

Обзор материалов ежегодного конгресса Американской урологической ассоциации (20—25 мая 2006 г.)

С 20 по 25 мая 2006 г. в Атланте (США) проходил ежегодный конгресс Американской урологической ассоциации (AUA). Программа конгресса включала широкий спектр проблем современной урологии. Несколько пленарных заседаний, а также многочисленные сессии и сателлитные симпозиумы были посвящены вопросам скрининга, диагностики, лечения и профилактики онкоурологических заболеваний.

До сих пор не определена оптимальная тактика при малых (<3 см) опухолях почки, частота выявления которых неуклонно увеличивается. Отмечается тенденция к уменьшению агрессивности хирургического подхода при небольших новообразованиях данной локализации, акценты смещаются с радикальной нефрэктомии на открытую, а затем лапароскопическую резекцию, аблативные методики и, наконец, активное наблюдение. Малые опухоли почки являются злокачественными в 70% случаев. У 1% больных рак почки метастазирует при небольших размерах первичного очага. Кроме того, новообразования < 3 см в наибольшем измерении способны к росту в среднем на 3 мм в год. К увеличению в размерах склонны как злокачественные (4 мм/год), так и доброкачественные (2 мм/год) опухоли. При почечно-клеточном раке отмечена корреляция диаметра и объема первичного очага со степенью анаплазии. Низкодифференцированные опухоли составляют 2% при диаметре новообразования до 1 см и 57% — более 7 см. Однако ни размеры, ни скорость роста опухоли не позволяют предсказать ее гистологическое строение, так же как и все существующие на данный момент методы визуализации. Несмотря на техническую возможность выполнения биопсии опухолей почки в 80% случаев, этот метод также недостаточно информативен. Частота ошибок при трактовке цитологической картины биоптата составляет 15–20%. В связи с потенциальной способностью к местному росту и метастазированию малых опухолей почки большинство исследователей придерживаются агрессивной хирургической тактики, резервируя наблюдение для пациентов старческого возраста, имеющих плохой соматический статус.

В нескольких сериях наблюдений продемонстрировано отсутствие преимуществ нефрэктомии по сравнению с резекцией почки у больных с опухолями cT1. Более половины резекций почки в США выполняется лапароскопическим доступом. Специфическая 5-летняя выживаемость пациентов, подвергнутых органосохраняющему хирургическому лечению

по поводу почечно-клеточного рака T1–T2 лапароскопическим доступом, составляет 97%, что сравнимо с результатами открытых операций. Лапароскопические операции ассоциированы с достоверно более длительным временем ишемии и большей частотой периоперационных осложнений по сравнению со стандартным подходом. В связи с этим лапароскопическая резекция почки, как правило, рекомендуется при солитарных, периферически расположенных опухолях небольших размеров. По мере накопления опыта выполнения данных операций расширяются показания к их использованию. Так, описаны большие серии лапароскопических резекций почки при опухолях более 5 см в диаметре и интрапаренхиматозных новообразованиях. При выполнении органосохраняющих операций лапароскопическим доступом широко применяется холодовая ишемия за счет перфузии чашечно-лоханочной системы ледяным физиологическим раствором через предварительно установленный мочеточниковый катетер. Время ишемии, превышающее 30 мин, достоверно увеличивает риск развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде. Подчеркивается необходимость удаления опухоли вместе с прилежащей жировой клетчаткой, так как около 10% новообразований менее 3 см, имеющих строение почечно-клеточного рака, прорастают жировую капсулу почки (стадия pT3a). Использование интраоперационного ультразвукового исследования облегчает обнаружение опухоли, а также позволяет с высокой степенью точности исключить мультифокальное поражение.

При диссеминированном раке почки весьма перспективным направлением исследований представляется таргетная терапия (ингибиторы mTOR, протеосом, Raf-киназы, Src-киназы), продемонстрировавшая умеренное увеличение выживаемости без признаков прогрессирования в небольших сериях наблюдений. В рандомизированном исследовании III фазы использование антител к сосудистому эпителиальному фактору роста (VEGF; Bevacizumab) увеличивало время до прогрессирования диссеминированного почечно-клеточного рака с 2,4 до 4,8 мес. В рандомизированном исследовании III фазы, сравнивавшем антиангиогенный препарат BAY-43906 (Sorafenib) и плацебо, отмечено достоверное увеличение выживаемости без признаков прогрессирования в лечебной группе. В рамках исследования II фазы другой ингибитор рецепторов VEGF—Sunitinib продемонстрировал частоту объективных ответов, достигающую 40%. В США Sunitinib и

Sorafenib зарегистрированы в качестве препаратов для лечения рака почки.

Продолжает широко дискутироваться необходимость скрининга рака предстательной железы (РПЖ), а также целесообразность использования простатического специфического антигена (ПСА) в качестве маркера этой патологии. Противники скрининговых программ апеллируют к следующим фактам. В настоящее время ни в одном рандомизированном исследовании не доказано снижение смертности от РПЖ за счет проведения скринингового обследования населения. В настоящее время ПСА в основном отражает объем предстательной железы, не являясь маркером РПЖ. В исследовании Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) аденокарцинома была выявлена в биопсийном материале 6–10% мужчин с нормальными данными пальцевого исследования и уровнем ПСА менее 1 нг/мл. Частота гипердиагностики и проведения токсичного лечения пациентам с крайне низким риском умереть от прогрессирования РПЖ, по данным разных авторов, колеблется от 25 до 40%. Выявление малоагрессивных опухолей во время скрининга приводит к ложному увеличению продолжительности жизни за счет сокращения промежутка времени до развития клинических симптомов заболевания.

Сторонники скрининга полагают, что понятие «гипердиагностика» в отношении РПЖ неприемлемо. Более 25% случаев первично выявленного рака простаты уже не являются локализованными. У 20% больных, подвергнутых радикальной простатэктомии, при морфологическом исследовании устанавливается стадия pT3 и/или имеются положительные хирургические края, а более 30% пациентов нуждаются в проведении дополнительной терапии после операции, что отрицательно сказывается как на результатах лечения, так и на качестве жизни больных, особенно молодого возраста. На основании этих фактов ряд урологов полагают, что проведение скрининга целесообразно и в сочетании с рациональным определением показаний к лечению должно привести к снижению смертности от РПЖ при приемлемой частоте токсичности. Повысить эффективность скрининга призвано «разумное» использование ПСА, подразумевающее учет следующих показателей: возрастные нормы маркера; плотность (0,1 нг/мл/см³) и доля свободного ПСА (>25%) с целью дифференциации аденокарциномы и доброкачественной гиперплазии простаты; скорость прироста ПСА для выделения наиболее агрессивных форм опухоли (при ПСА <4 нг/мл верхняя граница нормы — 0,3–0,4 нг/мл/г; при ПСА >4 нг/мл — 0,75 нг/мл/г), а также проведение антибактериальной терапии с последующим повторным определением уровня маркера для исключения простатита.

Описан ряд морфологических изменений, выявляемых в биоптатах предстательной железы, формально не относящихся к аденокарциноме, но при этом не являющихся однозначно доброкачественными: простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой (LGPIN), низкой (HGPIN) степени дифференцировки, атрофия с признаками пролиферации и атипичная мелкожелезистая пролиферация (ASAP). Частота выявления PIN составляет около 30% при секстантной биопсии и достигает 50% при заборе ткани из 8 и более точек. Риск обнаружения аденокарциномы у пациентов, имеющих PIN, достигает 19%. При этом LGPIN не ассоциирована с развитием РПЖ. Напротив, при HGPIN, выявляемой в 7,6% наблюдений, аденокарцинома при первичной секстантной биопсии обнаруживается в 16,8%, при биопсии из 8 и более точек — в 32,4% случаев. По мнению J. Epstein, при выполнении адекватной первичной биопсии из 8 и более участков простаты диагностируется большинство аденокарцином, ассоциированных с HGPIN. В связи с этим при повторной биопсии у пациентов с обнаруженной ранее изолированной HGPIN редко выявляют рак. Сроки выполнения повторной биопсии простаты окончательно не определены. Основываясь на результатах одной серии наблюдений, в случаях HGPIN, атрофии с признаками пролиферации или ASAP повторную биопсию можно рекомендовать через 3 года после первичного обследования.

Тактика динамического наблюдения у больных локализованным РПЖ в последние годы привлекает все больше внимания. По мнению L. Klotz, отсроченное лечение позволяет уменьшить число пациентов с бессимптомными опухолями, получающих «ненужную» терапию, уменьшить частоту побочных эффектов и, таким образом, улучшить качество жизни больных РПЖ. Кандидатами для активного наблюдения являются больные с ПСА менее 10 нг/мл, суммой баллов по шкале Глисона менее 7 и объемом опухоли менее 0,5 см³. Динамическое наблюдение предполагает оценку уровня ПСА в динамике (каждые 3 мес в течение 2 лет), расчет риска прогрессирования по номограммам, повторные биопсии через 1 год после установления диагноза и далее — каждые 3–4 года до возраста 80 лет. Показаниями к началу лечения являются время удвоения ПСА менее 3 лет (20% пациентов), прогрессирование показателя Глисона (5% больных), а также высокий расчетный риск прогрессирования. Недостатками описанной тактики являются риск прогрессирования заболевания и необходимость проведения лечения более поздних стадий заболевания. Пятилетняя выживаемость без признаков прогрессирования в группе пациентов с локализованными опухолями, находящихся под динамическим наблюдением, составляет 61%. По мне-

нию P. Scardino, тактика отсроченного лечения требует более совершенных методик наблюдения, чем существующие в настоящее время. Использование современных методов лечения локализованного РПЖ позволяет добиться прекрасных онкологических и функциональных результатов, а также уменьшить риск диссеминации (относительный риск — ОР — 0,60) и смерти от РПЖ (ОР 0,56) по сравнению с активным наблюдением.

При сравнительном анализе не выявлено значимых различий онкологических и функциональных результатов использования лапароскопической и робот-ассистированной техники радикальной простатэктомии. Однако для окончательного ответа на вопрос о сопоставимости данных методик необходимо проведение рандомизированных исследований.

С целью улучшения результатов радикальных методов лечения локализованного РПЖ проводились многочисленные исследования нео- и адъювантной терапии. В настоящее время неоадъювантное лечение до радикальной простатэктомии не используется. В 7 исследованиях III фазы неоадъювантная гормонотерапия в течение 3 мес перед радикальной простатэктомией достоверно снижала частоту положительного хирургического края на 50%, не оказывая влияния на риск ПСА рецидива при сроках наблюдения 3–4 года. Увеличение длительности неоадъювантного эндокринного лечения до 8 мес (исследование GUOG) также не улучшило выживаемости без признаков биохимического прогрессирования. Ожидаются результаты рандомизированного исследования CALGB 90203, направленного на выявление роли неоадъювантной химио-гормонотерапии у больных группы плохого прогноза, являющихся кандидатами для радикального хирургического лечения.

В двух рандомизированных исследованиях (SWOG 8794 и EORTC 22911) адъювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии при стадии pT3 достоверно снижала риск ПСА-прогрессирования и развития клинического рецидива, не оказывая влияния на общую выживаемость. Проведение облучения после хирургического вмешательства может быть рекомендовано больным с высоким риском местного рецидива, т.е. при категории pT3, положительных краях резекции и сумме Глисона более 7 (суррогат положительного хирургического края).

Адъювантная гормонотерапия после радикальной простатэктомии рекомендуется в случаях риска диссеминации опухолевого процесса (при категории pN+), так как приводит к достоверному увеличению выживаемости без признаков прогрессирования, общей и специфической выживаемости. Оптимальная длительность системного адъювантного эндокринного лечения не определена. Ожидаются результаты

исследования адъювантной химио-гормонотерапии у больных группы плохого прогноза (SWOG 9921).

Длительное неоадъювантное, конкурентное и адъювантное гормональное лечение у больных местно-распространенным РПЖ, получающих лучевую терапию по радикальной программе, позволяет достоверно улучшить отдаленные результаты облучения до показателей, аналогичных таковым после радикальной простатэктомии.

Интермиттирующая гормонотерапия у больных распространенным РПЖ, по данным исследования SEUC III фазы, достоверно снижает частоту побочных эффектов и улучшает качество жизни больных по сравнению с непрерывным лечением. Отдаленные результаты ожидаются.

В рандомизированном исследовании J. Wang, включившем 96 больных распространенным РПЖ, получающих максимальную андрогенную блокаду, дополнительное проведение 4 курсов химиотерапии митоксантроном достоверно повышало частоту объективных ответов с 53 до 95% и увеличивало медиану выживаемости с 3 до 6,7 года. Данные различия зарегистрированы только у пациентов с местно-распространенными опухолями. В группе больных диссеминированным РПЖ химио-гормонотерапия не приводила к улучшению результатов лечения.

Патофизиологические аспекты появления рефрактерности аденокарциномы простаты к блокаде андрогенной стимуляции опухоли изучались многими авторами. В ряде работ доказана гиперэкспрессия рецепторов андрогенов в опухолях, нечувствительных к эндокринному лечению. Вероятными патофизиологическими путями развития гормональной рефрактерности РПЖ в настоящее время считаются мутации и амплификация андрогенных рецепторов, альтерации рецепторных кофакторов, гиперметилование промоторов рецепторной ДНК и перекрестное взаимодействие рецепторов андрогенов с интерлейкином-6. Немалую роль в этих процессах играет длительное применение антиандрогенов, которые блокируют взаимодействие андрогенов с рецепторами, тормозя размножение андрогензависимых клеток аденокарциномы. Возможно, использование антиандрогенов приводит к селекции опухолевых клеток с гиперэкспрессией андрогенных рецепторов, а также к сохранению мутантных рецепторов, ассоциированных с протеинами-коактиваторами, что способствует прогрессированию опухоли. В экспериментах *in vitro* доказано, что бикалутамид приводит к мутациям андрогенных рецепторов и в дальнейшем начинает воздействовать на них как агонист. Длительное использование флутамида также может способствовать селекции андрогенных рецепторов, которые стимулируются им, но ингибируются бикалутамидом. Прекращение терапии анти-

андрогенами в подобных случаях вызывает развитие так называемого синдрома отмены, наблюдаемого в 30% случаев, ассоциированного со снижением уровня ПСА в связи с блокадой стимуляции рецепторов андрогенов антиандрогенными препаратами. Проводятся работы, направленные на выделение антиандрогена, эффективного в отношении клеток с гиперэкспрессией андрогенных рецепторов и не обладающего побочным действием агониста.

В исследованиях I–II фазы при гормонорефрактерном РПЖ доказана эффективность (снижение ПСА на 50% и более у 30–80% больных) дуплетных и триплетных режимов, основанных на доцетакселе в комбинации с митоксантроном, эстрамустином, преднизолоном, а также антиангиогенными препаратами (бевацизумаб) и индукторами апоптоза (талимидомид).

Завершено 2 отдельных многоцентровых исследования II фазы, изучавших иммунотерапию GVAX у 114 больных гормонорефрактерным РПЖ (G-9803 и G-0010). GVAX включает две облученные аллогенные клеточные линии аденокарциномы простаты (LNCaP и PC-3), генетически модифицированные для выработки GM-CSF. Достигнутая медиана выживаемости пациентов, составившая 26,2 и 24,1 мес в исследованиях G-9803 и G-0010 соответственно, была больше, чем ожидаемая медиана выживаемости данной группы больных, рассчитанная по номограммам Halabi и соавт. (19,5 мес). Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. Планируется проведение двух рандомизированных исследований III фазы, направленных на сравнение иммунотерапии GVAX и химиотерапии, основанной на доцетакселе.

В ряде исследований при поверхностном переходно-клеточном раке мочевого пузыря продемонстрирована прогностическая ценность категории T, степени анаплазии G, мультифокальности поражения и CIS. На основе данных факторов выделяют 3 группы риска: низкий риск (солитарные опухоли TaG1, отсутствие CIS), высокий риск (Ta-1G3 с или без CIS, только CIS), умеренный риск (остальные опухоли). В 2005 г. разработана балльная шкала для оценки риска рецидива и прогрессии в зависимости от значений 6 признаков: числа, размеров, категории T, степени анаплазии опухоли, наличия CIS и частоты предшествовавших рецидивов в течение 1 года. В настоящее время большое внимание уделяется молекулярным факторам прогноза: хромосомным аберрациям, протоонкогенам/онкогенам, генам опухолевой супрессии, регуляторам клеточного цикла, факторам ангиогенеза и экстрацеллюлярному матриксу. Специфическими аберрациями при уротелиальном раке являются мутации кодонов 280 и 285 гена *p53*, ответственного за контроль пролиферации, апоптоза и генетической стабильности. Наличие мутантного

p53 ассоциировано с достоверным возрастанием частоты рецидивов с 44,6 до 92,3%. Также продемонстрировано влияние на прогноз больных раком мочевого пузыря таких факторов, как p21, pRb, FGFR-3, MIB-1. Учитывая комбинированный характер изменений при раке, предположение о возможности составления прогноза на основании одного или небольшого числа признаков является ошибочным. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на выработку прогностических алгоритмов, основанных на большом количестве разноплановых факторов риска.

Радикальная цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря — наиболее распространенный метод лечения, позволяющий добиться общей 5-летней выживаемости от 45 до 59%. По данным Н. Негг, раннее (менее 2 лет после установления диагноза) выполнение цистэктомии больным переходно-клеточным раком мочевого пузыря T1G3 приводит к снижению частоты рецидивов с 92 до 56% и уменьшению риска опухолевой прогрессии с 41 до 18%. Опубликовано несколько работ, согласно которым радикальное хирургическое вмешательство, выполненное менее чем через 12 нед после выявления инвазивного рака мочевого пузыря, также достоверно улучшает прогноз. В серии наблюдений М.А. Choneim поражение лимфатических узлов при категориях T2–4a выявлено у 24% пациентов. При этом поражение 1 лимфатического узла имело место в 43,7%, нескольких — в 56,3% случаях, одностороннее — у 60,4%, двустороннее — у 39,6% больных. В 1/3 наблюдений метастазы локализовались экстрапельвикально, за пределами границ стандартной лимфодиссекции. На основании собственных данных автор делает вывод о том, что в зону регионарного метастазирования входят не только тазовые, но и бифуркационные, парааортальные лимфатические узлы до уровня отхождения нижней брыжеечной артерии. В серии наблюдений Vieweg и соавт. удаление метастатически измененных лимфатических узлов при категориях N1 и N2 приводило к достоверному увеличению специфической выживаемости. В связи с этим ряд исследователей полагают необходимым рутинное краниальное расширение границ лимфодиссекции при инвазивном раке мочевого пузыря.

Около 50% пациентов, подвергнутых радикальной цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря, погибают от диссеминации опухолевого процесса в течение 5 лет после операции. В связи с этим проводились многочисленные исследования, изучавшие роль системного лечения у данной категории больных. Неоадьювантная химиотерапия потенциально воздействует на микрометастазы и позволяет оценить чувствительность опухоли к системному цитотоксическому лечению. С другой сторо-

ны, проведение химиотерапии перед хирургическим вмешательством увеличивает промежуток времени до начала радикального лечения. Кроме того, 50% пациентов, не имеющих микрометастазов, не нуждаются в системной терапии. По данным последнего метаанализа, неоадьювантная химиотерапия перед радикальной цистэктомией приводит к достоверному снижению риска смерти от прогрессирования рака мочевого пузыря на 9%. Проведение химиотерапии после операции позволяет адекватно оценить стадию заболевания и наличие морфологических факторов риска, не отсрочив проведение радикального лечения. Однако при этом увеличивается период времени до начала воздействия на микрометастазы, а также затрудняется оценка эффекта цитотоксического лечения. В метаанализе 2005 г. выявle-

но, что адьювантная химиотерапия приводит к снижению риска смерти от прогрессирования рака мочевого пузыря на 25%. Однако данный метаанализ включил малое число исследований, и его результаты часто подвергаются критике.

Согласно сводным данным литературы, частота выявления РПЖ при морфологическом исследовании материала, удаленного во время радикальной цистэктомии, составляет от 29 до 44%, а распространение переходного-клеточного рака на простатический отдел уретры встречается в 29–48% случаев. В связи с этим М.А. Choneim в своем выступлении резко критиковал методику простатосберегающей цистэктомии.

М.И. Волкова

В М Е С Т Е П Р О Т И В Р А К А

МЕДИЦИНСКИЙ САЙТ «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

Главный редактор — **Нина Уманская**
e-mail: nina@netoncology.ru
тел.: 8 (903) 298-45-39

Уважаемые читатели!

Профессиональный медицинский сайт «Вместе против рака» www.netoncology.ru предлагает вам информационное сотрудничество.

Цели Интернет-издания:

- ✓ объединение онкологов и врачей других специальностей, студентов медицинских вузов для того, чтобы члены сообщества могли своевременно получать всю необходимую научную информацию, обмениваться профессиональным опытом, находить полезные контакты, быть в курсе текущих событий в сфере онкологии;
- ✓ информационная поддержка специалистов, исследующих и применяющих традиционные методы лечения онкологических заболеваний;
- ✓ помощь онкологическим больным.

На сайте вы найдете статьи специалистов о новейших методах диагностики и лечения онкологических заболеваний, способах реабилитации, современных лекарственных препаратах, клинических испытаниях, справочную информацию. Рубрики представляют онкологи из ведущих медицинских учреждений страны: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, МНИОИ

им. П.А. Герцена, НИИ урологии МЗ РФ, НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и др. В свободном доступе публикуются материалы Московского онкологического общества и Всероссийского научного общества онкологов С.-Петербурга и Ленинградской области, Российского общества онкоурологов.

Работает форум специалистов, где в режиме on-line можно задавать вопросы коллегам, делиться профессиональным опытом, рассказывать об интересных случаях из практики, обсуждать статьи. Получить профессиональный совет можно также, направив письмо по адресу:

wpr-spec@netoncology.ru

Редакция Netoncology.ru готова разместить ваши научные работы, а также информацию о клинике, кафедре, организации, сайте и т.д. В разделах **Новости, Съезды, конференции** могут быть анонсы ваших мероприятий. Для зарегистрированных пользователей работает рассылка новостей, приглашений на конференции и других материалов. На сайте можно подписаться на печатные издания «МАММОЛОГИЯ», «ОНКОУРОЛОГИЯ», «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА. Врачам всех специальностей», «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА. Пациентам и их близким», «КЛИНИЦИСТ».

Немало полезной информации для пациентов. На вопросы онкологических больных и их близких отвечают высококвалифицированные специалисты.

**Ждем вас на страницах Интернет-издания
«Вместе против рака»**