



# Лечение онкоурологических заболеваний: проблемы, достижения, противоречия

**19-20** октября в г. Одессе прошла крупная научно-практическая конференция с международным участием «ОНКО-2012. Противоречия в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний». Помимо ведущих отечественных ученых, представлявших разные регионы Украины и различные научные школы, в мероприятии приняли участие эксперты из России, Израиля и Польши. В рамках форума были рассмотрены современные подходы к хирургическому лечению, прогрессивные хирургические и медикаментозные методы.

Многие сессии конференции имели интерактивный характер, сопровождались активными дискуссиями и голосованием участников. Как отметил один из организаторов форума, заместитель директора по научной работе, заведующий научно-исследовательским отделением пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский, в большинстве секций научный материал был изложен в форме дискуссии «за» и «против». Такая форма докладов становится все более популярной на украинских профильных конференциях, что позволяет всесторонне рассмотреть поднимаемые актуальные темы, структурировать большой объем доказательных данных и вовлечь профессиональную аудиторию в активный диалог.

В частности, на секции, посвященной проблемам рака мочевого пузыря (РМП), обсуждались вопросы оптимизации техники цистэктомии, а также различные виды деривации мочи; были рассмотрены конкретные клинические случаи. Большое внимание уделялось проблеме рака предстательной железы (РПЖ), занимающего первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин. Предметом активных дискуссий стало обсуждение эпидемиологии данного заболевания и целого ряда вопросов организационного характера, в частности, вопрос о целесообразности введения целенаправленного скрининга РПЖ был вынесен на голосование участников конференции. Активно обсуждались современные подходы к ранней диагностике РПЖ. Были рассмотрены также вопросы оптимизации локализованного рака простаты, возможности активного наблюдения, разные методики простатэктомии (открытая, лапароскопическая), актуальные проблемы лучевой и гормональной терапии. Участниками конференции были представлены современные научные данные относительно лечения гормонрезистентного РПЖ и конкретные клинические случаи лечения этого заболевания.

Обширная сессия конференции была посвящена проблемам почечноклеточного рака (ПКР). Были рассмотрены инновации в диагностике ПКР, возможности и целесообразность диагностической биопсии почки. Обсуждались вопросы оптимизации лечения локализованного ПКР, в частности хирургической техники резекции и малоинвазивных методов абляции. Были представлены современные данные относительно роли адrenaлэктомии в лечении ПКР, показаний и техники выполнения лапароскопической адrenaлэктомии. Ученые также говорили о месте лимфодиссекции в хирургическом лечении, современном алгоритме лечения больных метастатическим ПКР с использованием возможностей таргетной терапии.

Заседание началось с рассмотрения реалий и перспектив развития онкоурологической службы в Одесской области. По словам заведующей кафедрой онкологии Одесского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора, магистра государственного управления Владлены Геннадиевны Дубининой, онкоурологическая служба сталкивается с рядом проблем. Показатели за 2010 г. свидетельствуют, что заболеваемость РПЖ и смертность от этой патологии в Одесской области составляли, соответственно, 38,4 и 15,8 случаев на 100 тыс. мужского населения, при этом в 50% случаев выявлялись местнораспространенные и метастатические формы заболевания. Уровни заболеваемости и смертности от ПКР составляли, соответственно,

11,9 и 4,62 случая на 100 тыс. населения, в 40,7% случаев выявление патологии осуществлялось на запущенной стадии. Уровни заболеваемости РМП и смертности от него составили 13,7 и 5,42 случая на 100 тыс. населения, при этом 15,3% впервые выявленных случаев составляли запущенные формы заболевания. Показатели выявляемости указанных онкологических заболеваний при профилактических осмотрах являются невысокими: для РПЖ — 13,8% случаев, для ПКР — 8,4% случаев, для РМП — 11,2% случаев. Кроме того, не все больные охвачены специальным лечением — для РПЖ этот показатель составляет 79,4%, для ПКР — 73,4%, для РМП — 84,4%.

**Решение проблем с ранней диагностикой онкоурологических заболеваний предполагает прежде всего обучение семейных врачей методам скрининга соответствующих заболеваний; введение в программу подготовки семейных врачей лекций по онкоурологии.**

Необходимо также разработать четкий маршрут больного с подозрением на онкоурологическое заболевание для направления его в кратчайшие сроки в специализированное учреждение; организовать проведение скрининговых мероприятий с использованием современных методов диагностики; информировать специалистов общечелечной сети о возможностях оказания специализированной медицинской помощи онкоурологическим больным в г. Одессе. Комбинированные хирургические вмешательства по поводу онкоурологических заболеваний должны осуществляться только в специализированных многопрофильных хирургических центрах, в которых есть возможность привлечения к терапевтическому процессу радиолога и химиотерапевта. Целесообразна централизация усилий по оказанию помощи больным РПЖ путем создания специализированного Центра рака предстательной железы, располагающим различными возможностями: начиная от скрининга и заканчивая проведением лапароскопических хирургических вмешательств.

В качестве специального гостя форум посетил член международного комитета по разработке международных согласительных документов по онкоурологической патологии, заведующий отделом урологической патологии Медицинского центра «ШИБА» медицинского факультета Тель-Авивского университета (Израиль), профессор Эдди Фридман, который представил интересный доклад «Требования и необходимая информация от патолога в диагностике онкоурологических заболеваний». По словам ученого, в 2000 г. был поднят вопрос об отсутствии профессионального взаимопонимания между патологами и онкоурологами — результаты исследований показали, что только 1/3 заключений патологов правильно понимаются клиницистами. Очевидная необходимость стандартизации патологических ответов привела к появлению соответствующих протоколов и стандартов для описания результатов анализа биопсий и операционных материалов.

**Биопсия простаты считается наиболее сложной для диагностики, поскольку патологи вынуждены ставить диагноз на основании малого количества ткани. Еще нередко случаи существенных расхождений в результатах патоморфологического исследования материалов пункционной биопсии и простатэктомии.**

Докладчик акцентировал внимание на том, что от качества иглы, используемой для биопсии, зависит качество операционного материала (разрыв цилиндра значительно затрудняет патоморфологический результат). При увеличении количества биоптатов от 6 до 12 точность диагностики повышается с 80 до 96%. Кроме того, качество препарата должно обеспечивать возможность проведения иммуногистохимического анализа. Патоморфологическое исследование биоптата может выявить наличие незлокачественных изменений железистого эпителия, которые ассоциируются с повышенным риском развития РПЖ и в связи с этим требуют проведения повторной биопсии. Если в препарате все же обнаружен рак, то перед патологом возникает задача охарактеризовать наблюдаемую картину, а перед урологом — сделать на основании данной характеристики выводы относительно выбора оптимальной тактики дальнейшего ведения больного.

**Правильное проведение и интерпретация результатов биопсии простаты будут способствовать определению прогноза при лечении РПЖ, а также помогут выделить группу пациентов, которым не требуется немедленное активное лечебное вмешательство.**

Результаты опросов свидетельствуют, что большинство онкоурологов принимают решение о лечении, опираясь в первую очередь на показатель по шкале Глисона. По словам докладчика, классификация по Глисону используется более 40 лет, но в 2011 г. были существенно пересмотрены ее особенности. Гистопатологи должны описывать результаты исследований, используя стандартную номенклатуру. Задача патолога — указать морфологические факторы прогноза заболевания, что поможет онкоурологу выбрать тактику лечения для каждого конкретного больного, учитывая степень агрессивности РПЖ и факторы прогноза. По мнению профессора Э. Фридмана, путь к улучшению взаимопонимания специалистов — в создании междисциплинарных групп специалистов, работающих в тесном сотрудничестве.

Следует отметить, что при дальнейшем обсуждении данной темы участники форума выразили единодушное мнение о том, что на современном этапе диагноз РПЖ должен быть всегда подтвержден результатами полифокальной биопсии. Доказаны диагностическая ценность и безопасность первичных, повторных и динамических биопсий предстательной железы. Расширение количества используемых точек для получения образцов ткани не приводит к увеличению числа серьезных осложнений, а количество противопоказаний к проведению биопсии невелико. В частности, кандидат медицинских наук, уролог-онколог высшей категории Виктория Владимировна Лысенко (Одесский национальный медицинский университет) отметила, что абсолютными противопоказаниями к проведению биопсии являются тяжелое состояние больного, связанное с сопутствующей патологией; наличие острых воспалительных процессов прямой кишки и простаты, а также психических расстройств, сопровождающихся неадекватностью поведения. Относительными противопоказаниями являются прием антикоагулянтов в больших дозировках, которые нельзя отменить, а также существенное повышение артериального давления. Биопсию нецелесообразно осуществлять больным в возрасте более 80 лет, не имеющим клинических симптомов или отказывающимся от лечения. Наиболее частым, но неопасным ее осложнением,

которое испытывают до 75% больных, является гемоспермией.

Результаты патоморфологического анализа должны дать ответ на следующие вопросы, имеющие значение для определения онкоурологом дальнейшей тактики ведения больного:

- имеется ли опухолевый рост в биоптатах;
- градиация опухоли по Глисону;
- наличие опухолевой инвазии капсулы простаты и экстрапростатических тканей;
- имеется ли опухолевый рост в зоне семенных пузырьков;
- каков процент опухолевого поражения биоптатов;
- наличие сосудистой и периневральной инвазии;
- в случае отсутствия опухолевого роста имеются ли предопухолевые изменения в биоптатах.

При диагностике РПЖ широко используются иммуногистохимические маркеры, в частности для оценки лечебного патоморфоза — PCNA, Ki67, IGF. В целях выявления гистогенеза опухолей простаты при нейроэндокринных опухолях определяются хромогранин А, NSE, а при мезенхимальных — виментин и десмин. Кроме того, биопсия позволяет оценить результаты консервативных и малоинвазивных методов лечения (лучевой терапии, радиочастотной, криоабляции и др.). Признаками эффективности проведенного лечения, помимо атрофии желез, плоскоклеточной метаплазии и фиброза стромы, является отсутствие экспрессии PCNA и Ki67, которое наблюдается у 91,35% больных без прогрессирования. В.В. Лысенко также подчеркнула, что для успешной оценки результатов биопсии простаты необходим прямой диалог уролога с патоморфологом.

Место лапароскопической хирургии в лечении заболеваний мочеполовой системы и способы ее реализации рассмотрел **представитель отдела урологии Университетского госпиталя № 2 им. Бэзиля (г. Быдгощ, Польша), доктор медицинских наук Петр Яржемски**. Несмотря на то что лапароскопические вмешательства стали применять в урологии позднее, чем в других областях медицины, они нашли здесь широкое применение. На данный момент в урологии не существует органов или участков, недоступных для проведения лапароскопических операций. Результаты их сопоставимы с таковыми для классических хирургических методов, а в ряде случаев их превосходят. В качестве примера докладчик представил историю применения лапароскопии в урологии: так, с 1991 г. проводится лапароскопическая нефрэктомия, с 1993 г. — лапароскопическая резекционная пиелопластика и лапароскопическая радикальная нефрэктомия, с 1998 г. — лапароскопическая простатэктомия, с 2000 г. — лапароскопическая цистпростатэктомия. Выбор доступа при онкоурологических операциях — лапароскопического или открытого — обуславливается необходимостью обеспечить радикализм вмешательства. Если размеры и расположение опухоли, а также квалификация хирурга позволяют гарантировать радикализм операции при лапароскопическом доступе, этому способу может отдаваться предпочтение.

**К основным преимуществам лапароскопического доступа относятся хорошая визуализация во время операции, уменьшение кровопотери, большие возможности для сохранения нервных пучков, сокращение сроков послеоперационной иммобилизации и госпитализации в целом.**

Кроме того, лапароскопический доступ позволяет снизить риск развития ряда осложнений, в частности, лапароскопическая простатэктомия существенно снижает риск развития недержания мочи и эректильной дисфункции.

По словам профессора П. Яржемски, у них в клинике 91% органосохраняющих операций на почке проводят с лапароскопическим доступом и только 9% — с открытым. Докладчик также рассказал об особенностях хирургической техники при лапароскопических операциях разной локализации и отметил роль малотравматичных инновационных технологий хирургического лечения в снижении риска осложнений и тревоги пациентов в отношении предстоящего хирургического лечения. В большинстве случаев лапароскопия при урологических операциях является хорошей альтернативой открытому доступу. Улучшение техники выполнения, появление новых инструментов приводит к динамичному развитию данного направления хирургии.

Современные подходы к химиотерапии (ХТ) в онкоурологии рассмотрела **заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии солидных опухолей Национального института рака, доктор медицинских наук Любовь Андреевна Сивак**. Применение ХТ в онкоурологии может преследовать такие цели:

- достижение полной регрессии опухоли, излечение;
- уменьшение массы первичной опухоли;
- снижение стадии заболевания перед оперативным вмешательством или лучевой терапией (неoadьювантная ХТ);
- уничтожение единичных опухолевых клеток для предупреждения рецидивирования и метастазирования опухолевого процесса (адьювантная ХТ);
- уменьшение симптомов заболевания, сдерживание роста опухоли и метастазов (паллиативная ХТ).

Говоря о чувствительности солидных опухолей к современным методам химиотерапии, выступающая отметила, что высокой чувствительностью к ХТ отличаются злокачественные герминогенные опухоли, хориокарцинома матки, анальный рак.

**Продление жизни и высокая степень регрессии на фоне ХТ отмечаются у больных РПЖ и РМП (хотя полное исчезновение опухолевого очага отмечают менее чем у 10% из них). Одним из наиболее устойчивых к ХТ является ПКР, что обусловлено гиперэкспрессией гена множественной лекарственной устойчивости.**

Сегодня не существует схем адьювантной терапии ПКР, способствующих увеличению продолжительности жизни. Изучается эффективность применения при ПКР ингибиторов тирозинкиназ по сравнению с плацебо. В паллиативном режиме проводится неспецифическая иммунотерапия с использованием цитокинов. В лечении метастатического ПКР перспективно применение таргетных препаратов.

Около 70% впервые диагностированных случаев РМП составляет поверхностный рак, основным методом лечения которого является хирургический метод. Для опухолей промежуточного риска показана адьювантная внутримпузырная ХТ. Отмечается, что проведение полихимиотерапии эффективнее монорежимов.

При РПЖ гормональная терапия эффективна у 80-90% больных и позволяет добиться ремиссии или стабилизации процесса в течение 18-24 мес. Прогрессирование возникает в результате потери чувствительности опухоли к гормональным воздействиям, развивается гормонорефрактерный РПЖ (ГРРПЖ). При ГРРПЖ возможны следующие тактики лечения: отмена, замена или увеличение доз антиандрогенов; назначение препаратов, блокирующих синтез андрогенов надпочечниками (кетоканазола, аминоклутетимида), ингибиторов факторов роста и протеинкиназ; проведение химиотерапии. Согласно действующим в Украине стандартам, 1-я линия ХТ при РПЖ предполагает применение комбинации доцетаксела и митоксантрона, а 2-я линия ХТ (при прогрессировании на фоне лечения доцетакселом) — переход на кабацитаксел; показано также применение эстрогенов (2% масляный раствор гексэстрола и полиэстрорадиола фосфат). Новые направления в лечении РПЖ — изучение аналогов эпотилона В, сочетания таргетных препаратов с доцетакселом или кабацитакселом, а также исследования вакцин и новых антиандрогенных препаратов — возможно, откроют новые перспективы в лечении этого заболевания.

В настоящее время доказана эффективность химиотерапии опухолей мочеполовых органов, в частности, паллиативной и неoadьювантной — у больных РМП, паллиативной — у пациентов с гормонорезистентным РПЖ. Дальнейшее изучение биологии и метастатического потенциала опухолей мочеполового тракта позволит более широко применять индивидуализированную терапию. Мультидисциплинарный подход к назначению лечения, учитывающий рекомендации онкоуролога, лучевого терапевта, химиотерапевта, способствует максимально адекватному подбору лечения.

**К сожалению, в пределах данной статьи нельзя в полном объеме рассмотреть затронутые темы, но можно с уверенностью утверждать, что все участники конференции получили ценную информацию для использования в профессиональной деятельности. Обсуждение новых научных данных, конкретных клинических случаев, активная дискуссия, экспертные мнения и дебаты в кулуарах — все эти составляющие научного форума способствовали расширению профессионального кругозора участников, интеграции опыта, налаживанию новых профессиональных связей. Остается надеяться, что проведение специализированных конференций по онкоурологии станет традицией.**

Подготовила **Катерина Котенко**



## НОВОСТИ

### Открыт новый механизм регуляции старения опухолевых клеток

Процесс старения опухолевых клеток рассматривается онкологами в качестве одного из способов подавления роста злокачественных новообразований. При старении клетки теряют способность к делению, в них запускается процесс апоптоза. Ранее считалось, что старение опухолевых клеток вызывают избыточная репликация ДНК, а также повреждение клетки в результате процессов окисления (оксидативный стресс). В ходе исследования ученые из Онкологического института Roswell Park (США) установили, что процесс старения клеток злокачественных новообразований связан со снижением запасов дезоксирибонуклеозидтрифосфата (dNTP), что приводит к повреждению ДНК. В свою очередь, уменьшение запасов dNTP связано со снижением количества ферментов, участвующих в его биосинтезе. Кроме того, исследователи обнаружили, что даже частичного восстановления запасов dNTP достаточно для восстановления структуры ДНК и подавления старения опухолевой клетки. «Онкогениндуцированное старение клетки представляет собой важный защитный механизм, который подавляет разрастание предшественников опухолевых клеток. Наши результаты доказывают, что для повреждения ДНК и запуска процесса клеточного старения необходимы как истощение запаса dNTP, так и чрезмерная репликация ДНК», — подчеркивает автор исследования Михаил Никифоров. Результаты работы исследовательской группы будут опубликованы в январском номере The American Journal of Pathology. [www.medportal.ru](http://www.medportal.ru)

### В Великобритании стартовал масштабный проект по секвенированию генома

В Великобритании стартовал масштабный проект по секвенированию генома 100 тыс. пациентов, у которых был диагностирован рак или одно из редко встречающихся заболеваний. Планируется, что проект по секвенированию генома продлится от 3 до 5 лет; на его осуществление правительство выделило Национальной службе здравоохранения Великобритании (NHS) 100 млн евро. Участие в проекте может помочь добровольцам в лечении их заболеваний, а ученым даст возможность обнаружить новые подходы к терапии рака и некоторых редких заболеваний. Проекты, целью которых является полногеномное секвенирование, реализуются и в других странах. Так, в феврале Норвегия объявила о планах по расшифровке генома опухолей 1 тыс. больных раком; аналогичное количество пациентов с болезнью Альцгеймера участвует в исследовании, которое проводится в г. Нью-Йорке (США).

Несмотря на то что стоимость секвенирования генома постоянно снижается и уже достигла 5-10 тыс. евро, проведение подобных масштабных проектов все еще остается высокзатратным.

[www.medportal.ru](http://www.medportal.ru)

### ДНК-вакцина успешно прошла испытания у пациентов с хроническим лейкозом

ДНК-вакцина от лейкомии, разработанная учеными из Университета Саутгемптона (Великобритания), успешно прошла клинические испытания у пациентов с хроническим лейкозом. Предварительные результаты второй фазы клинических испытаний вакцины были представлены в США на научной конференции, посвященной ДНК-вакцинам. Действие вакцины направлено на подавление активности Wilms tumor gene 1 (WT1), повышенная экспрессия этого гена наблюдается в клетках различных видов злокачественных опухолей. WT1 кодирует одноименный белок — фактор транскрипции, который необходим для развития почек, а также яйчников или яйчек у плода. Кроме того, WT1 принимает участие в дифференциации клеток и процессе апоптоза.

В исследовании, проводившемся на базе нескольких британских госпиталей, приняли участие 27 пациентов с хроническим лейкозом, 14 из них в качестве лечения получали ДНК-вакцину, а 13 вошли в контрольную группу. У всех пациентов, получавших препарат, наблюдалась выработка антител к вакцине, а также Т-клеточный иммунный ответ, включая активацию Т-киллеров. В ходе испытания была показана безопасность вакцины. По словам руководителя исследования, профессора Christian Ottensmeier, в настоящее время начинаются клинические испытания эффективности вакцины при остром лейкозе. Добровольцы, у которых будет наблюдаться иммунный ответ на вакцину, будут получать ее в сочетании с электропорацией (технологией, использующейся для внедрения в клетку молекул ДНК или РНК). В ходе исследования контролируются выработка молекулярных маркеров заболевания, уровень экспрессии гена WT1, а также уровень выживаемости пациентов. [www.medlinks.ru](http://www.medlinks.ru)