

# Первинно-множинний рак: рак передміхурової залози $T_3N_xM_x$ і меланома $T_xN_xM_1$ у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії на перитонеальному діалізі

**В.М. Лісовий<sup>1,2</sup>, Н.М. Андон'єва<sup>1,2</sup>, О.А. Гуц<sup>1,2</sup>, М.Я. Дубовик<sup>1,2</sup>, М.М. Поляков<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології імені В.І. Шаповала

У статті описаний випадок первинно-множинного раку: рак передміхурової залози  $T_3N_xM_x$  та меланома  $T_xN_xM_1$  у пацієнта з термінальною стадією хронічної хвороби нирок, який отримував нирковозамісну терапію методом перитонеального діалізу. Дослідження демонструє труднощі своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, незважаючи на систематичне спостереження за пацієнтом. Метою дослідження є посилення онкопостороженості з боку нефрологів, оскільки поширеність злоякісних новоутворень у хворих, які отримують нирковозамісну терапію, набагато вище, ніж у загальній популяції.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок V стадії, перитонеальний діаліз, первинно-множинний рак, рак передміхурової залози, меланома.

Первинно-множинний рак (ПМР) – неоплазії, що виникають одночасно або через певний проміжок часу і не є метастазами один одного. ПМР може мультицентрично розташовуватися в одному органі, виникати в парних органах, локалізуватися в межах однієї або декількох систем [1, 3]. За поширеністю ПМР належить до рідкісної онкологічної патології (за останні 30 років у всьому світі описано лише кілька десятків тисяч спостережень ПМР), але спостерігається збільшення показника виявлення ПМР більш ніж у 10 разів. Ймовірність розвитку ПМР збільшується у пацієнтів віком 55–70 років, в онкологічних хворих – у 6 разів частіше, ніж в середньому у популяції [2, 4].

Рак передміхурової залози (РПЗ) – найпоширеніша злоякісна пухлина у чоловіків, яка і останні десятиліття зустрічається все частіше. Новоутворення може виникнути після 35 років в 1 з 10 тис. чоловіків, але з віком ризик захворювання збільшується у сотні разів. Серед чоловіків старше 60 років на РПЗ хворіє кожен сотий [24, 29, 33]. Злоякісна пухлина ПЗ росте відносно повільно. Вона може роками залишатися невеликих розмірів, але, як і інші види раку, небезпечна і утворює метастази. На ранніх етапах пухлина веде себе по-таємно, безсимптомно [32]. «Видати» її може лише підвищення у крові рівня простатичного специфічного антигену (ПСА). Для верифікації діагнозу проводять гістологічне дослідження тканин ПЗ з наступною оцінкою результатів за шкалою Глісона. Така класифікація допомагає визначити, наскільки клітини ПЗ втратили можливість виконувати свою функцію; змінили свою форму чи розмір. Оцінка від 2 до 6 балів свідчить про повільний розвиток пухлини; 7 балів – пухлина має середній рівень агресивності; від 8 до 10 балів – високий ступінь агресивності пухлинних клітин [25–27].

Лікування РПЗ лікар підбирає індивідуально для кожного чоловіка. Онкоуролог обов'язково враховує вік, стадію пухлини, супутні хвороби та побажання хворого. Похилий

вік чоловіків (старше 70 років), тяжкі хронічні хвороби можуть стати протипоказаннями до лікування РПЗ. Адже це може бути небезпечніше для життя, ніж сама хвороба. У такому випадку обирають вичікувальну тактику. Якщо пухлина невелика, не виходить за межі ПЗ і зупинила свій розвиток, то лікар пропонує відкласти лікування та 1 раз в 6 місяців робити УЗД ПЗ і здавати аналіз на ПСА [28, 32].

РПЗ – гормонозалежна пухлина. Чим більше в організмі чоловічих статевих гормонів, тим швидше вона росте. Лікування медикаментами спрямовано на те, щоб зменшити концентрацію андрогенів і знизити чутливість пухлини до їхнього впливу. У результаті цього вдається зупинити розвиток раку. Чим раніше почати приймати лікарські засоби, тим вірогідніше буде результат. Але і на останніх стадіях РПЗ лікування може значно полегшити стан і продовжити термін життя. Для чоловіків літнього віку, яким не можна робити операцію за станом здоров'я і для хворих з IV стадією раку гормонотерапія – єдиний доступний метод лікування [30, 31].

Меланома – злоякісна пухлина, що розвивається з меланоцитів – пігментних клітин, що продукують меланіни. Переважно локалізується у шкірі, рідше – в сітківці ока, слизових оболонках (порожнина рота, піхва, пряма кишка). Іноді меланоми первинно виникають у внутрішніх органах, таких, як стравохід і легеня. У кишечнику у 3% здорових людей містяться нормальні меланоцити, які вони можуть трансформуватися у меланому [8, 15, 16, 18]. У програмі SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results) зазначається, що захворюваність на меланому зросла з 1950 до 2000 роки на 600% [7, 9, 13]. У 5–10% пацієнтів з метастатичною меланомою первинне вогнище виявити не вдається. Найбільш часто воно знаходиться у лімфатичному вузлі або шкірі. У деяких випадках є анамнестичні вказівки на пігментне вогнище, яке регресувало. В інших випадках вважається, що імунна система могла зруйнувати первинну меланому. Згідно з іншою гіпотезою щодо появи меланоми у лімфатичному вузлі, меланома могла виникнути у цьому вузлі первинно, оскільки в деяких лімфатичних вузлах іноді виявляють ізольовані групи невузних клітин. Однак більшість випадків залишаються нез'ясованими [3, 10, 22]. Меланома – одна з найнебезпечніших злоякісних пухлин, яка часто рецидивує і метастазує лімфогенним і гематогенним шляхом майже у всі органи. Меланома часто стрімко прогресує внаслідок слабкої реакції організму або її відсутності [6].

Рак можна розглядати як порушення клітинного диференціювання, коли спотворюється програма відтворення клітини, внаслідок чого утворюються клітини з патологічним фенотипом. Ступінь відхилення від нормальної експресії генів найлегше виявити, аналізуючи первинні гене-

тичні продукти – білки, у тому числі інтерлейкіни та білки гострої фази запалення як реактанти системної реакції запалення, властивої і хронічній хворобі нирок (ХХН), і злоякісним новоутворенням [2, 14, 17].

Завдяки власному протипухлинному імунітету і, в першу чергу цитокинам, людство досі не вимерло від раку. Цитокини – це специфічні білки, що синтезуються клітинами крові, імунної та інших систем організму людини, мета яких забезпечити передачу міжклітинних регулюючих сигналів і прямо через рецептори впливати на клітини [4, 12, 21]. Безпосередні протипухлинні властивості має фактор некрозу пухлини (ФНП), механізмами впливу якого є:

- вплив на пухлину клітину-мішень через специфічні ФНП-рецептори, що запускає апоптоз клітини (цитотоксична дія) або арешт клітинного циклу (цитостатична дія). У разі арешту клітинного циклу зупиняється поділ клітини, вона стає більш диференційованою та експресує низку антигенів;

- активація коагуляційної системи крові та місцевих запальних реакцій, зумовлених ФНП-активованими клітинами ендотелію і лімфоцитами, що спричинює «геморагічний» некроз пухлин;

- блокування ангиогенезу, що приводить до зменшення проростання новими судинами пухлини, яка швидко збільшується, і пошкодження судин пухлини (при цьому нормальні, непухлинні судини не ушкоджуються). Це зумовлює зниження кровопостачання навіть до некрозу центральних відділів пухлини;

- вплив на клітини імунної системи, цитотоксичність яких тісно пов'язана з наявністю молекул ФНП на їхній поверхні;

- стимуляція вироблення інтерлейкіну-1, здатного на клітинному рівні розпізнавати здорові та уражені онкологією структури [5, 11, 20].

З білків гострої фази запалення С-реактивний білок є незалежним прогностичним маркером у пацієнтів з меланою. Феритин, поряд з печінкою, продукують і ракові клітини. Рівень білка гострої фази запалення сироваткового амیلлоїду А (САА) істотно підвищується у крові людини при злоякісних пухлинах, часто на ранній стадії їхнього розвитку за відсутності ознак гострого запалення. Виявлено, що при багатьох пухлинах, включаючи меланому, зазначений білок також продукується безпосередньо пухлинними клітинами [19, 23].

**Клінічне спостереження:** Пацієнт Р., 63 роки, уперше госпіталізований у відділення нефрології та перитонеального діалізу Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології імені В.І. Шаповала 17.11.2010 року з ознаками уремичної інтоксикації: нудота, блювання, шкірний свербіж. З анамнезу: після перенесеної ангіни з 1982 р. діагностовано хронічний гломерулонефрит, спостерігався у міського нефролога, останні 5 років прогресували ниркова недостатність, вторинна гіперурикемія з клінічними проявами подагри і артеріальна гіпертонія (max цифри АТ – 240/120 мм рт.ст.).

У соматичному статусі під час госпіталізації: блідість шкірних покривів; гомілки та стопи пастозні; у легенях – везикулярне дихання; серцева діяльність ритмічна, акцент ІІ тону на аорті, АТ – 200/100 мм рт.ст.; печінка біля краю реберної дуги; нирки не пальпуються.

За даними лабораторного обстеження: клінічний аналіз крові – гемоглобін – 89 г/л, еритроцити –  $3,0 \times 10^{12}$ /л, колірний показник – 0,8%, лейкоцити –  $9,8 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 6%, сегментоядерні – 65%, еозинофіли – 8%, лімфоцити – 18%, моноцити – 3%, ШОЕ – 20 мм/год; клінічний аналіз сечі – відносна щільність – 1,010, рН – 6,0; білок – 0,73 г/л; лейкоцити – 10–12 в полі зору, еритроцити – 7–8 в полі зору, епітелій перехідний місцями, циліндри гіалінові, зернисті – 4–6 в полі зору; біохімічне дослідження крові – цукор – 4,8 ммоль/л, сечо-

вина – 30,6 ммоль/л, креатинін – 998,2 мкмоль/л, загальний білок – 74,8 г/л, калій – 6,56 ммоль/л, натрій – 135,1 ммоль/л, кальцій – 1,65 ммоль/л, загальний білірубін – 12,1 мкмоль/л, прямий – 2,3 мкмоль/л, АЛТ – 31,3 од/л, АСТ – 34,3 од/л, сечова кислота – 0,753 ммоль/л, ШКФ – 3,7 мл/хв, коагулограма – протромбіновий час – 21,9, тромбіновий час – 24,9, АЧТЧ – 45 с, фібриноген – 4,17 г/л, МНО – 1,55.

Під час ультразвукового дослідження виявлені ознаки вторинного зморщування паренхіми нирок (паренхіма 0,6 см), кісти нирок. З огляду на ХХН V ст., наявність ознак уремичної інтоксикації, анемії, гіперкаліємії, гіперурикемії пацієнту рекомендована нирковозамісна терапія.

Хворому 26.11.2010 р. проведена операція: імплантація катетера Тенкхоффа у черевну порожнину. Розпочата нирковозамісна терапія методом перитонеального діалізу (ПД). Післяопераційний період перебігав без ускладнень, процедура ПД адекватна (Кт/V – 2,1), на 10-у добу пацієнт виписаний для проведення постійного амбулаторного перитонеального діалізу в домашніх умовах.

У грудні 2010 року під час планового обстеження у хворого виявлений ПСА на рівні 11,3 нг/мл (норма – від 0 до 7,0 нг/мл). Пацієнт отримав консультацію уролога, проведена тонкоігольова біопсія ділянки ПЗ кам'янистої щільності, діагностований РПЗ  $T_{2-3}N_xM_xG_2$  (сума за Глісоном – 6). Хворий отримав консультацію онкоуролога: враховуючи термінальну стадію ниркової недостатності, обрана консервативна тактика лікування – паліативна гормональна терапія. Однак пацієнт відмовився від лікування. У подальшому спостерігався в онкоуролога. Проведено контроль ПСА з кратністю один раз на 6 міс: січень 2012 р. – 15,4 нг/мл, вільний – 12,1%, червень – 2012 р. – 13,4 нг/мл; вільний – 12,4%, листопад 2012 року – 7,9 нг/мл, вільний – 29,0%. За даними комп'ютерної томографії, урологічної зони метастатичного процесу не виявлено.

У серпні 2011 року у зв'язку з дислокацією катетера Тенкхоффа була проведена лапаротомія. Інтраопераційно у товщі брижі виявлено звапніння утворення діаметром до 0,7 см: гістологічно – інкапсульована звапнена гематома. З жовтня 2012 року пацієнт констатував геморагічно пофарбовані діалізні зливи, у зв'язку з чим діалізний ефлюент неодноразово досліджували на вміст атипичних клітин (виявлені не були) і мікобактерій туберкульозу (результат негативний).

Під час лабораторного обстеження виявили високий вміст СРБ – 530 г/л, САА – 180 мг/л, феритину – 1095,2–792,5 нг/мл, ФНП – 250 пкг/мл, ІЛ-1β – 320 пкг/мл одночасно, що не характерно для ХХН.

Погіршення стану констатували 30.01.2013 року, коли із скаргами на нудоту, блювання, інтенсивний біль в животі, випинання завбільшки з голівку дитини по білій лінії живота, лихоманку до 38 С, мутний діалізний злив, госпіталізований у хірургічне відділення. Під час госпіталізації стан важкий, шкірні покриви бліді, у легенях везикулярне дихання, серцева діяльність ритмічна, тони звучні, АТ – 140/80 мм рт.ст., живіт збільшений у розмірах за рахунок вмісту діалізуючої розчину в черевній порожнині, болісний під час пальпації у всіх відділах, позитивні симптоми подразнення очеревини; по білій лінії живота – випинання, завбільшки з дитячу голівку. Хірург діагностував великих розмірів вентральну грижу, діалізний перитоніт, рекомендовано термінове оперативне лікування. Проведено лапаротомію, розсічення спайок, пластику грижових воріт із застосуванням штучного матеріалу. Інтраопераційно в черевній порожнині виявлено виражений спайковий процес, на парієтальній очеревині і біля кореня брижі тонкого кишечника – множинні дрібні утворення темно-вишневого кольору в капсулі, що нагадують гематоми або метастази розміром від 2,0 до 25,0 мм (взяті на гістологічне дослідження); катетер Тенкхоффа видалений, черевна порожнина дренована.

У післяопераційний період стан пацієнта залишився тяжким, що зумовлено раковою і уремичною інтоксикацією, змішаною ДЕП III ст. з лікворною гіпертензією, набряком головного мозку. За даними гістологічного дослідження, проведеного на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, в мікропрепаратах, пофарбованих гематоксилином та еозином, були визначені перитонеальні метастази меланоми з крововиливами, некрозами і грануляціями. У мікробіологічному дослідженні діалізного ефлюенту, зібраного напередодні операції, був виявлений *Staphylococcus epidermidis*, чутливий до фосміцину і тейкопланіну. У крові виявлена анемія (гемоглобін – від 87 до 75 г/л; еритроцити – від 2,1 до  $2,6 \times 10^{12}$ /л) та лейкоцитоз (до 12,5 г/л із зсувом лейкоцитарної формули до 12% паличкоядерних).

Біохімічне дослідження крові, незважаючи на проведення «розвантажувальних» сеансів гемодіалізу, виявило високі

**Первично-множественный рак: рак предстательной железы  $T_3N_xM_x$  и меланома  $T_xN_xM_1$  у пациента с хронической болезнью почек V стадии на перитонеальном диализе**  
**В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, Е.А. Гуц, М.Я. Дубовик, Н.Н. Поляков**

В статье описан случай первично-множественного рака: рак предстательной железы  $T_3N_xM_x$  и меланома  $T_xN_xM_1$  у пациента с терминальной стадией хронической болезни почек, который получал почечнозаместительную терапию методом перитонеального диализа. Исследование демонстрирует проблемы своевременной диагностики злокачественных новообразований, несмотря на систематическое наблюдение за пациентом. Целью исследования является повышенная онкобдительность со стороны нефрологов, поскольку распространенность злокачественных новообразований у больных, получающих почечнозаместительную терапию, в разы выше, чем в общей популяции.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек V стадии, перитонеальный диализ, первично-множественный рак, рак предстательной железы, меланома.

азотемічні показники: сечовина – 43,2–41,8 ммоль/л, креатинін – 1109,9–988,4 мкмоль/л; гіппротеїнемія: загальний білок – 48,4–56,8 г/л при нормальному вмісті альбуміну (47,3–55,2 г/л). Пацієнт отримав консультацію онколога-хірурга, діагностовано первинно-множинний рак: РПЗ  $T_3N_xM_x$  та меланома  $T_xN_xM_1$ . Пацієнт був віднесений до IV клінічної групи, рекомендована симптоматична терапія. У подальшому хворий був переведений для лікування в хоспіс.

Представлене спостереження демонструє труднощі діагностики первинно-множинного раку, який рідко зустрічається як у загальній популяції, так і в популяції пацієнтів на нирковозамісній терапії.

Описане спостереження не лише доповнить нечисленні вітчизняні публікації на цю тему, але і, як ми сподіваємося, приверне увагу нефрологів до онкології, оскільки поширеність в цілому злоякісних новоутворень у хворих на нирковозамісній терапії вище, ніж у загальній популяції.

**Multiple primary cancer: prostate cancer  $T_3N_xM_x$  and melanoma  $T_xN_xM_1$  in patient with end-stage of chronic kidney disease on peritoneal dialysis**  
**V.N. Lisovyi, N.M. Andoniyeva, E.A. Huts, M.Y. Dubovyk, N.N. Poliakov**

The article describes the case of multiple primary cancer: prostate cancer  $T_3N_xM_x$  and melanoma  $T_xN_xM_1$  in patient with end-stage of chronic kidney disease, which received renal replacement therapy with peritoneal dialysis. The presented supervision demonstrates the problems of timely diagnostics of malignant tumors, in spite of the systematic monitoring a patient. The author's purpose is intensifying of oncology vigilance from nephrologists, as prevalence of malignant new formations for patients on renal replacement therapy times higher, than in a general population.

**Key words:** end-stage of chronic kidney disease, peritoneal dialysis, multiple primary cancer, prostate cancer, melanoma.

### Сведения об авторах

**Лесовой Владимир Николаевич** – Харьковский национальный медицинский университет, КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала», 61037, г. Харьков, пр. Московский, 195. E-mail: urologycenter@ukr.net

**Андоньева Нина Михайловна** – Кафедра урологии, нефрологии и андрологии Харьковского национального медицинского университета, КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала», 61037, г. Харьков, пр. Московский, 195. E-mail: alo\_oksun@ukr.net

**Гуц Елена Анатольевна** – Кафедра урологии, нефрологии и андрологии Харьковского национального медицинского университета, КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала», 61037, г. Харьков, пр. Московский, 195

**Дубовик Мария Ярославовна** – Кафедра урологии, нефрологии и андрологии Харьковского национального медицинского университета, КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала», 61037, г. Харьков, пр. Московский, 195

**Поляков Николай Николаевич** – Кафедра урологии, нефрологии и андрологии Харьковского национального медицинского университета, КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала», 61037, г. Харьков, пр. Московский, 195

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Лесовой В.Н. Результаты хирургического лечения рака простаты в Харьковском регионе / Лесовой В.Н., Хареба Г.Г., Гарагатый И.А. [и др.] // Урология. – 2015. – Т. 19, № 2 (73). – С. 61–63.
- Константинова М.М. Ингибиторы внутриклеточной передачи сигнала при меланоме: перспективы и разочарования таргетной терапии /

- М.М. Константинова // Современная онкология. – 2007. – № 3. – С. 46–50.
- Парсункова К.А. Цитокиновый профиль на фоне вакцинотерапии у больных с диссеминированной меланомой кожи / Парсункова К.А., Михайлова И.Н., Петенко Н.Н. [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Опухоли

- кожи и мягких тканей». – СПб, 2009. – С. 31–34.
- Anaya D.A. Adjuvant high-dose interferon for cutaneous melanoma is most beneficial for patients with early stage III disease / Anaya D.A., Xing Y., Feng L. [et al.] // Cancer. – 2008. – Vol. 112. – P. 2030–2037.
- Ascierto P.A. Adjuvant therapy of metastatic melanoma with interferon: Lessons of

- the past decade / Ascierto P.A., Kirkwood J.M. // Transl. Med. – 2008. – Vol. 27. – P. 62.
- Atkins M.B. A prospective randomized phase III trial of concurrent biochemotherapy (BCT) with cisplatin, vinblastine, dacarbazine (CVD), IL-2 and interferon alpha-2b (IFN) versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695): An ECOG-coordi-

- nated intergroup trial / Atkins M.B., Lee S., Flaherty L.E. [et al.] // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P. 708.
8. Atzpodien J. Combination chemotherapy with or without s.c. IL-2 and IFN-alpha: results of a prospectively randomized trial of the Cooperative Advanced Malignant Melanoma Chemoimmunotherapy group (ACIMM) / Atzpodien J., Neuber K., Kamanabroe D. [et al.] // Br. J. Cancer. 2002. – Vol. 86. – P. 179–184.
9. Belli F. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat shock protein gp96-peptide complexes: Clinical and immunologic findings / Belli F., Testori A., Revoltini L. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 4169–4180.
10. Carson W.E. A Phase 2 trial of a recombinant humanized monoclonal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody in patients with malignant melanoma / Carson W.E., Biber J., Shah N. [et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P. 715. Abst. 2873.
11. Crosby T. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma / Crosby T., Fish R., Coles B. [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. CD001215, 2000.
12. Davies H. Mutations of the BRAF gene in human cancer / Davies H., Bignell G.R., Cox C. [et al.] // Nature. 2002. – Vol. 417. – P. 949–954.
13. Del Vecchio M. Multicenter phase III randomized trial of cisplatin, vindesine and dacarbazine (CVD) versus CVD plus subcutaneous (sc) interleukin-2 (IL-2) and interferon-alpha-2b (IFN) in metastatic melanoma patients (pts) / Del Vecchio M., Bajetta E., Vitali M. [et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P. 709.
14. Di Pucchio T. Immunization of stage IV melanoma patients with Melan-A/MART-1 and gp 100 peptides plus IFN-a results in the activation of specific CD8(+) T cells and monocyte/dendritic cell precursors / Di Pucchio T., Pilla L., Capone I. [et al.] // Cancer. Res. – 2006. – Vol. 66. – P. 4943–4951.
15. Dummer R. Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up / Dummer R., Hauschild A., Pentheroudakis G. // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20. – P. 129–131.
16. Eggermont A.M. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial / Eggermont A.M., Suci S., MacKie R. [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1189–1196.
17. Eggermont A.M. Randomized trials in melanoma: An update / Eggermont A.M. // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2006. – Vol. 15. – P. 439–451.
18. Faries M.B. Therapeutic vaccines for melanoma: current status / Faries M.B., Morton D.L. // Bio Drags. – 2005. – Vol. 19 (4). – P. 247–460.
19. Flaherty K.T. New molecular targets in melanoma / Flaherty K.T. // Curr. Opin. Oncol. – 2004. – Vol. 16. – P. 150–154.
20. Garbe C. Adjuvant low-dose interferon alpha-2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis / Garbe C., Radny P., Linse R. [et al.] // Ann. Oncol. – 2008. – Vol. 19. – P. 1195–1201.
21. Gollob J.A. Role of Raf kinase in cancer: Therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction Pathway / Gollob J.A., Wilhelm S., Carter C. [et al.] // Semin. Oncol. – 2006. – Vol. 33. – P. 392–06.
22. Hsueh E.C. Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine / Hsueh E.C., Essner R., Foshag L.J. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – № 23. – P. 4549–554.
23. Korman A. Tumor immunotherapy: pre-clinical and clinical activity of anti-CTLA4 antibodies / Korman A., Yellin M., Keler T. // Curr. Opin. Invest. Drugs. – 2005. – Vol. 6. – P. 582–591.
24. Urkhard F.C. Reliability of preoperative values to determine the need for lymphadenectomy in patients with prostate cancer and meticulous lymph node dissection / Urkhard F.C., Bader P., Schneider E. [et al.] // Eur Urol – 2002. – Vol. 42(2). – P. 84–90.
25. Chan T.Y. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? / Chan T.Y., Chan D.Y., Lecksell K. [et al.] // J Urol. – 2001. – Vol. 166. – P. 2181.
26. Coakley F.V. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer / Coakley FV, Qayyum A, Kurhanewicz J. // J Urol. – 2003. – Vol. 170 (suppl). – P. 69–76.
27. Djavan B. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens / Djavan B, Kadesky K, Klopukh B [et al.] // Eur Urol. – 1998. – Vol. 33 (3). – P. 261–70.
28. Djavan B. Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European Prostate Cancer Detection study / Djavan B, Mazal P, Zlotta A. [et al.] // Prostate. – 2001. – Vol. 47(2). – P. 111–7.
29. Gore J.L. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer / Gore J.L., Shariat S.F., Miles B.J [et al.] // J Urol. – 2001. – Vol. 165. – P. 1554.
30. Harisinghani M.G. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer / Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F. [et al.] // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348 (25). – P. 2491–9.
31. Horiguchi A. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer / Horiguchi A., Nakashima J, Horiguchi Y. [et al.] // Prostate. – 2003. – Vol. 56. – P. 23–29.
32. Presti J. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study / Presti J.C., O'Dowd G.J., Miller M.C. [et al.] // J Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 125.
33. Purohit R. S. Imaging clinically localized prostate cancer / Purohit R S, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR. // Urol Clin North Am. – 2003. – Vol. 30. – P. 279–293.

Статья поступила в редакцию 15.05.17