

Обзор материалов XXII конгресса Европейской ассоциации урологов

С 21 по 24 марта 2007 г. в Берлине проходил XXII конгресс Европейской ассоциации урологов (EAU). Программа конгресса включала широкий спектр проблем современной урологии. Несколько пленарных заседаний, а также многочисленные сессии и сателлитные симпозиумы были посвящены вопросам скрининга, диагностики, лечения и профилактики онкоурологических заболеваний.

В связи с повышением внимания к вопросам качества жизни в последние годы отмечается тенденция к увеличению доли органосохраняющих вмешательств при онкоурологических заболеваниях. Несмотря на отсутствие завершенных рандомизированных исследований, сравнивающих радикальную нефрэктомия и резекцию почки при почечно-клеточном раке, в настоящее время органосохраняющее лечение становится стандартом хирургического лечения опухолей сT1. Открытая резекция почки ассоциирована с несколько более высокой частотой осложнений, чем нефрэктомия, однако позволяет сохранить больший объем функционирующей почечной паренхимы, снизить риск почечной недостаточности и частоту применения гемодиализа. В последние годы произошел пересмотр подходов к селекции больных, которым планируется резекция почки. Органосохраняющее лечение с удовлетворительными результатами выполняется при опухолях размером более 7 см, интрапаренхиматозных новообразованиях (с использованием интраоперационного ультразвукового исследования), множественных опухолевых узлах. В некоторых центрах все чаще применяется экстракорпоральная резекция почки. Наиболее распространенным показанием к лапароскопической резекции почки являются экстрапаренхиматозные опухоли размером менее 4 см. Однако в связи с развитием хирургической техники (эндоскопическое пережатие почечной ножки, гипотермия с помощью холодовой перфузии выделительной системы почки через мочеточниковый катетер или почечной артерии через катетер, предварительно проведенный через бедренную артерию, различные методы гемостаза) постепенно увеличивается частота выполнения лапароскопических органосохраняющих операций при опухолях размером более 4 см, располагающихся в толще паренхимы и почечном синусе. Частота осложнений эндоскопической резекции почки остается более высокой, чем открытой операции, при сравнимых онкологических результатах.

По-прежнему активно обсуждается вопрос величины безопасного отступа от края опухоли при выполнении органосохраняющих операций на почке.

В нескольких докладах отмечено отсутствие влияния данного фактора на онкологические результаты лечения; более того, лишь в небольшом проценте случаев положительный край резекции приводит к развитию местного рецидива. Срочное гистологическое исследование края резекции имеет очень ограниченные показания. В серии Duvdevani, включившей 301 наблюдение, частота ложноположительных ответов интраоперационного морфологического исследования составила 0,7%, ложноотрицательных — 1,4%.

Показаниями к применению аблативных методов лечения рака почки являются экзофитные опухоли размером менее 3 см у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском и малой ожидаемой продолжительностью жизни. Доступ для проведения абляции может быть лапароскопическим или чрескожным. В последнем случае используется ультразвуковой или магнитно-резонансно-томографический контроль установки зондов и хода процедуры. Радиочастотная абляция с использованием нового поколения генераторов (150—200 Вт) и 9-зондовых насадок позволяет более четко соблюдать границы аблативного воздействия. Частота осложнений процедуры умеренная и зависит от числа опухолевых узлов и их локализации. При медиане наблюдения 3 года частота полных эффектов составляет 10%, стабилизаций — 90%. Отдаленная специфическая выживаемость сопоставима с таковой при традиционных методах лечения и достигает 92%. Криоабляция является относительно безопасным, воспроизводимым и эффективным методом лечения малых опухолей почки. Частота серьезных осложнений, по данным многоцентрового исследования ($n=139$), составляет 1,4%, малых осложнений — 12,2%. При сравнительном анализе непосредственных результатов криодеструкции ($n=78$) и лапароскопической резекции почки ($n=153$) отмечена большая частота периоперационных осложнений при выполнении последней. Рецидивы или персистенция опухолевых клеток в зоне криоабляции отмечаются в 1,2—15% случаев при сроках наблюдения 12—36 мес. Аблативные методы лечения опухолей почки в настоящее время остаются экспериментальными, не вытесняя резекцию почки из арсенала онкоурологов.

В рандомизированном исследовании EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 30881, сравнивавшем результаты нефрэктомии с лимфаденэктомией и без при локализованном раке почки, частота метастазов в визуально неизменных лимфоузлах составила лишь 3,3% при равной частоте осложнений в обеих группах. В связи

с этим в настоящее время лимфодиссекция при опухолях pT1—2 может считаться диагностической процедурой, не играющей лечебной роли у большинства пациентов. В исследовании Blute (2004) выделены факторы риска регионарного метастазирования рака почки, к которым относятся высокая степень анаплазии G, наличие саркоматоидного компонента, категории pT3—4 и некроз опухоли. Частота поражения забрюшинных лимфоузлов возрастает по мере увеличения числа перечисленных неблагоприятных признаков с 0,4% (0 факторов риска) до 53,3% (5 факторов риска). Не исключено, что выполнение лимфодиссекции отобранным больным с высоким риском N+ в перспективе позволит улучшить результаты хирургического лечения локализованного и местно-распространенного рака почки. По данным Vasselli (2001) и Canfield (2006), радикальная лимфодиссекция во время паллиативной нефрэктомии у больных раком почки с регионарными и отдаленными метастазами (TxN+M+) обеспечивает медиану выживаемости, сравнимую с таковой в группе пациентов, имеющих только отдаленные отсеы (TxN0M+ — 14,7 мес). Оставление метастатически пораженных лимфоузлов при диссеминированных опухолях (TxN+M+) существенно ухудшает прогноз заболевания (медиана выживаемости 8,5 мес).

Почечно-клеточные опухоли с отдаленными метастазами являются неоднородной группой новообразований, что следует учитывать при назначении системного лечения. Стандартом при диссеминированном раке почки до недавнего времени являлась терапия интерфероном или интерлейкином-2, позволяющая добиться объективного ответа в 15—20% случаев. Высокой чувствительностью к цитокинам обладают только светлоклеточные опухоли. Среди пациентов, получающих болюсно высокие дозы интерлейкина-2, отмечается достоверное преимущество выживаемости в случаях гиперэкспрессии CAIX. В 2002 г. Motzler и соавт., проанализировав результаты лечения интерфероном-α 463 больных, выявили факторы неблагоприятного прогноза, к которым были отнесены соматический статус (индекс Карновского менее 80%), высокий уровень лактатдегидрогеназы (более 1,5 нормы), гиперкальциемия (скорректированное содержание кальция более 10 мг/дл), анемия (Hb <13 г/дл) и время от первичного диагноза до начала системного лечения менее 1 года. На основании полученных результатов была разработана прогностическая модель MSKCC, выделяющая группу плохого (более 3 факторов риска; медиана выживаемости 6 мес), умеренного (1—2 фактора риска; 14 мес) и благоприятного прогноза (0 факторов риска; 30 мес). В нескольких исследованиях продемонстрировано, что стандартная терапия цитокинами высокоэффективна в группе хорошего прогноза, малоэффективна среди пациентов

с умеренным и неэффективна у больных с плохим прогнозом. Появление эффективных таргетных агентов заставляет постепенно пересматривать подходы к лечению диссеминированного рака почки. В настоящее время в группе хорошего и умеренного прогноза в качестве 1-й линии терапии может быть рекомендован сунитиниб, плохого прогноза — темсиrolimus; в качестве 2-й линии лечения при интерферонрефрактерных опухолях эффективность продемонстрировали сунитиниб и сорафениб.

В настоящее время весьма актуальным является вопрос о преимуществе того или иного доступа при выполнении радикальной простатэктомии. L. Rigatti и соавт. провели сравнительный анализ результатов 818 открытых и 613 лапароскопических операций, при этом отмечено достоверное преимущество эндоскопического доступа в отношении медианы объема кровопотери (1267 и 314 мл соответственно). Частота положительного края резекции (11,3 и 11,3% соответственно), сохранения потенции (76 и 78% соответственно) и удержания мочи (90 и 92% соответственно) в группах достоверно не различалась. В ряде докладов отмечались преимущества лапароскопической простатэктомии у пациентов с большим объемом предстательной железы, а также у больных, страдающих ожирением, обусловленные лучшей визуализацией, уменьшением объема кровопотери и, как следствие, улучшением функциональных результатов. По данным ряда докладчиков, результаты роботассистированной простатэктомии не уступают таковым открытого и лапароскопического доступов. Частота положительного края в серии наблюдений K. Shah и соавт. составила 11,2%, удержание мочи достигнуто в 95%, сохранение потенции — в 78% случаев. При медиане наблюдения 9,7 мес выживаемость без биохимического рецидива достигла 95%. Обращает на себя внимание меньшая частота хирургических осложнений в сериях роботассистированных операций по сравнению с открытыми и лапароскопическими радикальными простатэктомиями (0,9; 13—20 и 20% соответственно). Для формулировки окончательных выводов необходимо проведение многоцентровых исследований.

Продолжают обсуждаться показания к выполнению и необходимый объем лимфодиссекции во время радикальной простатэктомии. В многоцентровом исследовании, включившем 5977 наблюдений, не выявлено достоверных различий отдаленных результатов между сопоставимыми по уровню ПСА, клинической стадии и сумме Глисона группами пациентов, подвергнутых простатэктомии без лимфодиссекции ($n=1985$), и больных, которым выполнялась лимфаденэктомия ($n=3992$). 2-, 5- и 10-летняя выживаемость без биохимического рецидива в когортах составила 95,9; 90,1 и 85,9% и 94,9; 89,8 и 81,5% соответственно. На основании полученных результатов авторы

полагают, что удаление регионарных лимфоузлов во время радикальной простатэктомии лечебной роли не играет. Напротив, в серии наблюдений Purro и соавт., включившей 101 больного клинически локализованным раком предстательной железы (РПЖ) с уровнем ПСА менее 10 нг/мл и суммой Глисона менее 7, выполнение тазовой лимфаденэктомии достоверно увеличивало выживаемость без биохимического рецидива. Докладчик считает, что тазовая лимфаденэктомия должна рутинно выполняться всем больным, даже в группе низкого риска.

У больных с минимальным поражением регионарных лимфоузлов выполнение радикальной простатэктомии, расширенной лимфодиссекции с последующим проведением адъювантной гормонотерапии позволяет добиться хороших отдаленных результатов. В многоцентровом исследовании специфическая 1; 5 и 8-летняя выживаемость 115 оперированных пациентов с метастазами в 1—3 лимфоузла составила 97; 88 и 79% соответственно.

В ряде протоколов, таких как EORTC 30891, Swiss Trial SAKK08/88, MRC, продемонстрировано отсутствие различий общей выживаемости больных РПЖ T0—4N0—2M0, не являющихся кандидатами для радикальных методов лечения и не получавших предшествующей терапии, в зависимости от времени начала гормонотерапии. Однако согласно результатам, полученным в протоколе EORTC 30891, немедленное гормональное лечение обеспечивает достоверное преимущество общей выживаемости в подгруппе пациентов с исходным уровнем ПСА выше 50 нг/мл, а также больных моложе 70 лет с уровнем ПСА выше 20 нг/мл. По мнению исследователей, немедленная гормонотерапия может способствовать улучшению результатов в случаях отсутствия риска смерти от прогрессирования РПЖ в течение 3—5 лет, уровне ПСА выше 50 нг/мл.

F. Witjes подчеркнул, что поверхностный рак мочевого пузыря представлен разнородными опухолями, имеющими различное клиническое течение. В настоящее время выделено 3 прогностические группы, основанные на таких факторах, как размер, количество, степень дифференцировки новообразований, наличие карциномы *in situ*, а также частота рецидивирования. С целью повышения точности прогноза заболевания разработаны номограммы EORTC. Несмотря на наличие данных, свидетельствующих о несомненной прогностической значимости молекулярных маркеров (Ki-67, CK-29, p53, E-кадаверин, EGF-R), их применение в повседневной практике в настоящее время ограничено. В многочисленных исследованиях доказано положительное влияние адъювантной внутрипузырной терапии после трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря на клиническое течение поверхностных опухолей. Вид

и режим дополнительного лечения рекомендуется определять в зависимости от принадлежности к прогностическим группам. В группе низкого риска достаточно одного немедленного введения химиопрепарата в мочевой пузырь. Различий эффективности разных химиопрепаратов не выявлено. В группе умеренного риска проведение курса внутрипузырной химиотерапии (4 еженедельных и 5 ежемесячных инстилляций), помимо послеоперационного введения цитотоксического препарата, обеспечивает снижение частоты рецидивов менее чем на 10%. Методом выбора для больных группы высокого риска является поддерживающая схема внутрипузырной БЦЖ-терапии, которая, по данным метаанализа 5 исследований, достоверно снижает риск прогрессирования по сравнению с химиотерапией. Частота опухолевой прогрессии в инвазивный рак у пациентов группы плохого прогноза достигает 10—30%. Несмотря на адекватную глубину ТУР и тщательное гистологическое исследование полученного материала частота гипостадирования pT2 и инвазивных рецидивов велика. С целью улучшения отдаленных результатов автор рекомендует выполнять рестадирующую ТУР во всех случаях, включая опухоли T1G3. Стандартным методом лечения БЦЖ-рефрактерных переходно-клеточных опухолей является цистэктомия. Альтернативой агрессивному хирургическому лечению может являться внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ и интерфероном- α , а также внутрипузырная химиотерапия митомицином С в сочетании с местной гипертермией. В исследовании Heijden и соавт. использование локальной химиотерапии с гипертермией у 41 больного БЦЖ-резистентным раком мочевого пузыря привело к снижению частоты местных рецидивов до 14,3% в течение первого и 24,6% — второго года наблюдения при отсутствии опухолевых прогрессий.

В большинстве крупных исследований 5-летняя выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии составляет 36—48%, а 10-летняя едва достигает 27—32%. По мнению C. Sternberg, в настоящее время не получено убедительных данных, свидетельствующих о необходимости применения неоадъювантной и/или адъювантной химиотерапии у пациентов, являющихся кандидатами для агрессивного хирургического лечения. В нескольких крупнейших исследованиях получены противоречивые результаты применения неоадъювантной химиотерапии. В протоколах GISTV, GUONE, Nordic 2 проведение цитотоксического лечения до операции не улучшало результатов цистэктомии при инвазивном раке. Напротив, в серии наблюдений, вошедшей в протокол EORTC/MRC, неоадъювантное цитотоксическое лечение приводило к увеличению выживаемости на 5,5%, в исследовании Nordic 1 — на 15% (среди пациентов с опухолями T3—

4а), в протоколе SWOG Intergroup выявлена тенденция к улучшению отдаленных результатов. В метаанализе 2003 г., включившем 10 исследований ($n=2678$), цисплатинсодержащая комбинированная химиотерапия, проведенная до цистэктомии, приводила к достоверному увеличению 5-летней выживаемости, но только на 5% ($p=0,017$). Аналогичные результаты были получены в метаанализе ABC, проведенном в 2005 г. и включившем 11 исследований. Отсутствуют данные, однозначно свидетельствующие за или против адьювантного лечения. В работах Daniels, Freiha, Skinner химиотерапия после радикальной цистэктомии приводила к увеличению безрецидивной выживаемости, в исследованиях других авторов получены противоположные результаты. Большинство работ показало преимущество адьювантной цитотоксической терапии у больных группы плохого прогноза. Недавний метаанализ ABR, включивший 6 рандомизированных исследований ($n=491$), выявил редукцию риска смерти при проведении химиотерапии после цистэктомии по сравнению с только цистэктомией на 25% (относительный риск 0,75; 95% ДИ 0,60—0,96; $p=0,019$). К сожалению, в упомянутых метаанализах отсутствовали данные о возрасте включенных больных, их соматическом статусе и уровне креатинина и, соответственно, не проведен сравнительный анализ подгрупп пациентов в зависимости от данных критериев, позволяющих оценить потенциальную переносимость химиотерапии. Также не учитывалось качество хирургического вмешательства, являющееся важнейшим фактором прогноза. В метаанализах не оценивалась токсичность. В нескольких протоколах применялась как неоадьювантная, так и адьювантная химиотерапия. Кроме того, в использованных исследованиях не назначались современные режимы с включением гемцитабина и таксанов. Таким образом, в настоящее время не представляется возможным сформулировать конкретные клинические рекомендации относительно дополнительного цитотоксического лечения у больных—кандидатов для цистэктомии.

Многочисленные доклады, представленные на конгрессе, свидетельствуют о том, что лапароскопическая цистэктомия уверенно занимает свое место в рутинной клинической практике. В настоящее время описаны серии, включающие более 50 наблюдений. Техника собственно цистэктомии принципиально не отличается от таковой открытых операций. Чаще всего используют тонкокишечный резервуар и резервуар из сигмовидной кишки. Ряд авторов формируют искусственный мочевой пузырь экстракорпорально; некоторые исследователи применяют технически более сложную интракорпоральную методику. Непосредственные и ближайшие результаты лапароскопической цистэктомии аналогичны таковым открытых операций. По данным

L. Chunxiao, среднее время лапароскопической радикальной цистэктомии с экстракорпоральным формированием сигмовидного резервуара у 75 больных составило 5 ч, средняя кровопотеря — 200 мл, частота конверсий — 2/75. При этом удержание мочи в дневное время достигнуто у 100%, ночью — у 96% больных. При сроках наблюдения 2—50 мес случаев прогрессирования не зарегистрировано.

Двусторонние опухоли яичка составляют 3—5% всех новообразований данной локализации. Стандартом методом лечения этой категории больных является двусторонняя орхифунгулэктомия, ассоциированная с развитием андрогенного дефицита, infertility и психологического дискомфорта у большинства пациентов. В связи с этим некоторые исследователи в подобных случаях предлагают выполнять резекцию и биопсию остающейся паренхимы яичка. В серии A. Heidenreich ($n=115$) сочетание герминогенной опухоли и карциномы *in situ* выявлено в 84% наблюдений, в связи с чем в послеоперационном периоде пациентам проводилась лучевая терапия. Местные рецидивы развились у 6,3%, системное прогрессирование — у 3,1%, сочетание местного рецидива и отдаленных метастазов — у 0,9% больных, подвергнутых органосохраняющему лечению при двусторонних герминогенных тестикулярных опухолях. При медиане наблюдения 85 мес 99% пациентов живы без признаков болезни, у 81% сохранен нормальный уровень тестостерона, 8,7% стали отцами.

Рак полового члена — редкая опухоль, в связи с чем лечебные рекомендации базируются лишь на логических выкладках, не опираясь на результаты рандомизированных исследований. Стандартом лечения опухолей T1G3/T>1 является пенэктомия, которая ассоциирована со значимым снижением качества жизни для большинства пациентов. В небольших сериях наблюдений изучались результаты различных видов органосохраняющего лечения данной категории больных (химиолучевая, лучевая терапия, хирургический метод). Наиболее эффективным из них является резекция полового члена. Отмечено достоверное снижение частоты рецидивирования при отступе от видимого края новообразования 10 мм при опухолях G1—2 и 15 мм — G3. Частота местных рецидивов после органосохраняющего хирургического лечения рака полового члена T1 составляет 0%, T2 — 19—20%, тогда как при использовании консервативных методов данные показатели достигают 10—56 и 32—34% соответственно. Локальные рецидивы после органосохраняющих операций излечиваются с помощью ампутации полового члена в 94% случаев, не приводя к увеличению риска диссеминации опухолевого процесса и ухудшению прогноза заболевания.

М.И. Волкова