после неэффективности химиотерапии таксанами. Ввиду своей высокой эффективности и хорошей переносимости абиратерона ацетат может рассматриваться в качестве терапии 2-й линии у пациентов с распространенным гормонорезистентным РПЖ. Более того, многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что он эффективно снижает уровень андрогенов на всех уровнях, включая сами опухолевые клетки.

Литература

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base 2008; 10.

2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина (Прил. 1). 2011; 22 (3): 13–4.

3. Anderson J. Treatment of prostate cancer – the role of primary hormonal therapy. EAU Update (Series 1) 2003; p. 32–9.

4. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1513–20.

5. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1502–12.

6. Hellerstedt B, Pienta KJ. Prostate cancer and the geriatric patient. In: Principles of geriatric medicine and gerontology (5th ed.).

7. Goshman L, Fish J, Roller K. Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. J Pharm Soc Wis 1999; p. 23–38.

8. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. Clin Cancer Res 2004; 10: 440–8.

9. Stigliano et al. Increased metastatic lymph node 64 and CYP17 expression are associated with high stage prostate cancer. J Endocrinol 2007; 194: 55–61.

10. Gregory CW, Hamil KG, Kim D et al. Androgen receptor expression in androgen independent prostate cancer is associated with increased expression of androgen regulated genes. Cancer Res 1998; 58: 5718–24.

11. Labrie F, Cusan L, Gomez JL et al. Long-term combined androgen blockade alone for localized prostate cancer. Molecular Urology 1999; 3: 217–25.

12. Ryan C, Smith M, Fong L et al. Phase I clinical trial of CYP17 ingibitor abiraterona acetate demonstrating clinical activity in patient with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconasole therapy. J Clin Oncol 2010; 28: 1481–8.

13. Danila D, Morris M, de Bono J et al. Phase II multicenter study of abiraterona acetate plus prednisone therapy in with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 1496–501.

14. Reid A, Attard G, Danila D et al. Significant and sustained antitumor activate in post docetaxel, castration-resistant prostate cancer with CYP17 ingibitor abiraterona acetate. J Clin Oncol 2010; 286: 1489–95.

15. De Bono et al. The New English J Med 2011; 21: 364.

16. Attard G et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17. Abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone. JCO 2008; p. 4563–71.

Третичный показатель Глисона как фактор прогноза рецидива рака предстательной железы

И.Н.Огнерубова[1], И.В.Поддубная[1], В.Б.Матвеев[2], О.Т.Хван[2]
[1]Кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, Москва
[2]ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Резюме

Сумма баллов по шкале Глисона является важным прогностическим критерием, позволяющим предположить высокую вероятность прогрессирования заболевания, развития отдаленных метастазов и ухудшение показателей выживаемости больных раком предстательной железы, что и было подтверждено в многочисленных исследованиях. Предметом специального изучения является присутствие и определение третичного показателя Глисона в образцах опухоли предстательной железы, полученных после радикальной простатэктомии. В литературе появляется все больше данных о том, что третичный показатель связан с неблагоприятными патоморфологическими характеристиками и более высоким риском биохимического рецидива.

Ключевые слова: *рак предстательной железы, сумма баллов по шкале Глисона, третичный показатель, биохимический рецидив.*

Tertiary Gleason pattern as prognostic factor of prostate cancer recurrence

I.N.Ognerubova, I.V.Poddubnaya, V.B.Matveev, O.T.Hvan,

Summary

The Gleason sum is an important prognostic parameter, allowing to assume high probability of progressing of disease, development of the distant metastasises and impairment of survival rate for patient with prostate cancer, as has been confirmed in numerous researches. Subject of special studying is presence and definition of a tertiary Gleason grade (TGG) pattern in radical prostatectomy specimens. In the literature appears more and more the data that the TGG is associated with adverse pathology characteristics and a higher risk of biochemical recurrence.

Key words: *prostate cancer, the Gleason sum, tertiary Gleason grade (TGG) pattern, biochemical recurrence.*

Сведения об авторах

Огнерубова Ирина Николаевна – аспирант каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ
Поддубная Ирина Владимировна – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ
Матвеев Всеволод Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. хирургическим отд-нием онкоурологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН
Хван Ольга Тимофеевна – врач-патоморфолог отд-ния патологической анатомии человека ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в мире регистрируется 903 500 новых случаев РПЖ и 258 400 смертей от данного заболевания. Эта патология занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости в разных странах и регионах мира [1].

В последние годы зарегистрировано значительное увеличение числа случаев РПЖ. Одно из первых мест по уровню заболеваемости занимают Северная Америка, Австралия, Новая Зеландия, Западная и Северная Европа. Наиболее низкая заболеваемость на 2009 г. отмечена в Китае, Японии и Индии [1].

Анализ статистики заболеваемости РПЖ в России с 1992 по 2009 г. свидетельствует, что за указанный период времени произошло практически 3-кратное увеличение числа больных с впервые выявленным заболеванием. Так, в 2009 г. зарегистрировано 25 215 новых случаев РПЖ. Стандартизованный показатель заболеваемости данной патологией вырос с 9,3 до 29,6 на 100 тыс. населения, за-

няв по величине прироста абсолютного числа заболевших первое место. Заболеваемость РПЖ варьирует в разных возрастных группах и наиболее высока у мужчин старше 75 лет (357,5 больных с впервые в жизни установленным диагнозом на 100 тыс. населения).

Аналогичная ситуация прослеживается и в структуре смертности, где РПЖ занимает третье место (6,4%) после рака легкого (22,3%) и желудка (11,4%). Стандартизованный показатель смертности составляет 11,3 на 100 тыс. населения и занимает первое ранговое место по величине прироста (18,9%) [2].

Благодаря ранней диагностике за последние два десятилетия, прежде всего за счет широкого внедрения в практику определения уровня сывороточного простатического специфического антигена (ПСА) в качестве скринингового инструмента и трансректальной мультифокальной биопсии под контролем ультразвукового исследования, РПЖ диагностируется на стадии локализованных форм, частота которых достигает 75% [3–5].

На сегодняшний день в качестве альтернативных методов радикального лечения РПЖ рассматривают: радикальную открытую или лапароскопическую простатэктомию, дистанционную лучевую терапию и внутритканевую лучевую терапию (брахитерапию).

Радикальная позадилонная простатэктомия является признанным вариантом лечения пациентов на протяжении последних 15 лет, которая позволяет достичь высоких показателей безрецидивной и общей выживаемости. Обобщенные данные свидетельствуют, что биохимический контроль над опухолью в течение 5 и 10 лет наблюдения достигается у 59–84% и 47–75% пациентов соответственно [6–10].

Вместе с тем, по данным разных авторов, примерно у 22–50% пациентов с локализованным РПЖ после радикальной простатэктомии выявляют распространение опухолевого процесса за пределы органа, и в последующем примерно у 15–44% пациентов развивается рецидив заболевания [11–18]. Согласно многочисленным исследованиям факторами неблагоприятного прогноза являются высокий предоперационный уровень ПСА, сумма баллов по шкале Глисона более 7, прорастание капсулы предстательной железы (pT3), наличие опухоли по краю резекции и инвазия опухоли в семенные пузырьки [19–23].

Еще со времен R.Virchow признано, что степень дифференцировки клеток определяет злокачественный потенциал опухолевого процесса. Однако только в 1920 г. A.Broders в своем основополагающем исследовании (537 случаев плоскоклеточного рака губы) разработал схему, которая стратифицировала все злокачественные новообразования на основании степени дифференцировки. На протяжении нескольких десятилетий, начиная с 1926 г., было предложено около 40 различных морфологических классификаций РПЖ, которые основывались на особенностях образования клеточных и стромальных структур, митотической активности и ядерной анаплазии клеток [24].

В 1966 г. доктором Donald F.Gleason была предложена система градации РПЖ, получившая всемирное признание не только среди патологов, но и урологов, онкологов и радиологов. Система основана на степени дифференцировки железистых структур опухоли и нарушении их взаимоотношения с элементами стромы (цитологические изменения при этом практически не учитываются). В большинстве случаев РПЖ имеет неоднородную структуру. Преобладающая по распространенности в препарате градация степени дифференцировки опухоли обозначается как основная (первичная), а занимающая меньшую площадь рассматривается как второстепенная (вторичная). Суммирование степеней «основных» и «второстепенных» опухолевых поражений представляет сумму, или индекс Глисона. При наличии в препарате единственной градации степени дифференцировки опухоли показатель Глисона определяется ее удвоением.

Сумма баллов от 2 до 4 соответствует высокодифференцированным опухолям, от 5 до 6 баллов – умеренно дифференцированным, и от 7 до 10 баллов – низкодифференцированным.

Полученное число баллов по шкале Глисона служит важным прогностическим критерием, позволяющим предположить высокую вероятность прогрессирования заболевания, развития отдаленных метастазов и ухудшение показателей выживаемости больных РПЖ, что и было подтверждено в многочисленных исследованиях [25–29].

С увеличением показателя Глисона отмечается рост частоты экстракапсулярного распространения, инвазии в семенные пузырьки, поражения лимфатических узлов. Также сумма по шкале Глисона коррелирует с объемом опухоли и наличием опухолевых клеток по краю резекции [26–30].

Показатель Глисона является строгим предиктором наличия опухоли по краю резекции. При показателе Глисона 8–10 в биопсийном материале у 61% выявляется экстракапсулярное распространение после радикальной простатэктомии. Мужчины с индексом Глисона более 6 имеют в 60% случаев больший риск экстракапсулярного распространения по сравнению с индексом Глисона 6 и менее [31].

Предметом специального изучения является присутствие и определение третичного показателя Глисона в образцах опухоли предстательной железы, полученных после радикальной простатэктомии, и его роль в прогнозе безрецидивной выживаемости. В своем докладе D.Gleason еще в 1992 г. сообщил, что более чем в половине случаев в препаратах предстательной железы встречается более двух градаций степени дифференцировки железистых структур опухоли. Тем не менее только спустя несколько лет о потенциальном неблагоприятном влиянии третичного показателя на результаты лечения сообщил в своих работах C.Pan и соавт. Было показано, что больные с индексом Глисона 5–6 и наименее дифференцированным третичным компонентом имели существенно более высокие показатели развития биохимического рецидива в сравнении с пациентами, у которых сумма баллов по Глисону также составляла 5–6, однако третичный компонент отсутствовал [32].

В 2005 г. Международным обществом урологической патологии рассмотрены и внесены изменения в систему оценки степени дифференцировки опухоли по Глисону [33]. Введены поправки, касающиеся различных вариантов градаций Глисона, определения первичного и вторичного компонента Глисона. Кроме этого, затронут вопрос о присутствии и роли третичного показателя Глисона.

В образцах предстательной железы после радикальной простатэктомии опухолевый узел может содержать более двух показателей Глисона. Показатель, являющийся третьим по распространенности (т.е. занимающий третью по величине область в опухолевом узле), упоминается как третичный показатель [32]. В том случае, если в образце опухоли третичный показатель выше первичного или вторичного (обычно градация 5 или 4), его необходимо указать [33].

В литературе появляется все больше данных о том, что небольшой объем третичного показателя 5 (и в меньшей степени третичного показателя 4) связан с агрессивными патологическими характеристиками и более высоким риском биохимического рецидива [34–40]. В более ранних исследованиях было подтверждено, что около 16% всех опухолей предстательной железы состоят из трех и более различных градаций [41].

Показатели 5-летней выживаемости без рецидива для пациентов с третичным компонентом Глисона колебались от 19 до 63% (в среднем 40%) по сравнению с 59–95% (в среднем 74%) для больных без третичного показателя Глисона [42].

В дальнейшем при исследовании этой проблемы была подтверждена взаимосвязь третичного показателя Глисона со степенью распространенности патологического процесса и частотой возникновения рецидива после радикальной простатэктомии. E.Hattab и соавт. наблюдали 228 пациентов с индексом Глисона 7 (3+4 или 4+3) и третичным компонентом Глисона 5, занимающим менее 5% всего объема опухоли. Авторами было установлено, что присутствие третичного показателя Глисона коррелировало с коротким временем до возникновения биохимического рецидива [37].

A.Abhijt и соавт. сравнивали время до прогрессирования у пациентов с индексом Глисона 7 и третичным показателем 5 со случаями, когда наличие третичного показателя не было выявлено. Среднее время до биохимического рецидива составило 5,0 и 6,7 лет соответственно [43].

Изучив 331 образец после радикальной простатэктомии, P.Turker и соавт. показали, что третичный показатель Глисона часто встречался в опухоли с высоким индексом Глисона (в 21% случаев при индексе Глисона менее 7, в 23% – 3+4 и в 58% – 4+3). С точки зрения прогностических неблагоприятных патологических факторов в отношении выживаемости без биохимического рецидива, опухоль с индексом Глисона менее 7 и третичным показателем Глисона вела себя значительно агрессивнее, чем опухоль с индексом Глисона менее 7, но без третичного показателя, со свойствами, подобными опухоли с индексом Глисона 3+4. Опухоли с индексом Глисона 3+4 и 4+3 без третичного показателя характеризовались сходными статистическими параметрами и имели более благоприятное течение, чем опухоли с соответствующими характеристиками и наличием третичного показателя. Кроме того, опухоли с индексом Глисона 7 и третичным показателем обладали чертами, подобными опухолям с индексом Глисона 8–10. В ходе последующего наблюдения у 73 (22%) пациентов развился биохимический рецидив. В результате проведенного регрессионного анализа третичный показатель Глисона являлся независимым предиктором выживаемости без биохимического рецидива. Согласно проведенному исследованию наблюдались 3 разных прогностических группы: благоприятного прогноза – при индексе Глисона менее 7, менее благоприятного – индекс Глисона менее 7 с третичным показателем Глисона, индекс Глисона 3+4 и 4+3, и неблагоприятного прогноза – индекс Глисона (3+4) + третичный показатель, индекс Глисона (4+3) + третичный показатель, индекс Глисона более 7 [44].

Третичная градация Глисона 5 присутствовала в 24,2% (89 образцов) из 368 опухолевых образцов с индексом Глисона менее 9, в 12,2% – с индексом Глисона 3+4 и в 45,9% – с индексом Глисона 4+3 соответственно. Показатели 5- и 10-летней выживаемости без биохимического рецидива в группе с индексом Глисона 7 и третичным компонентом 5 были 78,4 и 75,0%, в случае присутствия третичного компонента 5 – 75,4 и 75,4% соответственно. У пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 8 без третичного показателя 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 65,1% по сравнению с 44% – при наличии третичного показателя. Однако различия были статистически незначимыми. Процент занимаемого третичным показателем объема опухоли колебался у большинства пациентов в пределах 5–25%. Размер опухоли, уровень ПСА были значительно выше в группе пациентов с третичным показателем Глисона 5. Как ожидалось, сумма баллов по шкале Глисона, наличие опухоли по краю резекции и частота выявления метастазов в лимфатические узлы (pN1) были выше в случае присутствия третичного компонента 5. Тем не менее третичная градация Глисона 5 являлась косвенным, но не независимым фактором прогноза в группах пациентов с pT2 и pT3N0-стадией заболевания [45].

H.Isbarn и соавт. в результате изучения образцов предстательной железы 800 пациентов, которым была выполнена позадилонная радикальная простатэктомия, установили, что у 180 (22,5%) больных присутствует третичный показатель Глисона. В случае, когда последний занимал более или равное 5% всего объема опухоли, выявлялась значительная корреляция с такими параметрами, как экстракапсулярное распространение опухоли, инвазия семенных пузырьков, наличие опухолевых клеток по краю резекции, выявление метастазов в лимфатических узлах [46].

В исследовании I. van Oort у 106 из 223 (48%) пациентов выявлен третичный показатель Глисона, который занимал около 7% объема опухоли. Для пациентов с третичным показателем 5-летний риск биохимического рецидива составлял 37,3% по сравнению с 12,6% в случае отсутствия данного показателя [47].

Таким образом, понятие третичного компонента Глисона остается важной проблемой в области онкологии, урологии и патоморфологии. На основании существующих данных можно говорить о необходимости дальнейшего изучения прогностической значимости третичного показателя Глисона в отношении степени распространенности патологического процесса и времени до возникновения биохимического рецидива.

Литература

1. Воробьев А.В. Рак предстательной железы: эволюция взглядов. Вопр. онкологии. 2009; 55 (2): 241–9.

2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2011; 22 (3).

3. Han M, Partin AW, Chan DY et al. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. J Urol 2004; 171: 23–6.

4. Abyai SA, Zacharias M, Isbarn H et al. Prognostic significance of a positive surgical margin in pathologically organ-confined prostate cancer. BJU International 2010; 106 (4): 478–83.

5. Graefen M, Walz J, Huland H. Open retropubic nerve-sparing radical prostatectomy. Eur Urol 2006; 49: 38–48.

6. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994; 152 (5 Pt. 2): 1850–7.

7. Liu L, Coker AL, Du XL et al. Long-term survival after radical prostatectomy compared to other treatments in older men with local/regional prostate cancer. J Surgical Oncol 2008; 97: 583–91.

8. Krongrad A, Lai H, Lai S. Survival after radical prostatectomy. JAMA 1997; 278 (1): 44–6.

9. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS et al. Stage T1-2 prostate cancer a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 1043–52.

10. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1994; 152: 1837–42.

11. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J Urol 1994; 152 (5): 1831–6.

12. Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA et al. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. J Urol 1993; 149 (3): 516–8.

13. Hull GW, Rabbani F, Abbas F et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 2002; 167 (2 Pt. 1): 528–34.

14. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM et al. Does the completeness of prostate sampling predict outcome for patients undergoing radical prostatectomy: data from the CAPSURE database. Urology 2000; 56 (3): 430–5.

15. Han M, Partin AW, Zahurak M et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 2003; 169 (2): 517–23.

16. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. J Urol 2000; 164 (2): 101–5.

17. Roehl KA, Han M, Ramos CG et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. J Urol 2004; 172 (3): 910–14.

18. Porter CR, Gallina A, Kodama K et al. Prostate cancer-specific survival in men treated with hormonal therapy after failure of radical prostatectomy. Eur Urol 2007; 52 (2): 446–52.

19. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL et al. The impact of PSMs on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. J Urol 2010; 183: 1003–9.

20. Bianco FJ, Vickers AJ, Cronin AM et al. Variations among experienced surgeons in cancer control after open radical prostatectomy. J Urol 2010; 183: 977–82.

21. Uhlman MA, Sun L, Stackhouse DA et al. Tumor volume, tumor percentage involvement, or prostate volume: which is predictive of prostate-specific antigen recurrence? Urology 2010; 75: 460–6.

22. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? BJU Int 2008; 102: 1413–8.

23. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA et al. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific

antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality. J Clin Oncol 2007; 25: 1765–71.
24. Humphrey P. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Modern Pathol 2004; 17: 292–306.
25. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1994; 152: 1837–42.
26. Lerner SE, Blute ML, Bergstralh EJ et al. Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. J Urol 1996; 156: 137–43.
27. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J et al. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 1996; 20: 286–92.
28. Green GA, Hanlon AL, Al-Saleem T et al. A Gleason score of 7 predicts a worse outcome for prostate carcinoma patients treated with radiotherapy. Cancer 1998; 83: 971–6.
29. Zagars GK, Ayala AG, Von Eschenbach AC et al. The prognostic importance of Gleason grade in prostatic adenocarcinoma: a long-term follow-up study of 648 patients treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 237–45.
30. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1994; 152: 1837–42.
31. Gilliland FD, Hoffman RM, Hamilton A et al. Predicting extra capsular extension of prostate cancer in men treated with radical prostatectomy: results from the population based prostate cancer outcomes study. J Urol 1999; 162 (4): 1341–5.
32. Pan CC, Potter SR, Partin AW et al. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. Am J Surg Pathol 2000; 24: 563–9.
33. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB et al. ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1228–42.
34. Egevad L, Granfors T, Karlberg L et al. Percent Gleason grade 4/5 as prognostic factor in prostate cancer diagnosed at transurethral resection. J Urol 2002; 168: 509–13.
35. Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM et al. Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. Cancer 2003; 98: 2560–5.
36. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol 2004; 28: 394–8.
37. Hattab EM, Koch MO, Eble JN et al. Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. J Urol 2006; 175: 1695–9.
38. Harnden P, Shelley MD, Coles B et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8: 411–9.
39. Sim HG, Telesca D, Culp SH et al. Tertiary Gleason pattern 5 in Gleason 7 prostate cancer predicts pathological stage and biochemical recurrence. J Urol 2008; 179: 1775–9.
40. Whittemore DE, Hick EJ, Carter MR et al. Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. J Urol 2008; 179: 516–22.
41. Ruijter ET, Van De Kaa CA, Schalken JA et al. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. J Pathol 1996; 180: 295–9.
42. Harnden P, Shelley MD, Coles B et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8 (5): 411–9.
43. Patel AA, Chen MH, Renshaw AA et al. PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. JAMA 2007; 298 (13): 1533–8.
44. Turker P, Bas E, Bozkurt S et al. Presence of high grade tertiary Gleason pattern upgrades the Gleason sum score and is inversely associated with biochemical recurrence-free survival. Urol Oncol 2011.
45. Hashine K, Yuasa A, Shinomori K et al. Tertiary Gleason pattern 5 and oncological outcomes after radical prostatectomy. Jpn J Clin Oncol 2011; 41 (4): 571–6.
46. Isbarn H, Ahyai SA, Chun FK et al. Prevalence of a tertiary Gleason grade and its impact on adverse histopathologic parameters in a contemporary radical prostatectomy series. Eur Urol 2009; 55 (2): 394–401.
47. Oort IM, Schout BM, Kiemeney LA et al. Does the tertiary Gleason pattern influence the PSA progression-free interval after retropubic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer? Eur Urology 2005; 48 (4): 572–6.

Антиангиогенная терапия в лечении глиобластомы: обзор и собственные клинические данные

Г.Л.Кобяков[1], О.В.Абсалямова[1], С.В.Ураков[1], А.В.Смолин[2], С.В.Стражев[3]
[1]НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко РАМН, Москва
[2]Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва
[3]Онкологический диспансер №3 Минздрава РФ, Москва

Резюме

Представлен обзор литературы по клиническим исследованиям II и III фазы антиангиогенной терапии глиобластом головного мозга. Приведены данные по таргетным препаратам, которые изучаются в клинических исследованиях в отношении эффективности рецидива глиобластомы, в комбинации с химиопрепаратами и в монотерапии, а также в 1-й линии терапии. Показаны высокие значения общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ), а также объективного ответа на лечение у больных с рецидивом глиобластомы при использовании режимов на основе бевацизумаба. Приведены данные собственного клинического опыта по применению режимов на основе бевацизумаба у больных с рецидивом глиобластомы, согласующиеся с данными литературы по показателям выживаемости и ответа на лечение.

Ключевые слова: *мультиформная глиобластома, опухоль мозга, химиолучевая терапия, таргетная терапия, антиангиогенная терапия, бевацизумаб.*

Antiangiogenic therapy in glioblastoma treatment: review and personal experience

G.L.Kobyakov, O.V.Absalyamova, S.V.Urakov, A.V.Smolin, S.V.Strazhev

Summary

The article presents review of clinical trials of the treatment of glioblastoma multiforme using target antiangiogenic therapy. Most of the papers on clinical neurooncology concerning the treatment of malignant gliomas are focused on current or completed studies using targeted drugs – bevacizumab, sunitinib, cediranib, silenzitid, nimotuzumab. Survival and objective response data of bevacizumab based therapy of recurrent glioblastoma seems are better than in historically used chemotherapy regimens. This data were confirmed by author's personal experience in bevacizumab based therapy of recurrent glioblastoma.

Key words: *malignant brain gliomas, glioblastoma, target therapy, antiangiogenic therapy chemotherapy, chemoradiotherapy, bevacizumab.*