

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

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

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

Центральная клиническая больница Медицинского центра управления делами Президента РФ, Москва

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Материал и методы

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

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

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

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

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

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

#### Результаты и их обсуждение

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

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

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

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

Таблица 2. Индекс Глисона и уровень ПСА у больных

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

Таблица 3. Прогрессирование РПЖ в зависимости от исходного уровня ПСА

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

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

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

По нашим данным, отмечается взаимосвязь между стадией, уровнем ПСА и морфологическими признаками опухоли. Уровень ПСА > 20 нг/мл наблюдался у 33% больных с распространенностью первичной опухоли T<sub>2</sub> и у 48% — T<sub>3</sub>. Это подтверждается также частотой выявления УЗ-признаков инвазии или «фрагментарности» капсулы в зависимости от уровня ПСА (табл. 1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

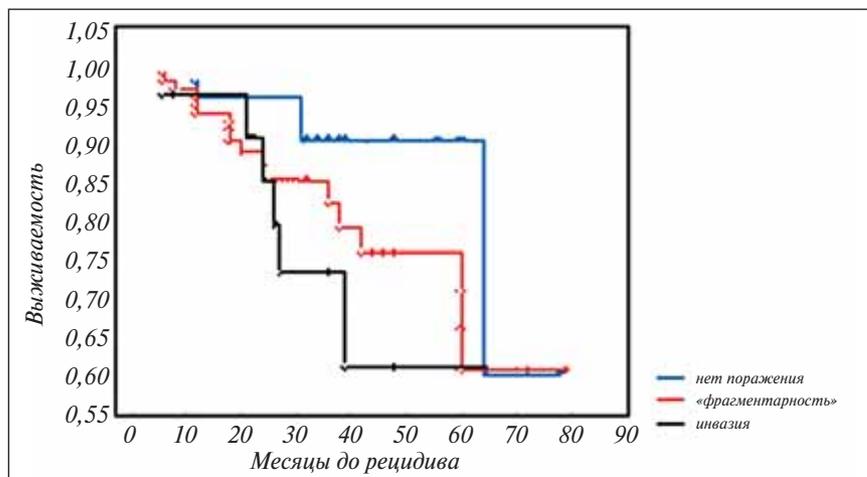


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость у больных в зависимости от признаков прорастания капсулы

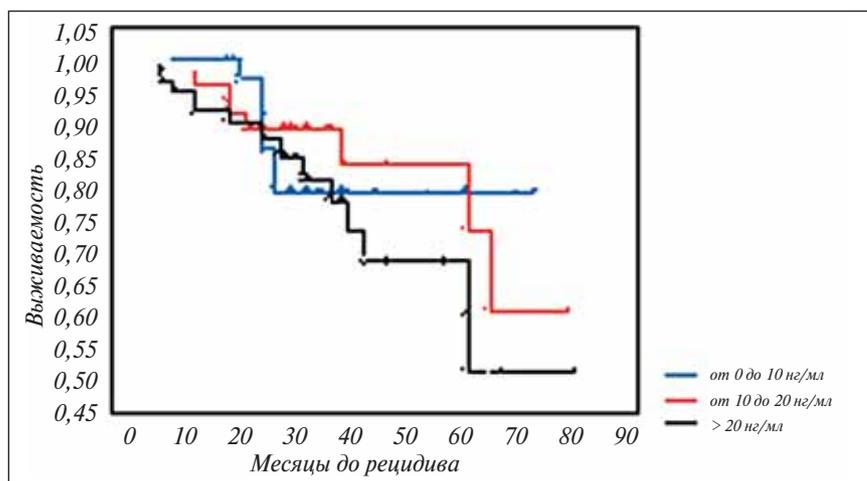


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость у больных в зависимости от уровня ПСА до начала лечения

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

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

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

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

#### Выводы

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

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

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

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

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

Литература

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

## Влияние уровня тестостерона на развитие рака предстательной железы

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

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

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

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

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

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

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

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