

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.352-006.6-08

Т. С. Одарюк, П. В. Царьков, М. И. Нечушкин,
Е. Г. Рыбаков, Е. П. Симакина

ЛЕЧЕНИЕ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО РАКА АНАЛЬНОГО КАНАЛА

ГНЦ колопроктологии Минздрава РФ, Российская медицинская
академия последипломного образования, НИИ клинической онкологии

Эпидермальный рак анальной области является редким видом злокачественных новообразований дистального отдела пищеварительного тракта. По данным В. Д. Федорова и соавт. [8], частота его составляет 2,2% по отношению к другим опухолям прямой кишки. В НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова за период с 1929 по 1982 г. с данным заболеванием на лечении находилось 107 пациентов, что составило 1,7% от всех больных раком прямой кишки за тот же период времени [5]. Редкость этой формы злокачественных новообразований затрудняет возможность проведения рандомизированных исследований, поэтому многие вопросы лечения остаются открытыми [4, 12].

Прежде чем приступить к обзору мирового опыта лечения эпидермального рака анального канала и анального края, нам представляется целесообразным остановиться на некоторых аспектах терминологии, используемой в литературе.

С анатомо-эмбриологических позиций верхней границей анального канала считается аноректальная линия. Однако для хирургов, ориентирующихся на данные пальцевого исследования прямой кишки, легко пальпируемым ориентиром является проксимальный край аноректального кольца, соответствующий лобково-прямокишечной порции мышцы, поднимающей задний проход. Это дало повод Е. Morgan и С. Milligan ввести в 1934 г. термин «хирургический анальный канал» [1].

С онкологической точки зрения наиболее важна гистологическая структура эпителия, из которого возникает то или иное злокачественное новообразование. Так как эпителий, лежащий выше и ниже аноректальной линии, имеет различное строение и происхождение, становится понятной необходимость разграничить эти анатомические области. В литературе встречается несколько различных вариантов патоморфологической классификации опухолей анальной области. Так, в клинике St. Mark (Великобритания) все новообразования, локализующиеся дистальнее аноректальной линии, считаются опухолями анального края (anal margin). В отечественной литературе их часто обозначают как опухоли периаанальной кожи. В то же время в клинике братьев Мэйо к опухолям анального края относят новообразования, располагающиеся дистальнее края ануса [44]. С точки зрения большинства авторов [2, 7, 23], эти разногласия представляют не только академический интерес, так как опухоли, локализующиеся в области анального края, имеют лучший прогноз в отношении отдаленных и непосредственных результатов лечения. Стандартом в разграничении этих двух областей является определение ВОЗ, согласно которому «опухолями анального канала называются новообразования, возникающие в области, проксимальной границей которой является аноректальное кольцо (включая переходную анальную зону), а дистальной — аноректальная линия. К опухолям анального края относятся новообразования, возникающие дистальнее аноректальной линии до места перехода периаанальной кожи в волосистую часть кожи ягодич». Наименее характерным гистологическим типом опухолей как анального канала, так и периаанальной кожи является плоскокле-

Т. С. Одарюк, П. В. Царьков, М. И. Нечушкин,
Е. Г. Рыбаков, Е. П. Симакина

TREATMENT FOR EPIDERMOID CANCER OF THE ANAL CANAL

Coloproctology Research Center, RF MOH; Russian Academy
of Post-Graduate Medical Training; Research Institute of Clinical
Oncology

Epidermoid cancer of the anal region is a rare malignancy of distal digestive tract. According to V. D. Fedorov et al. [8] it is 2.2% of rectal cancers. A total of 107 patients with anal cancer were managed at the N. N. Petrov Oncology Institute during 1929 to 1982, i. e. 1.7% of all rectal cancer cases treated during the same period [5]. The malignancy being rare, it is difficult to carry out randomized clinical study and there are many problems to be solved in this field [4, 12].

Before reviewing the worldwide experience in treatment of epidermoid cancer of the anal canal and the anus let us consider some terminological issues.

From the anatomoembryological stand point the anorectal line is the upper border line of the anal canal. While surgeons make their judgments basing on rectum palpation findings and therefore proximal margin of the anorectal ring corresponding to the puborectal portion of the anus levator is an easily palpable mark in surgery. By this reasons E. Morgan and C. Milligan introduced the term "surgical anal canal" in 1934 [1].

From the oncology point of view histology of the epithelium, that is origin of many malignancies, is the most important characteristic. Since epithelia above and below the anorectal line have different structures and origin it is reasonable to differentiate these anatomical sites. There are several pathomorphological classifications of anal tumors in the literature. For instance, the St. Mark Clinic (United Kingdom) considers all neoplasms distal from the anorectal line to be anal margin tumors. The Russian authors refer to such neoplasms as perianal skin tumors. While the Mayo Brothers' clinic classifies neoplasms distal from the anal margin as anal margin tumors [44]. Most authors consider these terminology issues very important because tumors of the anal margin have better prognosis as to both immediate and follow-up results. The WHO provided the standard definition which said that tumors of the anal canal included neoplasms originating in the region limited proximally by the anorectal ring and distally by the anorectal line. The anal margin tumors include neoplasms distal from the anorectal line up to the site of perianal skin transition to the gluteal hairy skin.

Squamous-cell carcinoma is a most common histological type both of the anal canal and perianal skin [4, 6, 7]. It is mainly referred to as epidermoid cancer to distinct this type from adenocarcinoma. The squamous-cell carcinoma may be further stratified as keratinous, non-keratinous, transitional-cell or cloacogenic and absaloid carcinomas. A vast majority of the investigators believe all morphological types of squamous-cell carcinoma to have similar clinical course, radiosensitivity and prognosis as to follow-up results which determines a common approach to management of patients with different types of epidermoid cancer of the anal canal and anal margin [4, 43, 45].

Abdominoperineal extirpation of the rectum was classical treatment for anal cancer for many years. Local dissection was performed for small tumors only [6, 8, 11, 22]. Advantages of the surgery include

Таблица 1

Table 1

Результаты лучевой терапии анального рака
Results of radiotherapy for anal cancer

Автор	Облучение: Гр, фракции, время, нед	Полный регресс опухоли		Осложнения	5-летняя выживаемость, %
G. Newman и соавт. [31] G. Newman et al. [31]	50 20 4	45/52 (81) ≤ 5 см / см	13/20 (65) > 5 см или T4 > 5 см or T4	6/72 (8)	66
D. Otim-Oyet и соавт. [34] D. Otim-Oyet et al. [34]	60—65 30—33 6—7	15/22 (68) ≤ 4 см / см	8/17 (47) > 4 см или T4 > 4 cm or T4	1/42 (2)	52
S. Doggett и соавт. [16] S. Doggett et al. [16]	63 5—7	27/35 (77) ≤ 4,5 см / см	—	2/35 (6)	92
R. Salmon и соавт. [42] R. Salmon et al. [42]	60—65 6—7	—	106/150 (71) все + T4 all + T4	15/150 (10)	55
F. Eschwege и соавт. [18] F. Eschwege et al. [18]	60—65 26—30 6—11	—	52/64 (81) все + T4 all + T4	9/64 (14)	46
M. Schlienger и соавт. [45] M. Schlienger et al. [45]	40—45 16—18 5+ 20—25 с 8-го по 10-й день на 12 нед days 8-10, week 12	73/101 (72) ≤ 4 см / см	55/92 (60) < 4 см или T4 < 4 cm or T4	21/193 (11)	65
J. Papillon, J. Montbarbon [36]	42 10 25 + 20 Гр имплантат на 11 нед (иногда + 5-ФУ и MMC) 20 Gy implant in week 11 (sometimes + 5-FU and MMC)	78/84 (93) ≤ 4 см / см	117/138 (85) > 4 см / см	7/222 (3)	65
Author	Irradiation: Gy, fractions, time, weeks	Complete response		Morbidity	5-year survival, %

Примечание. T4 включают в себя опухоли с инвазией слизистой влагалища и в некоторых сериях других тазовых органов. Здесь и в табл. 2, 3: 5-ФУ — 5 фторурацил, MMC — митомицин С. В скобках — процент. В числителе — число положительных случаев, в знаменателе — число обследованных. Note. T4, including tumors with invasion of vaginal mucosa and other pelvic organs in some series. Here and in tables 2,3: 5-FU, 5-fluorouracil; MMC, mitomycin C. Numbers in parentheses show percentage.

точный рак [4, 6, 7]. Часто он обозначается как эпидермальный, что подчеркивает его отличие от железистых форм. В свою очередь плоскоклеточный рак может иметь большое количество вариантов: ороговевающий, неороговевающий, переходноклеточный, или клоакогенный, и базалоидный. Подавляющее большинство авторов считают, что все морфологические варианты плоскоклеточного рака имеют одинаковое клиническое течение, радиочувствительность и прогноз в отношении отдаленных результатов, что обуславливает единый подход к ведению больных с различными формами эпидермального рака анального канала и анального края [4, 43, 45].

Классическим методом лечения анального рака на протяжении многих лет была брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Лишь при небольших новообразованиях применялось местное иссечение опухоли [6, 8, 11, 22]. К несомненным достоинствам хирургического метода лечения можно отнести возможность радикального удаления первичной опухоли с последующим детальным гистологическим контролем, отсутствие токсических осложнений, характерных для лучевой и химиолучевой терапии. Однако брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки носит калечащий характер, представляет собой травматичную операцию и сопровождается определенной летальностью.

Ретроспективный анализ отдаленных результатов хирургического лечения наиболее значительных по числу наблюдений отечественных исследований этого заболевания показал, что в среднем лишь половина больных переживает 5-летний срок. По данным Р. А. Мельникова [5], 5-летняя выживаемость после брюшно-промежностной экс-

definitive dissection of the primary with detailed histological control to follow, no toxic complications characteristic of radiation and chemoradiation therapy. However, the abdominoperineal extirpation of the rectum is a mutilating and sometimes fatal procedure.

Retrospective analysis of follow-up results of the surgical treatment in Russian clinics showed that only half the patients survived 5 years. According to R. A. Melnikov [5] the 5-year survival after abdominoperineal extirpation of the rectum is 48.9%. In a study of 9 cases undergoing local dissection of the tumor 2 patients survived 5 years while the remaining 7 cases died within the first 2 years following surgery. Analysis of follow-up results after abdominoperineal extirpation of the rectum performed at the CRC RAMS demonstrated that 62.2% of the cases relapsed. Of 13 patients undergoing local dissection 12 relapsed between the first month and the first year following surgery. Basing on these findings Yu. M. Timofeyev [4, 7] made the conclusion that local dissection was not effective in anal cancer.

On the contrary G. Boman and C. Moertel [11] discovered the 5-year survival after transanal dissection of anal cancer less than 2 cm in diameter to be 93%. However, most foreign authors confirm unsatisfactory follow-up results of purely surgical treatment for anal cancer [20, 41]. Of 299 epidermoid cancer patients managed at the Memorial Kettering Cancer Center (New York) only 45% survived 5 years [6, 29].

S. Jensen et al. studied follow-up results after definitive treatment for squamous-cell carcinoma of the anal canal and anal margin in Denmark during 1943-1974 to discover that rectum disease recurrence was 50% after abdominoperineal extirpation versus 91 and 63%, re-

Таблица 2

Table 2

Результаты лучевой терапии на фоне лечения 5-фторурацилом и митомицином С
Results of radiotherapy plus 5-fluorouracil and mitomycin C

Автор	Химиотерапия		Облучение: Гр, фракции, время, дни	Регресс первичной опухоли		Контроль регионарных лимфоузлов	5-летняя выживаемо- сть, %
	5-ФУ	MMC					
L. Leichman и соавт. [25] L. Leichman et al. [25]	1000 мг/м ² /24 ч 1—4-й день + 29—32-й день 1000 мг/м ² /24 h days 1-4 + days 29-32	15 мг/м ² 1-й день 15 mg/m ² , day 1	30 15 1—21-й	31/34 (91) ≤ 5 см / см	7/10 (70) ≤ 5 см / см	Не установлен Unknown	80
B. Sischy и соавт. [48] B. Sischy et al. [48]	1000 мг/м ² /24 ч 2—5-й день + 28—31-й день 1000mg/m ² /24h days 2-5 + days 28-31	10 мг/м ² 1-й день 10 mg/m ² day 1	40,8 24 1—35-й	22/26 (85) ≤ 3 см / см	32/50 (64) ≤ 3 см / см	Не исследовался Unexamined	73
B. Cummings и соавт.[12] B. Cummings et al. [12]	1000 мг/м ² /24 ч 1—4-й день + 43—46-й день 1000 мг/м ² /24h days 1-4 + days 43-46	10 мг/м ² 1-й день + 43-й день 10 mg/m ² day 1 + day 43	48—50 24—20 1—58-й (расщеплен- ный / split)	25/27 (93) ≤ 5 см / см	16/20 (80) ≤ 5 см / см	4/5	65
J. Schneider и соавт.[46] J. Schneider et al. [46]	1000 мг/м ² /24 ч 1—4-й день + 29—32-й день 1000 мг/м ² /24h days 1-4 + days 29-32	10 мг/м ² 1-й день + 29-й день 10 mg/m ² day 1 + day 29	50 25—28 1—35-й	21/22 (95) ≤ 5 см / см	14/19 (74) ≥ 5 см или T4 ≥ 5 cm or T4	3/4	77
J. Papillon и соавт. [36] J. Papillon et al. [36]	600 мг/м ² /24 ч 1—5-й день 600 мг/м ² /24h days 1-5	12 мг/м ² 1-й день 12 mg/m ² day 1	42/10 1—19-й + внутритка- невая 20 Гр на 78-й день Interstitial 20 Gy day 78	—	57/70 (81) ≤ 4 см / см	Не установлен Unknown	—
J. Tanum и соавт. [51] J. Tanum et al. [51]	1000 мг/м ² /24 ч 1—4-й день 1000 мг/м ² /24h days 1-4	10—15 мг/м ² 1-й день 10-15 mg/m ² day 1	50—54 25—27 1—35-й	28/30 (93) ≤ 5 см / см	42/56 (75) > 5 см или T4 > 5 cm or T4		
R. Doci и соавт. [14] R. Doci et al. [14]	750 мг/м ² /24 ч 1—5-й день 43—47-й день 85—89-й день 750 мг/м ² /24h days 1-5; days 43-47; days 85-89	15 мг/м ² 1-й день + 43-й день + 85-й день 15 mg/m ² day 1 + day 43 + day 85	54—60 30—33 1—53-й (расщеплен- ный / split)	28/38 (74) ≤ 5 см / см	9/17 53 > 5 см / см	8/8	81
Author	5-FU	MMC	Irradiation: Gy, fractions, time, days	Primary response		Regional lymph nodes	5-year survival, %
	Chemotherapy						

Примечание. Во всех сериях введение MMC было болюсным, 5-ФУ вводили в непрерывном 24-часовом режиме.
Note. In all series MMC was administered by bolus, 5-FU was administered by continuous 24-h infusion.

тирпации прямой кишки составляет 48,9%. При местном иссечении опухоли 2 больных из 9 прожили 5 лет и более, остальные 7 погибли в течение 2 лет после операции от прогрессирования заболевания. Анализ отдаленных результатов после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, проведенный в ОНЦ РАМН, показал, что рецидивы заболевания развиваются в 62,2% наблюдений. У 12 из 13 пациентов, подвергнутых местному иссечению опухоли, рецидив заболевания возник в сроки от 1 мес до 1 года, что позволило Ю. М. Тимофееву [4, 7] сделать вывод о несприимности экономных операций в лечении этого заболевания.

В противоположность этому мнению, В. Boman и С. Moertel [11] сообщили, что при трансанальном иссечении опухоли анального канала диаметром менее 2 см 5-летняя выживаемость составляет 93%. Однако большинство зарубежных авторов подтверждают факт неудовлетворительных отдаленных результатов *чисто хирургического лечения* анального рака [20, 41]. Так, анализ 5-летней выживаемости после удаления эпидермального рака у 299 больных в Memorial Kettering-Cancer Center (Нью-Йорк) показал, что в среднем только 45% пережили 5-летний срок [6, 29].

Изучая отдаленные результаты после радикального лечения плос-

спективно, after local tumor dissection. On demonstrating the poor results of pure surgery for anal cancer the authors provide rationale for application of new multimodality treatment involving radiation and cytostatic therapy [23].

Radiation therapy (RT) or combined chemoradiation therapy (CRT) are most common treatment modalities for epidermoid cancer of the anal canal. The transition to multimodality treatment occurred in spite of the absence of randomized comparative analysis of efficacy of surgery alone versus radiotherapy [12, 31]. The transition was made basing on several reports of successful RT alone for the cancer in question [9, 32, 35, 36]. The most common procedure consists of distant gamma-therapy with irradiation of the anal canal and pararectal and pelvic lymph nodes. Some cancer centers apply selective irradiation of pelvic lymph nodes. The recommended total tumor dose varies from 50 Gy for 4 weeks to 65 Gy for 6-7 weeks [9, 17, 35].

Table 1 summarizes RT results. The follow-up data apply to patients with complete response to RT.

Another RT variant combines distant and interstitial irradiation and is intended to deliver maximal ionizing radiation dose to the primary and regional lymph ducts [35]. J. Papillon et al. [36] reported

Таблица 3

Table 3

Сравнение совместного и последовательного комбинированного лечения эпидермального рака анального канала
Comparison of simultaneous and consecutive combination treatment for epidermoid cancer of the anal canal

Автор	5-ФУ	MMC	Облучение: Гр, фракции, время, дни	Биопсия или операция, дни	Полный регресс опухоли	5-летняя выживаемость, %
СОВМЕСТОЕ / SIMULTANEOUS						
N. Nigro [33]	1000 мг/м ² /24 ч 1—4-й день + 29—32 день 1000 mg/m ² /24 h days 1-4 + days 29-32	15 мг/м ² 1-й день 15 mg/m ² day 1	30 15 1—21-й	73-й	83/93 (89)	80
W. Meeker и соавт. [28] W. Meeker et al. [28]	1000 мг/м ² /24 ч 1—4-й день + 29—32 день 1000 mg/m ² /24 h days 1-4 + days 29-32	15 мг/м ² 1-й день 15 mg/m ² day 1	30 15 1—21-й	53—74-й	14/16 (88)	87 (40 мес) 40 months
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ / CONSECUTIVE						
E. Miller и соавт. [29] E. Miller et al. [29]	750 мг/м ² /24 ч 1—5-й день 750 mg/m ² /24 h days 1-5	15 мг/м ² 1-й день 15 mg/m ² day 1	30 15 7—28-й	56—72-й	19/42 (45)	82
B. Secco и соавт. [47] B. Secco et al. [47]	750 мг/м ² /24 ч 1—5-й день 750 mg/m ² /24 h days 1-5	15 мг/м ² 1-й день 15 mg/m ² day 1	30 15 8—27-й	55—69-й	3/14 (21)	63 (42 мес) 42 months
Author	5-FU	MMC	Irradiation: Gy, fractions, time, days	Biopsy or surgery, days	Tumor complete response	5-year survival, %

кокличного рака анального канала и анального края в Дании за период с 1943 по 1974 г. S. Jensen и соавт. установили, что после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки рецидивы заболевания возникли в 50% наблюдений, а после местного иссечения опухоли — в 91 и 63% соответственно. Демонстрируя неудовлетворительные результаты хирургического лечения анального рака в чистом виде, авторы обосновывают необходимость перехода к новым мультимодальным методам лечения этого заболевания с применением лучевой терапии и цитостатиков [23].

Лучевая терапия (ЛТ) или комбинация лучевой терапии с химиотерапией (ХЛТ) является на данный момент наиболее распространенным методом в лечении эпидермального рака анального канала. Следует отметить, что переход к мультимодальным методам воздействия на опухоль произошел, несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, в которых был бы проведен сравнительный анализ эффективности хирургического и лучевого методов лечения [12, 31]. Основанием для этого послужил ряд сообщений об успешном применении ЛТ как самостоятельного метода лечения [9, 32, 35, 36]. Наиболее распространена методика облучения, включающая дистанционную гамма-терапию с облучением анального канала и регионарных лимфоузлов параректальной и тазовой локализации. В некоторых случаях используется избирательное облучение паховых лимфоузлов. Рекомендация СОД колеблется от 50 Гр за 4 нед до 65 Гр за 6—7 нед [9, 17, 35].

Результаты применения ЛТ приведены в табл. 1. Отдаленные результаты приведены для пациентов, у которых был достигнут полный регресс опухоли после ЛТ.

Одним из вариантов ЛТ является комбинация дистанционного и внутритканевого облучения, которая применяется с целью достижения максимальной дозы ионизирующего излучения в области первичной опухоли и путей регионарного лимфооттока [3, 5]. J. Papillon и соавт. [36] опубликовали результаты самой большой серии наблюдений за больными, у которых применялась данная комбинация. Начальный курс дистанционной гамма-терапии ⁶⁰Co, проводившийся авторами, включал в себя облучение паховых областей и пресакральной области. При этом на первичную опухоль приходилась доза в 35 Гр в 10 фракциях за 19 дней (СОД 45 Гр). Затем после 2-месячного перерыва проводился курс внутритканевой лучевой терапии имплантатом ¹⁹²Ir до достижения дозы 15—20 Гр. Дополнительное облучение проводилось в случаях выявления пальпируемых параректальных лимфоузлов. В целом опубликованные результаты подтверждались исследованиями, в которых использовались аналогичные критерии отбора пациентов и техника ЛТ [39]. Однако некоторые авторы отмечали более частое, чем 3%, развитие осложнений

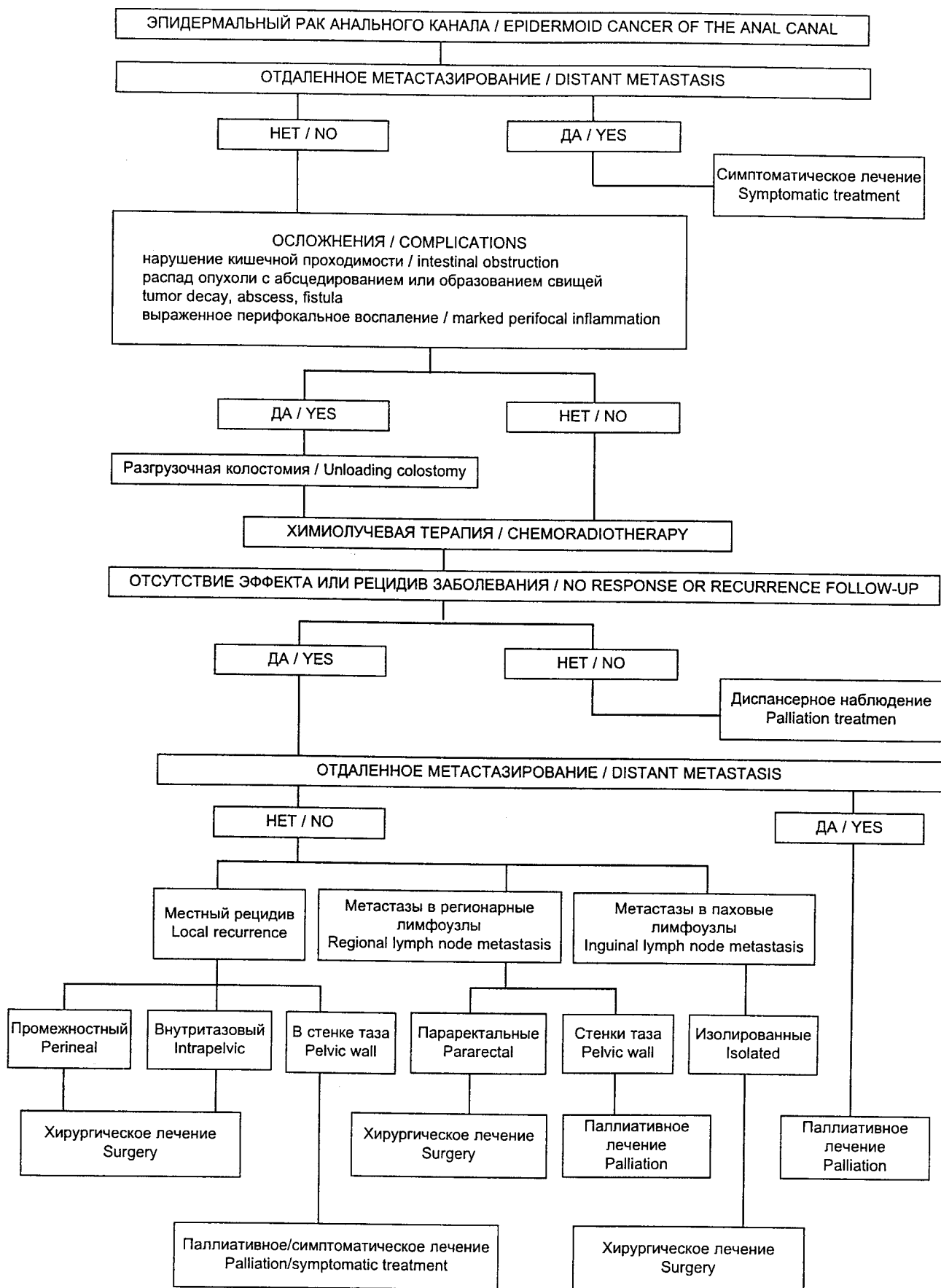
of the largest series of patients undergoing this treatment. The initial ⁶⁰Co distant gamma-therapy covered inguinal and presacral regions. The dose to the primary was 35 Gy as delivered by 10 fractions for 19 days (total tumor dose 45 Gy). After a 2-month interval the treatment was continued using interstitial ¹⁹²Ir implants up to a dose 15-20 Gy. Additional irradiation was given in cases with palpable pararectal lymph nodes. These results were generally supported by other authors' findings using the same inclusion criteria and RT technique [39]. However, some authors noted a greater than 3% follow-up morbidity [18, 42, 45]. Satisfactory anorectal function was preserved in 65 to 90% of the cases. Of note that J. Papillon and other advocates of the methodology anticipated good functional results only in patients with mobile tumors occupying not more than 3/4 of the anus circumference and not invading vaginal wall or other pelvic structures [13, 24].

There were studies of complex treatment for epidermoid anal cancer. N. Nigro was the first who proposed chemoradiation therapy for squamous-cell carcinoma of the anal cancer. The N. Nigro's approach consisted of preoperative distant irradiation at a total tumor dose 30 Gy for 3 weeks concurrently with chemotherapy. The chemotherapy consisted of mitomycin C at 15 mg/m² on day 1 by intravenous bolus and a continuous 96-h infusion of 5-fluorouracil on days 1 to 4 at a daily dose 1000 mg/m². The 5-fluorouracil infusion was repeated on days 29 to 32 [32]. This study aimed to establish additivity effect of combined chemotherapy and irradiation. The schedule was based on previous clinical and laboratory findings [30] that demonstrated enhancement of the 5-fluorouracil effect by RT and the combination synergistic potential. Continuous 5-fluorouracil administration was less toxic for bone marrow than bolus. In early publications [32] the authors reported of surgery performed at 4-6 weeks following chemoradiotherapy irrespective of tumor response. However, it became clear later that most patients presented with no morphological evidence of tumor growth which led to performance of wide tumor biopsy instead of surgery. Radical surgery was carried out only in cases with morphologically verified residual cancer [33].

The N. Nigro schedule was modified by many investigators. The modifications mainly involved increased irradiation dose. Later many supporters of this method did not give the second 5-fluorouracil infusion [50], wide biopsy was performed only in cases with clinically suspected residual or recurrent cancer [25, 48]. Table 2 summarizes experience of the RT and cytostatic therapy.

In these series complete response was 65-85%. Most common irradiation dose was 45 Gy for 5 weeks, and the distant RT was often supplemented with intracavitary or interstitial irradiation of the primary. This methodology resulted in a 75% response including

Схема лечения больных эпидермальным раком анального канала
Treatment of patients with epidermoid cancer of the anal canal



в отдаленные сроки [18, 42, 45]. Удовлетворительная аноректальная функция в этих сериях отмечалась в 65–90% наблюдений. Следует отметить, что J. Papillon и сторонники его метода заранее планировали хорошие функциональные результаты только у пациентов с подвижной опухолью, которая занимала не более 3/4 окружности анального канала и не инфильтрировала стенку влагалища или других тазовых структур [13, 24].

Одновременно были предприняты исследования, направленные на комплексное воздействие на эпидермальный рак анальной локализации. Основоположителем комплексного химиолучевого подхода к лечению плоскоклеточного рака анального канала был N. Nigro, который предложил схему, включавшую в себя предоперационное дистанционное облучение СОД 30 Гр в течение 3 нед на фоне химиотерапии. В 1-й день внутривенно болюсно вводился митомидин С в дозе 15 мг/м², а 5-фторурацил — непрерывно на протяжении 96 ч с 1-го по 4-й день в дозе 1000 мг/м²/сут. С 29-го по 32-й день инфузия 5-фторурацила повторялась [32]. Это исследование проводилось с целью выявления аддитивного эффекта при сочетании химиотерапии и облучения. Решение применить именно эту схему основывалось на ряде предшествующих клинических и лабораторных исследований [30], в которых было продемонстрировано усиление цитотоксического воздействия 5-фторурацила на фоне ЛТ и возможного синергизма между ними. Непрерывное, в течение суток, введение 5-фторурацила в меньшей степени оказывало токсическое воздействие на костный мозг, нежели болюсное введение. В своих ранних публикациях авторы [32] сообщали, что хирургическое вмешательство выполнялось через 4–6 нед после химиолучевого этапа лечения независимо от выраженных клинических регресса опухоли. Однако впоследствии стало ясным, что у большинства пациентов в удаленных препаратах отсутствовали признаки опухолевого роста, это привело к замене хирургического вмешательства на расширенную биопсию опухоли, а радикальная операция выполнялась лишь тем пациентам, у которых резидуальный рак был подтвержден морфологически [33].

Схема N. Nigro была модифицирована многими исследователями. Изменения в ней в основном касались увеличения дозы облучения, многие последователи этого метода отказались от повторной инфузии 5-фторурацила [50], расширенная биопсия выполнялась лишь больным с клинически заподозренными резидуальными или рецидивными опухолями [25, 48]. В табл. 2 суммируется опыт применения ЛТ на фоне цитостатиков.

Полный регресс первичной опухоли в этих сериях был достигнут в 65–85% наблюдений. В большинстве исследований применялись дозы облучения, эквивалентные 45 Гр за 5 нед, и часто дистанционная ЛТ дополнялась внутриволостным или внутритканевым облучением первичной опухоли. Это позволило добиться регресса опухоли в 75% случаев в том числе и в тех, когда новообразование превышало 5 см в диаметре, занимало всю окружность стенки кишки или прорастало в соседние органы.

В качестве одной из модификаций схемы N. Nigro было предложено, суть которого заключалась в проведении химиотерапии перед ЛТ. По мнению исследователей [29], подобный расщепленный метод лечения позволяет увеличить дозы как цитостатиков, так и облучения без увеличения повреждения нормальных тканей и с меньшим числом токсических осложнений. Однако в этом случае становится сомнительным факт синергического взаимодействия между химиопрепаратом и ЛТ. Сравнение результатов этих двух методик приведено в табл. 3.

Еще одним вариантом ХЛТ являются схемы, в которых в качестве химиопрепарата применялся только 5-фторурацил [22]. L. Hughes и соавт. провели исследование, в котором облучение в СОД 45 Гр за 5 нед 25 фракциями проходило на фоне непрерывного внутривенного введения 5-фторурацила в дозе 300 мг/м²/сут в течение всего курса лечения. Режим непрерывного введения преследовал цель увеличить общую дозу химиопрепарата и создать постоянную концентрацию его на протяжении всего периода ЛТ. Однако у 10 (42%) из 24 пациентов из-за развившихся острых токсических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта потребовалось прервать курс химиотерапии, а у 7 (29%) — прервать и лучевую терапию. Один больной погиб от острых токсических осложнений. Для уменьшения токсического воздействия 5-фторурацила авторы рекомендуют вводить последний в течение 5 дней с перерывом на 2 дня. В последующей публикации T. Rich и соавт. [40] сообщили, что данная методика позволила добиться полного регресса первичной опухоли у 67% больных.

B. Cummings и соавт. [12] был проведен нерандомизированный сравнительный анализ схемы с митомидином С и 5-фторурацилом

cases with tumors more than 5 cm in diameter occupying the entire circumference and invading adjacent organs.

One of the modifications of the N. Nigro schedule consisted of chemotherapy prior to RT. According to [29] this split modality allows dose escalation both for cytostatics and irradiation without increasing damage of normal tissues and toxic morbidity. However, in this case the synergism of chemo- and radiotherapy is doubted. Comparison of the two modalities is given in table 3.

Another CRT modality is a schedule with 5-fluorouracil being the only cytostatic used [22]. L. Hughes et al. conducted a study in which irradiation at a total tumor dose 45 Gy was given by 25 fractions for 5 weeks in parallel with continuous 5-fluorouracil infusion at 300 mg/m²/day for the whole treatment cycle. The continuous infusion was aimed to increase the total cytostatic dose and to maintain its constant concentration during the entire RT cycle. However, 10 (42%) of 24 patients had to discontinue chemotherapy due to acute gastrointestinal toxicity another 7 (29%) patients had also to stop RT. One patient died from acute toxicity. To reduce 5-fluorouracil toxicity the authors recommended to administer the drug for 5 days at a 2-day interval. In a later publication [40] N. Rich et al. reported that this method resulted in a 67% complete response of the primary.

B. Cummings et al. [12] conducted non-randomized comparison of two schedules, the first schedule including mitomycin C and 5-fluorouracil and the second one including 5-fluorouracil alone by two 96-hour continuous intravenous infusions at 1000 mg/m²/day in combination with a split course RT at a total tumor dose 48–50 Gy for 8 weeks. The rate of acute toxicity in particular bone marrow depression was lower in the schedule with 5-fluorouracil alone though the complete response was 58% (36/62) versus 87% (41/47) in the mitomycin C plus 5-fluorouracil schedule.

There are reports of administration a chemotherapy schedule consisting of a combination of platinum derivatives and 5-fluorouracil [14, 27, 49]. R. Doci and R. Zcali [15] achieved a 94% (33/35) complete response. However these are but interim data since no follow-up results are obtained yet.

It is unclear which of the schedules (chemoradiotherapy or radiotherapy) is more efficient and safer. There are several multicenter randomized studies in progress. The preliminary results in particular those reported by investigators from the Cancer Institute (Netherlands) [10] demonstrated that radiation with mitomycin C and 5-fluorouracil therapy gave a greater percentage of complete response than RT alone (80% vs 54%, respectively) with no increase in toxicity.

RT in parallel with physical treatment such as microwave hyperthermia seems to be a promising approach. According to V. I. Knysh, Yu. M. Timofeyev [3, 4, 7] this methodology provided a 37.8% (17/45) complete response and a 42.2% resorption of half a tumor, the 5-year survival being 75.1%.

There are many problems of treatment for epidermoid cancer of the anal canal to be solved in spite of certain progress due to RT and CRT that are effective non-mutilating conservative modalities also preserving the occlusive function of the rectum.

RT effect is sometimes overestimated. In a study at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center 42 patients underwent CRT and surgery consisting of local disease dissection or abdominoperineal extirpation at 6 weeks following the CRT. As appeared 44% of the patients with clinical tumor response presented with cancer in their surgical specimens [29]. There is an opinion of the advantage of complex modality treatment for epidermoid cancer of the anal canal with the primary more than 5 cm in diameter (T3) or invading all rectal wall strata (T4) involving radiotherapy and surgery to follow which is claimed to improve follow-up results [37, 52]. R. Lombard-Platet [26] also doubts the efficiency of RT alone. It should also be taken into consideration that the toxicity rate varying from 3 to 14% also accounts for a certain lethality [36, 18, 22]. It is no doubt that irradiation increases postoperative morbidity [29, 43].

There are different opinions about time of follow-up and frequency of check biopsies in patients with cancer of the anal canal undergoing conservative treatment [35, 50]. Palpation supplemented with biopsy if necessary remains the principal technique of diagnosis of recurrent or residual disease. Small pelvic transrectal ultrasonography and computed tomography provide objective clinical evidence [21]. Carcinoembryonic antigen [51] appeared a poor marker in the diagnosis of epidermoid cancer recurrence, while some reports claimed squamous-cell carcinoma antigen titers to be related to the recurrence [19, 38].

Basing on the worldwide experience the management of patients with cancer of the anal canal may be schematically presented as follows.

Treatment for this rare malignancy is a difficult problem with many disputable issues. Although RT and CRT are principal treatment modalities it is better to have no illusions about their complete efficiency and to perform surgery in proper time. The management of such cases at special radiosurgery units may be a reasonable approach.

и схемы, в которой применялся только 5-фторурацил в двух 96-часовых непрерывных внутривенных инфузиях в дозе 1000 мг/м²/сут совместно с расщепленным курсом ЛТ СОД 48—50 Гр за 8 нед. Острые токсические осложнения, в частности депрессию костного мозга, отмечали реже в схеме, где использовался только 5-фторурацил, однако полный регресс опухоли при этом был достигнут в 58% (у 36 из 62) наблюдений, в то время как при применении митомицина С и 5-фторурацила в 87% (у 41 из 47).

В последние годы появился ряд сообщений о применении схемы химиотерапии, в которой сочетаются препараты платины и 5-фторурацил [14, 27, 49]. R. Doci и R. Zucali [15] сообщают об уровне полного регресса опухоли, достигающем 94% (у 33 из 35), однако эти публикации носят предварительный характер, так как еще неизвестны отдаленные результаты этих исследований.

В настоящий момент остается открытым вопрос о том, что является более эффективным и в то же время безопасным методом лечения анального рака — сочетание химиотерапии с облучением или только облучение. В связи с этим проводится ряд мультицентральных рандомизированных исследований, которые сейчас находятся в различных фазах. Однако уже имеющиеся результаты позволили ряду авторов, в частности исследователям из Института рака в Нидерландах [10], выяснить, что полный регресс опухоли чаще достигался после применения митомицина С и 5-фторурацила, нежели только ЛТ (80 и 54% соответственно), при этом в группе ХЛТ не было выявлено достоверного увеличения числа токсических осложнений.

Одним из возможных перспективных направлений ЛТ может быть ее проведение на фоне таких физических факторов воздействия, как сверхвысокочастотная гипертермия. По данным В. И. Кныша и Ю. М. Тимофеева [3, 4, 7], применение этой методики облучения позволило добиться полного регресса опухоли у 37,8% (у 17 из 45) больных, а резорбции более половины опухоли — у 42,2% при этом 5-летняя выживаемость больных составила 75,1%.

Несмотря на несомненные достоинства ЛТ или ХЛТ, обусловленные не калечащим, консервативным характером этих методов, возможностью сохранить функцию запирающего аппарата прямой кишки у большинства пациентов и высокую эффективность, многие проблемы лечения эпидермального рака анального канала остаются нерешенными.

Зачастую происходит переоценка эффекта ЛТ. Так, из 42 пациентов, обследованных в Memorial Sloan Kettering-Cancer Center, после проведенного ХЛТ через 6 нед у всех выполнялось либо местное иссечение, либо брюшно-промежностная экстирпация, при этом было установлено, что у 44% пациентов с клиническим регрессом опухоли в операционном препарате был выявлен рак [29]. Существует мнение о предпочтительности комплексного метода лечения эпидермального рака анального канала при опухолях, превышающих 5 см (Т3) или прорастающих все слои стенки кишки (Т4), при котором после проведенного курса радиотерапии выполняется хирургическое вмешательство. Это позволяет улучшить отдаленные результаты [37, 52]. На обоснованность мнения об исключительности ЛТ в лечении рака анального канала указывает R. Lombard-Platet [26]. Нельзя также не принимать во внимание, что риск развития токсических осложнений колеблется от 3 до 14%, поэтому сопровождается определенной летальностью [18, 22, 36]. Несопоримым является факт увеличения числа послеоперационных осложнений после проведенного курса облучения [29, 43].

Актуальной остается тактика ведения больных эпидермальным раком анального канала после проведенной консервативной терапии. Существует множество различных рекомендаций, касающихся сроков наблюдения и частоты контрольных биопсий [33, 50]. Ведущим методом в определении развития рецидива или наличия резидуальной опухоли по-прежнему остается пальцевое исследование, дополняемое при необходимости биопсией. Трансректальная ультрасонография и компьютерная томография малого таза позволяют объективизировать данные клинического обследования [21]. Такой опухолевый маркер, как карцино-эмбриональный антиген [51] не оправдал себя в диагностике рецидивов эпидермального рака, однако есть сообщения о достоверной корреляции титра антигена плоскоклеточного рака с развитием рецидива заболевания [19, 38].

Таким образом, на основании анализа мирового опыта тактику ведения больных раком анального канала можно представить следующим образом (см. схему).

Лечение этой редкой формы злокачественных новообразований представляет собой весьма сложную, до конца не решенную проблему. Несмотря на то что основным методом лечения является ЛТ или ХЛТ, следует избегать иллюзий относительно полной эффективности и исключительности этого метода и своевременно прибегать к хи-

рургическому лечению. Этому может способствовать создание радиохирургических отделений, осуществляющих ведение этого контингента больных в тесном взаимодействии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Генри М. М., Своиш М. Колопроктология и тазовое дно. — М., 1988. — С. 460.
2. Кныш В. И., Паршикова С. М., Голдобенко Г. В., Тимофеев Ю. М. // *Вопр. онкол.* — 1987. — Т. 33, № 9. — С. 87—91.
3. Кныш В. И., Тимофеев Ю. М., Голдобенко Г. В. // Там же. — 1996. — Т. 42, № 3. — С. 79—81.
4. Кныш В. И., Тимофеев Ю. М. Злокачественные опухоли анального канала. — М., 1997. — С. 304.
5. Мельников Р. А., Голицкий Л. Г., Ковалев В. К. // *Вопр. онкол.* — 1984. — Т. 30, № 6. — С. 79—87.
6. Стурис М. В. Колоректальные новообразования: Пер. с англ. — М., 1983. — С. 252.
7. Тимофеев Ю. А. Злокачественные опухоли анального канала: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
8. Федоров В. Д. Рак прямой кишки. — М., 1987.
9. Хрущев М. М., Сымакина Е. П., Райфель Б. А. // *Мед. радиол.* — 1977. — № 8. — С. 19—25.
10. Bartelink H., Roelofsens F., Eschwege F. // *J. clin. Oncol.* — 1997/ — Vol. 15, N 5. — P. 2040—2049.
11. Boman B. M., Moertel C. G., O'Connell M. J. et al. // *Cancer.* — 1984. — Vol. 54. — P. 114—125.
12. Cummings B. J. // *Cancer Treat. Rev.* — 1982. — Vol. 9. — P. 125—147. Doci R., Zucali R., Bombelli L. et al. // *Ann. Surg.* — 1992. — Vol. 215. — P. 150—156.
13. Cummings B. J., Keane T. J., O'Sullivan B. et al. // *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — Vol. 21. — P. 1115—1125.
14. Doci R., Zucali R., Bombelli L. et al. // *Ann. Surg.* — Vol. 215. — P. 150—156.
15. Doci R., Zucali R. // *J. clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14, N 2. — P. 3121—3125.
16. Doggett S. W., Green J. P., Cantril S. T. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol. 15. — P. 1069—1072.
17. Duhois J. B., Garrigues J. M., Pujol H. // *Ibid.* — 1991. — Vol. 20. — P. 575—580.
18. Eschwege F., Lasser P., Chavy A. et al. // *Radiother. Oncol.* — 1985. — N 3. — P. 145—150.
19. Fontana X., Lagrange J. L., Francois E. et al. // *Dis. Colon. Rectum.* — 1991. — Vol. 34. — P. 126—131.
20. Grinnell R. S. // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1959. — Vol. 98. — P. 29—39.
21. Herzog U., Boss M., Spichtin H. P. // *Surg. Endosc.* — 1994. — Vol. 8, N 10. — P. 1186—1189.
22. Hughes L. L., Rich T. A., Delclos L. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1989. — Vol. 17. — P. 1153—1160.
23. Jensen S. L., Hagen K. et al. // *Dis. Colon. Rectum.* — 1988. — Vol. 31. — P. 273—278.
24. Kin N., Pigneux J., Auvray H. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol. 14. — P. 253—259.
25. Leichman L., Nigro N., Vaitkevicius V. K. et al. // *Am. J. Med.* — 1985. — Vol. 21. — P. 216—278.
26. Lombard-Platet R. // *Ann. Gastroenterol. Hepatol. Paris.* — 1994. — Vol. 30, N 4. — P. 185—188.
27. Martenson J. A., Lipsitz S. R., Wagner H. Jr. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 35, N 4. — P. 745—749.
28. Meeker W. R., Sickle-Santanello B. J., Philpott G. et al. // *Cancer.* — 1986. — Vol. 57. — P. 525—529.
29. Miller E. J., Quan S. H., Thaler H. T. // *Ibid.* — 1991. — Vol. 67. — P. 2038—2041.
30. Moertel C. G., Childs D. S., Reitemeier R. J. et al. // *Ibid.* — 1969. — Vol. 2. — P. 865—867.
31. Newman G., Calverley D. C., Acker B. D. et al. // *Radiother. Oncol.* — 1992. — Vol. 25. — P. 196—202.
32. Nigro N. D., Vaitkevicius V. K., Considine B. Jr. // *Dis. Colon. Rectum.* — 1974. — Vol. 17. — P. 354—356.

33. Nigro N. D. // Ibid. — 1984. — Vol. 27. — P. 763—766/
34. Otim-Oyet D., Ford H., Fisher C. et al. // Clin. Oncol. — 1990. — N 2. — P. 84—89.
35. Papillon J. Rectal and Anal Cancers. — New York, 1982.
36. Papillon J., Montbarbon J. F. // Dis. Colon. Rectum. — 1987. — Vol. 30. — P. 324—333.
37. Papillon J., Chassard J. L. // Ibid. — 1992. — Vol. 35, N 5. — P. 422—429.
38. Petrelli N. J., Shaw N., Bhargava A. et al. // J. clin. Oncol. — 1988. — N 6. — P. 782—785.
39. Pipard G. Combinative therapy of anal canal cancer, a report on external irradiation with or without chemotherapy followed by interstitial iridium 192 / Ed. R. Sauer // Interventional Radiation Therapy, Techniques, Brachytherapy. — Berlin, 1991. — P. 215—219.
40. Rich T. A., Ajani J. A., Morrison W. H. et al. // Radinlher. Oncol. — 1992. — Vol. 24, Suppl. 1. — S. 104.
41. Richards J. C., Beahrs O. H., Woolner L. B. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1963. — Vol. 114. — P. 475—481.
42. Salmon R. J., Fenton J., Asselain B. et al. // Am. J. Surg. — 1984. — Vol. 147. — P. 43—48.
43. Salmon R. J., Zafrani B., Habib A. et al. // Dis. Colon. Rectum. — 1986. — Vol. 20. — P. 336—340.
44. Savoca P. E., Douglas Wong. W. Cancer of the Colon Rectum and Anus, Mc. Graw-Hill, INC, 1995. — P. 1154.
45. Schkienger M., Krzisch C., Pene F. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1989. — Vol. 17. — P. 1141—1151
46. Schneider I.H.F., Grahenbauer G. G., Reck T. et al. // Int. J. Colorect. Dis. — 1992. — N 7. — P. 192—196.
47. Secco G. B., Sertoli M. R., Scarpati D. // Tumori. — 1987. — Vol. 73. — P. 151—153.
48. Sischy B., Doggett R. L. S., Krall J. M. et al. // J. nat. Cancer Inst. — 1989. — Vol. 81. — P. 850—856.
49. Svensson C., Kaigui M., Goldman S. // Int. J. Colorectal. Dis. — 1992. — N 7. — P. 122—124.
50. Tanum G., Tveit K., Karlsen K. O. et al. // Cancer. — 1991. — Vol. 67. — P. 2462—2466.
51. Tanum G., Stenwig A. E., Bormer O. P. et al. // Acta Oncol. — 1992. — Vol. 31. — P. 333—335.
52. Touboul E., Schlienger M., Buffat L. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 75, N 3. — P. 786—793.

Поступила 16.04.98 / Submitted 16.04.98

© В. Г. Дегтярь, Н. Е. Кушлинский, 1998
УДК 616.65-006.04:577.171

В. Г. Дегтярь, Н. Е. Кушлинский

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ АНДРОГЕНОВ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА: ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В НОРМЕ; ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА АНДРОГЕНОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ

НИИ клинической онкологии

В настоящее время в общих чертах относительно ясна роль двух природных андрогенов в организме животных и человека — тестостерона (Т) и 5 α -дигидротестостерона (ДГТ). Данные о роли других природных андрогенов достаточно противоречивы. Более того, о роли большинства метаболитов андрогенов (которые образуются в основном из Т или ДГТ) в норме и при патологии можно судить только по отдельным сведениям, так как для очень небольшого числа природных метаболитов андрогенов (включая Т и ДГТ) проведены систематические исследования по их физиологической значимости в организме человека, в частности в предстательной железе (ПЖ). Исследования последнего десятилетия показали, что мы стоим только на пороге изучения роли метаболизма андрогенов в разных тканях, и в будущем еще предстоит узнать, какова роль различных природных метаболитов андрогенов не только в эндокринологии пола и размножения.

Широкое изучение процессов биотрансформации андрогенов в разных органах и тканях, роли отдельных метаболитов даст возможность не только констатировать на уровне фактов изменения соотношений половых стероидов у человека при различных заболеваниях, объяснить обнаруженные факты, но и, что самое важное, определить пути коррекции таких изменений.

Данный обзор посвящен обсуждению предполагаемой роли биотрансформации андрогенов в ПЖ человека, причин нарушения их метаболизма и значимости отдельных метаболитов андрогенов в нормальной ПЖ и при новообразованиях.

Известно, что качественный и количественный состав каждого класса половых стероидов в крови организма (вероятно, и в клетках-мишенях) зависит не только от секреции их половыми железами и надпочечниками [5], но и от разнообразия ферментных систем стероидогенеза (биотрансформации, метаболизма) в других тканях. В наибольшей степени это относится к андрогенам [2]. Суммарный эффект всех процессов и обуславливает содержание каждого отдель-

V. G. Degtjar, N. E. Kushlinsky

ANDROGEN BIOTRANSFORMATION IN HUMAN PROSTATE: SIGNIFICANCE IN THE NORMAL PROSTATE; CAUSE OR EFFECT OF ANDROGEN METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH NEOPLASTIC DISEASE?

Research Institute of Clinical Oncology

The role of two natural androgens, testosterone (T) and 5 α -dihydrotestosterone (DHT) in the human and animal body is generally clear. While findings of the role of other natural androgens are rather equivocal. Moreover, we can make conclusions on the role of most androgen metabolites (mainly T or DHT products) in the normal and pathological state basing on scarce findings because few natural androgen metabolites (including T and DHT) are studied systematically for physiological significance in the human body, in particular in the prostate. The research carried out over the last decade proved that we had little knowledge of the role of androgen metabolites in body tissues especially as concerns the function of natural androgen metabolites different from sex and reproduction endocrinology.

The comprehensive study of androgen biotransformation in different organs and tissues, the role of individual metabolites will allow us to trace factual pathological changes in human sex steroid relationship, to explain the facts observed and, what is of most importance, to know ways to correct these changes.

This review discusses the role of androgen biotransformation in human prostate, causes of androgen metabolic disorders and the role of individual androgen metabolites in the normal prostate and neoplastic disease.

Qualitative and quantitative composition of every sex steroid hormone class in blood (and probably in target cells) is known to depend on both hormone secretion by sex glands and adrenals [5] and the variety of enzyme-mediated steroid production systems (biotransformation, metabolism) in other tissues. This fully applies to androgens [2]. The total effect of all the processes determines content of every individual androgen in target cells [15, 29]. Moreover, there is enough evidence to consider androgen contribution to paracrine and endocrine regulation of cell mechanisms to be related to androgen biotransformation, though the endocrine status is not always a reflection of