

# Обзор ежегодного Конгресса Европейской Ассоциации урологов (Копенгаген, 2018): в фокусе рак предстательной железы

**А.М. Сытенко**

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г.Киев

В программе ежегодного Конгресса Европейской урологической ассоциации (ЕАУ) традиционно большое внимание уделяется раку предстательной железы (РПЖ). По распространенности опухоль занимает второе место среди других злокачественных новообразований у мужчин и первое – среди причин смертности.

Ведение пациентов с различными стадиями развития РПЖ сопряжено с целым рядом задач, среди которых:

- раннее выявление и лечение рака высокого риска прогрессии;
- мониторинг рака низкого риска (по Глисону 6 баллов);
- точное определение распространения опухоли;
- профилактика кастрационной резистентности и метастазирования;
- выбор эффективных терапевтических протоколов для сложных клинических ситуаций (рецидивный, кастрационно-резистентный, распространенный).

Решение этих задач в значительной степени зависит от качества данных, получаемых с помощью современных визуализирующих технологий (УЗИ, МРТ и ПЭТ-КТ) и корректности их интерпретации. Известно, что точность идентификации участков аденокарциномы по ультразвуковым и Т2 взвешенным МРТ изображениям может быть скомпрометирована, с одной стороны, разнообразием акустических и МР свойств опухоли, а с другой – способностью многих незлокачественных процессов (воспаление, кровоизлияние, склерозирование, состояние после лечения) давать сходный гипоинтенсивный сигнал.

Для устранения этих недостатков недавно был предложен ряд усовершенствований. Одно из них, затронувшее процедуру трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), заключается в использовании микроультразвуковой системы EхactVu™ с частотой сканирования 29 МГц (вместо традиционных 6–9 МГц), что позволяет получать изображения исключительно высокого разрешения. Сопоставление этих изображений с результатами биопсии у 400 пациентов позволило исследователям разработать аналог PI-RADS для УЗИ – протокол и шкалу оценки риска РП посредством микроультразвукового исследования PRI-MUS™.

Чувствительность и специфичность PRI-MUS™ в отношении выявления клинически значимого РПЖ достигает соответственно 80% и 37%. Очевидно, что более широкое внедрение системы EхactVu™ и протокола PRI-MUS™ в будущем позволит снизить количество необоснованных биопсий ПЖ и будет способствовать повышению их точности.

Сегодня большая роль в программе обследования пациентов с РПЖ отводится МРТ. Этому во многом способствует повышение надежности метода в отношении идентификации злокачественного процесса, определения его границ и распространения за пределы капсулы за счет включения в стандартную программу двух дополнительных режимов – динамического контрастного усиления и спектроскопии, а также применение унифицированной системы оценки результатов исследования и составления заключения (PI-RADS).

Мультипараметрическое МРТ (мпМРТ), как правило, предшествует первичной биопсии ПЖ и всегда – повторной.

Кроме того, популярность приобретают методики совмещения мпМРТ изображения с ультразвуковым в режиме реального времени, позволяющие более прицельно проводить как биопсию ПЖ, так фокальные терапевтические процедуры.

Следует отметить, что в сложившейся ситуации навыки интерпретации данных мпМРТ ПЖ приобретают для уролога ключевое значение. Отражением все более возрастающей потребности в обучении урологов основам МРТ стал факт включения в программу 33-го Конгресса ЕАУ большого количества практических курсов, посвященных данной тематике. Приз за лучшую статью по клиническим и экспериментальным исследованиям по теме РПЖ в этом году был присужден работе Н. Ahmed (Лондон, Великобритания) «Диагностическая точность мпМРТ и ТРУЗИ биопсии при раке простаты: исследование с парной оценкой достоверности».

В отличие от УЗИ и мпМРТ, новая и многообещающая методика визуализации патологических очагов – 68Ga-PSMA ПЭТ-КТ еще только находит свою нишу в диагностике и ведении пациентов с РПЖ. Ее чувствительность 60% и специфичность 95% позволяют выявлять метастазы в лимфатические узлы размером от 2 мм и определять с высокой точностью отдаленные рецидивы после радикальной простатэктомии даже при уровнях ПСА 0,5 нг/мл.

Важное место в повестке Конгресса было отведено открытиям в области молекулярной биологии и связанным с ними новым возможностям в диагностике, прогнозировании и селективной терапии агрессивных форм РПЖ.

В ходе генетических исследований установлено, что у пациентов с метастатическим РПЖ с большой частотой выявляются мутации генов, контролирующих клеточный цикл и ответственных за репарацию ДНК: гена андрогенового рецептора – 62,7%, регулятора клеточного цикла и супрессора опухолей TP53 – 53,3%, регулятора клеточного роста и пролиферации PTEN – 40,7%, регулятора транскрипции ETS – 56,7%, антионкогенов, обеспечивающих восстановление ДНК после двухнитиевых разрывов, BRCA1/2 – 13,3%, гена регулятора репарации ATM – 7,3%.

Выявление недостаточности системы BRCA1/2 имеет несколько важных клинических приложений. Так, инактивирующие мутации этих генов приводят к хромосомной нестабильности и таким образом играют ключевую роль в патогенезе не только РПЖ, но и целого ряда злокачественных новообразований, включая рак грудной железы и яичников. Также дефектность BRCA1/2 ассоциируется с более агрессивным течением РПЖ (менее продолжительной канцерспецифической выживаемостью и высокой вероятностью летального исхода в более раннем возрасте).

Кроме того, при наличии мутаций BRCA1/2 пациенты с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРП) демонстрируют исключительно высокую чувствительность к препаратам платины и Олапарибу – ингибитору ферментов поли(АДФ-рибозы)-полимеразы (PARP), отвечающих за репарацию одноцепочечных разрывов ДНК. Все перечисленное выше позволяет использовать патогенные ал-

лели BRCA1/2 в качестве прогностических биомаркеров, посредством которых можно осуществлять раннюю диагностику, профилактику и селективную терапию РПЖ препаратами платины и ингибиторами PARP.

С общими принципами генетического скрининга при ведении пациентов с РПЖ, сформулированными в консенсусе Конференции по раку предстательной железы (Филадельфия, 2017) ознакомил аудиторию профессор F.C. Hamdy. Так, в соответствии с этим документом, тестирование на наличие мутаций в генах, контролирующих репарацию ДНК (BRCA1/2 и др.), показано мужчинам:

- 1) с 45-летнего возраста как элемент скрининга РПЖ;
- 2) с РПЖ низкого риска, если планируется выбор тактики «активного надзора»;
- 3) с агрессивным РПЖ (сумма баллов по Глиссону  $\geq 7$ ) и отягощенной наследственностью (у одного близкого кровного родственника выявлен рак яичников в любом возрасте или рак грудной железы в возрасте  $\geq 50$  лет, или у двух и более близких кровных родственников выявлен рак яичников в любом возрасте);
- 4) с мКРПП;
- 3) с BRCA1/2 мутациями в опухоли;
- 5) перед включением в исследование препаратов, цитотоксический эффект которых проявляется при условии нарушения репарации ДНК.

Потенциально биомаркерами РПЖ могут служить не только дефектные гены, но и специфичные для опухолевых клеток молекулы. Концепция оценки степени риска и агрессивности РПЖ путем определения биомаркеров в крови и моче получила известность как «жидкая биопсия». Она призвана устранить недостаток ПСА-скрининга – низкую положительную прогностическую ценность в диапазоне значений 2,5–10 нг/мл, что приводит к частому выполнению биопсий при отсутствии опухоли или при наличии ее медленно прогрессирующих форм. Разработка этого подхода предполагает идентификацию и валидацию простатоспецифичных молекул, способных попадать в кровь или мочу.

Одним из первых молекул-кандидатов стал открытый в 1996 г. ген рака простаты 3 (РСА3). РСА3 представляет собой некодирующую РНК высоко специфичную для простатической ткани, которая в 60 раз более выражено экспрессируется в раковых клетках, чем в нормальных. Впоследствии были разработаны и внедрены в клиническую практику коммерческие системы, позволяющие определять экспрессию этого гена в моче. Так, в тест-системе третьего поколения ProgenSA® РСА3 измеряется в первой порции мочи, полученной после массажа ПЖ. Несмотря на то что ProgenSA® повышает вероятность обнаружения РПЖ, ее диагностическая ценность в отношении выявления его агрессивных форм (с суммарным баллом по Глиссону  $\geq 7$ , КРПП, при наличии метастазов) остается низкой.

Профессор Jack A. Schalken видит решение этой проблемы в комбинированном применении нескольких биомаркеров. Возглавляемая им группа ученых, основываясь на результатах сопоставления выраженности экспрессии 39 генов (в том числе ONECUT2, HOXC4, HOXC6, DLX1, TDRD1, NKAIN1, MS4A8B, PPFIA2) в образцах ткани ПЖ (нормальной, доброкачественной гиперплазии, аденокарциномы, метастазов и моче), предложила использовать в качестве такой комбинации РНК HOXC6 и DLX1. Основанием для этого служат следующие факты:

- 1) уровни РНК HOXC6 + DLX1 в моче надежно коррелируют с вероятностью выявления РПЖ высокой степени риска;
- 2) тест HOXC6 + DLX1 обладает большей, чем у РСА3 чувствительностью и специфичностью в отношении выявления РПЖ с суммарным баллом по шкале Глиссона в диапазоне 7–10;

3) определение HOXC6 + DLX1 в моче позволяет надежно выявлять клинически значимый РПЖ даже при низких значениях PSA.

На следующем этапе исследователи разработали калькулятор риска РПЖ – SelectMDx®, учитывающий как уровень биомаркеров в моче, так и клинические характеристики: возраст, уровень PSA, объем ПЖ, данные пальцевого ректального исследования, семейный анамнез. Такой подход значительно повысил точность теста. Вероятность пропустить РПЖ с суммарным баллом по Глиссону  $\geq 7$  баллов и  $\geq 8$  при его использовании составляет всего 2% и 1% соответственно. Также немаловажно, что SelectMDx® коррелирует с градациями PI-RADS 3, 4, 5.

По мнению Schalken, тест SelectMDx® открывает новые стандарты в диагностике РПЖ. Сейчас существуют все основания для замены «золотого стандарта» алгоритма диагностических процедур (PSA → биопсия ПЖ под контролем УЗИ → градация опухоли по шкале Глиссона) на новый, в большей степени отвечающий потребностям прецизионной онкологии (PSA + SelectMDx® → биопсия простаты под контролем мпМРТ → гистологическое исследование с генетическим типированием).

Конгресс ЕАУ является устоявшейся площадкой для информирования урологической общественности о ходе многоцентровых рандомизированных исследований, в которых отработываются новые стратегии в лечении РПЖ. Их результаты традиционно вызывают большой интерес, поскольку являются основой для оптимизации рекомендаций и клинической практики.

Рандомизированное исследование комбинированного применения андроген-депривационной терапии (АДТ) и радиотерапии (РТ) в группе пациентов с локализованным РП (RADAR) преследовало две главные цели:

- 1) проверить гипотезу, согласно которой 18-месячная АДТ в комбинации с РТ (66 Гр в 33 фракциях) более эффективна по сравнению с 6-месячной АДТ+РТ;
- 2) проверить гипотезу, в соответствии с которой 18-месячная терапия бифосфонатами (золедроновая кислота) на фоне АДТ предотвращает развитие остеопороза и костных метастазов.

В зависимости от режимов терапии пациенты были распределены на четыре группы:

- А – АДТ 6 мес + стандартная РТ;
- В – АДТ 6 мес + стандартная РТ + терапия бифосфонатами;
- С – АДТ 18 мес + стандартная РТ;
- Д – АДТ 18 мес + стандартная РТ+ терапия бифосфонатами.

Для АДТ использовали люпрорелин ацетат 22 мг, вводимый 1 раз в 3 мес. Выявлено, что у пациентов с локализованным РПЖ продление АДТ на 1 год после окончания курса стандартной РТ (66 Гр) увеличивает общую выживаемость, замедляет местное и отдаленное распространение опухоли, и, что не менее важно, развитие кастрационной резистентности. В то же время использование золедроновой кислоты в этот период с целью профилактики костных метастазов и связанного с АДТ остеопороза не оправдано. Кроме того, в этом же исследовании было установлено, что по сравнению с еженедельным визуальным контролем опухоли, ежедневный ассоциируется с меньшим риском рецидива РПЖ и повреждением прямой кишки, а также с большим риском развития вторичного рака.

Существенное значение для клинической практики имеют результаты исследования STAMPEDE. Они свидетельствуют о том, что добавление допетаксела к АДТ первой линии у пациентов с РП M0 и M1 позитивно сказывается на долгосрочной выживаемости, выживаемости с высоким качеством жизни и является экономически эффективным.

Представленная на 33-м Конгрессе ЕАУ информация, посвященная РПЖ, способствует более глубокому пониманию генетической и клинической гетерогенности данной патологии. С учетом гетерогенности, способность распознавать медленно прогрессирующие формы опухоли имеет не меньшее значение для благополучия пациента, чем способность выявлять агрессивные формы на ранней стадии развития.

В решении этих задач в ближайшем будущем все большую роль будут играть генетические и молекулярные методы. Уже сейчас выявление инактивирующих мутаций генов BRCA1/2 позволяет не только прогнозировать риск развития агрессивного РПЖ, но и проводить дифференцированную терапию препаратами платины и ингибиторами PARP. Идентификация и валидация новых высокоспецифичных молекулярных маркеров РПЖ будет способствовать более широкому внедрению в клиническую практику «жидкой биопсии», которая обоснованно представляется реальной альтернативой повторной биопсии ПЖ при проведении «активного надзора» за пациентом.

Наблюдающийся в последнее время прогресс визуализирующих технологий ТРУЗИ и мПМРТ также важен. Он должен привести не только к снижению частоты ошибочно негативных биопсий, но и открыть новые возможности для применения методов фокальной терапии, таких, как IRE и HIFU.

Сложно переоценить значение для оптимизации клинической практики данных, получаемых в мультицентровых рандомизированных исследованиях (SPARTAN, PROSPER, STAMPEDE, LATITUDE, RADAR). В них уже были получены доказательства необходимости более продолжительного применения АДТ после РТ, эффективности доцетаксела при мРП и необоснованности использования золедроновой кислоты. Тем не менее, урологическая общественность продолжает с нетерпением ждать оглашения результатов исследований новых препаратов АДТ – апалутамида, энзалутамида, абиратерона.

Эволюция диагностики и лечения РПЖ продолжается, давая новые надежды нашим пациентам.