

федра урологии и хирургической андрологии РМАПО, Москва).

Автор подробно охарактеризовал факторы прогноза РПЖ (ПСА и его динамика, показатель Глисона, клиническая стадия Т, количество пораженных биоптатов, процент опухолевых клеток в биоптате, наличие периневральной инвазии, молекулярные маркеры), стратификацию по группам риска. К группе низкого риска относятся пациенты с ПСА < 10 нг/мл, показателем Глисона ≤ 6, стадией T1c; к группе среднего риска — с ПСА 10—20 нг/мл, показателем Глисона 7, стадией T2a; к группе высокого риска — с ПСА > 20 нг/мл, показателем Глисона ≥ 8, стадией T2b—3. Высокий риск — это высокая вероятность наличия прогрессирующего симптоматического заболевания или смерти от РПЖ. Проведено сравнение различных методов лечения пациентов с РПЖ. У пациентов группы высокого риска лечение не должно ограничиваться только наружной лучевой терапией (НЛТ). К преимуществам неоадьювантной гормонотерапии относятся уменьшение размеров предстательной железы на 30—35%, что имеет значение при радикальной простатэктомии (РПЭ) в случае большого размера предстательной железы, частота позитивного хирургического края снижается на 50% (при опухолях T1c или T2). Возможно, что при неоадьювантной гормонотерапии происходит регрессия микрометастазов карциномы предстательной железы. К недостаткам этого вида лечения относятся дороговизна препаратов, побочные эффекты, затруднение выделения сосудисто-нервных пучков во время операции. Указано, что при 6-месячном курсе неоадьювантной гормонотерапии отмечаются более выраженное снижение уровня ПСА и тенденция к более значительному уменьшению объема предстательной железы, реже встречается позитивный хирургический край, а безрецидивная и общая выживаемость не отличались.

Тему терапии РПЖ продолжил в своем докладе «Неоадьювантная и адьювантная терапия» А.В. Говоров (кафедра урологии МГМСУ, Москва).

Частота биохимического рецидива РПЖ у больных с позитивным хирургическим краем после РПЭ составила 40,4% (период наблюдения — 46 мес). Немедленное назначение адьювантной гормонотерапии всем больным

с позитивным хирургическим краем приблизительно в 60% случаев оказывается ненужным. Нет доказательств того, что неоадьювантная гормонотерапия перед РПЭ улучшает безрецидивную и общую выживаемость при любой стадии процесса, необходимость ее применения — спорный вопрос. При его решении нужно сопоставлять стоимость препаратов, осложнения и сложность хирургического лечения. Отсюда вывод — без клинических исследований неоадьювантная гормонотерапия не показана. Биохимический рецидив не всегда требует лечения — необходимо оценить баланс между риском прогрессии и побочными эффектами, необходим дифференцированный подход к назначению адьювантной сальважной гормонотерапии.

Заключительным было выступление проф. В.Б. Матвеева (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва) «Лечение костных метастазов рака почки и предстательной железы».

Поражения скелета встречаются у 85—100% больных с распространенными формами рака почки и РПЖ. Клинические проявления костных метастазов являются основным фактором, ухудшающим качество жизни. Явления остеопороза у больных РПЖ, связанные с самим заболеванием и проводимым лечением, представляют серьезную медицинскую проблему, так как создают реальную угрозу развития патологических переломов. Профилактика и лечение проявлений костных метастазов позволяют больным сохранять функциональную активность и подвижность. Для этой цели создан и успешно используется класс лекарственных препаратов — бифосфонаты (в частности, **золедроновая кислота**). **Зомета** — первый и единственный бисфосфонат с доказанной клинической эффективностью при остеолитических, смешанных и остеобластических метастазах различных злокачественных опухолей. Применение золедроновой кислоты значительно снижает процент больных с развившимися осложнениями костных метастазов, увеличивает время до прогрессирования костных метастазов. Улучшение выживаемости больных с костными метастазами, получающих терапию бисфосфонатами, требует дополнительных исследований.

*В.Л. Медведев*

## Отчет о II конгрессе Российского общества онкоурологов

На II конгрессе Российского общества онкоурологов (4—5 октября 2007 г., Москва) обсуждались актуальные проблемы лечения местно-распространенных и диссеминированных форм опухолей почки, мочевого пузыря и предстательной железы. В конгрессе приняли участие около 1000 специалистов из России, стран СНГ, Финляндии, Германии и США.

В программном докладе президента РАМН акад. М.И. Давыдова определены основные направления развития тактических подходов к лечению распространенных опухолей органов мочевой и мужской половой систем.

Целесообразности облигатной регионарной лимфодиссекции у больных раком почки с макроскопически неизменными лимфоузлами была посвящена дискус-

сия Ю.Г. Аляева и Б.Я. Алексеева. По мнению Б.Я. Алексеева, облигатная лимфаденэктомия при категории cN0 не показана, так как она не приводит к значимому повышению точности стадирования (частота выявления микрометастазов 1,5—6,3%), снижению риска регионарного рецидивирования (частота рецидивов при выполнении лимфодиссекции и при ее отсутствии 2,8%) и увеличению выживаемости (отдаленная специфическая выживаемость 82 и 83% соответственно). Показаний к расширению границ лимфодиссекции при категории cN0 нет, так как расширенная лимфодиссекция не приводит к увеличению выживаемости. По данным Ю.Г. Аляева, паравазальная лимфаденэктомия позволяет избежать оставления микрометастазов, предотвратить развитие местного рецидива у 6,3% пациентов и увеличить 5-летнюю выживаемость больных с солитарными метастазами в регионарные лимфоузлы до 46%. Для адекватного стадирования во время лимфодиссекции следует удалять не менее восьми лимфоузлов, поэтому мобилизацию лимфатических тканей следует выполнять в расширенном объеме. Данный этап хирургического вмешательства не приводит к увеличению частоты осложнений, в связи с чем лимфодиссекция должна быть рекомендована всем больным раком почки cN0.

В докладе П.А. Карнауха отражены основные принципы хирургического лечения рака почки, осложненного опухолевым венозным тромбозом, заключающиеся в выборе адекватного лапаротомного доступа, мобилизации нижней полой вены (НПВ) ниже и выше тромба, ранней перевязке артерии непосредственно у аорты, тщательном удалении тромботических масс, резекции стенки магистральной вены, проращенной опухолью и, при необходимости, использовании политетрафлюрановых протезов.

В докладе А.И. Горелова приведены предварительные результаты рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего тактику динамического наблюдения с адъювантной иммунотерапией HSPPC-96 (Онкофаг) после радикальной нефрэктомии у больных почечно-клеточным раком промежуточного и высокого риска прогрессирования. HSPPC-96 обеспечивал достоверное преимущество безрецидивной выживаемости у пациентов со стадиями AJCC I и II и больных с промежуточным риском рецидивирования (ECOG), а также тенденцию к увеличению общей выживаемости по сравнению с группой наблюдения.

В докладе В.Б. Матвеева отмечено, что доступ и качество выполнения радикальной нефрэктомии влияют на частоту местных рецидивов рака почки. С целью раннего выявления рецидива опухоли необходимо тщательное наблюдение за больными группы высокого риска (T3—4, G3, N+). Единственным эффективным методом лечения местных рецидивов рака почки является хирургический. Удаление рецидивных опухолей должно включать расширенную лимфодиссекцию, удаление культи

почечных сосудов и, при необходимости, резекцию смежных органов. Паллиативные оперативные вмешательства не улучшают отдаленных результатов лечения местных рецидивов рака почки.

В докладах Д.А. Носова, N. Naas и Б.Я. Алексеева освещены основные аспекты таргетной терапии диссеминированного рака почки. В настоящее время активно изучаются такие агенты, как сорафениб (Нексавар), сунитиниб (Sutent), бевацизумаб (Avastin) и темсиролимус (Torisel). Сорафениб (мультикиназный ингибитор, блокирующий ангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток) в исследовании III фазы продемонстрировал достоверное преимущество общей ( $p=0,018$ ) и беспрогрессивной выживаемости ( $p<0,000001$ ) по сравнению с плацебо у больных групп хорошего и умеренного прогноза MSKCC с прогрессированием на фоне 1-й линии терапии. Сунитиниб (мультикиназный ингибитор) в исследовании III фазы позволил достоверно увеличить частоту объективных ответов ( $p<0,00001$ ) и беспрогрессивную выживаемость ( $p<0,00001$ ) по сравнению с интерфероном- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) у пациентов с хорошим и умеренным прогнозом MSKCC в качестве терапии 1-й линии. У больных с плохим и промежуточным прогнозом MSKCC в исследовании III фазы терапия ингибитором mTOR (темсиролимус) продемонстрировала достоверное преимущество медианы общей выживаемости (10,9 мес) по сравнению с ИФН- $\alpha$  (7,3 мес) и комбинацией темсиролимус+ ИФН- $\alpha$  (8,4 мес;  $p=0,0069$ ). В исследовании III фазы комбинация бевацизумаб (ингибитор VEGF) + ИФН- $\alpha$  позволила значимо увеличить частоту объективных ответов по сравнению с ИФН- $\alpha$  в сочетании с плацебо с 13 до 31% ( $p<0,00001$ ) у больных с хорошим и умеренным прогнозом MSKCC в качестве терапии 1-й линии. Таким образом, в настоящее время в качестве 1-й линии терапии распространенного рака почки у пациентов с хорошим и умеренным прогнозом MSKCC может быть рекомендовано применение сунитиниба и комбинации бевацизумаба с ИФН- $\alpha$ , а в группе плохого прогноза — темсиролимуса. В качестве 2-й линии терапии наиболее адекватным является назначение сорафениба.

Лечебная роль регионарной лимфодиссекции при раке мочевого пузыря N+ не доказана, однако специфическая 5-летняя выживаемость пациентов после цистэктомии с тазовой лимфодиссекцией достигает 29—36%. Рандомизированных исследований, позволяющих рекомендовать неоадъювантную и адъювантную химиотерапию во всех случаях при категории N+, нет. По данным М.И. Волковой, адъювантная химиотерапия, основанная на цисплатине, достоверно увеличивает выживаемость после цистэктомии при раке мочевого пузыря N+.

Выбор метода деривации мочи после цистэктомии зависит от стадии заболевания, анатомо-физиологических особенностей и функционального состояния желудочно-кишечного тракта и верхних мочевых путей.

По мнению С.П. Даренкова, критериями отбора пациентов для континентного метода пластического замещения мочевого пузыря являются достаточный уровень умственного развития пациента, отсутствие выраженного снижения функции почек и печени, воспалительных заболеваний кишечника и его достаточная длина. По данным Б.К. Комякова, ортотопическая цистопластика позволяет не только улучшить качество жизни, но и увеличить общую выживаемость пациентов после радикальной цистэктомии. Автор полагает, что к физиологическим показателям естественного мочевого пузыря максимально приближаются функциональные параметры желудочного резервуара.

Оптимальный метод наложения уретерорезервуарного анастомоза не определен. По данным О.Б. Лорана, частота стенозов при использовании антирефлюксной техники составляет 3,7—11%, рефлюксов — 3,7—9,6%, при наложении анастомозов без антирефлюксного механизма — 0—8 и 39—100% соответственно. По мнению докладчика, методика мочеточниково-резервуарных анастомозов должна избираться с учетом техники формирования кишечного мочевого пузыря и дооперационного состояния верхних мочевых путей. Залогом успеха являются щадящая мобилизация мочеточников, сохранение кровоснабжения их дистальных отделов и адекватное дренирование верхних мочевых путей.

В дискуссии Л.В. Шаплыгина и М.И. Когана отмечено, что радикальная цистэктомия, занимающая достойное место в лечении инвазивного рака мочевого пузыря, является не единственным приемлемым лечебным подходом. У тщательно отобранных больных альтернативой может считаться органосохраняющее лечение, включающее трансуретральную резекцию мочевого пузыря с дальнейшим проведением адъювантной химиолучевой терапии. Органосохраняющее лечение может быть рекомендовано при наличии солитарной опухоли подвижной стенки мочевого пузыря, технически удалимой с сохранением достаточной емкости органа, низкой степени злокачественности.

В докладе О.Б. Карякина отмечено, что стандартом цитотоксического лечения диссеминированного рака мочевого пузыря является режим гемцитабин, цисплатин (ГС). Основными препаратами, изучающимися в современных протоколах, являются цисплатин, гемцитабин, винбластин, метотрексат и таксол. Частота объективных ответов при использовании дуплета гемцитабин + паклитаксел составляет 19—65%, гемцитабин + доцетаксел — 20—56%, триплета гемцитабин + паклитаксел + цисплатин (PCG) — 85%. В рандомизированном исследовании III фазы, сравнивающим режимы PCG и ГС при распространенном раке мочевого пузыря, достоверных различий частоты объективных ответов, времени до прогрессирования и выживаемости между группами не выявлено.

В дискуссии О.Г. Суконко и С.Б. Петрова обсуждался вопрос о целесообразности выполнения радикаль-

ной простатэктомии при местно-распространенном раке предстательной железы (РПЖ). Частота ошибок дооперационного стадирования высока: при морфологическом исследовании операционного материала в 30% случаев опухоли сT2 расцениваются как pT3, а 30% больных с категорией сT3 имеют патологическую стадию pT2. С целью повышения точности предоперационного стадирования РПЖ необходимо учитывать сумму баллов Глисона, категорию сT, уровень простатического специфического антигена (ПСА), долю позитивных биопсийных столбцов и процент опухоли в биопсийных столбцах. По мнению докладчиков, радикальная простатэктомия может выполняться только тщательно отобранным больным местно-распространенным РПЖ сT3а, имеющим уровень ПСА ниже 20 нг/мл и сумму баллов Глисона менее 7. Хирургическое вмешательство, включающее расширенную лимфодиссекцию, удаление сосудисто-нервных пучков, пересечение уретры на 2—3 мм дистальнее верхушки предстательной железы, резекцию фасции Денонвилле и шейки мочевого пузыря, может обеспечить удовлетворительные отдаленные результаты, сравнимые с таковыми при локализованном РПЖ.

РПЖ группы высокого риска включает опухоли сT3 с уровнем ПСА выше 20 нг/мл и суммой баллов по Глисону более 7. Возможными методами лечения данной категории больных являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия. По мнению А. Heidenreich, у пациентов с пограничными значениями показателей сT, ПСА и суммы Глисона возможным лечебным подходом может считаться расширенная радикальная простатэктомия. Агрессивная хирургическая тактика позволяет снизить частоту положительного хирургического края с 32 до 8,5%. Общая и специфическая 5-летняя выживаемость оперированных больных с категорией сT3 составляет 89 и 96% соответственно. В группе высокого риска лучевые методы воздействия позволяют добиться удовлетворительных результатов только в сочетании с андрогенной блокадой. Общая выживаемость, выживаемость без признаков клинического и биохимического рецидива у больных, подвергнутых дистанционной лучевой терапии (70 Гр) в сочетании с длительной (3 года) гормонотерапией, достигает 85, 81 и 78% соответственно. Аналогичные результаты зарегистрированы у пациентов, подвергнутых брахитерапии в комбинации с андрогенной аблацией.

Метастазы РПЖ в регионарные лимфоузлы ассоциированы с плохим прогнозом и снижают 5-летнюю безрецидивную выживаемость оперированных больных до 25—30%. Единственным точным методом выявления категории N+ является тазовая лимфодиссекция. При использовании стандартной лимфаденэктомии 15—26% метастатически измененных лимфатических узлов остаются невыявленными. Расширенная лимфодиссекция намного повышает чувствительность (до 80—100%) и специфичность (85—100%) диагностики, однако ассоциирована

с повышением частоты осложнений. По данным К.М. Нюшко, расширенная лимфодиссекция с определением сторожевого лимфоузла методом радиоизотопной лимфосцинтиграфии является методом, обладающим высокой диагностической эффективностью (94,5%), и показана всем больным с высоким и умеренным риском метастатического поражения тазовых лимфоузлов (уровень ПСА 10 нг/мл и более, сумма баллов Глисона 6 и выше, клиническая стадия T2b и выше).

По данным R. Greenberg, положительный край резекции после радикальной простатэктомии, выявляемый в 24% случаев, ассоциирован с высоким риском рецидива. Тактическими подходами к ведению пациентов с опухолевыми клетками в зоне хирургического разреза являются: наблюдение (неопределяемый уровень ПСА, сумма Глисона менее 7, малый размер первичной опухоли); лучевая терапия — адъювантная (60—64 Гр; неопределяемый уровень ПСА, сумма Глисона более 6, большой размер первичной опухоли) или спасительная (68 Гр; определяемый ПСА после операции или отсроченное повышение ПСА в двух последовательных измерениях выше 0,2 нг/мл). В рандомизированных исследованиях показано достоверное преимущество лучевой терапии в адъювантном режиме по сравнению со спасительным облучением (5-летняя выживаемость без признаков болезни 67—88 и 16—66 соответственно;  $p < 0,05$ ). Роль комбинации облучения с андрогенной депривацией изучается.

Повышение уровня ПСА после радикальных видов лечения отмечается в 34% наблюдений. Современные методы обладают недостаточной диагностической эффективностью при дифференциации местных рецидивов и отдаленных метастазов. Раннее увеличение уровня маркера и короткое время удвоения ПСА (менее 6 мес) являются признаками диссеминации опухолевого процесса. Напротив, медленное повышение ПСА и время его удвоения более 6 мес характерны для местного рецидива. Возможными тактическими подходами при биохимическом рецидиве после радикальных методов лечения являются наблюдение, спасительная простатэктомия/лучевая терапия и андрогенная блокада. Спасительная простатэктомия может быть рекомендована облученным больным с гистологически верифицированным местным рецидивом, отсутствием отдаленных метастазов, временем удвоения ПСА менее 12 мес, уровень ПСА ниже 20 нг/мл, интактным мочевым пузырем. 5- и 10-летняя специфическая выживаемость больных после спасительной простатэктомии составляет 70—95 и 53—87% соответственно. Факторами прогноза высокой эффективности спасительного облучения являются суммарная очаговая доза ( $\geq 66$  Гр) и сумма Глисона (2—6). Оптимальные сроки и режимы гормонотерапии изучаются. В нескольких небольших сериях наблюдений продемонстрирована эффективность спасительной брахитерапии

и высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) при местных рецидивах после радикальных методов лечения.

По данным В.И. Широкограда, в 2006 г. в Москве распространенный РПЖ диагностирован у 49% первичных больных. Докладчик не выявил достоверных различий выживаемости при использовании различных схем гормонотерапии (кастрационная терапия, максимальная андрогенная блокада, монотерапия антиандрогенами). По данным автора, интермиттирующий режим обеспечивал отдаленные результаты, аналогичные таковым при использовании непрерывной гормонотерапии, увеличив время до развития гормонорефрактерности на 18 мес. Тактика динамического наблюдения у больных старческого возраста без клинических проявлений заболевания не оказывала влияния на специфическую выживаемость.

В докладе Б.Я. Алексеева отмечено, что применение максимальной андрогенной блокады с включением агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (например, гозерелина) и нестероидных антиандрогенов обеспечивает достоверное снижение риска смерти на 8% по сравнению с кастрационной терапией.

В докладе А.З. Винарова отмечено, что при местно-распространенном РПЖ андрогенная депривация и возрастная гипогонадизм обуславливают нарушения костного метаболизма и снижение минеральной плотности костной ткани, что может приводить к переломам, уменьшению продолжительности и снижению качества жизни пациентов. Золедроновая кислота (Зомета) нормализует костный метаболизм и увеличивает минеральную плотность кости. Золедроновая кислота позволяет достоверно увеличить 1-летнюю выживаемость без костных метастазов при солидных опухолях с 10 до 60% ( $p < 0,0005$ ). Для подтверждения роли препарата в профилактике метастатического поражения костей при РПЖ необходимо проведение дальнейших исследований.

Стандартом лечения гормонорезистентного РПЖ являются режимы, основанные на доцетакселе, продемонстрировавшие достоверное снижение риска смерти, увеличение медианы выживаемости и времени до прогрессирования, а также улучшение качества жизни по сравнению с митоксантроном в исследованиях SWOG 9916, TAX 327 (2004). Изучаются режимы, включающие сатраплатин (частота ПСА-ответов 39%), эпотилон (в комбинации с эстрамустином и варфарином частота ПСА-ответов 70%), а также терапия вакцинами, основанными на дендритных клетках (увеличение медианы выживаемости с 22,3 до 30,7 мес). В исследованиях I—II фазы при гормонорефрактерном РПЖ продемонстрирована эффективность режимов, основанных на доцетакселе в комбинации с антиангиогенными препаратами (атра-сентан, бевацизумаб).

*М.И. Волкова*