

Отчет о 5-й конференции Европейского общества онкоурологов (ESOU)

18–20 января 2008 г. в Берлине состоялась очередная ежегодная конференция Европейского общества онкоурологов. В рамках конференции прошло обсуждение вопросов диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ), мочевого пузыря (РМП) и почки (РП). Сообщения, сделанные на заседаниях конгресса, можно подразделить на 3 типа: обзорные и проблемные доклады по актуальным вопросам онкоурологии, дискуссии «за и против» по различным диагностическим и лечебным подходам и представление собственного опыта выполнения оперативных вмешательств и диагностических исследований. Следует отметить, что с каждым годом конгресс ESOU приобретает все более выраженную практическую направленность, приносящую несомненную пользу участникам и в особенности начинающим и молодым онкоурологам.

Доклады, посвященные РПЖ, охватывали проблемы ранней диагностики, в том числе молекулярной и лучевой, особенности выполнения биопсии, возможности адекватного отбора больных с клинически незначимыми опухолями, различные хирургические доступы при выполнении радикальной простатэктомии (РПЭ), методику конформной лучевой терапии, проблемы лечения местнораспространенного РПЖ и рецидивов после местного лечения. В докладе Р.А. Abrahamsson (Мальмё, Швеция) рассматривались вопросы скрининга РПЖ на основании определения уровня простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови. Автор привел данные различных исследований по проведению скрининговых программ, направленных на выявление РПЖ, а также рака шейки матки, молочной железы и колоректального рака. Хотя данные проспективных рандомизированных исследований, проводимых в США (PLCO) и Европе (ERSPC), в настоящее время еще отсутствуют, снижение смертности и увеличение выживаемости больных РПЖ, показанные в нерандомизированных программах, свидетельствуют в пользу проведения скрининговых протоколов. Несмотря на неидеальную чувствительность ПСА-диагностики, можно сделать вывод о достаточно высокой надежности данного маркера для его широкого использования в целях ранней диагностики РПЖ. Существующий уровень специфичности ПСА позволяет избегать выполнения ненужных биопсий предстательной железы. Использование новых маркеров, таких как РСА-3, является многообещающим направлением, позволяющим повысить специфичность диагностики.

Доклады В. Djavan (Вена, Австрия) и Т. Prayer-Galetti (Падуа, Италия) были посвящены проблеме выполнения биопсии предстательной железы. В. Djavan в своем сообщении рассматривал показания к выполнению трансректальной мультифокальной биопсии, диагностические возможности исследования при взятии образцов ткани из различного количества точек и из разных отделов предстательной железы, значение выявления простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) тяжелой степени, осложнения биопсии и их профилактику. Автор проанализировал варианты техники и схемы выполнения биопсии и акцентировал внимание на том, что традиционная 6-точечная биопсия в настоящее время не может быть призна-

на адекватной, так как при этом у мужчин с большим объемом железы существенно снижается вероятность выявления РПЖ. Кроме того, забор материала при биопсии следует проводить из более латеральных участков. Для того чтобы повысить диагностическую эффективность биопсии без неоправданного увеличения травматичности процедуры, разработаны номограммы (Vienna-Nomogram), которые позволяют определить число точек для забора материала на основании объема простаты и возраста пациента. Большое внимание В. Djavan уделил вопросу о необходимости широкого применения повторных биопсий после первичного исследования, при котором не было выявлено РПЖ, и показал, что опухоли, выявляемые при повторной биопсии, по своим характеристикам (стадия и степень дифференцировки) не отличаются от РПЖ, диагностированного при первичном исследовании. В то же время анализ локализации опухолевых очагов, пропущенных при первом исследовании и выявленных при вторичной биопсии, показал, что они в основном расположены в области верхушки и задних (прилежающих к прямой кишке) отделах простаты, в связи с чем при выполнении повторных биопсий вколы должны быть направлены в большей степени в апиально-дорсальные зоны. При выявлении ПИН тяжелой степени показано проведение повторной биопсии, так как вероятность выявления РПЖ велика и при повышенных значениях уровня ПСА может достигать 62%. Выполнение повторной биопсии через 6 нед после первичного исследования не приводит к увеличению числа осложнений и обычно хорошо переносится больными. В. Djavan рекомендует назначать больным, которым выполняется биопсия, антибиотики в течение не менее 4 дней. Т. Prayer-Galetti в своем выступлении представил технику трансперинеальной биопсии предстательной железы, которая применяется в его клинике. Биопсии (как первичные, так и повторные, в том числе сатурационные) выполняют в амбулаторных условиях, под местной анестезией (10 мл 10% раствора лидокаина). После расширенной биопсии больного наблюдают в клинике в течение 2 ч, после чего выписывают. Преимуществом промежуточной биопсии, по мнению Т. Prayer-Galetti, является то, что вкол биопсийной иглы осуществляется параллельно основной оси предстательной железы.

В докладе F. Cornud (Париж, Франция) были рассмотрены возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике и оценке распространенности РПЖ. Особенно следует отметить метод МРТ с микроконтрастами железа, который позволяет значительно повысить точность диагностики состояния тазовых лимфатических узлов. В докладе Т. Wiegel (Ульм, Германия) были освещены методические аспекты проведения 3D-конформной лучевой терапии и лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка. Интересная дискуссия была проведена по вопросу о выборе метода выполнения РПЭ. М. Gong (Кливленд, США) сделал доклад о роботассистированной операции, В. Djavan выступил в пользу открытой позадилоной простатэктомии, а J. Rassweiler (Хейльбронн, Германия) отстаивал преимущества лапароскопического доступа. Превосходство роботизированной простатэктомии

(малая травматичность, хорошие функциональные и онкологические результаты, более короткий курс обучения хирурга, чем при освоении традиционной лапароскопической техники) признано всеми выступавшими, однако отмечена высокая стоимость оборудования и расходных материалов, применяемых для выполнения данного вмешательства. При сравнении открытой и лапароскопической простатэктомии докладчики ссылались на исследование, проведенное в Memorial Sloan Kettering Cancer Centre, в котором проводили сравнение 2 вариантов доступа по различным параметрам. При лапароскопической операции отмечено уменьшение степени интраоперационной кровопотери, в то же время восстановление мочеиспускания и эректильной функции после операции наблюдалось в более ранние сроки после позадилоной радикальной простатэктомии.

Доклад М. Soulie (Тулуза, Франция) был посвящен хирургическому лечению больных местно-распространенным РПЖ. Автор отметил, что в настоящее время наиболее распространенным методом лечения больных с опухолями Т3 является комбинация лучевой и гормональной терапии, но РПЭ также может успешно применяться у больных на стадии Т3а. В клиниках, обладающих большим опытом хирургического лечения РПЖ, 10-летняя безрецидивная выживаемость больных с опухолями Т3а после радикальной простатэктомии достигает 85%. Но для достижения столь впечатляющих результатов, по мнению докладчика, необходим тщательный отбор пациентов. При высоком риске лимфогенного метастазирования, а также невозможности удалить опухоль радикально выполнение оперативного вмешательства неоправданно. В сообщении Н. van Roppel (Лювен, Бельгия) рассматривались проблемы, которые могут возникать при выполнении РПЭ, а также в послеоперационном периоде. Докладчик детально проанализировал различные интра- и послеоперационные осложнения и предложил меры по их профилактике и лечению. А. Heidenreich (Кёльн, Германия) посвятил свой доклад лечению осложнений, возникающих после лучевой терапии РПЖ, таких как ректоуретральные и ректовезикальные свищи, язвы прямой кишки, геморрагический цистит, геморрагический ректит, стриктуры уретры, недержание мочи, эректильная дисфункция. В докладе N. Motet (Сэнт-Этьен, Франция) уделено внимание вопросам лечения гормонрефрактерного РПЖ. Отмечено, что химиотерапия доцетакселом является в настоящее время наиболее эффективным методом лечения больных с развившейся резистентностью к антиандрогенной терапии. Решение о немедленном или отсроченном проведении химиотерапии должно быть основано на оценке факторов риска (метастазы в печени, множественное метастатическое поражение, высокий уровень ПСА, короткий период удвоения ПСА) и общего состояния пациента. У больных группы высокого риска и более молодого возраста показано как можно более раннее начало химиотерапии, в то время как у больных с отсутствием выраженной симптоматики РПЖ и наличием серьезной сопутствующей патологии возможно проведение наблюдения и назначения лечения при прогрессировании. Лечение больных гормонрефрактерным РПЖ должно включать помимо химиотерапии комплекс лечебных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни больных: дистанционное облучение метастатических очагов в костях, радионуклидная терапия, бисфосфонаты, анальгетики, нейрохи-

рургические и ортопедические оперативные вмешательства. В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности при гормонрезистентном РПЖ новых препаратов: атразентана (ингибитор рецепторов эндотелина), таргетных препаратов (бевацизумаба, гефитиниба и др.), вакцин (G-VAX).

Две интересные дискуссии были посвящены проблемам лечения РМП. J. Witjes (Найджмеген, Нидерланды) сделал сообщение в поддержку методики флуоресцентной диагностики у больных неинвазивным РМП. Преимуществами флуоресцентной (фотодинамической) диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты в качестве фотосенсибилизатора являются более высокая частота, чем при цистоскопии в белом свете, выявления очагов рака *in situ* и мелких папиллярных опухолей, а также повышение радикализма трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. За счет улучшения диагностики и оперативного вмешательства флуоресценция, по мнению J. Witjes, приводит к уменьшению частоты развития рецидивов РМП. Несмотря на некоторое повышение стоимости цистоскопии при использовании флуоресцентной диагностики, улучшение отдаленных результатов лечения способствует общему снижению затрат на терапию. Оппонентом J. Witjes был М. Brausi (Модена, Италия), который в своем докладе изложил критический подход к фотодинамической диагностике. М. Brausi считает, что уменьшить частоту остаточных опухолей и невыявленных очагов *carcinoma in situ* можно за счет совершенствования техники стандартной ТУР мочевого пузыря в белом свете. Использование диаграмм мочевого пузыря, цитологического исследования мочи через 3 нед после операции, выполненной опытным урологом, позволяет достоверно сократить число рецидивов РМП в течение 3 мес после ТУР. Кроме того, наличие остаточных маленьких папиллярных опухолей после ТУР существенно не влияет на прогноз заболелания, так как они не обладают потенцией к прогрессированию. Еще одним фактором, позволяющим в определенной мере нивелировать негативные последствия нерадикального выполнения ТУР, является проведение адьювантной внутрипузырной химио- или иммунотерапии. Профессор М. Brausi заключил свой доклад констатацией того, что на сегодняшний момент отсутствуют исследования, посвященные сравнению флуоресцентной и стандартной цистоскопии в отношении снижения риска прогрессии и улучшения выживаемости. При интерактивном голосовании, последовавшем после окончания дискуссии, подавляющая часть аудитории высказалась в пользу проведения фотодинамической диагностики у больных неинвазивным РМП.

Другая полемика возникла по поводу возможности проведения органосохраняющего лечения инвазивного РМП. Доклад о возможности проведения органосберегающих методов лечения и показаниях к ним был сделан профессором В.Б. Матвеевым (Москва). В сообщении отмечено, что оптимальным кандидатом для органосохраняющего лечения является больной с единичной, относительно небольшой (<5 см), высоко- или умеренно-дифференцированной опухолью, которая может быть полностью удалена, отсутствием гидронефроза и пальпируемого образования. ТУР мочевого пузыря, которая при инвазивных опухолях используется в основном в качестве стадирующей операции, как было показано в некоторых исследованиях, позволяет добиться 5-летней опухо-

левоспецифичной выживаемости у 57–93% пациентов и сохранить мочевой пузырь у 57–82% больных. Лучевую терапию обычно применяют у больных РМП, которым цистэктомия не показана по соматическому статусу или в связи с распространенностью процесса. Интересно, что при сравнении немедленной цистэктомии и спасительной цистэктомии после предшествующего облучения не получено достоверных различий в частоте отдаленных метастазов в обеих группах. Некоторые исследования, проведенные в последние годы, также показали, что отсроченная цистэктомия не приводит к ухудшению выживаемости по сравнению с немедленной, что также является аргументом в пользу возможности проведения консервативного лечения. В последнее десятилетие исследуют комбинированное органосохраняющее лечение, называемое трехмодальной терапией, которое включает ТУР мочевого пузыря, лучевую терапию и химиотерапию. В недавних исследованиях показано, что данный вариант терапии позволяет добиваться 50–70% 5-летней выживаемости с сохранением функции мочевого пузыря у 3/4 больных. Будущие исследования по органосохраняющему лечению инвазивного РМП, по мнению В.Б. Матвеева, должны быть сосредоточены на совершенствовании методики лучевой терапии (увеличение дозы на опухоль и уменьшение дозы на критические мишени), внедрении более эффективных схем системной химиотерапии и более тщательном отборе больных, основанном на молекулярных маркерах. Аргументы против проведения органосохраняющего лечения инвазивного РМП изложил в своем докладе G. Thalmann (Берн, Швейцария). Докладчик подчеркнул, что радикальная цистэктомия позволяет добиваться хороших онкологических и функциональных результатов: 5-летняя выживаемость в больших сериях наблюдений составляет 59–68% (для всех стадий), летальность не превышает 1–2%, нервосберегающая техника и ортотопическая пластика позволяют сохранять пациентам потенцию и мочеиспускание. В то же время после органосохраняющего лечения цистэктомия требуется в 34–68% случаев. Кроме того, G. Thalmann отметил, что у 25–30% больных с негативными регионарными лимфатическими узлами по данным компьютерной томографии (КТ) при выполнении радикальной цистэктомии выявляют лимфогенные метастазы, которые были бы пропущены и не удалены при консервативном подходе.

Несколько сообщений касались практических вопросов лечения больных РМП. Так, в докладах A. Villers (Лилль, Франция) и T. Prayer-Galetti (Падуа, Италия) были рассмотрены технические аспекты выполнения ТУР мочевого пузыря, а в докладах M. Brausi (Модена, Италия) и A. Stenzl (Тюбинген, Германия) – радикальной цистэктомии и пластики мочевого пузыря. В докладе А. Говорова (Москва) проанализированы проблемы лечения онкоурологических больных пожилого и старческого возраста. А. Heidenreich (Кёльн, Германия) остановился на лечении ранних и поздних осложнений радикальной цистэктомии и кишечной пластики мочевого пузыря.

В сессии, посвященной РП, были сделаны сообщения по поводу технических аспектов открытых и лапароскопических оперативных вмешательств, анализа факторов прогноза, влияющих на выживаемость больных и эффективность различных вариантов лечения, а также доклады по проблемам лечения метастатического почечно-

клеточного рака. В сообщении M. Ruutu (Хельсинки, Финляндия) детально рассмотрен вопрос хирургического лечения метастазов РП различных локализаций (лимфатические узлы, легкие, кости, головной мозг). Отмечено, что агрессивная хирургическая тактика по отношению к метастатическим очагам должна применяться в тех случаях, когда она выполнима (единичные и солитарные метастазы, удовлетворительный статус пациента), так как резекция метастазов приводит к увеличению выживаемости больных. В докладе D. Rohde (Дармштадт, Германия) проведен анализ роли цитокиновых препаратов (интерферон α – ИФН- α , интерлейкин-2) в лечении распространенного РП в «эпоху» таргетной терапии. По мнению докладчика наблюдается тенденция к возвращению ИФН- α в схемы лечения больных метастатическим РП. Так, при исследовании комбинации ИФН- α с ингибитором ангиогенеза бевацизумабом выявлены высокая противоопухолевая эффективность (объективный ответ на лечение – 30,6%) и безрецидивная выживаемость (10,2 мес) при относительно невысокой токсичности лечения. J. Patard (Реймс, Франция) в своем сообщении рассмотрел и проанализировал новые подходы к лечению больных распространенным РП, основанные на применении таргетных препаратов. Препарат сорафениб (Нексавар) – пероральный ингибитор тирозинкиназ, который также является антагонистом рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF-R), тромбоцитарному фактору роста (PDGF-R) и фактора роста стволовых клеток (с-KIT). В большом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы (TARGET) было показано, что у больных РП, прогрессирующим после терапии 1-й линии (цитокينات), сорафениб в дозе 800 мг (400 мг x 2 раза в сутки) вдвое увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с плацебо (24 и 12 нед соответственно). При этом средняя общая выживаемость составила в группе лечения сорафенибом 19,3 мес, а в группе плацебо (без учета больных, которые переходили в группу лечения сорафенибом) – 14,3 мес (отношение рисков – 0,74, 95% ДИ 0,58–0,93, $p=0,01$). Лечение сорафенибом в целом хорошо переносилось больными, частота отмены препарата вследствие развития побочных эффектов составила 10% и практически не отличалась от частоты отмены плацебо (8%). Протокол TARGET является единственным рандомизированным исследованием, продемонстрировавшим увеличение безрецидивной выживаемости больных при применении ингибиторов тирозинкиназ в качестве терапии 2-й линии. Препарат сунитиниб (мультикиназный ингибитор) при применении в качестве терапии 1-й линии в рандомизированном исследовании показал существенное преимущество перед ИФН- α как по уровню объективного ответа на лечение, так и по безрецидивной выживаемости. Применение такого препарата, как темсиролиму (ингибитор m-TOR), продемонстрировал в рандомизированном исследовании достоверное превосходство над ИФН- α в отношении общей выживаемости больных метастатическим РП с плохим прогнозом. При назначении таргетной терапии у больных распространенным РП следует учитывать как клинические (уровень гемоглобина, кальция, статус по шкале ECOG, время от диагностики заболевания до начала лечения), так и молекулярно-биологические (уровень VEGF и VEGF-R, мутации VHL) факторы прогноза.

Б.Я. Алексеев