

цвое ректальное исследование не выявило признаков поражения раковым процессом, у 1 левая доля была более плотной консистенции, чем правая (что соответствовало локализации ракового процесса). ПСА у этих мужчин находился в пределах серой шкалы.

Таким образом, при выполнении ТРУЗИ с использованием как режима серой шкалы, так и режима ЦДК получаемые изображения могут ошибочно интерпретироваться. Что актуально для диагностики локализованного и местнораспространенного ракового процесса в ПЖ. Лишь комбинация режима серой шкалы и ЦДК обеспечивает максимальное выявление раковых фокусов в ПЖ при ТРУЗИ. В противном случае процент диагностических ошибок существенно увеличивается, что может вести к потере времени для лечения пациентов с раковым процессом в ПЖ. В целом роль ТРУЗИ в скрининговом обследовании мужчин старше 45 лет трудно переоценить, так как даже наиболее значимый показатель возможного онкологического процесса — уровень ПСА — не отражает на 100% поражение ПЖ раком. В настоящий момент ведется активный поиск новых маркеров РПЖ.

Вышеизложенное позволяет сделать следующие выводы:

1. Гипоэхогенные зоны при ТРУЗИ в случае локализованного процесса соответствовали раковому поражению ПЖ у 5 (38,5%) пациентов, изоэхогенные — у 9 (61,5%), что не согласуется с данными большинства авторов.
2. Усиление кровотока в режиме ЦДК у 7 (53,8%) пациентов соответствовало раковым узлам в ПЖ, а у 2 (15,4%) больных отмечалось даже при отсутствии изменений по данным ТРУЗИ в режиме серой шкалы.
3. У 6 (46,1%) пациентов при ТРУЗИ раковые фокусы в простате не определялись, что свидетельствует о возможности ложноотрицательных результатов.

Литература

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 г. // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. — С. 85–106.
2. Александров В. П., Карелин М. И. Рак предстательной железы. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. — С. 55–69.
3. Бухаркин Б. В. Рак предстательной железы // Клини. онк. — 1999. — Т. 1, ? 1. — С. 10–13.
4. Варшавский С. В., Мустафа Халифа, Терновой С. К., Федина И. Д. Ядерно-магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний предстательной железы // Урол. — 1994 — ? 2. — С. 28–30.
5. Григорьев Н. А. Диагностика урологических заболеваний с использованием магнитно-резонансной томографии. Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2004.
6. Громов А. И. Ультразвуковое исследование в комплексной лучевой диагностике заболеваний предстательной железы. Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1997.
7. Горюловский Л. М. Заболевания предстательной железы в пожилом возрасте. — М.: Медпрактика, 1999. — С. 104–107.
8. Зубков А. Ю. Трансректальный ультразвуковой контроль в эндхирургии предстательной железы. — М., 1999. — С. 117.
9. Никитин А. Т. Рентгеновская компьютерная томография в распознавании опухолей мочевого пузыря и предстательной железы. Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982. — С. 156.
10. Портной А. С., Гроздовская Ф. Л. Рак и аденома предстательной железы. — Л.: Медицина. — 1984.
11. Denis L., Appel L., Broos J., Declercq G. Evaluation of prostate cancer by transrectal ultrasonotomography and CT scan // Acta Urol. Belg. — 1980. — Vol. 48. — P. 71–77.
12. European Association of Urology. Guidelines 2006 edition. — P. 12.
13. Ling D., Lee J. K. T., Heiken J. P. et al. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: Inability of MR imaging to distinguish between two diseases // Radiology. — 1986. — Vol. 158. — P. 103–107.

РАК ПОЧКИ: ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ

Л. Демидов, доктор медицинских наук, профессор,
И. Тимофеев, кандидат медицинских наук,
ММА им. И. М. Сеченова, РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

В России, как и во всем мире, почечно-клеточный рак (ПКР) относится к опухолям, уносящим с каждым годом все больше жизней. При этом нет метода его лечения, который можно было бы признать высокоэффективным.

В 2004 г. рак почки занял в России 3-е место по приросту заболеваемости у мужчин и 4-е — у женщин. Ежегодно в нашей стране раком почки заболевают более 15 тыс. человек. Поскольку 1/3 случаев выявляется уже на стадии диссеминации процесса и еще 1/3 прогрессирует после «радикальных» операций, смертность от ПКР остается чрезвычайно высокой — 8 тыс. в год. По темпам прироста смертности рак почки вышел на 1-е место как у мужчин, так и у женщин (с 1999 г. прирост на 25 и 22,2% соответственно). Причины этого пока не ясны.

Критерии рака почки высокого риска:

- T3bN0M0 или
- N1–2 или
- T1b-2-3aN0M0 с микроинвазией в сосуды и III степенью анаплазии или
- M1 и радикальная операция.

Какое лечение можно рекомендовать при ПКР?

На ранних стадиях (I и II, опухоль — в пределах почки) методом выбора является хирургический. У пациентов с III стадией (распространение за пределы капсулы почки и(или) в сосуды, надпочечник) также выполняется оперативное вмешательство, однако оно не гарантирует полного излечения, и риск развития заболевания у этой группы больных остается высоким. Эффективных профилактических режимов не разработано. Попытки использовать в послеоперационном периоде иммунотерапию (интерфероны — ИФН — и ИЛ-2 в монорежиме), лучевую терапию, метилпрогестерон не увенчались успехом. В связи с этим стандартом является наблюдение больных без какого-либо лечения.

Между тем поиск эффективной адъювантной терапии продолжается. Так, в отделении биотерапии опухолей совместно с отделением онкоурологии ГУ РОНЦ РАМН разработан режим профилактического применения 3 рекомбинантных цитокинов (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИФН(и ИЛ2), последовательно стимулирующих специфический и неспецифический иммунный ответ. К октябрю 2006 г. в исследование включено 38 больных и оценена токсичность комбинации, признанная невысокой. Недавно опубликованы положительные результаты мультицентрового проспективного исследования эффективности аутологичной вакцины в послеоперационном периоде у пациентов со II и III стадиями. Тем не менее в других исследованиях не выявлена высокая эффективность вакцинотерапии в режиме профилактики развития метастазов (HSP-вакцина, аллогенная дендрит-

ная вакцина). В январе 2007 г. начнется крупное многообещающее исследование SORCE с таргетным препаратом «Сорафениб» (см. ниже), эффективность которого будет сравнена с плацебо. Еще одно большое исследование — ARISER — оценивает эффективность профилактического назначения моноклональных антител WX-G250 (Rencarex), направленных против карбоангидратного антигена IX, гиперэкспрессированного при раке почки.

Значит, вопрос о профилактической терапии все еще остается открытым и, следовательно, число пациентов с распространенным процессом в ближайшее время не уменьшится. До 2006 г. единственным лечением, которое можно было предложить больному в качестве стандартного при метастатическом раке почки, была иммунотерапия на основе 2 рекомбинантных цитокинов — ИФН(2b и ИЛ2). Этот метод направлен на модификацию естественного биологического ответа. Под действием цитокинов происходит активация им-

мунных клеток, в том числе лимфоцитов, создаются условия для распознавания последними опухолевых клеток (например, повышение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости). Иммунотерапия при раке почки начала применяться в начале 90-х годов прошлого века. Было замечено, что в 2–7% случаев наблюдается феномен спонтанной регрессии метастазов рака почки в легкие без какого-либо лечения или после паллиативной нефрэктомии. Установлено, что данный феномен обусловлен активацией противоопухолевого иммунитета и дополнительная его стимуляция извне патогенетически оправдана.

Клинические работы по использованию ИФН показали воспроизводимую эффективность в среднем у 15% больных распространенным раком почки. Статистический анализ данных 6 рандомизированных исследований с включением 463 больных подтвердил показатель частоты ответов на лечение ИФН в 15% случаев. Медиана общей выживаемости составила 13 мес, а медиана времени до прогрессирования — 4,7 мес. Преимущества терапии на основе ИФН перед химиотерапией у больных раком почки были продемонстрированы в исследованиях «ИФН+винбластин против только винбластин» и «ИФН+винбластин против только ИФН». В них показано, что химиотерапия винбластином неэффективна по сравнению с комбинацией с ИФН и, в свою очередь, комбинация с ИФН не имеет преимуществ перед монотерапией ИФН. Поэтому ИФН стал стандартом и препаратом выбора на долгое время для больных метастатическим раком почки. Забегая вперед, хочется отметить, что в Европейском союзе и России он до сих пор остается средством 1-й линии лекарственного лечения ПКР.

Несколько позже появился ИЛ2. По данным мета-анализа, проведенного Wikowski и соавт., монотерапия ИЛ2, включая различные пути введения и режимы, у пациентов с метастатическим ПКР характеризуется 15% общей эффективностью метода и 3–5% частотой полных ремиссий. В мета-анализ вошли 1945 пациентов. Полных ответов на лечение было 3,6%, частичных ремиссий — 11,4%. Отмечено,

что, несмотря на невысокий процент ответов на лечение, эффекты ИЛ2-терапии (особенно полные) могут быть длительными, в течение многих месяцев. По данным недавнего анализа долгосрочной выживаемости 255 больных, получавших высокие дозы ИЛ2 (Fisher и соавт., 2000), 5-летний рубеж пересекают 20% больных, а 10-летний — 10%. Медиана выживаемости в этом исследовании составила 16 мес. Следует признать, что в других исследованиях приводятся более скромные цифры 10-летней выживаемости — в среднем 5% (Lissoni, 2002; Yang, 1997 и др.).

После изучения применения цитокинов в монорежиме представила интерес оценка эффективности их комбинации. Основной работой, отрицающей роль комбинации ИФН и ИЛ2 в терапии рака почки, явилось французское исследование CRECY. Мультицентровое рандомизированное исследование III фазы объединило 425 больных диссеминированным раком почки, распределенных на 3 группы: 1) ИЛ2 внутривенно; 2) ИФН(2a подкожно; 3) комбинация ИФН(2a и ИЛ2. Частота ответов в 1, 2-й и 3-й группах — 6,5; 7,5 и 18,6% соответственно ($p(0,01)$). Общая медиана выживаемости — 12, 13 и 17 мес ($p=0,55$). Несмотря на достоверные различия в частоте объективных ответов на лечение между цитокинами в монорежиме и комбинацией, статистических различий в выживаемости не получено. Поэтому вопрос о целесообразности комбинации цитокинов остался открытым. В этом протоколе были использованы высокие дозы ИЛ2, оказавшиеся токсичными.

Еще одна нерешенная проблема — выбор дозы цитокинов. Если с ИФН вроде бы все понятно и установлено, что дозозависимости для этого цитокина нет (стандартная до-

РОНКОЛЕЙКИН®

Рекомбинантный ИНТЕРЛЕЙКИН-2 ЧЕЛОВЕКА



Достоверное увеличение

медианы жизни при некоторых онкологических заболеваниях.



www.biotech.spb.ru
тел.:(812)346-60-16

на правах рекламы

Таблица 1

Результаты исследования CRT-001

Показатель	ИЛ2	ИЛ2+ИФН	5-ФУ+ИЛ2+ИФН
Число больных	16	24	26
CR	0	0	3,9% (1 человек)
PR	0	25% (6 человек)	15,4% (4 человека)
OR	0%	25%	19,3%
SD	12,5% (2 человека)	41,7% (10 человек)	38,5% (10 человек)
Медиана выживаемости, мес	5,9		
(95%CI 4,7–7,1)	14,0		
(95%CI 13–15)	13,0		
(95%CI 12–14)			
Медиана времени до прогрессирования, мес	17,3	13,5	15,2

Примечание. CR – полный ответ (опухоль не определяется); PR – частичный ответ (уменьшение опухолевой массы более чем на 30%); OR – общий ответ (CR+PR); SD – стабилизация болезни (нет выраженного эффекта, но нет и прогрессирования); 5-ФУ – 5-фторурацил.

за — 5 или 6 млн МЕ), то ситуация с ИЛ2 до сих пор неясна. В США предпочтение отдают высоким дозам ИЛ2 (600 000–720 000 МЕ/кг, 15-минутные внутривенные инфузии каждые 8 ч, максимально — до 14 доз в течение 5 дней), в Европе — средним (18–22 млн МЕ/м², длительные или 15-минутные инфузии в течение 5 дней), в России и Японии — малым (4–9 млн МЕ /м² и 1–2 млн МЕ подкожно в течение 4–12 и 20 дней). Мы провели рандомизированное исследование CRT-001 с отечественными рекомбинантными цитокинами — ИЛ2 (Ронколейкин) и ИФН (Реаферон), которые применяли в малых дозах (5 млн МЕ — для ИФН и 1 млн МЕ — для ИЛ2). Более 4 курсов терапии получили 60 (91%) человек, общее число курсов — 291. Частота объективных ответов на лечение, медиана выживаемости и время до прогрессирования представлены в табл. 1.

Ронколейкин в монорежиме не оказался высокоэффективным средством и не влиял существенно на выживаемость больных. Комбинация цитокинов имела высокую частоту позитивных исходов (PR+SD), что привело к положительно-

му значению показателей медианы выживаемости — 14 мес. Добавление 5-ФУ к схеме «ИЛ2+ИФН» не влияет на повышение ее эффективности и представляется нецелесообразным. Таким образом, мы заключили, что комбинация 2 цитокинов, использующихся в малых дозах, может изучаться в лечении рака почки.

В 2002 г. R. Motzer и соавт. обобщили результаты иммунотерапии большого числа пациентов и выявили закономерность — есть факторы, предопределяющие эффективность лечения. К ним относятся:

- общий статус по шкале ECOG(1;
- Hb(N);
- лактатдегидрогеназа(1,5xN;
- Ca²⁺(10 мг/дл;

- отсутствие нефрэктомии.

Наличие 3 и более факторов указывает на неблагоприятный прогноз, и ответа на иммунотерапию ждать не приходится. Эти факторы нужно учитывать в ежедневной практике при оценке прогноза больного с ПКР.

Изучение прогностических факторов при ПКР продолжается. Поиск таких факторов представляется чрезвычайно важным. Они позволяют формировать группы, эффективность лечения в которых может быть повышена. Например, доказано, что гистологический тип опухоли определяет характер течения заболевания и эффективность терапии. ПКР — это вовсе не одна опухоль, это несколько разных по прогнозу вариантов. В 85% случаев встречается светлоклеточный ПКР, обладающий наиболее благоприятным течением по сравнению с другими. В свою очередь, светлоклеточный рак с мутацией в гене VHL (von Hippel-Lindau) устойчив к иммунотерапии и обладает агрессивным течением. К другим «неблагополучным» гистологическим вариантам относятся:

таблица 2

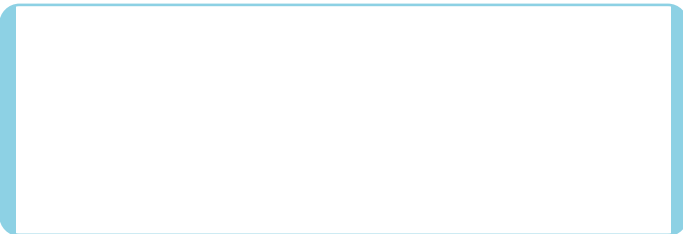
Препараты таргетной терапии при ПКР

Группа	Общий механизм действия	Препарат	Дополнительный механизм действия
Ингибиторы тирозинкиназной активности RTK	Блокируют VEGF- PDGF рецепторы тирозинкиназы	Сорафениб	Ингибирует сигнальную трансдукцию путем выключения Raf-киназы
		Сунитиниб AG-013736	- -
	Ингибирует EGF-рецептор	Эрлотиниб	Ингибирует трансфосфорилирование тирозинкиназы
Ингибиторы mTOR	Ингибируют сигнальную трансдукцию (проведение сигнала в ядро) путем блокирования mTOR и остановки деления клетки в G1-фазу	Темсиrolimus (CCI-779)	Влияние на PDGF и VEGF
Ингибиторы Akt	Ингибируют сигнальную трансдукцию путем блокирования одного из звеньев – Akt	Перифозин	Снижает активность других звеньев сигнальной трансдукции – MAPK
Моноклональные антитела	Блокада рецептора	Бевацизумаб	Блокирует VEGF-рецептор, что приводит к остановке неоангиогенеза. Активирует клеточную/комплементзависимую цитотоксичность?
		Панитумумаб G250 (Rencarex)	Блокирует EGF-рецептор Связывание с CA IX

- папиллярный ПКР (характеризуется гиперэкспрессией VHD или мутацией *c-met*);
- саркоматоидный вариант ПКР;
- неклассифицируемый рак почки;
- дуктальная карцинома;
- медуллярная карцинома.

Агрессивные формы ПКР обладают наиболее злокачественным течением, сопровождающимся стремительным ростом первичной опухоли, быстрым отсевом метастазов, низкой частотой объективных ответов на иммунотерапию и соответственно крайне неудовлетворительными показателями 5-летней выживаемости.

В последние месяцы представление о лечении рака почки кардинально изменилось. Как уже отмечалось, это связано с более глубоким изучением биологических особенностей опухоли, гистогенетических характеристик, взаимодействия с иммунной системой, прогностических факторов.



Лидирующие позиции теперь занимает таргетная терапия.

Таргетная терапия (от англ. *target* — мишень) — метод лечения, в основе которого лежит воздействие на источник нарушения в опухолевой клетке, ответственный за опухолевую трансформацию и прогрессию.

Классифицировать таргетные препараты, используемые при ПКР, можно следующим образом (табл. 2)

Список таргетных препаратов пополняется. Появляются новые препараты, либо влияющие на сигнальную трансдукцию, либо блокирующие рецепторы с тирозинкиназной активностью. 2 препарата одобрено FDA для лечения больных с диссеминированным раком почки. В декабре 2005 г. был зарегистрирован сорафениб (нексавар) на основании превышения показателей безрецидивной выживаемости в лечебной группе в 2 раза по сравнению с группой контроля, получающей плацебо. Окончательный вывод об эффективности сорафениба будет сделан в 2007 г., когда завершится открытая фаза этого исследования, а также будет изучена комбинация «сорафениб+ИФН». 2-й таргетный препарат — сунитиниб — зарегистрирован под названием «Сутент» в январе 2006 г. на основании высокой частоты объективных ответов на лечение — 40%. В США после регистрации этих 2 препаратов были пересмотрены стандартные рекомендации, и теперь в качестве 1-й линии при светлоклеточном ПКР рекомендуются препараты таргетной терапии наравне с высокодозным ИЛ2 и ИФН. В качестве 2-й линии следует назначать сорафениб/сунитиниб, равно как и при несветлоклеточных агрессивных формах ПКР. В Европе 1-й линией остается иммунотерапия.

Заключая, хочется отметить, что развитие новых технологий в молекулярной медицине незамедлительно приводит к появлению новых методов лечения и совершенствованию уже существующих. Появляется надежда, что в скором времени метастатический рак почки уже не будет считаться бесперспективной, устойчивой к лечению опухолью.