



Современные тенденции в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний: что нового в 2015 г.

В Москве 1–2 октября состоялся X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов, в очередной раз собравший для оперативного обмена профессиональным опытом урологов и онкоурологов, химио- и лучевых терапевтов, хирургов, патоморфологов из России, стран СНГ, Европы и США. Программа конгресса включала выступления ведущих отечественных и зарубежных специалистов, охватывавшие весь спектр онкоурологических проблем, озвученных в рамках пленарных и секционных заседаний, симпозиумов и мастер-классов. Актуальную информацию, основанную на новых исследовательских данных о диагностике и лечении рака почки, рака предстательной железы и рака мочевого пузыря, представили ведущие отечественные эксперты – президент Российского общества онкоурологов (РООУ) профессор В.Б. Матвеев, ученый секретарь РООУ, профессор Б.Я. Алексеев и вице-президент РООУ, профессор О.Б. Карякин.

Рак почки

Президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением онкоурологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор Всеволод Борисович МАТВЕЕВ рассказал об актуальных методах лечения рака почки (локализованной и метастатической форм), основанных на новейших исследовательских данных.

В исследовании D. Moskwitz и соавт., посвященном оценке вариантов хирургического лечения и основанном на данных SEER (2005–2010), участвовало свыше 20 000 пациентов с опухолями почки ≤ 3 см, которым была проведена нефрэктомия или резекция.

Результаты показали, что в течение пяти лет частота выполнения резекции почки увеличилась с 38 до 49%, благодаря чему час-

тота выполнения нефрэктомии снизилась с 45 до 27%. Не последнюю роль в снижении показателя сыграло активное наблюдение. Многофакторный анализ общей выживаемости показал, что нефрэктомия, которая часто выполняется при малых опухолях почки, способна приводить к снижению выживаемости в отличие от резекции почки.

Оценке частоты применения резекции почки за последние десять лет (2004–2014) при стадии T1 посвящено европейское исследование G. Simone и соавт. Данные ретроспективного анализа позволили авторам сделать вывод, что в течение последних десяти лет прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты выполнения резекции почки, особенно в клиниках с большим объемом подобных операций.

Последнее время отмечается тенденция к увеличению числа про-

веденных органосохраняющих операций в случае опухоли T2. Так, S. Alane и соавт. провели исследование эффективности и безопасности выполнения резекции почки у пациентов с размером опухоли > 7 см. Установлено, что увеличение частоты выполнения резекции почки при опухолях T2 не сопровождается увеличением показателя опухоли-специфической смертности.

Оценке влияния органосохраняющего лечения почечно-клеточного рака (ПКР) на кардиоспецифическую выживаемость было посвящено российское исследование, проведенное специалистами Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. Ретроспективный анализ, включавший 453 пациентов с ПКР T1–T2 N0M0, показал, что десятилетняя кардиоспецифическая выживаемость в группах больных после резекции



X Юбилейный конгресс Российского общества онкологов

почки и после нефрэктомии не отличалась. Это позволило сделать вывод, что резекция почки не улучшает кардиоспецифическую выживаемость по сравнению с нефрэктомией при локализованном ПКР.

Профессор В.Б. Матвеев кратко проанализировал новейшие данные о преимуществах и недостатках принципов выполнения резекции почки. J.E. Kiechle и соавт. при изучении оценки влияния хирургического доступа на частоту выявления положительного края при выполнении резекции почки сравнивали три хирургических подхода – открытым доступом, лапароскопическим и робот-ассистированным. Минимальное число положительных краев отмечалось при выполнении открытой резекции почки, максимальное – при робот-ассистированной. Однако достоверное различие между лапароскопической и робот-ассистированной хирургией не зафиксировано.

Специалист должен иметь представление о том, при каких опухолях показано хирургическое лечение, а при каких следует использовать стратегию активного наблюдения для осуществления начального мониторинга малых новообразований в почках. В одноцентровом ретроспективном исследовании P. Richard и соавт. в течение года изучали рост таких новообразований, как онкоцитомы почки и хромофобный рак. Согласно полученным данным, средний рост онкоцитомы за год составил 0,14 см, хромофобного рака – 0,38 см. Хромофобный рак требует хирургического лечения. При онкоцитоме пациенты могут относительно безопасно наблюдаться. Конечно, при условии выполнения биопсии и прохождения регулярного обследования. Насколько эффективно выполнение резекции почки у больных несветлоклеточным ПКР, попытались выяснить P. Vigot и соавт. в многоцентровом ретроспек-

тивном исследовании. В нем приняли участие 808 пациентов с 1-м и 2-м типом папиллярного рака, а также с хромофобным раком. Медиана наблюдения составила 33 месяца. Как показали результаты, выполнение резекции почки при несветлоклеточном ПКР позволяет добиться очень хороших онкологических результатов.

Следует ли выполнять лимфаденэктомию при клинически локализованном раке почки?

В исследование U. Capitanio и соавт. было включено свыше 2000 больных ПКР T1–T2 N0M0 после нефрэктомии. Показано, что у тех 32% пациентов, которым выполняли забрюшинную лимфаденэктомию, частота поражения лимфоузлов составила 0,7%. Отдаленные результаты наблюдения продемонстрировали появление метастазов в лимфатических узлах еще у 1% пациентов. Но при клинической стадии T2b этот процент возрастал практически в десять раз, что надо учитывать при решении вопроса о необходимости лимфодиссекции у пациентов с малыми опухолями почек.

В настоящее время адреналэктомия не рекомендуется большим локализованным ПКР при выполнении радикальной нефрэктомии, если отсутствуют рентгенологически подтвержденное вовлечение надпочечника или подозрения на наличие в нем метастазов. Сохранение надпочечника может улучшать показатели выживаемости по сравнению с адреналэктомией при выполнении радикальной нефрэктомии.

Неоднозначен ответ на вопрос о целесообразности хирургического лечения больных ПКР с клинической стадией T4, поскольку это технически сложная операция, требующая резекции окружающих органов, и прогноз выживаемости у таких больных близок к прогнозу у больных с отдаленными метастазами.

Результаты исследования M. Daugherty и соавт., в котором участвовало около 7000 пациентов с ПКР T4 или M1, показали, что у больных ПКР T4, но без отдаленных метастазов пятилетняя специфическая выживаемость составляет 38%. Поэтому у пациентов с ПКР T4 без отдаленных метастазов хирургическое лечение оправдано с учетом ограниченных возможностей лекарственной терапии.

Как известно, рак почки относительно резистентен к лучевому воздействию, однако в последнее время появляется все больше публикаций о влиянии современной лучевой терапии на ПКР. В ретроспективных исследованиях C.L. Tinkle, B.M. Altoos и соавт. сравнивали возможность традиционной лучевой терапии с таковыми стереотактической лучевой терапии, позволяющей подвести более точную и более высокую дозу за более короткий промежуток времени. Показано, что стереотактическая лучевая терапия статистически достоверно обеспечивает лучший местный контроль за опухолью по сравнению с обычной дистанционной лучевой терапией.

Профессор В.Б. Матвеев рассмотрел новые возможности лекарственного лечения метастатического ПКР (мПКР), сделав акцент на значении прогностических маркеров в оценке эффективности терапии. Одним из таких биомаркеров при таргетной терапии мПКР считается соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов. Это доказывают и результаты исследования, согласно которым изменение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов после шести недель таргетной терапии мПКР служит ранним биомаркером эффективности лечения. На сегодняшний день это один из факторов прогноза для назначения второй линии таргетной терапии.

M.D. Kaumakalan и соавт. определяли прогностический

Онкология



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

фактор развития токсичности при использовании сунитиниба, сорафениба, бевацизумаба и пазопаниба. Исследователи выделили четыре прогностических признака: возраст, скорость клубочковой фильтрации менее или более 30 мл/мин, количество метастатических очагов и гипонатриемия ($Na < 135$ ммоль/л). Все эти факторы являются независимыми предикторами отмены лечения вследствие развития токсичности у больных мПМКР, получающих терапию первой линии ингибиторами тирозинкиназы.

Ангиомиолипома относится к доброкачественным опухолям, однако достигает больших размеров и требует хирургического лечения. В тех случаях, когда хирургическое лечение невозможно, используется лекарственное лечение, направленное на уменьшение размера опухоли перед хирургическим лечением и сохранение функционирующей почки.

В проспективном двойном слепом исследовании фазы III J. Bissler и соавт. оценивали эффективность терапии эверолимусом у пациентов с ангиомиолипомой. Отдаленные результаты исследования EXIST-2 продемонстрировали сокращение объема опухоли более чем на 50% на фоне терапии эверолимусом в 63% случаев. Из этого следует, что эверолимус обеспечивает устойчивое уменьшение объема ангиомиолипомы.

Серьезной проблемой остается токсичность данной группы препаратов. В связи с этим весьма перспективным представляется подход к оптимизации уровня концентрации препарата в организме больного за счет изменения схемы приема. В многоцентровом исследовании RESTORE trial J.L. Lee и соавт. сравнили два режима лечения больных мПМКР препаратом сунитиниб: стандартный прием в течение четырех недель с двухнедель-

ным перерывом (4/2) и альтернативный прием в течение двух недель с недельным перерывом (2/1). Результаты показали преимущество альтернативного режима применения сунитиниба (2/1) перед стандартным (4/2) в увеличении медианы выживаемости без прогрессирования (15,1 против 10,1 месяца). Важно и то, что применение сунитиниба в режиме 2/1 ассоциировалось с меньшей токсичностью.

В настоящее время нет данных, которые свидетельствовали бы об эффективности таргетной терапии в целях профилактики развития метастазов у больных, подвергшихся радикальной нефрэктомии. Совсем недавно были опубликованы первые результаты исследования ASSURE, в котором пациентам с промежуточным и высоким риском развития метастазов сразу после радикального хирургического лечения ПКР назначали таргетную терапию сунитинибом и сорафенибом. Исследование не показало преимуществ таргетных препаратов перед плацебо: в группах сунитиниба и сорафениба, как и в группе плацебо, медиана выживаемости без прогрессирования составила около шести лет.

В ретроспективном исследовании H. Li и соавт. анализировали эффективность отсроченной таргетной терапии, назначавшейся пациентам через год после установления диагноза мПМКР, и эффективность таргетной терапии, которая назначалась в течение месяца после установления диагноза мПМКР. Пациенты для отсроченной терапии подвергались специальному отбору (метастазэктомия, медленный рост метастазов, лучевая терапия на отдельных метастазах). Возможно, поэтому показатель выживаемости без прогрессирования у них был выше, чем у пациентов, которым лечение назначалось немедленно.

Возможен ли перерыв в проведении таргетной терапии больным мПМКР? D.H. Коо и соавт. положительно ответили на этот вопрос. Участники ретроспективного исследования, у которых был достигнут либо объективный ответ, либо стабилизация болезни, впоследствии по разным причинам не получали никакого лечения. Медиана наблюдения составила 57 месяцев. Отдаленные результаты оказались сопоставимы с результатами, полученными при непрерывном лечении препаратами. Скорее всего это говорит о том, что у пациентов с мПМКР, достигших контроля над опухолью, перерыв в лечении допустим, особенно при явлениях высокой токсичности.

По мнению профессора В.Б. Матвеева, удаление солитарных или единичных метастазов на различных этапах лечения можно рассматривать как лечебный подход в отобранной группе больных ПКР с хорошим прогнозом. Это подтверждают результаты одноцентрового ретроспективного исследования H. Fukuda и соавт. Согласно полученным данным, выполнение метастазэктомии приводило к увеличению выживаемости в 73% случаев по сравнению с 23% случаев в группе пациентов без метастазэктомии.

На сегодняшний день данных об эффективности таргетной терапии у больных несветлоклеточным ПКР недостаточно. Особый интерес в связи с этим представляют новые сведения о возможностях лекарственного подхода в таких случаях. В международном исследовании фазы II ASPEN trial A.J. Armstrong и соавт. сравнивали эффективность сунитиниба и эверолимуса в терапии 108 пациентов с несветлоклеточным мПМКР. Медиана наблюдения составила 18 месяцев. Сунитиниб показала преимущество перед эверолимусом в отношении выживаемости без прогрессирования у больных несветлоклеточ-



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

точным мПЖ, за исключением пациентов с неблагоприятным прогнозом и хромофобным вариантом рака почки. У них эверолимус был эффективнее.

Завершая выступление, докладчик коснулся и такого важного вопроса, как влияние статинов у больных раком предстательной железы и другими онкологическими заболеваниями на выживаемость. Проведенный R.R. McKay и соавт. ретроспективный анализ 4736 пациентов с мПЖ, получавших лечение в рамках исследований фаз II и III, показал, что использование статинов может улучшать показатели выживаемости пациентов с мПЖ на фоне применения таргетной терапии. На основании этого можно рекомендовать пациентам, принимающим статины, не прерывать терапию этими препаратами.

Рак предстательной железы

Бесспорно, раннее обнаружение злокачественных новообразований предстательной железы должно способствовать снижению показателя смертности от данного заболевания и уменьшению затрат государства на лечение больных. Как отметил заместитель директора по науке Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России, д.м.н., профессор Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ, свою лепту в решение этих задач вносит скрининг рака предстательной железы (РПЖ).

S. Carlsson и соавт. сравнивали эффективность скрининга приблизительно у 3500 мужчин в возрасте 50–54 лет, входивших в Гетеборгскую группу, и эффективность скрининга у 4000 мужчин из контрольной группы (г. Мальмо). Медиана наблюдения превышала 17 лет. Исследование показало, что частота выявления РПЖ в группе скрининга была в два раза выше, чем в группе контроля, а смертность ниже на 57 случаев на 100 000 мужчин.

Следовательно, мероприятия по ранней диагностике в подгруппе мужчин более молодого возраста оправданы с точки зрения выраженного снижения показателя смертности от РПЖ.

Отягощенная наследственность – один из факторов риска развития РПЖ. Эпидемиологическое исследование M. Randazzo и соавт., включавшее порядка 5000 мужчин в возрасте 61 года, подтвердило значение семейного анамнеза как одного из наиболее достоверных факторов риска РПЖ. В группе пациентов с РПЖ в семейном анамнезе частота выявления этого заболевания была на 6% выше, чем в группе пациентов без РПЖ в семейном анамнезе.

Как известно, прием низких доз аспирина считается одним из популярных методов профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений. В популяционном исследовании C. Scriver и соавт., включавшем 37 000 мужчин из исследуемой группы и более 185 000 мужчин из контрольной группы, оценивалось влияние аспирина на риск развития РПЖ. Показано, что прием аспирина в низких дозах не влияет на риск развития РПЖ, а очень длительный прием аспирина (более десяти лет) приводит к снижению подобного риска.

Весьма интересными представляются данные популяционного исследования M. Rieken и соавт. по оценке влияния табакокурения и его прекращения на риск биохимического рецидива РПЖ у курящих больных (33,5%) и бросивших курить (31,6%) по сравнению с некурящими (34,9%). Биохимический рецидив РПЖ чаще развивался у курящих и бросивших курить, чем у некурящих, а отказ от курения на протяжении более десяти лет снижал риск развития биохимического рецидива РПЖ.

S. Punnen и соавт. в ходе многоцентрового исследования прогностической роли кал-

ликреиновой панели маркеров определяли предсказательную способность панели в выявлении морфологически агрессивных форм РПЖ. В исследовании участвовали 1012 пациентов из 26 исследовательских центров США, из них у 26% выявлены опухоли низкой степени дифференцировки. Полученные данные подтвердили высокую предсказательную ценность калликреиновой панели маркеров в выявлении морфологически агрессивных форм РПЖ.

Несколько исследовательских работ посвящено анализу и роли мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) в определении клинически значимых форм РПЖ.

В исследовании J. Thompson и соавт. сравнивали мультипараметрическую МРТ с трансперинеальной template-биопсией для определения клинически значимого РПЖ. Отмечены более высокая чувствительность мультипараметрической МРТ и возможность ее использования для более качественного отбора кандидатов на проведение биопсии. Исследование R. Daniel и соавт. продемонстрировало, что мультипараметрическую МРТ можно с успехом применять у больных РПЖ, находящихся под активным наблюдением, с целью выбора пациентов, наиболее подходящих для отсроченного лечения.

Профессор Б.Я. Алексеев проанализировал последние тенденции в хирургическом лечении РПЖ, представив результаты исследования F. Abdollah и соавт. по оценке эффективности выполнения робот-ассистированной радикальной простатэктомии у больных РПЖ высокого риска. 1100 пациентам высокого риска была проведена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Медиана наблюдения составила 48,5 месяца. Согласно полученным данным, семилетняя выживаемость без биохимического рецидива имела

Онкология



X Юбилейный конгресс Российского общества онкологов

место в 56% случаев, семилетняя выживаемость без клинического рецидива – в 91% случаев. Наилучшие результаты были получены у больных с суммой баллов по шкале Глисона ≤ 6 .

В многоцентровой анализ результатов хирургического лечения больных высокого и очень высокого риска прогрессирования, проведенный М. Bianchi и соавт., были включены порядка 7600 пациентов с РПЖ из 14 центров. Медиана наблюдения составила 13,6 месяца. Анализ показал, что общая пятилетняя выживаемость отмечалась в 76% случаев, десятилетняя – в 55,7%, 15-летняя – в 44% случаев. Показатели опухоль-специфической выживаемости составили 84,2% (пять лет) и 70,5% случаев (десять и 15 лет). При этом РПЖ был основной причиной смерти в подгруппе больных в возрасте до 70 лет, что подтверждает необходимость проведения активного хирургического лечения у пациентов более молодого возраста.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) наряду с хирургическим лечением считается одним из радикальных методов терапии локализованного и местнораспространенного РПЖ.

J.W. Morris и соавт. сравнивали эффективность лучевой терапии с эскалацией дозы с эффективностью сочетанной лучевой терапии (ДЛТ + низкодозовая брахитерапия) у пациентов с локализованным РПЖ неблагоприятного прогноза. Среднее время наблюдения – 6,5 года. Доказано достоверное преимущество сочетанной лучевой терапии в увеличении безрецидивной выживаемости больных.

В ходе рандомизированного исследования J.M. Michalski и соавт. определяли эффективность эскалации суммарной очаговой дозы (СОД) ДЛТ с 70,2 до 79,2 Гр при локализованном РПЖ с хорошим прогнозом. Эскалация дозы до 79,2 Гр приводила

к увеличению безрецидивной выживаемости по уровню простатспецифического антигена (ПСА), но не влияла на общую выживаемость, которая была сопоставимой в обеих группах.

В популяционном исследовании А. Kolbasi и соавт. оценивалось влияние эскалации СОД ДЛТ на показатели общей выживаемости при РПЖ без метастазов. С этой целью были проанализированы порядка 33 000 случаев из национальной базы данных и сделан вывод, что эскалация дозы приводит к увеличению выживаемости в группе умеренного и высокого риска прогрессирования. Рандомизированное исследование фазы III было посвящено оценке эффективности применения краткосрочной адъювантной гормональной терапии у больных промежуточного риска после ДЛТ. Медиана периода наблюдения составила 6,5 года. А. Nabid и соавт. констатировали, что проведение краткосрочной адъювантной гормональной терапии после ДЛТ у больных РПЖ промежуточного риска достоверно ассоциировано с увеличением безрецидивной выживаемости.

Эффективность адъювантной ДЛТ по сравнению с таковой отсроченной лучевой терапии после радикальной простатэктомии у больных с положительным краем после экстракапсулярной инвазии изучалась в метаанализе данных трех рандомизированных исследований – EORTC, ARO, SWOG. Метаанализ M.P. Shaiks и соавт. показал, что адъювантная ДЛТ увеличивает десятилетнюю выживаемость без метастазов, но не влияет на показатель общей выживаемости. Кроме того, токсичность 2-й степени и выше чаще наблюдается именно при адъювантной ДЛТ.

По мнению профессора Б.Я. Алексеева, весьма перспективным в отношении диагностики метастазов при развитии биохимического рецидива после ради-

кальной простатэктомии можно считать проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием галлия-68 (68 Ga) в качестве трассера. Исследование М. Tobias и соавт. показало, что ПЭТ с трассером 68 Ga имеет значительные преимущества перед ПЭТ с 11С-хололином в диагностике биохимического рецидива РПЖ.

Чтобы выяснить, приводит ли включение химиотерапии в схему лечения адъювантной гормональной терапией в комбинации с ДЛТ к улучшению выживаемости больных РПЖ высокого риска, было проведено рандомизированное исследование фазы III. Полученные в ходе исследования данные позволили М.Н. Sandler и соавт. сделать вывод, что назначение адъювантной гормональной терапии в комбинации с ДЛТ и с последующей химиотерапией приводит к улучшению общей выживаемости у больных локализованным РПЖ высокого риска.

Исследование А. Briganti и соавт. было посвящено изучению эффективности спасительной лимфаденэктомии у больных с биохимическим рецидивом РПЖ. Медиана времени наблюдения составила 51,4 месяца. Были получены весьма достойные показатели пятилетней выживаемости без биохимической прогрессии (48,8% случаев), пятилетней безрецидивной выживаемости (28,6%) и пятилетней опухоль-специфической выживаемости (86,8%) после проведения спасительной лимфаденэктомии 119 пациентам.

Назначение гормональной терапии оправдано не только при диссеминированном РПЖ, но и при местном прогрессировании заболевания после радикального лечения. В исследовании фазы III G.M. Duchesne и соавт. оценивали эффективность немедленной и отсроченной андрогендепривационной терапии у больных РПЖ с ростом ПСА



X Юбилейный конгресс Российского общества онкологов

после местного лечения. Исследование показало достоверное, хотя и незначительное преимущество немедленной гормонотерапии перед отсроченной в отношении шестилетней общей выживаемости пациентов (86 против 79%), а также в отношении риска местного рецидива, который был ниже в группе немедленной гормонотерапии.

В рандомизированном исследовании фазы III изучали эффективность непрерывной и интермиттирующей гормонотерапии у больных рецидивным или местнораспространенным РПЖ. Данные исследования продемонстрировали одинаковую эффективность интермиттирующего и непрерывного режимов. С. Schulman и соавт. не зафиксировали различий по показателям общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и качеству жизни пациентов.

По словам профессора Б.Я. Алексева, сегодня модной темой считается местное лечение больных РПЖ с наличием метастазов. В когортном исследовании с участием свыше 8000 больных метастатическим РПЖ (стадии M1a-c) 628 пациентов получали местное лечение. В первых трех группах риска местное лечение приводило к улучшению опухоль-специфической выживаемости на 14–29% по сравнению с группой контроля. Согласно данным мультивариантного анализа, местное лечение (простатэктомия или лучевая терапия) является независимым фактором прогноза, улучшающим опухоль-специфическую выживаемость.

В 2015 г. были опубликованы обновленные результаты французского рандомизированного исследования GETUG, в котором больным РПЖ назначали только гормонотерапию или гормонотерапию в комбинации с доцетакселом. Обновленные данные не продемонстрировали достоверного преимущества комбинированной

терапии в улучшении выживаемости пациентов, хотя показатели были лучше именно в этой группе.

В текущем году N. James и соавт. представили первые результаты исследования STAMPEDE с участием почти 3000 больных как метастатическим, так и неметастатическим РПЖ. Результаты касались сравнительного анализа выживаемости в четырех группах больных, получавших гормонотерапию, гормонотерапию и доцетаксел, гормонотерапию и золедроновую кислоту, гормонотерапию, доцетаксел и золедроновую кислоту. Период наблюдения в среднем составил 42 месяца. Преимущество в увеличении общей выживаемости до десяти месяцев принадлежало комбинации гормоно- и химиотерапии, которая увеличивалась до 22 месяцев в группе больных метастатическим РПЖ. Не случайно в обновленных рекомендациях Европейского общества медицинских онкологов это стандартный метод лечения или метод выбора у больных первичным метастатическим РПЖ.

Интересные результаты получены G.L. Lu-Yao и соавт. в исследовании, посвященном оценке эффективности комбинированной терапии статинами и метформином в сочетании с химиотерапией у больных метастатическим РПЖ. В группе пациентов, получавших комбинацию «статин + метформин» с доцетакселом, смертность от РПЖ была на 43% ниже, чем в группе пациентов, получавших монотерапию доцетакселом.

Лечение кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) является сложной проблемой. В исследовании E. Antonarakis и соавт. показано, что выявление AR-V7 в циркулирующих опухолевых клетках у больных метастатическим КРРПЖ не коррелирует с резистентностью к химиотерапии. Следовательно, сегодня AR-V7 – маркер, который позволяет стра-

тифицировать больных на группу, в которой можно с успехом применять антиандрогенную терапию, и группу, в которой предпочтительна химиотерапия.

В исследовании фазы III M.A. Carducci и соавт. изучали эффективность терапии тасквинимодом у больных КРРПЖ. В нем приняли участие 1245 больных метастатическим КРРПЖ из 240 исследовательских центров 37 стран. Данные исследования показали, что, несмотря на то, что тасквинимод приводил к увеличению выживаемости без прогрессирования, общая выживаемость достоверно не отличалась в группах тасквинимода и плацебо.

В исследовании COMET-1 M.R. Smith и соавт. сравнивали эффективность кабозантиниб с таковой преднизолона у больных КРРПЖ, ранее получавших доцетаксел и абиратерон и/или энзалутамид. Кабозантиниб не показал достоверного преимущества по общей выживаемости в сравнении с преднизолоном: медиана общей выживаемости на фоне терапии кабозантинибом составила 11 месяцев, на фоне применения преднизолона – 9,8 месяца.

Аналогичный результат был получен в исследовании COMET-2. E.M. Vash и соавт. изучали эффективность кабозантиниб и митоксантрона/преднизолона у больных КРРПЖ со средним или тяжелым болевым синдромом и предшествующей химиотерапией. Медиана общей выживаемости в группе терапии кабозантинибом составила девять месяцев, в группе митоксантрона/преднизолона – 7,9 месяца. Важно и то, что уменьшение болевого синдрома не отличалось в данных группах.

Таким образом, препараты тасквинимод и кабозантиниб не будут применяться в отечественной клинической практике для лечения КРРПЖ, резюмировал профессор Б.Я. Алексеев.

Онкология



Рак мочевого пузыря

По словам заведующего отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, д.м.н., профессора Олега Борисовича КАРЯКИНА, до сих пор диагностические ошибки как в оценке местного распространения рака мочевого пузыря (РМП), так и в поражении лимфоузлов затрудняют выбор адекватной тактики лечения.

Одним из новых методов диагностики РМП считается цистоскопия с использованием технологии NBI, призванная увеличить процент выявления небольших образований, которые могут быть пропущены при световой цистоскопии. Целью исследования R. Giulianelli и соавт., включавшего 797 пациентов для последующего проведения биполярной трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря, стала оценка специфичности и чувствительности метода «NBI + световая цистоскопия». Согласно полученным данным, с помощью NBI были определены 234 подозрительных участка, не видимых при световой цистоскопии, у 127 пациентов (12%) после ТУР выявлены опухоли мочевого пузыря.

Исследование J. Rollberg и соавт. продемонстрировало, что ПЭТ/КТ с ФДГ (позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой) улучшает стадирование больных с высоким риском мышечно-инвазивного РМП перед радикальной цистэктомией. В связи с уточнением стадии у 27% из 103 больных с высоким риском инвазивного РМП был изменен план лечения.

Последнее время в качестве нового прогностического маркера рассматривается соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), увеличение которого ассоциируется с плохой общей выживаемостью и опухоль-ассо-

циированной выживаемостью. Значение этого соотношения пока недостаточно хорошо изучено у больных немышечно-инвазивным РМП.

Согласно исследованию V. Favilla и соавт., в период наблюдения частота рецидивов у больных немышечно-инвазивным РМП при $NLR < 3$ составила 23,3%, частота рецидивов при $NLR > 3$ – 37,9%. Однако связи между частотой прогрессирования заболевания и увеличением показателя NLR не выявлено. По мнению профессора О.Б. Карякина, данное соотношение можно принять как простой показатель прогноза течения заболевания и в соответствии с ним принимать тактические решения по профилактике.

Сегодня в ходе множества исследований изучают эффективность ряда препаратов в качестве химиотерапии второй линии при неэффективности БЦЖ-терапии. В исследовании R. Steinberg и соавт. оценивалась эффективность последовательного введения гемцитабина и доцетаксела в качестве спасительной терапии 45 больным немышечно-инвазивным РМП. Исследование показало эффективность такой схемы лечения: у 66% больных рецидив отсутствовал в течение четырех месяцев, у 54% – в течение года, у 34% – в течение двух лет. Только десяти пациентам была проведена цистэктомия.

Является ли БЦЖ-терапия эффективным методом лечения больных с высоким риском немышечно-инвазивного РМП? Чтобы ответить на этот вопрос, S.M. Di Stasi и соавт. провели сравнительное исследование, в котором пациентам одной группы назначали курс БЦЖ в виде инфузии, пациентам другой – БЦЖ в виде инфузии в комбинации с митомицином. Срок наблюдения составил 121 месяц. Комбинированная терапия продемонстрировала преимущество перед монотерапией: рецидив за-

болевания в группе комбинации «БЦЖ + митомицин» отмечался через 62 месяца, в группе БЦЖ-терапии – через 45 месяцев.

Пока не существует однозначного мнения в отношении хирургического или консервативного метода лечения больных с опухолями T1G3 при переходноклеточном РМП. Данные исследования B. Schnevoigt и соавт. показали, что отсрочка проведения радикальной цистэктомии у больных переходноклеточным РМП с опухолями T1G3 коррелирует с плохим прогнозом.

Вовлечение шейки мочевого пузыря при поверхностном раке РМП можно рассматривать как негативный прогностический фактор: мультивариационный анализ T. Fujii и соавт. продемонстрировал, что локализация опухоли в шейке мочевого пузыря в 8,5% случаев приводит к прогрессированию заболевания. По мнению докладчика, это следует учитывать при выполнении ранней радикальной операции.

Один из обсуждаемых сегодня вопросов касается целесообразности немедленного однократного введения химиопрепаратов после ТУР. Системный обзор и метаанализ R.J. Sylvester и соавт. 11 рандомизированных исследований по оценке эффективности однократной немедленной инстилляцией химиопрепаратов после ТУР по сравнению с эффективностью ТУР у больных уротелиальным РМП с опухолями pTа–pT1 позволили сделать вывод о преимуществе однократной инстилляцией химиопрепаратов после ТУР в снижении частоты рецидивов перед ТУР.

С помощью инстилляцией химиопрепаратов удалось снизить относительный риск рецидива на 35%, а частоту рецидива в течение пяти лет – с 58 до 44%. Наиболее эффективным оказалось введение химиопрепаратов в первые два часа. Инстилляцией



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

не влияли на снижение частоты рецидива в случае более одного рецидива в течение года и при индексе рецидива по опроснику EORTC ≥ 5 .

Оценке безопасности спасительной роботической цистэктомии у 23 больных мышечно-инвазивным РМП с предшествующим неэффективным хирургическим лечением или лучевой терапией было посвящено исследование N. Srikischen и соавт. Результаты показали, что данный метод лечения характеризуется хорошим профилем безопасности у больных мышечно-инвазивным РМП с рецидивом после лучевой терапии или хирургического лечения. Аналогичные данные были получены в исследовании A.S. Zakaria и соавт., посвященном применению спасительной цистэктомии у больных мышечно-инвазивным РМП с рецидивом заболевания после лучевой терапии.

Саркопения есть потеря скелетных мышечных масс, которая ассоциируется с низкой опухоль-специфической и общей выживаемостью. Последнее время все больше исследований посвящается оценке саркопении как предиктора ответа на проведение хирургического или консервативного лечения. Так, P. Zlivas и соавт. показали, что саркопения может рассматриваться как предиктор ответа и исхода после неoadъювантной химиотерапии и радикальной цистэктомии у больных мышечно-инвазивным РМП.

Существует ли мышечно-инвазивный рак низкого риска? Принято считать, что опухоль T2 благоприятна для проведения радикальной цистэктомии. Однако в одном из исследований был выделен высокий риск опухоли со стадией T2 – это предоперационный гидронефроз или ТУР, где в препарате лимфогенная инвазия или есть смешанная гистология. Согласно данным, полученным E.J. Pietras,

двух- и пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость у больных с опухолями T2 низкого риска на 20% превышала таковую у больных с опухолями T2 высокого риска.

Оценке возможных сроков появления рецидивов после проведения радикальной цистэктомии у больных РМП было посвящено исследование M. Moschini и соавт. В нем приняли участие 1250 пациентов после радикальной цистэктомии по поводу РМП. Средний срок наблюдения составил 106 месяцев. Рецидив заболевания отмечался у 416 участников исследования: у 55% – через 12 месяцев, у 37,5% – в течение 60 месяцев, у 7,7% – после 60 месяцев. Быстрее всего рецидив проявлялся в области таза (десять месяцев), в брюшной полости и лимфоузлах (17 месяцев). По словам профессора О.Б. Карякина, это руководство к действию и свидетельство возможности проведения адъювантной химиотерапии.

Приведенные J. Collins и соавт. онкологические результаты полностью интракорпоральной робот-ассистированной цистэктомии показали хорошую эффективность метода: показатели трехлетней безрецидивной опухоль-специфической и общей выживаемости составили 73–75%. Согласно мультивариационному анализу, плохой прогноз отмечался при выходе в клетчатку и поражении лимфоузлов.

В исследовании D. Nguyen и соавт. были проанализированы различия в локализации рецидивов между больными после открытой и робот-ассистированной цистэктомии. Поражение лимфоузлов за пределами таза при открытой цистэктомии выявлено в четырех случаях из 26, при робот-ассистированной – в десяти случаях из 43, карциноматоз брюшины при открытой операции – в двух случаях из 26, при робот-ассистированной – в девяти случаях из 43.

В настоящее время идет поиск наиболее оптимального препарата для второй линии терапии больных метастатическим РМП. В октябре 2014 г. J. Bellmant и соавт. начали рандомизированное исследование фазы III по оценке эффективности и безопасности ингибитора PD-1 Pembrolizumab против паклитаксела, доцетаксела и винфлунина у 470 пациентов с ранее леченным метастатическим РМП. Критерии оценки – общая выживаемость и опухоль-специфическая выживаемость пациентов.

Продолжаются дискуссии о целесообразности проведения адъювантной химиотерапии у больных высокого риска рецидива заболевания после радикальной цистэктомии. В одном из последних исследований M.D. Gaisky и соавт., посвященных оценке эффективности адъювантной химиотерапии у больных высокого риска рецидива после радикальной цистэктомии в сравнении с радикальной цистэктомией, показано преимущество в выживаемости больных, получавших адъювантную химиотерапию после радикальной цистэктомии. Следует отметить, что лечение в большинстве случаев проводили у более молодых пациентов с хорошим статусом активности, удовлетворительной функцией почек.

Накоплен опыт по проведению метастазэктомии у больных уротелиальным раком. В. Faltas и соавт. в исследовании эффективности метастазэктомии у пожилых пациентов с уротелиальным раком показали, что средняя выживаемость после первой метастазэктомии составляет 55 месяцев.

«Борьба идет до конца, и даже такие отдаленные серьезные локализации метастазов, как мозг и печень, не являются противопоказанием к выполнению этих операций», – подчеркнул профессор О.Б. Карякин в заключение. ☺

Подготовила С. Евстафьева

Онкология