—71.
2. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2004 г. Здравоохр Рос Федерации 2006;(4):3—32.
3. Государственный доклад о состоянии окружающей природной среды и влиянии факторов среды обитания на здоровье населения Свердловской области в 2004 году. Екатеринбург, 2005. с. 3—217.
4. Государственный доклад о санитарно-эпидемиологической обстановке в Свердловской области в 2006 году. Екатеринбург, 2007. с. 3—396.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 году. М., 2005.
6. Демографический ежегодник России. М.: Госкомстат, 2002.
7. Журавлев В.Н., Баженов И.В., Борзунов И.В. и др. Мед вестн Башкорт 2007;(2):181—2.
8. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Чернышев И.В. Онкология и урология: связь между специальностями. Урология 2006;(4):3—6.
9. Soloway M.S., Sofer M., Vaidya A. Contemporary management of stage Tl transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2002;167(4):573—83.
10. Parker S.L., Tony T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer Statistics, 1997. CA Cancer J Clin 1997;47:5—27.

Инвалидность вследствие онкоурологических заболеваний

И.Н. Халястов

ФГУ Федеральное бюро медико-социальной экспертизы, Москва

DISABILITY DUE TO ONCOUROLOGICAL DISEASES

I.N. Khalyastov

Federal Medicosocial Examination Bureau, Moscow

The indices of primary and repeated disability were analyzed from the materials of examining 1198 patients with oncourological diseases at the Medicosocial Examination Bureau of the Samara Region. The age-gender index and the severity of disability greatly differed in the group of persons whose disability was repeatedly established.

Онкоурологические заболевания являются одной из ведущих проблем в онкологии и нередко служат причиной инвалидизации больных в структуре злокачественных новообразований. В связи с этим представляет интерес информация о формировании общего контингента инвалидов вследствие указанных заболеваний.

Всего в течение 2006 г. в бюро медико-социальной экспертизы Самарской области были освидетельствованы 1198 инвалидов с онкоурологически-

ми заболеваниями, что составило 14,4% от общего числа инвалидов вследствие злокачественных новообразований. Из них было 852 (71,1%) мужчины и 346 (28,9%) женщин.

По возрасту освидетельствованные распределились следующим образом: лица молодого возраста (от 18 до 49 лет) составили 18,4% (*n*=220), среднего (от 50 лет до пенсионного возраста) — 37,2%(*n*=446), пенсионного — 44,4% (*n*=532).

По тяжести инвалидности данные распределялись следующим образом: инвалиды I группы — 251 (21,0%) человек, II группы — 659 (55,0%), III группы — 288 (24,0%); отмечено значительное преобладание инвалидов II группы (табл. 1).

Среди мужчин, признанных инвалидами, лица молодого возраста составили 16,0% (*n*=136), среднего — 40,4% (*n*=344), пенсионного — 43,6% (*n*=372); среди женщин — 24,3% (*n*=84), 29,5% (*n*=102) и 46,2% (*n*=160) соответственно. И в том и другом случае преобладали инвалиды пенсионного возраста.

Среди мужчин инвалиды I группы составили 23,5% (*n*=200), II группы — 54,6% (*n*=465), III группы — 21,9% (*n*=187); среди женщин — 14,7% (*n*=51), 56,1% (*n*=194), 29,2% (*n*=101) соответственно. Как показал анализ, среди лиц обоего пола было больше инвалидов II группы.

Таким образом, общий контингент инвалидов вследствие онкоурологических заболеваний, по материалам освидетельствования в учреждениях медико-социальной экспертизы Самарской области в 2006 г., характеризовался преобладанием мужчин, лиц пенсионного возраста и II группой инвалидности.

Поскольку указанный контингент инвалидов формируется из первично и повторно освидетельствованных, представляет интерес анализ особенностей формирования первичной и повторной инвалидности при онкоурологических заболеваниях.

Всего впервые было признано инвалидами вследствие онкоурологических заболеваний 648 человек, в том числе 456 (70,4%) мужчин и 192 (29,6%) женщины, повторно — 550 человек, в том числе 396 (72,0%) мужчин и 154 (28,0%) женщины. И в той и другой группе мужчин было больше в 2,4—2,6 раза, чем женщин.

По возрасту первично освидетельствованные распределились следующим образом: лица молодого возраста — 91 (14,0%) человек, среднего — 132 (20,4%), пенсионного — 425 (65,6%). Среди повторно освидетельствованных инвалидов молодого возраста было 129 (23,4%) человек, среднего — 314 (57,2%), пенсионного — 107 (19,4%). Как видно из приведенных данных, в группе первичных инвалидов преобладают лица пенсионного возраста, при повторном освидетельствовании число инвалидов пенсионного возраста уменьшается более чем в 3 раза и увеличивается доля лиц молодого и среднего возраста.

При сопоставлении контингента первично и повторно освидетельствованных по тяжести инвалидности выявлено, что среди первичных инвалидов инвалиды I группы составили 25,1% (*n*=163), II группы — 66,3% (*n*=429), III группы — 8,6% (*n*=56); среди повторных инвалидов — 16,0% (*n*=88), 41,8% (*n*=230) и 42,2% (*n*=232) соответственно. Следовательно, прослеживается динамика инвалидности по тяжести: уменьшение среди повторно освидетельствованных инвалидов с I и II группами и увеличение лиц с более «легкой» III группой инвалидности.

Проведен анализ половозрастных различий контингента первично и повторно освидетельствованных.

Среди мужчин, впервые признанных инвалидами, лица молодого возраста составили 10,1% (*n*=46), среднего — 24,3% (*n*=111), пенсионного — 65,6% (*n*=299); среди повторно признанных инвалидами — 22,7% (*n*=90), 58,7% (*n*=233) и 18,6% (*n*=73) соответственно. Таким образом, среди мужчин, повторно признанных инвалидами, наблюдается уменьшение лиц пенсионного возраста более чем в 3,5 раза и увеличение лиц молодого и среднего возраста.

Таблица **1**. *Показатели общей инвалидности при онкоурологических заболеваниях с учетом возраста и групп инвалидности*

Группа	Мужчины				Женщины			
	Всего	Возраст молодой	Возраст средний	пенсионный	Всего	Возраст молодой	Возраст средний	пенсионный
I	200	27	56	117	51	11	15	25
II	465	54	171	240	194	49	38	107
III	187	55	117	15	101	24	49	28
Итого...	852	136	344	372	346	84	102	160

Таблица **2**. *Сопоставление показателей первичной и повторной инвалидности при онкоурологических заболеваниях*

Группа	Первичная инвалидность				Повторная инвалидность			
	Всего	Возраст			Всего	Возраст		
		молодой	средний	пенсионный		молодой	средний	пенсионный
I	163	23	36	104	88	15	35	38
II	429	59	75	295	220	44	134	52
III	56	9	21	26	232	70	94	17
Итого...	648	91	156	425	550	129	314	107

Среди женщин, впервые признанных инвалидами, лица молодого возраста составили 23,4% (*n*=45), среднего — 10,9% (*n*=21), пенсионного — 65,7% (*n*=126); среди повторно признанных — 25,3% (*n*=39), 52,6% (*n*=81) и 22,1% (*n*=34) соответственно. Как показывает анализ, у женщин в отличие от мужчин возрастные показатели относительно стабильны.

В числе мужчин, впервые признанных инвалидами, инвалидов I группы было 132 (28,9%) человека, II группы — 294 (64,5%), III группы — 30 (6,6%); среди повторно признанных инвалидами — 68 (17,2%), 171 (43,2%), 75 (39,6%) человек. Динамика тяжести инвалидности характеризуется уменьшением числа инвалидов «тяжелых» групп — I и II и увеличением инвалидов III группы при повторном освидетельствовании в 6 раз.

Среди впервые освидетельствованных женщин инвалиды I группы составили 6,8% (*n*=31), II группы — 70,3% (*n*=135), III группы — 13,5% (*n*=26); среди повторно освидетельствованных — 13,0% (*n*=20), 38,3% (*n*=59) и 48,7% (*n*=75) соответственно. Как видно, у женщин выражено увеличение инвалидов I (почти в 2 раза) и III (более чем в 3,5 раза) групп (табл. 2).

Таким образом, общий контингент инвалидов вследствие онкоурологических заболеваний в Самарской области характеризовался преобладанием мужчин, инвалидов пенсионного возраста и II группой инвалидности.

Отмечаются существенные отличия в формировании контингента инвалидов, впервые освидетельствованных в учреждениях медико-социальной экспертизы и повторно освидетельствованных, которые характеризуются преобладанием среди первичных инвалидов лиц пенсионного возраста, при повторном освидетельствовании число инвалидов пенсионного возраста уменьшается более чем в 3 раза и увеличивается доля лиц среднего возраста. Также среди повторно освидетельствованных прослеживается динамика инвалидности по тяжести: уменьшение инвалидов с I и II группами и увеличение лиц с более «легкой» III группой инвалидности.

Зафиксированы также половозрастные различия контингента первично и повторно освидетельствованных: у женщин отмечены более стабильные показатели.

Выявленная динамика показателей среди первично и повторно освидетельствованных инвалидов может быть обусловлена как тяжестью стадии при первичном освидетельствовании (больные направляются на экспертизу при тяжелых стадиях процесса), так и результативностью реабилитации этих пациентов, что характеризуется при повторном освидетельствовании снижением тяжести инвалидности.

Эти тенденции в динамике инвалидности у онкоурологических больных требуют дальнейшего изучения.

Ретенционные осложнения со стороны верхних мочевых путей у больных раком шейки матки IIb—III стадии

А.Г. Рерберг, В.А. Титова, А.Д. Каприн, А.А. Костин, Ю.М. Крейнина
ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва

Рак шейки матки (РШМ) благодаря высоким темпам ежегодного прироста заболевания становится одним из самых распространенных злокачественных новообразований среди женской части населения мира. Ежегодно в мире регистрируется 493,2 тыс. больных РШМ (5% среди всех злокачественных новообразований) [1]. В России РШМ занимает 6-е (5,2%) место в структуре заболеваемости и 7-е (5,0%) — в структуре смертности от злокачественных новообразований (2002). Среди онкогинекологической патологии РШМ удерживает 2-е место [2].

Пятилетняя выживаемость при опухолях РШМ диаметром <2 см составляет 90%, 2—4 см — 60%, >4 см — 40%. Трехлетняя безрецидивная выживаемость при опухолях размером <3 см — 88,1%, >3 см — 67,6%. При наличии опухолевых инфильтратов в параметрии 5-летняя выживаемость больных РШМ составляет 69%, а в их отсутствие — 95%. В случаях сочетания опухолевой инфильтрации параметрия с метастазами в тазовых лимфатических узлах 5-летняя выживаемость снижается до 39—42%. При глубине инвазии <1 см 5-летняя выживаемость больных РШМ составляет 90%, более глубокая инвазия опухоли снижает выживаемость до 63—78% [2].

Основными гистологическими типами РШМ являются плоскоклеточный рак — ПКР (80—90%) и первичная аденокарцинома шейки матки (10—20%). В последние годы наблюдается определенное увеличение числа аденогенного РШМ и снижение случаев развития ПКР у молодых женщин (25—49 лет) [3].

Пятилетняя выживаемость больных аденокарциномой ниже, чем у пациенток с ПКР (ороговевающим или неороговевающим): при II стадии — соответственно 64,2 и 81,7%; при III стадии — 34,6 и 45,8%. При этом степень дифференцировки аденокарциномы не влияет на прогноз лечения. Для железистого рака характерно раннее метастазирование и рецидивирование до 12 мес, а для неороговевающего ПКР — возможность генерализации на протяжении 36 мес [4].

В отчете Международной федерации акушеров и гинекологов отмечалось, что на долю II стадии РШМ приходится 32,1% больных, а на долю III стадии — 25,6% [5, 6].

Урологические осложнения (ретенция верхних мочевых путей — ВМП), наиболее часто встречающиеся при IIb—III стадии РШМ, характеризуются изменениями ВМП, возникающими в связи со сдавлением дистальных отделов мочеточника [7, 8]. Ретенционные изменения являются следствием распространения опухолевого процесса в параметральную клетчатку, метастазирования в регионарные лимфатические узлы [9], а также постлучевых фиброзных изменений мочеточников [10].

Ретенционный стеноз дистального отдела мочеточника в структуре послеоперационных осложнений при лечении РШМ составляет 1,4—2% [11, 12], в структуре постлучевых осложнений — около 9% [12]. Наиболее частой причиной ретенции является прогрессия опухолевого процесса (около 59%); около 32% случаев возникновения ретенции связано с осложнениями лучевых и комбинированных методов лечения РШМ IIb—III стадии. В число постлучевых ретенционных осложнений со стороны ВМП, по данным исследователей, входят: стенозы дистального отдела мочеточника (двусторонние — около 13%, односторонние — около 50%); некроз дистального отдела мочеточника (3%); двусторонний мочеточниковый рефлюкс (10%) [10]. Средний интервал времени между проведенным курсом лучевой терапии (ЛТ) и появлением ретенционных осложнений со стороны ВМП составляет 5,6 года [13].

При II стадии РШМ приблизительно в 15% случаев отмечаются расширение тазовых отделов мочеточников и стаз мочи. Эти изменения кратковременные и при успешном лечении подвергаются обратному развитию в среднем в течение 4—6 мес [7].

Длина стриктуры дистального отдела мочеточника у больных с ретенционными осложнениями со стороны ВМП при РШМ IIb—III стадии — от 2 до 4 см [3].

Частота ретенционных осложнений, возникающих со стороны ВМП, при РШМ IIb—III стадии, по данным зарубежных источников, состав-

ляет 22,1—26,2% [9, 14]. По наблюдениям отечественных авторов, доля ретенционных осложнений — от 42 [8] до 52,3% [3] среди урологических осложнений, возникающих при распространении и лечении РШМ. Поражение мочевой системы у больных РШМ первоначально носит функциональный характер. Прогрессируя, раковый процесс вызывает морфологические изменения, которые варьируют от умеренно выраженного расширения мочеточников до полной блокады почки. Поражение ВМП вследствие сдавления дистальных отделов мочеточников в раковом инфильтрате не всегда протекает с ярко выраженной клинической картиной [7].

ЛТ в современном лечении РШМ IIb—III стадии занимает ключевую позицию наряду с хирургическим и химиотерапевтическим методами. У больных с РШМ в стадии I—IIa ЛТ используется как компонент комбинированного лечения, а у пациентов с местно-распространенными стадиями (IIb—III) — является основным методом в комплексной методике лечения [4].

Наиболее благоприятные результаты лечения и низкий процент лучевых осложнений при всех стадиях РШМ обеспечивает облучение в разовой дозе 5 Гр 2 раза в неделю с числом фракций, равным 8—10. Укрупнения разовых доз в диапазоне 7—10 Гр целесообразно при II—III стадии заболевания, аденогенной структуре опухоли при отсутствии сопутствующей патологии со стороны смежных органов. Суммарные очаговые дозы в зависимости от стадии заболевания составляют: в точке А 70—75 Гр, в точке В 40—55 Гр [4, 15].

Спектр диагностического поиска при РШМ — комплексный, требующий детального изучения состояния тканей и функциональных параметров работы органов и систем, вовлеченных в опухолевый процесс или подвергающихся деструктивному воздействию при лечении. Это в первую очередь касается органов мочевыделительной системы.

При ультразвуковой (УЗ) диагностике ретенционных осложнений со стороны ВМП чувствительность, специфичность и общая точность позитивных и негативных прогностических значений была 76,5% для стадий IB2 и IIA, 100% — для стадии IIB, 100% — в стадии IIIA, 85% — при стадии IIIB и 90% — у больных с послеоперационными рецидивами РШМ [16]. Точность рентгеновской компьютерной (РКТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии в оценке обструкции мочеточников одинаковая [17]. Диагностические возможности РКТ и МРТ при рецидивах РШМ достаточно высоки, а показатели обнаружения рецидивов достигают 86 и 94% соответственно [17—19].

УЗ-исследование (УЗИ) почек может быть использовано в качестве эффективного и доступного средства в диагностике уретеральной обструкции у пациентов с РШМ без клинических признаков инфильтрации параметриев до стенки таза. В сравнении с компьютерной томографией (КТ) диагностическая чувствительность УЗИ мочевыделительной системы в диагностике ретенционных осложнений составляет 76,5%, специфичность — 100%, точность — 90% [19]. Трансвезикальное УЗИ также позволяет дифференцировать причину возникновения уродинамических нарушений: прогрессия опухолевого роста или постлучевые рубцово-фиброзные нарушения [20].

Информация, получаемая при интрауретеральной ультрасонографии, позволяет выявить не только протяженность стриктуры, но и степень распространения склеротических изменений в стенке мочеточника и за ее пределами, что важно в выборе метода лечения. По данным интрауретеральной ультрасонографии, при стриктурах средней и нижней трети мочеточника ниже стенозированного сегмента наблюдаются следующие изменения: при начальных стадиях — утолщение стенки за счет мышечного слоя, а при выраженных — истончение. Зона стеноза представляется единой гиперэхогенной тканью. При распространении склеротического процесса в окружающие ткани адвентиция не определяется, зона стеноза представлена гиперэхогенной тканью, распространяющейся в парауретеральную клетчатку. При проходимых для катетера стриктурах средней и нижней трети мочеточника определяются их протяженность и истончение его стенки выше стриктуры в зависимости от выраженности гидронефротической трансформации [21].

Спиральная КТ с болюсным контрастированием не только позволяет оценить локализацию и протяженность стриктуры, но и дает информацию об окружающей ткани (периуретеральном фиброзе) [22].

Динамическая нефросцинтиграфия позволяет получать данные о функциональном состоянии почек и ВМП. По характеру выведения радиофармпрепарата из ВМП оценивают состояние функции почки (секреторная, выделительная), состояние контралатеральной почки. Это весьма чувствительный параметр, отражающий нарушение потока мочи в ВМП [23, 24].

При эндоскопическом исследовании (цистоскопии) больных РШМ IIb—III стадии с ретенционными изменениями со стороны ВМП на начальных этапах происходит отек слизистой оболочки, особенно в области дна, инъецирование вен. Далее отек постепенно увеличивается, переходя в диффузный,

а затем в буллезный. Следует подчеркнуть, что при поражении задней губы шейки матки мочевой пузырь вовлекается в процесс значительно реже. Нередко визуализируется экстраорганная деформация мочевого пузыря [7].

Азотовыделительная (концентрация креатинина и мочевины) и электролитовыделительные (концентрация натрия и калия) функции почек нарушены примерно у каждой четвертой больной РШМ III стадии (при двусторонних ретенционных осложнениях со стороны ВМП) [7].

Коррекция осложнений ВМП направлена на восстановление пассажа мочи из почек. Ранее, до конца 1980-х годов, для дренирования ВМП использовалась открытая нефростомия [25]. С внедрением в клинику современных УЗ-, рентгенологических и эндоскопических технологий, позволяющих визуализировать хирургические вмешательства, используются эндоскопические методики дренирования ВМП — стентирование мочеточников и хирургические методы - перкутанные нефростомии, антеградное уретеральное стентирование [26, 27]. В ряде случаев применяется выжидательная тактика с использованием медикаментозной коррекции. При односторонних гидронефрозах дренирование ВМП выполнялось в 40% случаев, при двустороннем процессе — в 75% [28].

Несвоевременная диагностика ретенционных изменений со стороны ВМП у больных РШМ IIb—III стадии делает невозможным осуществление стентирования мочеточника. Таким больным выполняется менее «удобная», с точки зрения качества жизни пациента, перкутанная нефростомия [29].

Одним из методов паллиативного лечения «терминальной» ретенции со стороны ВМП при полном стенозе мочеточника является способ отведения мочи из почки путем создания подкожного пиеловезикального анастомоза полиэфирной трубкой. На первом этапе выполняется перкутанная нефростомия, далее свободный конец нефростомы тунеллируется подкожно и фиксируется в мочевом пузыре. Данный способ отведения мочи из почки является альтернативой перкутанной нефростомии, существенно повышающей качество жизни пациентов [30].

Примерно у 30% больных через 3—12 мес могут наблюдаться осложнения, связанные с усилением ретенции на стороне стентирования и присоединением гнойно-воспалительного процесса ВМП. Данные осложнения обусловлены частичной или полной миграцией стента в мочевой пузырь или блокированием просвета крупнодисперсными включениями мочи [31]. Несмотря на возможные осложнения, возникающие при установке стента и его нахождении в системе мочевыделения, стентирование является приоритетным методом дренирования ВМП [16].

Учитывая высокий процент развития ретенционных осложнений у больных РШМ IIb—III стадии, становится актуальным вопрос о своевременных показаниях к стентированию. Основным показанием для выполнения операции по дренированию ВМП является наличие болевого синдрома и острых гнойно-воспалительных заболеваний почки, возникающих на фоне изменения оттока мочи и сопровождаемых нарушением азото- и электролитовыделительной функций. Данные изменения характеризуют развитие «терминальных» ретенционных изменений со стороны ВМП.

Ряд исследователей в целях предупреждения развития «терминальных» ретенционных осложнений предлагают выполнение стентирования ВМП на основании данных клиренса креатинина (проба Реберга — ПР): средний уровень ПР при одностороннем гидронефрозе составил 74 мл/мин (1,24 мл/с), при двустороннем — 52 мл/мин (0,87 мл/с), стентирование выполнялось при уровне ПР <40 мл/мин (0,67 мл/с). 75% односторонних гидронефрозов не требует дренирования ВМП со средним показателем ПР 71 мл/мин (1,19 мл/с) [29]. Некоторые авторы предлагают определять показания к дренированию, полагаясь на данные концентрации креатинина в крови и результаты УЗИ [3]. Данные внутривенной урографии и динамической нефросцинтиграфии также могут быть информативны для определения тактики ведения онкогинекологических больных с ретенционными осложнениями со стороны ВМП [25].

В настоящее время в клиническую практику вводится методика УЗИ с контрастным усилением, которая позволит получать динамические характеристики кровоснабжения и мочевыделения почки. Эти данные могут отражать динамику ретенционных изменений со стороны ВМП на ранних этапах, что позволит своевременно предотвратить развитие «терминальных» ретенционных осложнений со стороны ВМП.

Обобщая вышеизложенное, следует констатировать, что контроль функционального состояния, а также динамики развивающихся урологических осложнений со стороны ВМП у больных РШМ IIb—III стадии требует совершенствования диагностических и лечебных мероприятий, направленных на их профилактику и улучшение качественных характеристик жизни пациентов.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2005 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;3(прил 1):78—101.
2. Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М. Рак тела и шейки матки. Вестн РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 2008;(2).
3. Rotariu P., Yohannes P., Alexianu M. et al. Management of malignant extrinsic compression of the ureter by simultaneous placement of two ipsilateral ureteral stents. J Endourol 2001;15(10):979—83.
4. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки. Практ онкол 2002;3(3):194—9.
5. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки. Практ онкол 2002;3(3):200—10.
6. Parkin D.M. Ddeath from cervical cancer. Lancet 1999;8484:797.
7. Кан Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии М.: Медицина, 1986.
8. Чакалова Г.Б., Михайлов М.А. Стеноз мочеточника и гидронефроз при распространенном раке шейки матки. Онкология 1993;30(Suppl 1):90.
9. Chao K.S., Leung W.M., Grigsby P.W. et al. The clinical implications of hydronephrosis and the level of ureteral obstruction in stage IIIB cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40(5):1095—100.
10. Gellrich J., Hakenberg O.W., Oehlschläger S., Wirth M.P. Manifestation, latency and management of late urological complications after curative radiotherapy for cervical carcinoma. Onkologie 2003;26(4):334—40.
11. Wu K., Zhang W.H., Zhang R. et al. Analysis of postoperative complications of radical hysterectomy for 219 cervical cancer patients. China. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2006;28(4):316—9.
12. Matsuura Y., Kawagoe T., Toki N. et al. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix-clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. Int J Gynecol Cancer 2006;16(1):294—7.
13. Kan D.V., Afanas'ev M.B. Ureteral obstruction after radiotherapy in patients with cancer. Urol Nefrol 1989;(2):31—4.
14. Angioli R., Estape R., Cantuaria G. et al. Urinary complications of Miami pouch: trend of conservative management. Am J Obstet Gynecol 1998;179(2):343—8.
15. Канаве С.В., Туркевич В.Т., Аввакумова В.В. Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки. Материалы научной конференции «Актуальные вопросы медицинской радиологии». Тез. докл. СПб., 1998. с. 271.
16. Stevens A., van Driel M.F., Klein J.P. et al. Endourological drainage in urinary outflow obstruction caused by cancer. Urologie, Academisch Ziekenhuis, Groningen. Ned Tijdschr Geneeskd 1994;138(10):522—5.
17. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в онкологии. Практ онкол 2005;6(1):15—7.
18. Michniewicz K., Oellinger J. Diagnostic imaging in invasive cervical carcinoma: MRI, CT, and ultrasonography. Zentralbl Gynakol 2001;123(4):222—8.
19. Vanderpuye V. Renal sonography in the diagnosis of renal obstruction or hydronephrosis in patients with cervical cancer. J Clin Ultrasound 2002;30(7):424—7.
20. Рябинский В.С., Костромина К.Н., Каразанашвили Г.Г. Роль чреспузырного ультразвукового исследования в диагностике причин уретерального стеноза у пациентов с раком шейки матки. Мед радиол 1991;36(9):46—9.
21. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Евдокимов М.С. Эндолюминальная ультрасонография верхних мочевых путей и уретры. SonoAce-Internat 2002;(10):42—51.
22. King L.R. Hydronephrosis. When is obstruction not obstruction? Urol Clin North Am 1995;22:31—42.
23. Лишманов Ю.Б., Чернова В.И. Радионуклидная диагностика для практикующих врачей. Томск: STT, 2004.
24. Pateisky N., Vavra N., Berkemeier H. et al. Isotope nephrogram in follow-up of radically operated cervix cancers. Geburtshilfe Frauenheilkd 1993;53(8):532—436.
25. Zadra J.A., Jewett M.A., Keresteci A.G. et al. Nonoperative urinary diversion for malignant ureteral obstruction. Cancer 1987;60(6):1353—7.
26. Lee S.K., Jones H.W.; Gynecological Oncology Unit, Vanderbilt University Hospital, Nashville, Tennessee. Prognostic significance of ureteral obstruction in primary cervical cancer. Int J Gynaecol Obstet 1994;44(1):59—65.
27. Hausegger K.A., Portugaller H.R. Percutaneous nephrostomy and antegrade ureteral stenting: technique-indications-complications. Eur Radiol 2006;16(9):2016—30.
28. Horan G., McArdle O., Martin J., Collins C.D. Pelvic radiotherapy in patients with hydronephrosis in stage IIIB cancer of the cervix: renal effects and the optimal timing for urinary diversion? Gynecol Oncol 2006;101(3):441—4.
29. Yossepowitch O., Lifshitz D.A., Dekel Y. et al. Predicting the success of retrograde stenting for managing ureteral obstruction. J Urol 2001;166(5):1746—9.
30. Desgrandchamps F., Leroux S., Ravery V. et al. Subcutaneous pyelovesical bypass as replacement for standard percutaneous nephrostomy for palliative urinary diversion: prospective evaluation of patient's quality of life. J Endourol 2007;21(2):173—6.
31. Ringel A., Richter S., Shalev M., Nissenkorn I. Late complications of ureteral stents. Eur Urol 2000;38(1):41—4.

Сайт Российского общества онкоурологов www.roou.ru

РООУ Российское общество онкоурологов

Уважаемые онкоурологи!

На сайте вы можете узнать о деятельности и структуре РООУ, ознакомиться с информацией о предстоящих мероприятиях и зарегистрироваться для участия в них, читать номера журнала «Онкоурология» и Сборники тезисов прошедших мероприятий, получить информацию о членстве и вступлении в РООУ, а также задать вопрос коллегам или сотрудникам РООУ.

Отчет о III конгрессе Российского общества онкоурологов

М.И. Волкова
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Со 2 по 3 октября 2008 г. в Москве прошел III конгресс Российского общества онкоурологов, в котором приняли участие около 1000 урологов, онкологов, радиологов и химиотерапевтов из России, стран СНГ, США, Канады и Финляндии. На конгрессе обсуждались проблемы диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ), почки (РП) и мочевого пузыря (РМП).

На заседании круглого стола, посвященном ошибкам диагностики и стадирования РПЖ (модератор — А.З. Винаров), было отмечено, что биопсия предстательной железы должна выполняться как минимум из 10 точек. Это позволяет в 1,5 раза повысить вероятность выявления аденокарциномы в ткани железы, увеличить точность оценки объема опухоли и показателя Глисона, а также выбрать наиболее адекватный лечебный подход. Секстантная биопсия допустима лишь в случаях наличия высокого уровня (>50 нг/мл) простатического специфического антигена (ПСА) и клинической категории cT>T2. Роль сатурационной биопсии обсуждается. Следует принимать во внимание, что у 18% пациентов с отрицательным первичным результатом при повторной биопсии выявляется РПЖ. Показаниями к повторному забору ткани для морфологического исследования служат неинформативность материала, полученного при первичной биопсии, общий уровень ПСА >10 нг/мл, высокая скорость прироста ПСА, а также простатическая интраэпителиальная неоплазия III степени и атипичная мелкожелезистая пролиферация в первичном биоптате.

Участниками круглого стола, посвященного трудностям дифференциальной диагностики опухолей почечной паренхимы (модератор — С.Б. Петров), выявлено, что различные типы кист почек, выделяемые классификацией Bosniak, ассоциированы с разным риском малигнизации: I тип (простые кисты) — 0%, II тип (кисты с тонкими перегородками) — 0—5%, III тип (кисты с перегородками и выраженным обызвествлением, не накапливающие контраст) — 50%, IV тип (кисты с солидным компонентом, накапливающие контраст) — 75—90%. Для своевременной диагностики кистозной формы РП необходимо проведение тщательного обследования, включающего ультразвуковое исследование, компьютерную томографию (КТ) с контрастированием, чрескожную пункционную и/или лапароскопическую биопсию по показаниям. Биопсия солидных новообразований почечной паренхимы в настоящее время не входит в стандартный алгоритм обследования всех пациентов данной категории и имеет ограниченные показания к применению (малые новообразования почки при планировании динамического наблюдения). Злокачественные опухоли выявляются в 53—95%, доброкачественные — в 11—66% биоптатов; материал неинформативен в 1—31% случаев. Серьезные осложнения биопсии почки регистрируются редко, в 0—5% наблюдений.

В лекции P. Mulders было подчеркнуто, что онкофаг — первый препарат, позволивший снизить риск рецидивирования РП после радикального хирургического лечения. Онкофаг представляет собой аутологичную вакцину, выработанную на основе белков теплового шока. В рандомизированное исследование, сравнивавшее тактику наблюдения и онкофаг после радикального хирургического лечения РП групп промежуточного риска и риска прогрессирования, включено 728 больных. В группе промежуточного риска отмечено достоверное преимущество безрецидивной выживаемости пациентов, получавших онкофаг, по сравнению с динамическим наблюдением, а также наблюдалась тенденция к увеличению общей выживаемости после назначения адъювантной терапии.

Участники заседания «Местно-распространенный и диссеминированный РП» (модератор — В.Б. Матвеев) отметили, что двустороннее поражение встречается у 5,7% больных раком почечной паренхимы, при этом мультифокальные очаги обнаруживаются у 1/4 пациентов данной группы. В 92,5% наблюдений опухоли обеих почек относятся к одному гистологическому типу, а в 72,5% — имеют одинаковую степень дифференцировки. Оптимальный метод лечения двустороннего РП — хирургический, при этом предпочтение должно отдаваться органосохраняющим операциям. Пациентам с синхронным билатеральным поражением рекомендуется выполнение последовательных вмешательств. На первом этапе целесообразно удаление опухоли со стороны меньшего поражения. Исключение составляют случаи осложненного течения большей опухоли (гематурия, боль, интоксикация), а также варианты сомнительно операбельных новообразований (опухолевый венозный тромбоз, массивные метастазы в регионарные лимфоузлы). Метахронное появление опухолей контралатеральной почки наблюдается в 2,1% случаев и является облигатным показанием к резекции органа. При наличии больших, технически не-

удобных для резекции, а также множественных новообразований единственной почки возможно выполнение ее экстракорпоральной резекции с последующей аутотрансплантацией. Хирургическое лечение двустороннего почечно-клеточного рака (ПКР) позволяет добиться удовлетворительных функциональных результатов при высокой 5-летней специфической выживаемости, достигающей 68,6% при синхронном и 60% — при метахронном поражении почек. Больные РП с солитарными и единичными метастазами должны рассматриваться как кандидаты для хирургического лечения даже при поражении костей и головного мозга. Пятилетняя выживаемость пациентов, подвергнутых удалению метастазов данных локализаций, составляет 23,1 и 8% соответственно. Стандартным подходом к лечению больных диссеминированным ПКР до настоящего времени являлось выполнение паллиативной нефрэктомии с последующим системным лечением. Удаление первичной опухоли до начала иммунотерапии достоверно увеличивает выживаемость данной группы пациентов. Роль паллиативной нефрэктомии при планировании таргетного лечения не изучена. Таргетная терапия предоставляет преимущество по сравнению с иммунотерапией в отношении частоты объективных ответов и выживаемости больных диссеминированным РП. В качестве 1-й линии терапии светлоклеточных опухолей групп хорошего и умеренного прогноза MSKCC рекомендовано применение сунитиниба или комбинации авастина с интерфероном, группы плохого прогноза — темсиролимуса; во 2-й линии терапии показан сорафениб. Сорафениб также продемонстрировал эффективность в качестве 1-й линии терапии у пациентов, не подходящих для проведения лечения в рамках стандартных критериев включения в клинические исследования (больные старческого возраста, с несветлоклеточными опухолями, метастазами в головной мозг, декомпенсированной органной недостаточностью).

На заседаниях, посвященных проблеме поверхностного РМП (модераторы — А.Г. Мартов, О.Б. Карякин), установлено, что стандартным методом лечения данной категории больных является выполнение трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря в сочетании с адъювантной внутрипузырной терапией. Частота рецидивов после хирургического лечения достигает 20—70%. Одним из подходов к снижению риска рецидивирования является повышение радикальности хирургического пособия как за счет улучшения визуализации опухолей (видеофиброцистоскопия, флюоресцентная диагностика), так и путем использования методов с более высоким потенциалом аблястичности, чем электрорезекция (лазерная абляция, электровапоризация). Подчеркивалась строгая необходимость раздельного морфологического исследования экзофитной части опухоли и тканей из зоны ее основания, направленная на улучшение морфологического стадирования опухолевого процесса. Немедленная внутрипузырная инстилляция химиопрепарата непосредственно после ТУР мочевого пузыря приводит к снижению риска рецидивирования, однако не влияет на частоту прогрессии опухоли в инвазивный рак. При сравнительном анализе результатов интравезикального применения различных химиопрепаратов различий не выявлено. Внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ более эффективна в отношении частоты развития рецидивов, чем химиотерапия (ХТ), а также позволяет уменьшить риск прогрессии в инвазивную опухоль при использовании поддерживающей схемы. БЦЖ-терапия при CIS (carcinoma in situ) превосходит ХТ в отношении частоты рецидивов и безрецидивной выживаемости. Радикальная цистэктомия при поверхностном РМП показана больным опухолями T1G3 и/или CIS в случаях быстрого рецидивирования после ТУР, при множественных рецидивах и высоком расчетном риске прогрессии в инвазивный рак.

Основными методами лечения клинически локализованного РПЖ являются радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ЛТ). В лекции A. Zlotta сообщалось о том, что для улучшения результатов радикальных методов лечения РПЖ за счет планирования наиболее адекватной хирургической или радиологической тактики разработаны регрессионные модели, номограммы и артифициальная нейронная сеть, позволяющие рассчитывать риски развития экстракапсулярной экстензии опухоли, инвазии в семенные пузырьки и поражения регионарных лимфоузлов в каждом индивидуальном случае. Моделирование опухолевого процесса осуществляется на основе значений основных факторов риска прогрессирования РПЖ (категория cT, исходный уровень ПСА и биопсийный показатель Глисона). Изучается возможность использования в номограммах биомаркеров риска — интерлейкина-6 и фактора роста тромбоцитов-β. Точность существующих моделей колеблется от 64 до 88%.

R. Greenberg в своей лекции отметил, что лапароскопическая РПЭ обеспечивает ряд преимуществ по сравнению с классической позадилонной операцией (уменьшение объема кровопотери, снижение частоты осложнений за счет лучшей визуализации, прекрасный косметический эффект, уменьшение периодов госпитализации и реконвалесценции) и позволяет добиться хороших онкологических и функциональных результатов. Робот-ассистированный вариант лапароскопической РПЭ облегчает хирургу задачу, так как дает возможность манипулировать инструментами во всех плоскостях в условиях трехмерного изображения рабочего поля. Это позволяет сократить время операции, уменьшить объем кровопотери и снизить частоту осложнений.

На заседании круглого стола «Лечение больных РПЖ группы высокого риска прогрессирования» (мо-

дератор — Б.Я. Алексеев) сообщалось, что к группе высокого риска прогрессирования D`Amico относят больных РПЖ с категорией cT2c и/или ПСА ⩾20 нг/мл и/или биопсийным показателем Глисона 8—10. Вопрос об оптимальной тактике лечения данной категории пациентов носит дискуссионный характер. РПЭ РПЖ группы высокого риска позволяет не только удалить опухоль, но и обеспечивает точное морфологическое стадирование. Залогом удовлетворительных результатов выполнения РПЭ у данной категории больных является агрессивный хирургический подход, включающий проведение расширенной лимфодиссекции, широкое экстрафасциальное выделение предстательной железы, а также отказ от сохранения нервных пучков и шейки мочевого пузыря. Подобные требования продиктованы высокой частотой развития морфологически диагностированной экстракапсулярной экстензии опухоли у больных клинически локализованным РПЖ данной категории (28—63%). Десятилетняя специфическая выживаемость оперированных пациентов группы высокого риска составляет 90%. Проведение неоадъювантной гормонотерапии (ГТ) до хирургического лечения не влияет на выживаемость. Адъювантная ГТ позволяет улучшить отдаленные результаты оперированных больных с категорией N+. Роль адъювантной ЛТ, а также неоадъювантной ГТ + ХТ у кандидатов для РПЭ группы высокого риска изучается. Возможность распространения опухоли за пределы объема имплантации (как экстракапсулярно, так и в регионарные лимфоузлы) ставит под сомнение целесообразность использования стандартной брахитерапии при РПЖ группы высокого риска. Десятилетняя выживаемость без биохимического рецидива у данной категории больных, подвергнутых брахитерапии, составляет 66%. Не исключено, что использование имплантации микроисточников под 3D КТ-контролем в предстательную железу, парапростатическую клетчатку (1 см от капсулы железы) и семенные пузырьки даст возможность улучшить результаты брахитерапии при высоком риске прогрессирования заболевания. Роль дополнительной ГТ при планировании брахитерапии изучается. Применение сочетанной (внутритканевой и дистанционной) ЛТ позволяет добиться хороших результатов лечения РПЖ группы высокого риска: 10-летняя выживаемость без ПСА-рецидива составляет 79%.

Участники круглого стола, посвященного оптимизации ГТ диссеминированного РПЖ, отметили, что методом выбора в лечении данной категории больных является паллиативная терапия, направленная на блокаду андрогенной стимуляции опухоли. ГТ замедляет прогрессирование, предотвращает развитие тяжелых осложнений и оказывает эффективную паллиативную помощь при наличии клинических проявлений, но не влияет на продолжительность жизни пациентов. Все виды кастрационной монотерапии (орхиэктомия, агонисты лютеинизирующего гормона, рилизинг-гормона и эстрогены) обладают равной терапевтической эффективностью. Монотерапия нестероидными антиандрогенами не является методом лечения диссеминированного РПЖ и может быть предложена только информированным больным с ограниченным числом опухолевых очагов. Добавление нестероидных антиандрогенов к кастрации (максимальная андрогенная блокада) предоставляет небольшое (5—8%) преимущество общей выживаемости, но ассоциировано с повышением частоты побочных эффектов, ухудшением качества жизни и увеличением стоимости лечения. Интермиттирующая и периферическая андрогенная блокада — экспериментальные методы. Своевременное назначение ГТ при диссеминированном РПЖ существенно замедляет прогрессирование заболевания и снижает частоту развития осложнений. Рекомендованным стандартом ГТ в настоящее время является медикаментозная кастрация.

Также на конгрессе обсуждались паллиативная помощь в онкоурологии и качество жизни онкоурологических больных (модераторы — И.Г. Русаков, А.В. Шаплыгин, В.Н. Павлов). Метастазы в кости на разных этапах развития заболевания диагностируются у 40—85% больных опухолями мочеполовой системы. Поражение костной ткани ассоциировано с появлением выраженного болевого синдрома, угрозой патологических переломов, компрессии спинного мозга и соответствующей неврологической симптоматики. Данной категории пациентов может быть рекомендовано симптоматическое лечение (адекватная противоболевая фармакотерапия, бисфосфонаты), а также показаны паллиативные методы воздействия — ЛТ и малоинвазивные ортопедические манипуляции (остеопластика, радиочастотная термоабляция — РЧТА). Облучение костных метастазов позволяет уменьшить интенсивность боли, а также осуществить профилактику патологических переломов. Остеопластика заключается в чрескожном введении цемента на основе полиметилметакрилата в литические очаги поражения костей для стабилизации пораженного сегмента. Показанием к ее применению служит наличие остеолитической деструкции, патологических переломов или угрозы их развития, возникновение болевого синдрома. Пациентам с экстраоссальным мягкотканным компонентом может быть также рекомендована РЧТА опухоли, обеспечивающая денервацию очага поражения, механическую декомпрессию сенсорных окончаний, прилежащих к опухоли, и частичную деструкцию опухолевых клеток. Малоинвазивные ортопедические пособия позволяют быстро снизить интенсивность или купировать болевой синдром у 86% больных, предотвратить развитие патологического перелома, сохранить двигательную активность и улучшить качество жизни пациентов.

Уважаемые читатели!

Приглашаем вас принять участие в мероприятиях Российского общества онкоурологов в 2009 г.

Зарегистрироваться для участия в мероприятиях РООУ и ознакомиться с более подробной информацией вы можете на сайтах *www.roou.ru*, *www.netoncology.ru*, или отправив регистрационную анкету, вложенную в журнал, по факсу: +7(495) 988-89-92 или по адресу: 109443 г. Москва, а/я 35.

В анкете необходимо отметить, на какие мероприятия вы регистрируетесь.

После отправки регистрационных данных убедитесь, что они внесены в регистрационные списки, по телефону: (495) 988-89-92

По вопросам участия в мероприятиях РООУ обращайтесь по телефонам: +7(495) 988-89-92, 8-962-954-01-19, e-mail: *abv-expo@yandex.ru*

28 — 29 мая 2009 г. Конференция Российского общества онкоурологов в Уральском федеральном округе «Новые технологии и методы лечения в онкоурологии»

Место проведения: г. Тюмень, дер. Патрушево, Тюменская областная больница интенсивного лечения

Организатор — Российское общество онкоурологов

При участии Тюменского областного онкологического диспансера, Администрации Тюменской области, Департамента здравоохранения Тюменской области.

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 28 апреля 2009 г. После 28 апреля 2009 г. регистрационный взнос — 3000 руб.

Основные научно-практические проблемы конференции:

1. Лапароскопические и робот-ассистированные операции при раке предстательной железы и почки.
2. Малоинвазивные аблятивные методики лечения рака почки (радиочастотная абляция, криоабляция, HIFU).
3. Таргетная терапия распространенного рака почки.
4. Комбинированное лечение рака предстательной железы (брахитерапия, конформная лучевая терапия в комбинации с гормональной терапией, химиогормонотерапия).
5. Молекулярно-генетические методы исследования и новые маркеры в онкоурологии.

17 сентября 2009 г. Конференция Российского общества онкоурологов в Южном федеральном округе «Спорные вопросы онкоурологии»

Место проведения: г. Краснодар, ул. Первого Мая, д. 167, Краснодарская краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского.

Организатор — Российское общество онкоурологов

При участии Кубанского государственного медицинского университета, Краснодарского краевого департамента здравоохранения, Краснодарской краевой клинической больницы №1 им. С.В. Очаповского, Краснодарского краевого онкологического диспансера

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 17 августа 2009 г. После 17 августа 2009 г. регистрационный взнос — 3000 руб.

Основные научно-практические проблемы конференции:

1. Рак мочевого пузыря:
— нужен ли скрининг рака мочевого пузыря?
— лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: результаты и перспективы;
— рак мочевого пузыря и уротелиальный рак верхних мочевых путей: как лечить?
— цистэктомия с сохранением нервно-сосудистых пучков и семенных пузырьков: показания, техника и результаты.
2. Рак яичка:
— эпидемиология, диагностика, классификация и стадирование опухолей яичка;
— тактика лечения герминогенных и негерминогенных опухолей яичка;
— роль забрюшинной лимфаденэктомии при I клинической стадии: кому она показана?
— видеосессия «Лапароскопическая забрюшинная лимфаденэктомия при раке яичка».
3. Рак предстательной железы:
— современная гормональная терапия рака предстательной железы: кому, когда и как долго?
4. Рак почки:
— распространенный рак почки: иммунотерапия или таргетная терапия?
— факторы прогноза эффективности терапии распространенного рака: какие модели следует использовать?

1—2 октября 2009 г. IV Конгресс Российского общества онкоурологов

Место проведения: г. Москва

Организатор — Российское общество онкоурологов

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

В работе конгресса примут участие ведущие российские и зарубежные онкоурологи, урологи, химиотерапевты, лучевые терапевты.

Прием тезисов по e-mail: tezis@roou.ru **до 25 августа 2009 г.**

Требования к оформлению тезисов: не более 2 печатных страниц, шрифт Times 12, интервал 1,5.

Тезисы для публикации принимаются по всем онкоурологическим нозологиям.

Авторы лучших тезисов будут награждены.

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 1 сентября 2009 г. После 1 сентября 2009 г. регистрационный взнос — 3000 руб.

Уважаемые читатели!

Приглашаем вас принять участие в Международном научно-практическом семинаре «Имплантаты в урологии».

Дата проведения: 21—22 мая 2009 г.

Место проведения: кафедра урологии Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург, пр. Загородный, 47

Организатор — Клиника урологии Военно-медицинской академии

Технический организатор — ООО «АБВ-экспо»

Планируется участие урологов из России, стран СНГ и Германии. Во время семинара будут проводиться показательные операции с трансляцией в конференц-зал, состоится выставка производителей медицинского оборудования.

Предварительная программа семинара

1-й день. Операции:

• установка синтетического бульбоуретрального слинга у мужчины;

• установка синтетического субуретрального слинга в трансобтураторном положении у женщины;

• установка синтетического субуретрального слинга в позадилонном положении у женщины.

протезирование яичка;

протезирование полового члена;

имплантация исскуственного сфинктера;

введение объемообразующих элементов при недержании мочи.

Пролифт.

2-й день. Доклады и лекции по проблемам имплантологии в урологии, перипротезной инфекции, особенностям хирургической техники протезирования в урологии и пр.

Зарегистрироваться для участия в семинаре и ознакомиться с более подробной информацией вы можете на сайтах *www.urology.spb.ru*, *www.roou.ru*, *www.netoncology.ru*

Регистрационный взнос для участия в семинаре — 1500 руб.

По вопросам участия в семинаре обращайтесь по телефонам: +7(495) 988-89-92, 8-962-954-01-19, e-mail: *abv-expo@yandex.ru*

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов

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 8(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 телефонам: 8(495) 645-21-98, 8-903-298-43-57.

С подробной информацией о прошедших и предстоящих Заседаниях МРО РООУ вы можете ознакомиться на сайте www.roou.ru

Уважаемые члены Российского общества онкоурологов!

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 указывать полное наименование организации: Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов», Ф.И.О. 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 Российского общества онкоурологов, на сайте *www.roou.ru* вы можете ознакомиться с информацией о вступлении в Российское общество онкоурологов.

По вопросам оплаты членских и вступительных взносов обращайтесь по тел.: 8 (495) 645-21-98, e-mail roou@roou.ru

ГОЦАДЗЕ Давид Тогоевич

13 ноября 2008 г. скоропостижно скончался один из известных онкоурологов, заместитель директора Национального онкологического института Грузии, доктор медицинских наук, профессор Гоцадзе Давид Тогоевич.

Д.Т. Гоцадзе родился 16 октября 1953 г. в городе Маяковский (Багдати) Грузинской ССР. В 1976 г. он с отличием окончил лечебный факультет II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова и был зачислен в клиническую ординатуру НИИ клинической онкологии Всесоюзного онкологического научного центра, а после ее успешного окончания — в очную аспирантуру в отделение урологии. В 1982 г. им блестяще защищена кандидатская диссертация, посвященная диагностике и лечению такого редкого заболевания, как рак полового члена.

В период с 1986 по 2006 г. Д.Т. Гоцадзе возглавляет отделение урологии Национального онкологического института Грузии. Блестящий хирург, прекрасный организатор, он практически с нуля развивает онкоурологическую службу в республике. Несмотря на большую занятость, Д.Т. Гоцадзе не оставляет научных исследований и в 1991 г. защищает диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Цистэктомия в комбинированном и комплексном лечении рака мочевого пузыря». В дальнейших своих многочисленных научных трудах, опубликованных в России и за рубежом, им были разработаны и запатентованы различные модификации цистэктомии и варианты отведения мочи. Начиная с 2006 г. Д.Т. Гоцадзе являлся заместителем директора по научно-практической части Национального онкологического института Грузии.

Д.Т. Гоцадзе был членом Европейской и Американской ассоциации урологов, Российского общества онкоурологов, редактором журнала «Онкоурология» от стран СНГ.

Прекрасные человеческие качества, оптимизм, искрометное чувство юмора всегда выделяли Давида Тогоевича среди коллег и друзей.

Правление Российского общества онкоурологов и редколлегия журнала «Онкоурология» приносят глубокие соболезнования семье и близким покойного. Светлый образ Давида Тогоевича сохранится в сердцах всех его коллег и друзей.

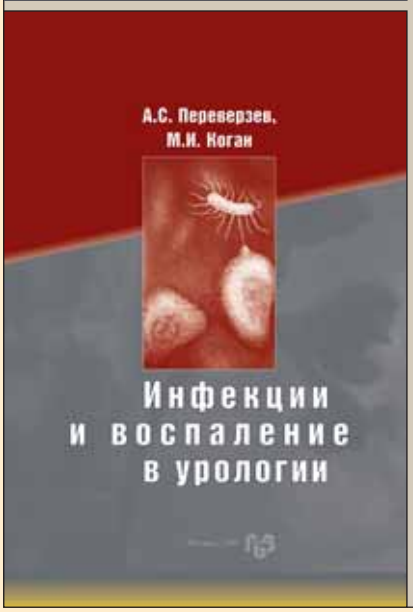
Правление Российского общества онкоурологов, редколлегия журнала «Онкоурология»

ВНИМАНИЕ!

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
В Издательском доме «АБВ-пресс» вышли книги:

«ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ОНКОУРОЛОГИИ»
под редакцией проф. В.Б. Матвеева и докт. мед. наук Б.Я. Алексеева

В книге описаны методики лапароскопических вмешательств при различных онкоурологических заболеваниях. Рассмотрены общие вопросы лапароскопической хирургии, анестезиологического и инструментального обеспечения операций, показания и противопоказания к их выполнению. Представлены непосредственные и отдаленные результаты лапароскопических операций в сравнении с результатами операций, выполненных открытым доступом.
Богатый иллюстративный материал наглядно демонстрирует этапы выполнения операций.
Книга адресована онкоурологам, урологам, хирургам, анестезиологам, а также студентам медицинских вузов.
Стоимость книги — 1000 руб., с почтовыми расходами — 1100 руб.



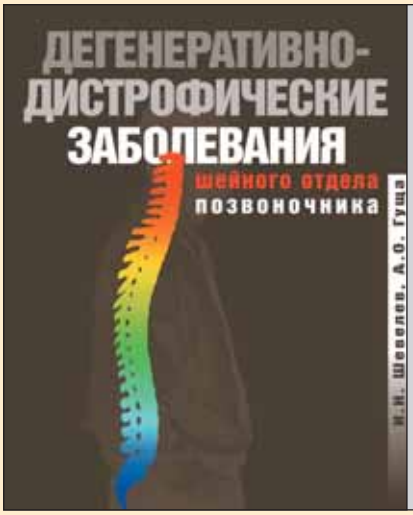
«ИНФЕКЦИИ И ВОСПАЛЕНИЕ В УРОЛОГИИ»
Проф. А.С. Переверзев и проф. М.И. Коган

В книге рассматриваются проблемы инфекций в урологии. Охарактеризованы особенности развития и размножения микрофлоры, в том числе процессы тропизма и адгезии. Обсуждаются антибактериальное и комплементарные виды лечения. Особое внимание уделено высокой вариабельности восприимчивости микроорганизмов к антибиотикам. Пропагандируется новый подход к антибактериальному лечению – от эмпирического выбора к доказательным принципам.
Стоимость книги — 250 руб., с почтовыми расходами — 300 руб.

Книги можно заказать в Издательском доме «АБВ-пресс»:
109 443 а/я 35 ООО «АБВ-пресс»
Тел.: (499) 929 96 19
E-mail: abv@abvpress.ru *Сайт: www.netoncology.ru* *www.abvgrp.ru*

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В Издательском доме «АБВ-пресс» вышла новая книга



И.Н. Шевелев, А.О. Гуща. **Дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника.**

В книге обобщен опыт хирургического и консервативного лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний шейного отдела позвоночника, представлена современная диагностическая и патофизиологическая концепция лечения этой патологии.

Монография содержит разделы, посвященные патологической анатомии и биомеханике шейного отдела позвоночника при развитии дегенеративно-дистрофических изменений. Большое внимание уделено неврологической диагностике и нейровизуализации дегенеративной компрессии спинного мозга и корешков. Включено описание хирургических вмешательств при различной степени распространенности дегенеративного процесса и формировании специфического неврологического синдрома (в частности, синдрома позвоночной артерии).

Книга представляет интерес для широкого круга специалистов — нейрохирургов, вертебрологов, невропатологов, специалистов диагностического профиля, а также для врачей-реабилитологов, остеопатов и мануальных терапевтов.

Приобрести книгу можно в магазине «Медицинская книга» (Москва, Комсомольский проспект, 25), а также заказать в издательстве по телефону: 8(499) 929-96-19.

Стоимость книги — 1000 руб, с пересылкой — 1100 руб.

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Атаковать опухоль

Спасти пациента

Компания Байер Шеринг Фарма получила приз «Платиновая Унция» в номинации «За инновационные разработки, представленные на российский рынок»

ЗАО «АО Шеринг» — полномочный представитель компании Bayer Schering Pharma в России

Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. . . . (495) 231 12 00

Отдел оптовых продаж . . . . . (495) 231 12 10
Северо-Западный филиал . . . . . (812) 331 36 00
Поволжский филиал . . . . . (843) 267 61 27
Южный филиал . . . . . (863) 295 05 14
Уральский филиал . . . . . (343) 355 31 76
Сибирский филиал . . . . . (383) 222 18 97
Дальневосточный филиал . . . . . (4212) 41 42 29

www.bayerscheringpharma.ru

Нексавар®
(сорафениб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Информация о препарате НЕКСАВАР (NEXAVAR)

Регистрационный номер: № ЛСР-100005. **Торговое название препарата:** Нексавар. **Международное непатентованное название:** сорафениб (sorafenib). **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка содержит: действующее вещество: сорафениб тозилат - 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания); вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармелоза, гипромеллоза (6 сП), магния стеарат; состав пленочной оболочки: гипромеллоза (15 сП), макрогол 3350, диоксид титана, воск пчелиный, краситель красный. **Описание:** круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, с одной стороны таблетки выдавлено логотип компании, с другой стороны - цифры 200. **Фармакологическая группа:** противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназы. **Код АТХ:** L01XE05. **Показания:** Метастатический почечно-клеточный рак, почечно-клеточный рак. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при наличии заболеваний, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при ишемической стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с кумаринами. **Способ применения и дозы:** Рекомендована суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза принимается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутке между приемом пищи, либо вместе с пищей, содержащей умеренное количество жира. Таблетки проглатывают целыми, запивая водой. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия. Развитие возможны нежелательные лекарственные реакции может потребовать временного прерывания или уменьшения дозы сорафениба. При необходимости доза сорафениба может быть снижена до 400-200 мг один раз в сутки. **Побочное действие:** Нарушения или нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до <1/100). Со стороны системы фагоцитирующих очень часто - лейкопения, лимфопения; часто - анемия, нейтропения, тромбоцитопения; нечасто - нарушение свертываемости крови. Со стороны эндокринной системы очень часто - фосфатемия (снижение фосфатемии из-за резкой полезности, гастрointестинальных, респираторных, дыхательного тракта, кожных, мочевого тракта, опорно-двигательного тракта, нервной системы, органов зрения, слуха, кожных покровов, сердечно-сосудистой системы очень часто - фосфатемия (снижение фосфатемии из-за резкой полезности, гастрointестинальных, респираторных, дыхательного тракта, кожных, мочевого тракта, опорно-двигательного тракта, нервной системы, органов зрения, слуха, кожных покровов, сердечно-сосудистой системы очень часто - гипертензия, кровотечения; нечасто - нарушение свертываемости крови. Со стороны дыхательной системы: часто - одышка, нечасто - диспноэ. Со стороны кожи и кожных придатков очень часто - кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, диспепсия, изменение цвета кожи; часто - инфекционный дерматит, зуд, сухость кожи, шелушение кожи; нечасто - фолликулит, эритема, кератоз, сухость слизистой оболочки полости рта, гиперкератоз, ладонно-подошвенная эритема. Со стороны системы пищеварения очень часто - диарея, тошнота; часто - рвота, стоматит, сухость слизистой оболочки полости рта, гиперкератоз, ладонно-подошвенная эритема; нечасто - гастрointестинальный дефицит, запоры, панкреатит, повышение уровня билирубина (диагностические показатели). Со стороны нервной системы: часто - диспепсия, парестезии, дисгевзия, анорексия; нечасто - гастрointестинальный дефицит, запоры, панкреатит, повышение уровня билирубина (диагностические показатели). Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - артериальная гипертензия; нечасто - ишемическая ишемия, инфаркт миокарда. Со стороны дыхательной системы: часто - одышка, нечасто - диспноэ. Со стороны мочевыделительной системы: часто - дисурия, нечасто - гематурия, никтурия. Со стороны репродуктивной функции: часто - преходящая дисфункция, нечасто - гинекомастия. Аллергические реакции: нечасто - кожные реакции и аллергии. Нарушения лабораторных показателей: очень часто - гипофосфатемия, увеличение уровня мочевой и мочевины; часто - транзиторное повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ); нечасто - дегидратация, гипокалиемия, транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение международного нормализованного отношения (МНО), гипокальциемия. Прочие: очень часто - алопеция, повышенная потливость; часто - преходящий синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто - присоединение вторичной инфекции. **Особые указания:** Лечение сорафенибом следует проводить под наблюдением специалиста имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Во время терапии сорафенибом необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкограмму формулу и тромбоциты). Наиболее частыми нежелательными реакциями при терапии сорафенибом были кожные реакции в области конечностей (ладонно-подошвенная эритродизестезия) и сыпь. В большинстве случаев они были 1 и 2 степени тяжести и проявлялись, главным образом, в течение первых шести недель лечения сорафенибом. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение кожа снимает дозы сорафенибом или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию сорафенибом отменяют. У больных, получавших лечение сорафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения сорафенибом следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случае развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при появлении гипертонических кризов, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. Сорафенибом может провоцировать или усиливать кровотечения. Чаще всего кровотечения возникают дуодо. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. При совместном назначении сорафенибом и сорафенибом у некоторых пациентов отмечено удлинение интервала фракционного времени свертывания крови, повышение международного нормализованного отношения (МНО). При совместном назначении сорафенибом и сорафенибом необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, клинических признаков кровотечения. В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии сорафенибом с позицией предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся использования терапии сорафенибом после хирургических вмешательств, очень ограничены. Поэтому решение о возобновлении терапии сорафенибом после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны. При возникновении жалоб кожи и/или кишечного кровотечения следует временно или постоянно прекратить терапию сорафенибом. С осторожностью назначают сорафенибом вместе с препаратами, которые необоснованно обладают тромбоцитарным эффектом (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дипиридамол). Во время и как минимум в течение 3-х месяцев после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции. **Форма выпуска:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 200 мг. По 28 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Al. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Условия хранения:** При температуре не выше 25 С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2,5 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Название и адрес изготовителя:** Байер Хелскер АГ, Д-51368 Леверкузен, Германия.

Реклама. 09/08 - 0355 - RU

Передовые технологии в лечении СНМП/ДГПЖ

Омник® Окас

тамсулозин

Побеждает ноктурию. Повышает качество жизни.

Омник® Окас. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Форма выпуска: Омник® Окас - таблетка с контролируемым высвобождением на основе матрикса с использованием геля неионного типа. Содержит тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг. **Показания к применению:** лечение симптомов со стороны нижних мочевых путей (СНМП), связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). **Способ применения и дозы:** одна таблетка в день, которую следует проглатывать целиком. Таблетку не следует разламывать или жевать, поскольку это нарушает пролонгированное высвобождение активного вещества. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к тамсулозину или любому другому компоненту препарата, ортостатическая гипотензия, выраженная печеночная недостаточность. **Передозировка:** В случае развития острой гипотензии при передозировке, необходимо обеспечить поддержание сердечно-сосудистой деятельности (лечение - симптоматическое). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** При назначении тамсулозина вместе с атенололом, эналаприлом, нифедипином или теофиллином взаимодействий обнаружено не было. При одновременном применении с циметидином отмечено некоторое повышение концентрации тамсулозина в плазме крови; с фуросемидом - снижение концентрации, однако это не требует изменения дозы Омник® Окас. Одновременное назначение других антагонистов α_1-адренорецепторов может привести к гипотензивному эффекту.
Особые указания: Прежде чем начать терапию препаратом Омник® Окас, пациент должен быть обследован с тем, чтобы исключить наличие других заболеваний, которые могут вызывать такие же симптомы, как и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Перед началом лечения и регулярно во время терапии должно выполняться ПРИ и, если требуется, определение специфического простатического антигена (ПСА). При почечной недостаточности не требуется изменения дозы.

Омник® Окас 0.4 является зарегистрированным товарным знаком.
Регистрационное удостоверение №: ЛС-000849 от 28.10.2005

Астеллас Фарма Юроп Б.В.
Московское Представительство,
109147, Москва, Марксистская ул. 16
Тел. (495) 737-07-55 Факс. (495) 737-07-57

astellas
Свет, ведущий к жизни