

I Конгресс Российского общества онкоурологов 3—4 октября 2006 года

С 3 по 4 октября 2006 г. в Москве прошел I Конгресс Российского общества онкоурологов, на котором обсуждались актуальные вопросы эпидемиологии, скрининга, диагностики и лечения таких заболеваний, как рак почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Доклады, представленные на конгрессе, отражали мнение ведущих клиник России, стран СНГ, а также США, Италии и Германии. В работе конгресса приняли участие более 1000 урологов и онкологов.

Проф. Б.П. Матвеев в своем докладе охарактеризовал эпидемиологическую обстановку относительно онкоурологических заболеваний в России, отметив, что рак предстательной железы (РПЖ) вышел на 1-е место по величине прироста, по-прежнему занимая 4-е ранговое место по уровню заболеваемости. Прирост заболеваемости раком почки за последние 5 лет составил 5,3%; данное новообразование находится на 3-м месте по величине прироста и на 9-м по уровню заболеваемости. Заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) существенно возросла среди женского населения (прирост за 5 лет составил 12,5%) и умеренно — среди мужского (5,3%). В структуре онкологической заболеваемости мужчин опухоль указанной локализации занимает 8-е место, женщин — 18-е. Следует подчеркнуть, что постепенно увеличивается доля локализованных форм онкоурологических заболеваний, выявляемых при первичном обращении.

В последние годы претерпели существенные изменения взгляды на место хирургии в лечении рака почки. С одной стороны, резко возросла хирургическая активность в отношении местно-распространенных и даже диссеминированных форм заболевания, с другой, отмечается постепенное расширение показаний к использованию органосохраняющих операций при опухолях почечной паренхимы. В программном докладе президента РАМН, директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова были указаны основные факторы, препятствующие радикальному хирургическому лечению рака почки, к которым относятся местная распространенность опухоли (регионарные метастазы, врастание новообразования в соседние органы и магистральные сосуды), диссеминация опухолевого процесса и наличие местных рецидивов после неадекватного удаления первичной опухоли. Докладчик подчеркнул, что агрессивный подход к оперативному лечению данных категорий больных приводит к достоверному улучшению отдаленных результатов, и его следует широко внедрять в практику специализированных клиник. Местно-распространенный рак почки должен быть показанием к выполнению расширенных и комбинированных операций, включающих расширенную лимфодиссекцию у пациентов с категорией N+, резекцию нижней полой вены с тромбэктомией, а по показаниям — сегментарную кавэктомию с протезированием или без в случаях опухолевого венозного тромбоза (при фиксированных в полости правого предсердия тромбах больших размеров — в условиях остановки кровообращения) и резекцию смежных органов при прорастании пос-

ледних опухолью. В серии наблюдений автора ($n=337$), 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость радикально оперированных больных местно-распространенным раком почки составила 56,5 и 29,9%, соответственно. В связи с низкой эффективностью существующих режимов системного лечения диссеминированного рака почки, достигающей 10—15% в лучших сериях наблюдений, а также возможностью быстрого достижения хорошего паллиативного эффекта хирургическим методом, особенно при метастазах почечно-клеточного рака (ПКР), локализующихся в костях и головном мозге, М.И. Давыдов рекомендовал пересмотреть существующие взгляды на тактику лечения больных с метастатическим процессом. Докладчик привел данные, согласно которым 5- и 10-летняя специфическая выживаемость оперированных больных раком почки с солитарными и единичными метастазами различных локализаций составляет 25—74 и 10—46% соответственно.

В докладе проф. В.Б. Матвеева было отмечено, что за период с 1981 по 2005 г. частота выполнения резекции почки в ГУ РОНЦ РАМН увеличилась в 10 раз. Органосохраняющее лечение является методом выбора у больных с опухолью почки до 5 см в наибольшем измерении и нормальной контралатеральной почкой. Преимуществами данного вмешательства являются сохранение функционирующей паренхимы, что в 2 раза снижает риск развития хронической почечной недостаточности в течение 10 лет, сохранение почки у пациентов с доброкачественными новообразованиями, составляющими 30% всех опухолей менее 3 см в диаметре, а также снижение риска ренопривного состояния у 1—2% больных с метакронным двусторонним раком почек. К отрицательным сторонам резекции почки относятся вероятность мультифокального поражения при почечно-клеточном раке (6—20%) и риск местных рецидивов после резекции почки (4—6%). Однако следует учитывать, что мультицентрический рост у больных с малыми опухолями данной локализации встречается казуистически редко, а в клинически значимые формы заболевания переходят отнюдь не все микрофокусы рака. Согласно предварительным результатам протокола EORTC 30904, сравнивавшего результаты резекции почки и нефрэктомии у больных с опухолями менее 4 см в диаметре и нормальной контралатеральной почкой, достоверных различий выживаемости между группами не выявлено. Аналогичные данные получены докладчиком в собственной серии наблюдений. Спорным вопросом остается максимальный размер опухоли почки, при котором допустимо проведение органосохраняющего лечения. В исследовании K. Hafez (1999) было выявлено достоверное увеличение частоты местных рецидивов и снижение 5-летней выживаемости у пациентов с новообразованиями от 4 до 7 см в диаметре по сравнению с опухолями менее 4 см. Однако это не нашло подтверждения в работах других авторов, в том числе в серии наблюдений В.Б. Матвеева. В связи с этим докладчик полагает возможным выполнение резекции почки по электроактивным показаниям при опухолях до 7 см в наибольшем измерении.

По данным автора, лапароскопическая резекция почки обеспечивает отдаленные результаты, сравнимые с таковыми открытой операции у больных с солитарной опухолью T1, однако ассоциирована с большей частотой осложнений и должна выполняться в специализированных центрах. В.Б. Матвеев привел удовлетворительные собственные результаты экстракорпоральной резекции почки, показанием к которой можно считать необходимость органосохраняющего лечения при высоком риске ренопривного состояния (единственная почка, двусторонние поражения) у больных с большой вероятностью нерадикального выполнения резекции почки *in situ* (большие размеры, неудобная локализация, множественные опухолевые узлы).

В связи с широким внедрением в клиническую практику современных методов диагностики отмечается резкое увеличение частоты случайного выявления малых опухолей почки (до 3 см в наибольшем измерении). В связи с этим все более активно обсуждается проблема оптимальной тактики ведения подобных пациентов. В докладе R.E. Greenberg (США) были рассмотрены вопросы биологии малых опухолей почки. Автор отметил, что 92% подобных новообразований представлены ПКР. Малые опухоли почки, независимо от гистологического строения, способны к росту, скорость которого составляет около 0,28 см в год. Риск метастазирования новообразований малого диаметра достигает 1%. Учитывая приведенные факты, докладчик считает, что стандартом лечения всех опухолей почки, включая малые, должен являться хирургический метод. Динамическое наблюдение показано хорошо информированным пациентам с высокой степенью операционно-анестезиологического риска.

В докладе G.H. Mickisch (Германия) были отражены современные представления о системной терапии метастатического ПКР. Стандартным методом лечения данной категории больных в настоящее время является паллиативная нефрэктомия с последующей иммунотерапией интерфероном- α . В рандомизированном исследовании EORTC 30947 было продемонстрировано достоверное преимущество комбинированного лечения перед только иммунотерапией в отношении времени до прогрессирования и выживаемости. Однако стандартная иммунотерапия интерфероном- α ассоциирована с низкой частотой объективных ответов, что послужило толчком к активному изучению возможностей таргетных препаратов, наиболее перспективными из которых представляются сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб, темсиrolimus и др. В исследовании III фазы сорафениб в качестве 2-й линии терапии продемонстрировал увеличение выживаемости без признаков прогрессирования с 12 до 24 нед по сравнению с плацебо (отношение рисков — OR — 0,72, $p=0,018$). Применение сунитиниба при ПКР, резистентном к 1-й линии иммунотерапии, позволило добиться объективного ответа у 39—40% пациентов при медиане выживаемости без признаков прогрессирования 10—12 мес. При сравнении сунитиниба с существующим стандартом (иммунотерапией интерфероном- α) отмечено достоверное увеличение частоты объективных ответов с 6 до 31% и выживаемости без признаков прогрессирования с 5 до 11 мес в пользу таргетного препарата. Темсиrolimus в исследовании 3-й фазы также продемонстрировал преимущество перед иммунотерапией интерфероном- α в качестве 1-й линии терапии в отношении выживаемости без признаков про-

грессирования (3,7 и 1,9 мес соответственно; $p=0,001$).

Скрининг РПЖ, основанный на определении уровня простатического специфического антигена (ПСА), критиковался в докладе М.Э. Григорьева. Скрининговые программы, использующие ПСА, ассоциированы с высокой частотой гипердиагностики, достигающей 29—44%, а также увеличением риска лечения клинически незначимых (показатель Глисона ≤ 5 , объем опухоли $< 0,5 \text{ см}^3$) форм РПЖ до 20—30%. В настоящее время не существует порогового значения ПСА, позволяющего достоверно дифференцировать аденокарциному простаты от других заболеваний данной локализации. По мнению автора, использование фракций и молекулярных форм, а также кинетики ПСА может способствовать повышению специфичности скрининга, а также увеличению частоты выявления клинически значимых форм рака простаты.

Показаниями к повторной биопсии простаты являются такие клинические факторы, как высокий уровень ПСА, соотношение свободного и общего ПСА $< 10\%$, увеличение скорости роста ПСА, изменения простаты, определяемые ректально. Кроме того, следует принимать во внимание, что наличие низкодифференцированной простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) по данным первой биопсии ассоциировано с высокой (43,6%) частотой выявления РПЖ, выявляемой при повторной. Факторами риска наличия аденокарциномы также являются число столбиков и доля ткани с низкодифференцированной ПИН в препаратах. Частота выявления аденокарциномы при повторной биопсии простаты у больных с атипичной мелкоацинарной пролиферацией (ASAP) в первичных препаратах колеблется от 17 до 70%. В докладе проф. Д.Ю. Пушкаря было подчеркнуто, что в настоящее время не существует схемы первичной биопсии предстательной железы, при которой можно избежать повторной биопсии у пациентов с перечисленными факторами риска. Повторный забор ткани простаты должен осуществляться как минимум из 10 точек. При этом вероятность выявления аденокарциномы составляет 22—28% при первичной биопсии из 10 и более участков железы и достигает 36—51% при предшествующей секстантной биопсии. Наиболее часто рак выявляется в области верхушки и в периферической зоне основания простаты, однако выполнение повторной биопсии требует также забора материала из переходной зоны.

Согласно мнению С.Б. Петрова, несмотря на наличие общепринятых показаний к радикальной простатэктомии, существует масса неразрешенных вопросов, касающихся данной проблемы. Только у 2% пациентов с категорией T1a в течение 4 лет наблюдения появляются метастазы, однако при опухолях G3 риск прогрессирования в течение 13—15 лет достигает 50%. Поэтому радикальная простатэктомия при стадии T1a может быть рекомендована больным с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 15 лет, имеющим показатель Глисона более 7. Вероятность прогрессирования аденокарциномы простаты T1b-c при сумме Глисона менее 7 низка, а 16—24% опухолей представляют собой клинически незначимый рак. Однако в 20% случаев при гистологическом исследовании препаратов при категории cT1 выявляется стадия pT3. Кроме того, риск появления метастазов при клинически незначимых опухолях, по данным Н. Augustin, достигает 5%. Следовательно, больные

данной группы также должны рассматриваться как кандидаты для хирургического лечения при высокой (более 10 лет) ожидаемой продолжительности жизни. Категория сT2 является общепризнанным показанием к радикальной простатэктомии, при этом следует учитывать, что в 30% наблюдений при опухолях сT2 выявляется стадия pT3. Несмотря на высокий риск позитивного хирургического края, связанный с экстракапсулярной инвазией, и повышенной вероятностью наличия микрометастазов в тазовых лимфоузлах, возможность оперативного пособия также должна приниматься во внимание при категории сT3. Это обусловлено рядом факторов: во-первых, у 17–30% пациентов с клинически местно-распространенным РПЖ после операции диагностируется стадия pT2, во-вторых, радикальная простатэктомия позволяет добиться хороших результатов даже у этой категории больных (отдаленная специфическая выживаемость — 70–100%). Таким образом, при оценке показаний к хирургическому лечению РПЖ следует принимать во внимание категорию T, степень анаплазии G, уровень ПСА и ожидаемую продолжительность жизни пациента.

Радикальное облучение применяется при локализованном и местно-распространенном РПЖ. Согласно данным, приведенным в докладе А.Д. Каприна, при проведении дистанционной гамма-терапии 10-летняя общая выживаемость при стадии T1 достигает 52–76%, T2 — 43–70%, T3 — 32–42%. Перспективной представляется методика протонной терапии РПЖ, позволяющая добиться 85% 5-летней безрецидивной выживаемости у больных с благоприятными прогностическими признаками при минимальном уровне токсичности.

Брахитерапия показана больным локализованным РПЖ при объеме железы 50 см³ и менее с ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет. В группе хорошего прогноза (ПСА <10 нг/мл, показатель Глисона <7, T1c, T2a) 10-летняя выживаемость без признаков биохимического прогрессирования после проведения брахитерапии достигает 85–98%. В группе плохого прогноза (ПСА >20 нг/мл, показатель Глисона >7, T3) 5-летняя выживаемость без признаков биохимического прогрессирования составляет 79–85%. Согласно данным, приведенным в докладе П.В. Свиридова, коррекция лечебной тактики в соответствии с факторами прогноза позволяет улучшить результаты брахитерапии. Так, в группе хорошего прогноза проведение дополнительного лечения не требуется, тогда как умеренный и плохой прогноз являются показанием к проведению адъювантной гормонотерапии, при этом у пациентов с плохим прогнозом длительность эндокринного лечения должна быть не менее 24 мес.

С целью улучшения результатов радикальных методов лечения РПЖ предлагалось использование нео- и адъювантной гормонотерапии. Обзор современного состояния этой проблемы представил проф. Б.Ф. Алексеев. В нескольких рандомизированных исследованиях проведение эндокринного лечения до радикальной простатэктомии не приводило к увеличению безрецидивной выживаемости и времени до прогрессирования. Напротив, адъювантная гормонотерапия улучшает общую и специфическую выживаемость у больных с метастазами в лимфатических узлах, а также увеличивает безрецидивную выживаемость при местно-распространенных опухолях. Согласно результатам

протокола RTOG 8610, неоадъювантная гормонотерапия у пациентов, которым планируется проведение лучевой терапии, увеличивает время до биохимического прогрессирования и достоверно улучшает показатели общей и специфической выживаемости у больных с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями. Адъювантное гормональное лечение после облучения, по данным протоколов EORTC 22863 и RTOG 8531, достоверно улучшает безрецидивную выживаемость у всех больных РПЖ и улучшает общую выживаемость у пациентов группы плохого прогноза (категории T3–4, показатель Глисона >6).

По данным проф. И.Г. Русакова, биохимический рецидив РПЖ развивается приблизительно у 30% пациентов, подвергнутых радикальным видам лечения. Сохраняющийся определяемый уровень ПСА после операции может свидетельствовать о наличии метастазов на момент радикальной простатэктомии, а также быть признаком остаточной опухоли. Рост уровня ПСА после периода его нормализации является признаком местного рецидива или прогрессирования микрометастазов. Предложено несколько значений ПСА, которые рекомендуются как пороговые после хирургического лечения: >0,1 нг/мл, ≥ 0,4 нг/мл, ≥ 0,2 нг/мл в двух последовательных измерениях или ПСА ≥ 0,5 нг/мл, а также ПСА ≥ 0,4 нг/мл, определяемый 2 раза. Наиболее распространенным определением ПСА-рецидива после облучения является следующее (ASTRO, 1996): 3 последовательных повышения уровня ПСА после его минимального значения при определении ПСА каждые 3–4 мес в течение первых 2 лет и каждые 6 мес после 2 лет. Наибольшую диагностическую точность в диагностике рецидивных опухолевых очагов продемонстрировали магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия и ПростаСцинт (¹¹¹In capromab pendetide) — до 80, 84 и 81% соответственно. При невозможности топической диагностики рецидива при выборе тактики лечения целесообразно опираться на скорость прироста ПСА, которая не превышает 0,75 нг/мл в год у 94% больных с местным рецидивом и у 46% пациентов с генерализацией процесса. У 8,8% больных с биохимическим рецидивом не отмечено клинического прогрессирования РПЖ в течение 10,3 года. Среди пациентов с прогрессированием заболевания средний актуальный период до развития метастазов составляет 8 лет, от развития метастазов до смерти — 5 лет. Немедленное назначение специфического лечения при выявлении биохимического рецидива в большинстве серий приводило к улучшению выживаемости. Показания к радикальному лечению местных рецидивов РПЖ достаточно ограничены. Лучевую терапию при биохимическом рецидиве после радикальной простатэктомии следует проводить при уровне ПСА ≤ 1,5 нг/мл и подводить дозу от 64 Гр. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных, получавших спасительное облучение при местном рецидиве после радикальной простатэктомии, составляет 16%. Спасительная радикальная простатэктомия может быть рекомендована при локализованной опухоли пациентам с ПСА < 10 нг/мл. 5-летняя специфическая выживаемость оперированных пациентов составляет 54%. Частота осложнений подобных операций высока и достигает 19%, недержания мочи — 25%. Пациентам с диссеминацией опухолевого процесса после

радикальных видов лечения показана гормонотерапия. Немедленное начало системного паллиативного лечения, по данным протокола ECOG, приводит к увеличению 10-летней специфической выживаемости с 56,9 до 87,2%.

Стандартом лечения поверхностного РМП является трансуретральная резекция (ТУР) с адъювантной внутрипузырной терапией. Согласно данным, приведенным проф. М.И. Коган, при быстро рецидивирующих новообразованиях стадии T1G3 и карциноме in situ (CIS), резистентной к БЦЖ-терапии, методом выбора является радикальная цистэктомия, что связано с крайне агрессивным клиническим течением данных опухолей. Прогрессия переходного клеточного рака T1G3 в инвазивный рак отмечается в 40% случаев. При этом стадия T1G3 в 53,5% наблюдений сочетается с CIS, уменьшающей 5-летнюю выживаемость с 83 до 30%. Следует учитывать, что стадия T1G3 не подтверждается при морфологическом исследовании в 44% случаев (риск консервативного лечения стадии pT2). В ряде исследований продемонстрировано, что отсроченное выполнение радикальной цистэктомии при РМП стадии T1G3 достоверно повышает риск смерти от прогрессирования опухолевого процесса. Ранняя цистэктомия при поверхностных опухолях позволяет добиться прекрасных онкологических (отдаленная специфическая выживаемость — 96%) и функциональных (возможность использования органосохраняющей методики, ортотопический резервуар) результатов.

Несмотря на то что стандартным подходом при инвазивном РМП является радикальная цистэктомия, в рамках клинических исследований данной категории больных возможно проведение органосохраняющего лечения, включающего резекцию мочевого пузыря, химиотерапию, облучение или сочетание этих методов. В своем докладе проф. К.М. Фигурин подчеркнул, что на результаты консервативной тактики наибольшее влияние оказывают стадии T и N, степень анаплазии G, наличие лимфоваскулярной инвазии, экспрессия p53, размер опухоли, гидронефроз, соматический статус и возраст больного. Тщательная селекция кандидатов для органосохраняющего лечения позволяет добиться отдаленных результатов, сравнимых с таковыми цистэктомии. Отдаленная общая выживаемость больных инвазивным РМП с сохраненным мочевым пузырем составляет 30—96% при категории T2, 6—62% — при T3 и 0—20% — при T4.

Б.К. Комяков отметил, что основными недостатками радикальной цистэктомии у мужчин являются дневное (88—98%) и ночное недержание мочи (25—85%), а также импотенция. По мнению автора, простатосберегающая цистэктомия позволяет вернуть к привычной половой жизни 88,6% больных, однако 67,7% из них из-за ретроградной эякуляции становятся нефертильными. Сохранение предстательной железы не влияет на показатели дневной и ночной континенции мочи. В серии наблюдений докладчика, включившей 72 мужчин, страдающих РМП T1—4N0—2M0, 3-летняя специфическая и общая выживаемость пациентов после простатосберегающей цистэктомии достоверно не отличались от таковых в группе больных, подвергнутых стандартной операции.

В течение длительного времени золотым стандартом лечения инвазивного РМП у женщин являлись передняя экзентерация таза, уретрэктомия, операция Бриккера. Низкая частота поражения уретры (0—7%) послужила предпосылкой для сохранения уретры у пациенток группы низкого риска вовлечения мочеиспускательного канала в опухолевый процесс (стадия <T3a, отсутствие опухоли в шейке мочевого пузыря, отсутствие CIS) и использования ортотопического замещения мочевого пузыря у женщин с сохранной функцией уретры (отсутствие стрессового недержания мочи). Предшествующая лучевая терапия является противопоказанием к ортотопическому замещению мочевого пузыря у женщин, так как снижает вероятность удержания мочи до 25%. По мнению М. Brausi, залогом удовлетворительных функциональных результатов являются сохранение боковых стенок влагалища и тщательная диссекция шейки мочевого пузыря с целью сохранения нервных волокон, идущих к мочеиспускательному каналу. По данным ряда авторов, вовлечение внутренних женских половых органов в опухолевый процесс при РМП встречается редко (2,6%). В связи с этим у молодых женщин, желающих сохранить фертильность и гормональный статус, возможно сохранение внутренних женских половых органов во время цистэктомии при отсутствии поражения задней стенки мочевого пузыря опухолью. По предварительным данным М. Brausi, при медиане срока наблюдения 18,2 мес онкологические результаты подобных операций соответствуют таковым при использовании стандартной методики.

М.И. Волкова

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ ПОДДЕРЖИВАЕТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Молодые ученые, авторы лучших работ, присланных на I Конгресс Российского общества онкоурологов (РООУ), поедут на 22-й Конгресс Европейского общества урологов, который состоится 21 — 24 марта 2007 г. в Берлине.

Эту возможность предоставило им РООУ.

ЛУЧШИМИ ПРИЗНАНЫ:

Новиков Андрей Иванович — канд. мед. наук, врач-уролог, городская многопрофильная больница №2, С.-Петербург.
«Использование сегментов желудочно-кишечного тракта для отведения мочи после радикальной цистэктомии».
Соавторы: Б.К. Комяков, А.И. Горелов, А.В. Сергеев.

Варламов Сергей Александрович — канд. мед. наук, заведующий отделением урологии, Алтайский краевой онкодиспансер, Барнаул.
«Совершенствование комплексного метода лечения местнораспространенного рака почки».
Соавторы: А.Ф. Лазарев, Н.М. Пустошилова, В.С. Дорошенко.

Ракул Сергей Анатольевич — канд. мед. наук, врач-уролог, Военно-медицинская академия, С.-Петербург.

«Результаты пятилетней выживаемости пациентов после радикальной простатэктомии по поводу клинически локализованного рака предстательной железы».

Соавтор: С.Б. Петров.

Все победители — члены РООУ.

Поздравляем победителей и призываем всех наших читателей активно участвовать в работе следующего, II Конгресса РООУ (4 — 5 октября 2007 г., Москва).