

Обзор материалов IV съезда Европейского общества онкоурологов (ESOU), 19—21 января 2007

С 19 по 21 января 2007 г. в Париже проходил IV съезд Европейского общества онкоурологов (ESOU), в котором приняли участие делегаты из 20 стран. Программа съезда включала обсуждение противоречивых вопросов в лечении рака предстательной железы (РПЖ), почки и верхних мочевыводящих путей.

В докладе С. Shulman (Брюссель) получила освещение интересная проблема, касающаяся роли тестостерона в развитии РПЖ. В 1941 г. Huggins и Hodges отметили, что выраженное снижение уровня тестостерона вследствие кастрации и/или назначения эстрогенов приводит к регрессии диссеминированного РПЖ, а экзогенное поступление тестостерона способствует росту опухоли. В дальнейшем многочисленные исследования не выявили прогрессии РПЖ при назначении тестостерона. Более того, зарегистрированы случаи симптоматического улучшения при введении тестостерона, например уменьшения интенсивности костных болей. В недавних работах не получили подтверждения факты увеличения заболеваемости РПЖ при назначении тестостерона мужчинам с наличием и отсутствием повышенного риска заболевания. Связи между уровнем сывороточного тестостерона и риском развития РПЖ не выявлено. Кроме того, не отмечено уменьшения заболеваемости мужчин с низким уровнем тестостерона. В то время как кастрационный уровень тестостерона приводит к регрессии РПЖ, высокие концентрации андрогена не связаны с ростом опухоли. Этот парадокс, вероятно, объясняется тем, что максимальной стимуляции прогрессирования аденокарциномы предстательной железы можно добиться при относительно низком, но определяемом уровне тестостерона.

Скрининг и ранняя диагностика РПЖ привели к повышению частоты выявления локализованных форм заболевания и соответственно увеличили долю радикальных методов, в том числе — радикальной простатэктомии, среди других лечебных методик. В настоящее время наиболее распространенными методами радикального хирургического пособия при РПЖ являются позадилоновая, лапароскопическая и робот-ассистированная простатэктомия. При сравнительном анализе результатов этих оперативных вмешательств, проведенном В. Djavan (Вена), общая частота положительного хирургического края после позадилоновой, лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии составила 24,1, 19,9 и 15%, в том числе частота положительного хирургического края при категории pT2 — 17,5, 13,8 и 8,5% соответственно. Медиана продолжительности открытых операций оказалась достоверно меньше, чем мини-инвазивных (182, 222 и 225 мин соответственно), тогда как медиана объема кровопотери, напротив, была больше при позадилонном доступе (727, 505 и 231 мл соответственно). Полное удержа-

ние мочи через 12 мес после хирургического лечения достигается в 99,2% случаев при использовании позадилоновой, в 91,7% — лапароскопической и в 84—98% наблюдений после робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Спонтанные эрекции сохраняются у 22—82%, 45—62 и 41,4—75% пациентов соответственно.

Перспективным методом дооперационного выявления внутрипростатических опухолевых узлов является динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением. Чувствительность, специфичность и частота положительного/отрицательного предсказания при использовании данной методики составляют 77, 91, 86 и 85% соответственно при узлах объемом более 0,2 см³ и 90, 88, 77 и 95% при опухолях объемом более 0,5 см³.

По мнению В. Gowardhan (Великобритания), криотерапия потенциально является методом радикального лечения локализованного и, возможно, местно-распространенного РПЖ, позволяющим добиться удовлетворительных онкологических результатов и ассоциированным с низкой частотой специфических осложнений. Еще одним перспективным методом лечения локализованного РПЖ является брахитерапия с использованием постоянных имплантов ¹²⁵I. По данным F. Vladoiu (Франция), применение данной методики позволяет добиться 5-летней выживаемости без признаков биохимического рецидива, достигающей 83,8%.

Проводились исследования, направленные на разработку эффективных видов адьювантной терапии, позволяющих улучшить результаты лечения клинически локализованных форм заболевания. В докладе М. Wirth (Дрезден) указано, что адьювантная гормонотерапия после радикальной простатэктомии улучшает выживаемость пациентов с положительными лимфоузлами, однако не оказывает достоверного влияния на отдаленные результаты в группе больных с местно-распространенным опухолевым процессом и категорией N0.

Л. Vossen-Gibod (Париж) отметил, что согласно данным трех недавно опубликованных рандомизированных исследований, адьювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии при категории pT3 с или без положительных хирургических краев и вовлечения семенных пузырьков в опухолевый процесс увеличивает выживаемость без признаков биохимического и клинического рецидива на 25—30%, что, однако, не транслируется в улучшение выживаемости без метастазов и общей выживаемости.

По мнению Т. Reijke (Амстердам), категория pT3 включает слишком широкий круг понятий, и необходимо выделить подгруппы пациентов, у которых проведение адьювантной лучевой терапии наиболее эффективно, для предотвращения случаев «перелечивания», редукции

токсичности и сокращения стоимости лечения. Автор полагает, что больные группы низкого риска должны находиться под динамическим наблюдением и подвергаться спасительному облучению только в случае развития биохимического рецидива.

По данным S. Machtens (Кельн), у 20—40% больных в течение 10 лет после окончания радикального лечения локализованных форм РПЖ развиваются рецидивы заболевания. Только в 1/3 случаев биохимическое прогрессирование реализуется клинически. Спасительная дистанционная лучевая терапия позволяет добиться биохимического контроля за опухолью у 18—64% ранее оперированных больных. Ранняя гормонотерапия (кастрационное лечение или полная андрогенная блокада) может замедлить появление клинически значимых метастазов у больных группы плохого прогноза, однако при этом нельзя недооценивать побочные эффекты длительной эндокринной терапии. Монотерапия нестероидными антиандрогенами при раннем биохимическом рецидиве в последнее время привлекает все большее внимание, однако отдаленные результаты разных исследований противоречивы. Недавние исследования продемонстрировали, что ранняя гормонотерапия обеспечивает умеренное преимущество выживаемости в группе плохого прогноза, однако необъяснимое увеличение числа смертей у больных с локализованными формами заболевания требует дальнейшего изучения. Альтернативные методы лечения, оказывающие локальное гормональное действие на клеточном уровне, вызывают интерес, но однозначные доказательства их влияния на выживаемость отсутствуют. Показания к проведению спасительной крио- и брахиотерапии лимитируются количеством оставшейся ткани опухоли после хирургического лечения.

Регулярное определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) после радикальной дистанционной лучевой и высокодозной брахиотерапии позволяет выявить рецидивы заболевания на ранних стадиях при отсутствии клинических проявлений. Вследствие этого большинство местных рецидивов после облучения ограничены простатой. Данная категория местных рецидивов может рассматриваться в качестве показания к выполнению спасительной радикальной простатэктомии. Оптимальными кандидатами для этого хирургического вмешательства, по мнению A. Heidenreich (Кельн), являются больные с уровнем ПСА < 10 нг/мл, непальпируемой опухолью, а также отсутствием определяемых очагов при компьютерной томографии (КТ) и сканировании костей. Частота ранений прямой кишки во время подобных операций колеблется от 6 до 19%, стриктур уретероцистоанастомоза — от 12,5 до 32%. Частота полного удержания мочи после спасительной простатэктомии составляет около 90%. Спасительная радикальная простатэктомия позволяет добиться 10-летней общей и специфической выживаемости 60—66 и 70—75% соответственно.

Как правило, при опухолях почки биопсия не является рутинной дооперационной диагностической проце-

дурой. Однако E. Lechevallier (Марсель) полагает, что дооперационная верификация диагноза способна повлиять на лечебную тактику у 30—40% пациентов с малыми опухолями почки. Автор привел собственные результаты 560 биопсий солидных новообразований почечной паренхимы, выполненных под КТ-наведением. Количество материала, полученного во время биопсии, было достаточно для стандартного и иммуногистохимического гистологического исследования. Точность метода составила 75%. Среди опухолей менее 4 см в диаметре частота выявления доброкачественных новообразований была равна 25%. При злокачественных опухолях оценить гистологический тип и степень клеточной анаплазии удалось в 95 и 80% наблюдений соответственно. Частота осложнений была низкой, случаев диссеминации опухоли по ходу биопсийного канала не отмечено.

G. Mikisch (Бремен) доложил результаты 36 экстракорпоральных резекций почки, выполненных больным локализованным и местно-распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) pT1—3aN0M0, имевшим абсолютные показания к органосохраняющему лечению. Частота серьезных послеоперационных осложнений составила 8,3%, летальность — 2,3%. При медиане наблюдения 2,8 года прогрессирование зарегистрировано у 2 (5,6%) пациентов (отдаленные метастазы — 1, местный рецидив — 1). По мнению хирурга, данный вид хирургического лечения должен использоваться у тщательно отобранных больных, которым он позволяет сохранить качество жизни при приемлемых онкологических результатах.

Наличие клеток опухоли по краю хирургического разреза при выполнении резекции почки теоретически может привести к развитию местного рецидива или диссеминации опухоли. По данным H. van Poppel (Лёвен, Бельгия), срочное интраоперационное гистологическое исследование ассоциировано с высокой частотой ложноположительных и ложноотрицательных ответов, поэтому его рутинное выполнение не рекомендуется. Однако все больше исследований свидетельствует о том, что положительный край резекции не всегда коррелирует с прогрессированием опухолевого процесса. Также все чаще публикуются данные, свидетельствующие об отсутствии влияния величины отступа от видимого края опухоли почечной паренхимы во время выполнения органосохраняющих операций на риск рецидива заболевания. В связи с тем что рандомизированных исследований, сравнивающих энуклеацию и резекцию почки, не проводилось, в настоящее время энуклеация резервируется для случаев билатерального, мультифокального поражения, опухолей единственной почки и пациентов с синдромом von Hippel Lindau.

Для ПКР свойственны мутации гена VHL (Ван-Гиппель Линдау), что приводит к активации патогенеза по пути VEGF (внутрисосудистого эпителиального фактора роста). В связи с этим препараты, блокирующие ангиогенез, приводят к задержке опухолевого роста при почечной аденокарциноме, являющейся хорошей моделью для изучения таргетной терапии. При ПКР в настоящее время эф-

фективность продемонстрировали пять препаратов, что было освещено в докладе В. Escudier (Париж). Сорафениб (Nexavir) — мультитаргетный ингибитор тирозинкиназы, которая взаимодействует с многими рецепторами, задействованными в пути патогенеза VEGF. В исследовании II фазы этот пероральный препарат продемонстрировал эффективность и приемлемый профиль толерантности при раке почки. В большом исследовании III фазы, включившем 903 пациентов, сорафениб приводил к уменьшению размеров опухоли у большинства больных и достоверно увеличивал выживаемость без прогрессирования с 12 до 24 недель по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Сунитиниб (Sutent) — другой мультитаргетный блокатор тирозинкиназы. В двух исследованиях II фазы отмечены высокая частота объективных ответов, достигающая 40%, и длительная продолжительность жизни без признаков прогрессирования в группе пациентов, рефрактерных к терапии цитокинами (8 мес). В рандомизированном исследовании III фазы сунитиниб продемонстрировал достоверное преимущество перед интерфероном в отношении выживаемости без прогрессирования (5 и 11 мес соответственно). Аналогично ингибитор тирозинкиназы AG013736 позволил добиться высокой частоты объективных ответов (46%) при диссеминированном раке почки. Бевацизумаб (Avastin) — антитела VEGF — приводит к достоверному увеличению выживаемости без признаков прогрессирования. Ожидаются результаты двух рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности бевацизумаба в комбинации с интерфероном. Темсирилимус (Torisel) — ингибитор mTOR, действующий непосредственно на выработку HIF. Данный препарат продемонстрировал преимущество выживаемости по сравнению с интерфероном в группе плохого прогноза.

В докладе Р. Whelan (Лидс) отмечено, что около 70% пациентов с первично выявленным раком мочевого пузыря имеют поверхностные опухоли, при этом у 50—70% из них в течение 5 лет после трансуретральной резекции (ТУР) развиваются рецидивы заболевания, в ряде случаев — с опухолевой прогрессией в инвазивный рак. В метаанализе 4 исследований EORTC и 2 исследований MRC, включивших 2353 пациента (1996), было выявлено, что проведение внутрипузырной терапии после ТУР обеспечивает достоверное снижение частоты рецидивов заболевания, не оказывая влияния на риск опухолевой прогрессии. В исследовании Oosterlink и соавт. (1993) было доказано, что однократное внутрипузырное введение эпирубицина после ТУР мочевого пузыря снижает частоту местных рецидивов на 50%, но не влияет на риск прогрессии в инвазивный рак. В 1995 г. Kurth и соавт., базируясь на трех основных факторах риска у 576 пациентов (размер, степень анаплазии опухоли и рецидив заболевания в течение последнего года), выделили 3 прогностические группы поверхностного рака мочевого пузыря: высокий риск (частота прогрессии 41%, летальность от рака мочевого пузыря 36%), умеренный риск (частота прогрессии 17,4%, летальность от рака мочевого пузыря 12%),

низкий риск (частота прогрессии 7,1%, летальность от рака мочевого пузыря 4,3%). Выделение групп прогноза позволило осуществлять более тщательную селекцию пациентов для проведения адьювантной терапии после ТУР мочевого пузыря. По данным Негг и соавт. (1997), внутрипузырная БЦЖ-терапия более эффективна по сравнению с химиотерапией. Согласно результатам метаанализа, включившего результаты 24 исследований, поддерживающая схема БЦЖ-терапии достоверно снижает риск прогрессии папиллярных опухолей и *carcinoma in situ*. В 2005 г. опубликованы результаты исследования, сравнивавшего адьювантную терапию вакциной БЦЖ и митомицином С, при этом отмечено, что в группе плохого прогноза только БЦЖ приводит к достоверному снижению частоты рецидивов, не влияя на риск прогрессии и выживаемость.

М. Brausi (Модена) сообщил, что роль забрюшинной лимфаденэктомии во время хирургического вмешательства по поводу переходноклеточных опухолей верхних мочевыводящих путей до настоящего времени неясна. Автор выполнил нефруретерэктомию с резекцией мочевого пузыря или резекцию мочеточника 82 больным переходноклеточным раком лоханки/мочеточника T2—4NxM0. В 40 (48,8%) случаях при наличии увеличенных регионарных лимфоузлов одновременно произвели забрюшинную лимфодиссекцию. При гистологическом исследовании метастатическое поражение лимфатических узлов было выявлено у 16 (40%) из 40 больных, подвергнутых лимфодиссекции. Безрецидивная и специфическая 5-летняя выживаемость пациентов, которым удаляли забрюшинные лимфоузлы, была достоверно выше, чем в группе, не подвергнутой лимфодиссекции (64,3 и 81,6% и 46,3 и 44,8% соответственно; $p = 0,003$ и $0,007$ соответственно). На основании полученных данных автор считает, что выполнение регионарной лимфаденэктомии может быть рекомендовано больным с инвазивными переходноклеточными опухолями верхних мочевыводящих путей.

Как отметил L. Turkey (Стамбул), переходноклеточный рак верхних мочевыводящих путей встречается относительно редко, что затрудняет проведение крупных исследований и формирование лечебных рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. С целью улучшения результатов хирургического лечения инвазивного рака данной локализации исследовались возможности различных видов адьювантной терапии. Доказательств преимущества адьювантного облучения перед тактикой наблюдения не получено. Неадьювантная химиотерапия и дополнительное назначение радиосенсибилизирующих доз цисплатина на фоне адьювантной лучевой терапии в ряде небольших исследований приводили к увеличению 5-летней специфической выживаемости. Аналогичные результаты были получены авторами, использовавшими адьювантное цитотоксическое лечение оперированных больных инвазивным переходноклеточным раком верхних мочевыводящих путей.

М.И. Волкова