

Обзор материалов 23-го ежегодного конгресса Европейской ассоциации урологов

С 26 по 29 мая в Милане проходил 23-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов, на котором обсуждались актуальные вопросы скрининга, диагностики, лечения и профилактики различных урологических заболеваний, в том числе опухолей мочеполовой системы. В данном обзоре представлены наиболее интересные сообщения, касающиеся онкоурологической тематики, представленные на конгрессе.

D. Hessels и соавт. сообщили о новом маркере рака предстательной железы (РПЖ) — TMP2SS-ERG. Диагностическая чувствительность полуколичественной оценки TMP2SS-ERG в моче составляет 37%, специфичность — 93%. Сочетанное определение TMP2SS-ERG и рибонуклеиновой кислоты (РНК) гена РПЖ 3 (PCA-3) в пробах мочи после массажа предстательной железы (ПЖ) повышает чувствительность теста до 62% при специфичности, достигающей 73%.

У определенной доли пациентов с перманентно повышенным уровнем простатического специфического антигена (ПСА) результаты биопсии ПЖ оказываются отрицательными. У 80% из них повторная биопсия также не позволяет выявить опухолевые клетки в ткани железы. Для того чтобы избежать ненужных биопсий, предпринимаются попытки разработки более специфичного маркера, чем ПСА. Определение уровня РНК PCA-3 в моче, по данным A. Naese и соавт., позволяет выделить группу пациентов с отрицательными результатами первой биопсии, нуждающихся в немедленном повторном ее проведении, т.е. страдающих клинически значимым РПЖ. Чувствительность и специфичность PCA-3 при пограничном значении, равном 35, составляют 72 и 43% соответственно.

Освоение любого нового хирургического метода потенциально ассоциировано с высокой частотой осложнений. G. Coughlin и соавт. проанализировали опыт 1800 роботассистированных радикальных простатэктомий (РПЭ), при этом частота осложнений в серии наблюдений автора составила 4,6%, летальность — 0%. Такие осложнения, как повреждение прямой кишки ($n=2$), послеоперационная грыжа ($n=3$), нагноение раны ($n=2$), регистрировались только на этапе обучения, тогда как тромбоз ветвей легочной артерии ($n=6$) и кровопотеря, требующая переливания крови ($n=6$), спорадически возникали в течение всего периода использования данной методики. Авторы отметили постепенное снижение риска осложнений роботассистированных РПЭ, при этом плато их частоты было достигнуто после 300 операций.

S. Fracalanza и соавт. провели нерандомизированное исследование, в котором сравнивали концентрацию медиаторов острой фазы у больных локализо-

ванным РПЖ, подвергнутых РПЭ лапароскопическим (роботассистированным) и лапаротомным (позадилонным) доступами. Отмечено достоверно более выраженное повышение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка у пациентов, оперированных лапаротомным доступом, чем у больных, подвергнутых лапароскопической операции, в течение 24 ч после вмешательства. Это свидетельствует о меньшей травматичности лапароскопического метода по сравнению с открытыми вмешательствами.

Необходимость выполнения расширенной тазовой лимфаденэктомии во время РПЭ всем больным РПЖ остается дискуссионной. M. Briganti и соавт. выполнили расширенную лимфодиссекцию 487 больным РПЖ группы низкого риска (ПСА <10 нг/мл, cT=cT1c, сумма Глисона <6). Частота pN+ в группе составила 1,8%, актуальная 1, 2 и 5-летняя выживаемость без ПСА-рецидива — 99,3, 98,3 и 89,9% соответственно. При этом число удаленных лимфоузлов не являлось прогностически значимым фактором для ПСА-рецидива. На основании полученных данных авторы ставят под сомнение необходимость проведения расширенной тазовой лимфаденэктомии больным группы низкого риска.

Двенадцать докладов, представленных на конгрессе, были посвящены роли хирургического метода в лечении пациентов с местно-распространенным РПЖ и больных группы высокого риска (сT3N0M0 или сумма Глисона >8 или ПСА ≥20 нг/мл). В данные исследования вошли более 2000 пациентов. Во всех работах отмечены удовлетворительные результаты позадилонной и лапароскопической РПЭ у отобранных больных с неблагоприятным прогнозом как в монорежиме, так и в сочетании с другими лечебными методами.

EGFR и Her-2 — трансмембранные рецепторы тирозинкиназ, активирующиеся при многих видах злокачественных опухолей. Преклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что активация EGFR и Her-2 может являться предиктором прогрессии РПЖ в андрогеннезависимую опухоль. Крайне интересным представляется сообщение S. Shariat и соавт., проанализировавших возможное прогностическое влияние EGFR и Her-2 на результаты РПЭ у 227 больных локализованным РПЖ. При этом отмечено достоверное повышение риска развития ПСА-рецидива у пациентов с высоким уровнем экспрессии Her-2 до операции, низким уровнем EGFR, а также высоким показателем соотношения Her-2/EGFR до и после операции. Среди больных с ПСА-рецидивом выявлено, что высокий уровень Her-2 и низкий — EGFR ассоциированы с агрессивным прогрессированием заболевания (появление

метастазов, время удвоения ПСА < 10 мес, неполный эффект спасительной лучевой терапии).

Повышение уровня фактора роста TGF- β_1 , ИЛ-6 и его растворимого рецептора (IL6sR) в крови являются факторами неблагоприятного прогноза прогрессирования РПЖ. S. Shariat и соавт. установили, что послеоперационная сывороточная концентрация TGF- β_1 у больных локализованным РПЖ, подвергнутых РПЭ, — независимый маркер биохимического рецидива. Введение TGF- β_1 в стандартную модель послеоперационного прогнозирования течения РПЖ повышает точность метода в отношении ПСА-рецидива с 78,4 до 84,1%. Отмечено, что чем выше уровень TGF- β_1 , тем агрессивнее развивается прогрессирование заболевания у больных с биохимическим рецидивом опухоли.

В популяционном исследовании N. Suardi и соавт., включившем данные 10 333 мужчин, подвергнутых РПЭ или дистанционной лучевой терапии по поводу локализованного РПЖ, зафиксировано достоверное повышение риска развития вторых злокачественных опухолей у облученных больных по сравнению с оперированными пациентами. При этом вероятность выполнения цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря (РМП) возрастает в 3 раза, пульмонэктомии/резекции легкого по поводу рака легкого — в 1,8 раза, операций по поводу рака прямой кишки — в 1,7 раза. Авторы полагают, что данный факт должен приниматься во внимание при выборе метода лечения.

В многочисленных исследованиях продемонстрировано снижение минеральной плотности костей у больных РПЖ, получающих антиандрогенную терапию. Вопреки общепринятому мнению о повышении частоты переломов позвоночника и шейки бедра на фоне андрогенной депривации, популяционное исследование N. Suardi подобной закономерности не подтвердило.

R.J. Sylvester и соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования GU EORTC 30911, в котором сравнивали результаты проведения внутрипузырной терапии эпирубицином, вакциной БЦЖ и БЦЖ с изониазидом у 957 больных переходного-клеточным РМП Тa и Т1-групп умеренного и высокого риска при медиане наблюдения 9,2 года. При этом выявлено преимущество БЦЖ перед эпирубицином в отношении времени до развития первого рецидива, метастазов, а также смерти по всем причинам, в том числе и от РМП. В группе умеренного риска преимущество БЦЖ значительнее или аналогично таковому у пациентов группы высокого риска.

O. Elhage и соавт. провели сравнительный анализ результатов открытой, лапароскопической и роботизированной цистэктомии. Миниинвазивные методики ассоциированы с достоверным увеличением продолжительности хирургического вмешательства, снижением объема кровопотери, уменьшением времени пребывания в стационаре и периода реконвалесцен-

ции. Наименьшие период госпитализации и частота осложнений зарегистрированы у больных, подвергнутых роботизированным операциям. Авторы не выявили достоверных различий отдаленной выживаемости пациентов между всеми тремя группами.

В ряде работ отмечено, что число лимфоузлов, удаленных во время радикальной цистэктомии, влияет на выживаемость больных. В исследовании N. Suardi и соавт., включившем 731 пациента, страдающего РМП, показано, что для обнаружения хотя бы одного регионарного метастаза с 75% вероятностью необходимо удаление хотя бы 25 лимфоузлов. Авторы полагают, что для улучшения результатов хирургического лечения РМП необходимо увеличение минимального числа удаляемых лимфоузлов до 25, а следовательно — расширение границ лимфодиссекции.

S. Shariat и соавт. выявили влияние ряда компонентов системы регуляции клеточного цикла (p53, pRB, p21, циклин E1) на безрецидивную и специфическую выживаемость больных РМП, подвергнутых радикальной цистэктомии. Дополнительное введение данной панели биомаркеров в номограммы, основанные на системе TNM, позволяет повысить точность оценки безрецидивной выживаемости с 72,5 до 83,4%, специфической выживаемости — с 78,3 до 86,9%.

C. Jeldres и соавт. разработали дооперационные номограммы, предсказывающие специфическую выживаемость больных почечно-клеточным раком (ПКР), с учетом таких показателей, как пол, возраст, клинические проявления заболевания, размер опухоли, категории cT и M. Точность предсказания 1, 2, 5- и 10-летней выживаемости с использованием данных номограмм составляет 88,1, 86,8, 86,8 и 84,2% соответственно.

В настоящее время стандартом лечения малых опухолей почки является органосохраняющее хирургическое вмешательство. Пограничным размером опухоли, при котором выполняется резекция почки, как правило, считают 4 см. Однако ряд современных публикаций свидетельствует о возможности сохранения органа при новообразованиях большего диаметра. В исследовании J. Patard и соавт. проведен сравнительный анализ радикальной нефрэктомии ($n=257$) и резекции почки ($n=289$) у больных ПКР pT1b—T2N0M0 стадий. Ретроспективно отобранные группы пациентов были сопоставимы по основным показателям. При медиане наблюдения 54 мес выживаемость пациентов, подвергнутых органосохраняющему и органосохраняющему лечению, не различалась ($p=0,9$). Единственным значимым фактором прогноза выживаемости являлась категория pT. На основании полученных результатов авторы полагают, что резекция почки должна являться методом выбора лечения рака почки T1—2-категорий независимо от размеров опухоли.

В Канадское проспективное исследование, направленное на изучение клинического течения малых опухолей почки, оставленных под динамическим наблюдени-

ем, вошли 117 больных. Медиана диаметра опухоли составила 2,3 см. Биопсия новообразования выявила злокачественную опухоль в 56%, доброкачественную — в 7%, оказалась неинформативной — в 37% случаев. При медиане наблюдения 13 мес у 2 пациентов обнаружены метастазы, у 3 отмечен существенный рост первичной опухоли (диаметр >4 см или удвоение размеров), 3 умерли от других причин. Авторы полагают, что большинство пациентов с малыми опухолями почек могут находиться под динамическим наблюдением. Для выявления когорты больных, нуждающихся в немедленном лечении, необходимо выделение соответствующих биомаркеров.

A. Galfano и соавт. провели анализ прогностической роли делеции 9p хромосомы у больных светлоклеточным раком почки, подвергнутых радикальной нефрэктомии или резекции почки. При этом отмечено достоверное преимущество специфической 5-летней выживаемости пациентов, не имевших данной мутации, по сравнению с больными, у которых выявлена делеция хромосомы 9p (86 и 46% соответственно, $p < 0,0001$). В регрессионном анализе показано, что делеция хромосомы 9p является значимым прогностическим фактором независимо от прогностических шкал SSIGN и UISS.

P. Mulders и соавт. представили результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, направленного на оценку эффективности аутологичной вакцины (Vitespen), основанной на комплексе gp96-пептида и опухолевых дериватах белков теплового шока, в качестве адъювантного лечения после хирургического вмешательства у больных местно-распространенным светлоклеточным ПКР группы высокого риска. Безрецидивная выживаемость между группами была одинакова как при анализе результатов в популяции пациентов по намерению лечить ($n=728$), так и в группе больных, завершивших лечение согласно протоколу ($n=604$). В когорте пациентов, завершивших лечение согласно протоколу, предварительный анализ подгрупп в зависимости от стадии заболевания продемонстрировал тенденцию к увеличению безрецидивной выживаемости больных I–II стадией рака почки ($p=0,056$, HR=0,576, доверительный интервал — ДИ — 0,324–1,023). Среди пациентов с ранними стадиями группы умеренного риска (стадии II–IIb G3, стадия III, T1–T2–T3a G1, $n=362$) выявлено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости при использовании вакцины ($p=0,026$). В предварительном анализе общей выживаемости отмечена тенденция к улучшению результатов лечения вакцинированных пациентов с I–II стадией заболевания и группы умеренного риска. Вакцина хорошо переносилась, токсичности III–IV степени не зарегистрировано. Таким образом, Vitespen продемонстрировал эффективность в качестве адъювантного лечения больных светлоклеточным ПКР ранних стадий.

R. Bukowski и соавт. доложили окончательные результаты многоцентрового исследования III фазы TARGT, направленного на изучение результатов использо-

вания сорафениба у больных распространенным ПКР. В протокол вошли 903 больных, рандомизированных на терапию сорафенибом ($n=451$) или плацебо ($n=452$). Промежуточный анализ показал достоверное 39% преимущество общей выживаемости в группе сорафениба. В связи с этим пациенты, ранее рандомизированные в группу плацебо, были переведены в группу сорафениба. Финальный анализ общей выживаемости продемонстрировал недостоверное преимущество в группе сорафениба (13,5%). Для того чтобы избежать влияния назначения больным из группы плацебо сорафениба на результаты, из второго финального анализа были исключены данные переведенных пациентов. При этом отмечено достоверное увеличение общей выживаемости в группе сорафениба. В протоколе подтверждено прогностическое значение сывороточного VEGF. Изменения уровня VEGF (повышение) и sVEGFR-2 (снижение) во время терапии сорафенибом подтверждают значение препарата в ингибировании передачи VEGF-сигнала. Результаты лечения сорафенибом не зависели от VEGF, sVEGFR-2 и pERK.

P. Albers и соавт. представили результаты рандомизированного исследования AUO 01/94, проведенного для сравнения забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ) и 1 цикла химиотерапии ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) при несеминомных герминогенных опухолях яичка (НГОЯ) I стадии. В исследование включены 382 больных НГОЯ I стадии, рандомизированных на ЗЛАЭ ($n=191$) или 1 цикл ВЕР ($n=191$) после орхифуникулэктомии. При медиане наблюдения 4,7 года рецидивы зарегистрированы у 15 и 2 пациентов в группах соответственно ($p=0,0011$). Отмечено достоверное преимущество 2-летней безрецидивной выживаемости после химиотерапии по сравнению с ЗЛАЭ (99,46 и 91,87% соответственно). На основании полученных данных авторы заключают, что адъювантная химиотерапия обеспечивает лучшие результаты по сравнению с ЗЛАЭ после орхифуникулэктомии при НГОЯ I стадии.

Динамическая биопсия сторожевого лимфоузла у больных раком полового члена с клинически негативными регионарными лимфоузлами (cN0) рассматривается многими авторами как метод с высокой диагностической эффективностью. Однако до настоящего времени он не получил широкого распространения, и большинство пациентов с cN0 подвергаются ограниченной паховой лимфаденэктомии. J. Leijte и соавт. опубликовали результаты многоцентрового исследования, направленного на изучение диагностической чувствительности динамической биопсии сторожевого лимфоузла. В протокол вошли 325 больных раком полового члена cN0, у которых удалено 599 лимфоузлов. Чувствительность метода составила 94%. Авторы рекомендуют использование динамической биопсии сторожевого лимфоузла у всех больных раком полового члена cN0.

М.И. Волкова