

Обзор материалов ХХІ конгресса Европейской ассоциации урологов

М.И. Волкова

С 5 по 8 апреля 2006 г. в Париже проходил ХХІ 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 настоящее время в клинической практике широко применяется резекция почки при опухолях небольших размеров, однако правомочность подобной лечебной тактики еще не доказана. С целью проведения сравнительного анализа непосредственных и отдаленных результатов радикальной нефрэктомии и органосохраняющего лечения European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) проводит рандомизированное исследование 30904, включившее 540 больных. Согласно данным предварительного анализа, при новообразованиях до 4 см в диаметре и отсутствии признаков диссеминации опухоли стандартный объем операции не имеет преимуществ по сравнению с резекцией почки. Результаты окончательного анализа ожидаются.

Необходимость рутинного выполнения лимфодиссекции во время нефрэктомии у больных раком почки при отсутствии увеличенных регионарных лимфатических узлов изучалась в протоколе EORTC 30881, включившем 776 пациентов: 383 из них была выполнена нефрэктомия с лимфаденэктомией, 389 — только нефрэктомия. Выполнение лимфодиссекции не приводило к статистически достоверному увеличению частоты осложнений. Метастазы в визуально неизмененных лимфатических узлах выявлены только в 3,3% наблюдений, что не позволяет рекомендовать регионарную лимфаденэктомию всем больным локализованным раком почки.

В настоящее время ни в одном исследовании не выявлено преимуществ адъювантного лечения после радикальной нефрэктомии по сравнению с наблюдением у больных раком почки группы высокого риска. Ожидаются результаты рандомизированного исследования EORTC 30955, целью которого является изучение влияния адъювантной иммунохимиотерапии (интерлейкин, интерферон, 5-фторурацил) на частоту и сроки возникновения рецидивов у пациентов с такими факторами риска, как категория рТ более чем рТ3а, категория N+, а также наличие микрососудистой инвазии.

В 2006 г. будет завершен протокол EORTC, сравнивающий результаты монотерапии интерфероном и иммунохимиотерапии (интерлейкин, интерферон, 5-фторурацил) при появлении метастазов у больных почечно-клеточным раком, подвергнутых радикальной нефрэктомии для определения оптимального вида лечения данной категории пациентов.

Метастатическое поражение лимфатических узлов при раке полового члена крайне неблагоприятно влияет на прогноз заболевания, снижая 5-летнюю выживаемость с 92,8 до 34,7%. Радикальное хирургическое удаление регионарных метастазов позволяет достоверно увеличить продолжительность жизни данной категории пациентов. Факторами хорошего прогноза у больных с категорией рN+ являются: минимальное число вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлов (< 3), одностороннее поражение, отсутствие метастазов в лимфатических узлах таза и отдаленных отсеков. Пятилетняя выживаемость пациентов с отсутствием перечисленных признаков достигает 80%.

Факторами, ассоциированными с высоким риском наличия регионарных микрометастазов при плоскоклеточном раке полового члена, являются категория рТ>2 (риск N+ 59%), а также ангиолимфатическая инвазия и низкая степень дифференцировки более 50% объема опухоли рТ1. С учетом данных признаков выделены группы риска наличия регионарных метастазов: высокий риск (рТ1G3, рТ>1), умеренный риск (рТaG3, рТ1G2) и низкий риск (рТis, рТaG1—2, рТ1G1). Операция Дюкена в принятом объеме ассоциирована с высокой частотой ранних (41,4%) и поздних (43,1%) осложнений. С целью предотвращения выполнения стандартных паховых лимфодиссекций больным без регионарных метастазов предложено выполнять ограниченную паховую лимфаденэктомию (частота ложно-отрицательных результатов — FN — 9—11%), биопсию сторожевого лимфатического узла (FN 25%), в том числе с лимфосцинтиграфическим и магнитно-резонансно-томографическим наведением (FN 16%). Обнаружение микрометастазов при срочном гистологическом исследовании служит показанием для расширения объема вмешательства до стандартной операции Дюкена с обеих сторон.

Наличие пальпируемых паховых лимфатических узлов при раке полового члена не является однозначным признаком их метастатического поражения. Адекватная клиническая оценка зон регионарного метастазирования возможна только после окон-

чания лечения первичного опухолевого очага и проведения 4–6-недельного курса антибактериальной терапии. Сохранение увеличенных паховых лимфатических узлов после лечения является показанием к пункционной биопсии. При отрицательных результатах пункции необходима ограниченная лимфодиссекция со срочным гистологическим исследованием. При наличии опухолевых клеток в биоптате необходимо выполнение радикальной операции Дюкена со стороны увеличения лимфатических узлов и стадиирующей ограниченной лимфодиссекции с контралатеральной стороны. Показания к тазовой лимфаденэктомии в настоящее время не ясны, однако ряд исследователей считают необходимым удаление лимфатических узлов таза всем пациентам с метастазами в паховые лимфатические узлы.

Роль нео- и адьювантной химиотерапии у данной категории больных окончательно не определена. Наибольшую эффективность при диссеминированном плоскоклеточном раке продемонстрировали режимы, включающие винбластин, блеомицин, метотрексат (VBM); метотрексат, блеомицин, цисплатин (МБР); цисплатин, 5-фторурацил. Перспективными представляются исследования, направленные на изучение схем, основанных на паклитакселе и карбоплатине. Значение лучевой терапии в лечении метастазов рака полового члена изучено недостаточно.

Вопрос о необходимости лечения пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией (PIN), низкодифференцированной PIN (HGPI) и атипичной мелкоацинарной пролиферацией (ASAP) в биоптате ткани предстательной железы является дискуссионным. ASAP представляет собой фокус атипичных желез, включающий не более 2 ацинусов, подозрительный в отношении аденокарциномы. В настоящее время ASAP не выделена в качестве самостоятельной патоморфологической категории. В связи с отсутствием четких гистологических критериев частота ASAP в разных сериях биопсий значительно колеблется и составляет от 0,4 до 23,4%. С целью повышения точности морфологической диагностики возможно выполнение иммуногистохимического исследования (ИГХ) экспрессии цитокератина-34-бета-E12, p63 и альфа-метилацилрацемазы. Следует иметь в виду возможность получения положительных результатов ИГХ при доброкачественной гиперплазии простаты. Наличие ASAP в биопсийном материале увеличивает вероятность обнаружения аденокарциномы при повторных биопсиях до 22–57%. В 50% случаев при отсутствии рака в ткани, полученной при мультифокальной биопсии, обнаруживаются патологические изменения, ассоциированные с высоким риском развития аденокарциномы простаты в дальнейшем (HGPI, атипия). Несмотря на существующее мнение об отсутствии клинической значимости рака простаты у больных с ASAP, в серии наблюдений

M. Brausi, выявившего аденокарциному во всех случаях после радикальной простатэктомии при данной патологии (pT2–4N1), объем опухоли не превышал 0,5 см только у 12,8% пациентов. По мнению ряда исследователей, нервосберегающая радикальная простатэктомия является методом выбора в лечении больных данной группы, позволяющим добиться хороших онкологических и функциональных результатов (сохранение потенции — 78%, удержание мочи — 98%) при минимальной частоте послеоперационных осложнений (летальность 0,5%). Существует также радикально противоположная точка зрения, основанная на рекомендациях ВОЗ, согласно которой лечение мужчин, у которых диагноз аденокарциномы простаты не верифицирован, является неоправданным. Тщательное динамическое наблюдение, включающее регулярное определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) и повторные биопсии простаты, позволяет выявить клинически значимый рак предстательной железы и выполнить радикальную простатэктомию своевременно.

С целью выработки дифференцированного подхода к срокам начала гормонотерапии при местнораспространенном раке предстательной железы у больных, не являющихся кандидатами для радикальных видов лечения, проведен эксплоративный анализ данных 985 пациентов, включенных в протокол EORTC 30891, получавших кастрационную терапию сразу после установления диагноза ($n=493$) или при появлении клинических проявлений заболевания ($n=493$) согласно рандомизации. По данным этого исследования, летальность от рака простаты в группах была одинаковой (19,1 и 20,1% соответственно), несмотря на то что немедленная гормонотерапия приводила к увеличению общей выживаемости. Однако при дополнительном анализе смертности всех больных, включенных в исследование, выявлена зависимость летальности, ассоциированной с раком предстательной железы, от возраста и исходного уровня ПСА. На основании полученных данных исследователи делают вывод о необходимости взвешенного решения вопроса о сроках начала лечения с учетом весьма умеренного улучшения выживаемости на фоне явлений токсичности при назначении гормонотерапии. Немедленное начало гормонотерапии показано пациентам старше 70 лет с концентрацией ПСА более 50 нг/мл, а также больным моложе 70 лет с уровнем ПСА более 20 нг/мл. В группе отсроченного лечения среди пациентов старше 70 лет и уровнем ПСА менее 50 нг/мл назначение эндокринного лечения в связи с появлением симптомов заболевания потребовалось только в 40% наблюдений, а рак простаты являлся причиной смерти у 1 из 5 умерших. В связи с этим данной категории больных может быть рекомендовано отсроченное лечение. Следует отметить, что эксплоративный характер анализа, а также

отсутствие данных, касающихся влияния на результаты отсроченной терапии показателя Глисона, не позволяют безоговорочно экстраполировать эти результаты на клиническую практику и требуют проведения проспективных исследований.

Проведен анализ опубликованных исследований, посвященных новым направлениям в лечении рака предстательной железы у больных без признаков диссеминации опухоли, — высокоинтенсивному сфокусированному ультразвуку (HIFU) и криоабляции. Изучение обоих методов в контролируемых протоколах не проводилось. Срок наблюдения за пациентами, получавшими данные виды терапии, пока недостаточен для оценки отдаленных результатов. Преимуществом HIFU и криоабляции является возможность их повторного применения. В настоящее время показания к использованию данных методов включают локализованный рак простаты у больных с противопоказаниями к радикальной простатэктомии, а также неполный эффект или рецидив после лучевой терапии.

В последние годы отмечается всплеск внимания к использованию эстрогенов в качестве гормонотерапии первой линии при распространенном раке предстательной железы. В исследовании Scandinavian Prostatic Cancer Group, включившем 1000 больных, не выявлено достоверных различий общей выживаемости в группах длительной парентеральной терапии эстрогенами и максимальной андрогенной блокады. Преимуществом эстрогенотерапии является относительно низкая стоимость лечения, основным недостатком — более высокая частота кардиоваскулярной токсичности по сравнению с кастрацией и антиандрогенами. В настоящее время разработана лекарственная форма для трансдермального введения эстрогенов (пластырь) — TDE. При коротких сроках наблюдения при использовании TDE продемонстрировано улучшение липидного профиля сыворотки крови. Для окончательной оценки возможностей современной эстрогенотерапии при раке простаты необходима оценка частоты кардиоваскулярных осложнений и ассоциированной с ними летальности при длительных сроках наблюдения.

На основании анализа данных больных поверхностным раком мочевого пузыря, включенных в протоколы EORTC в течение последних 30 лет, разработана балльная шкала для оценки риска рецидива и прогрессии в зависимости от числа опухолей, размеров, категории T, степени анаплазии опухоли, наличия CIS и частоты предшествовавших рецидивов в течение 1 года. Расчет рисков производится по номограммам, составленным в соответствии с набранной суммой баллов (электронная версия — <http://www.eortc.be/tools/bladder-calculator/>). В зависимости от полученных результатов возможна индивидуальная коррекция лечебной тактики и периодичности наблюдения.

Рак мочевого пузыря T1G3 ассоциирован с высоким риском рецидивирования и опухолевой прогрессии. Сочетание опухолей T1G3 с CIS, встречающееся в 50% наблюдений, приводит к снижению 5-летней выживаемости с 83 до 30%. Проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии по поддерживающей схеме снижает частоту рецидивов и прогрессий новообразований T1G3, однако не влияет на выживаемость и летальность от рака мочевого пузыря. Выполнение радикальной цистэктомии сразу после установления диагноза у данной категории больных приводит к увеличению 5-летней выживаемости с 62 до 90% по сравнению с отсроченной операцией.

Радикальная цистэктомия у больных инвазивным раком мочевого пузыря старческого возраста является предметом оживленных дискуссий. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с инфильтративными опухолями, не получающих лечения, составляет около 2 лет. Выполнение радикальной цистэктомии приводит к снижению риска смерти от рака мочевого пузыря на 42%. Частота периоперационных осложнений в группе пациентов в возрасте 70 лет и старше достоверно выше, чем у больных моложе 70 лет (37,8 и 20,9% соответственно). При этом риск развития осложнений зависит от степени операционно-анестезиологического риска по шкале ASA. В связи с этим рекомендуется дифференцированный подход к выбору лечебной тактики у пациентов старческого возраста, основанный на ожидаемой продолжительности жизни и степени операционно-анестезиологического риска. Больным с клиническими проявлениями заболевания, имеющим противопоказания к радикальной цистэктомии, могут быть предложены радикальное облучение, симптоматическая лучевая терапия на область мочевого пузыря или паллиативная трансуретральная резекция мочевого пузыря.

Лапароскопическая радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря постепенно завоевывает все больше сторонников. В нескольких сериях наблюдений (максимальное число больных — 86) отмечено отсутствие достоверных различий длительности операции, объема кровопотери и частоты послеоперационных осложнений у больных, подвергнутых данному вмешательству лапароскопическим и лапаротомным доступами при меньших сроках госпитализации и реабилитации в первой группе. Средняя продолжительность лапароскопической цистэктомии составляет около 100 мин, операции Бриккера — 80 мин, формирования ортотопического искусственного мочевого пузыря — 260 мин. Для сравнительной оценки онкологических результатов хирургического лечения с использованием лапароскопического и лапаротомного доступов необходим длительный срок наблюдения.

В течение длительного времени стандартом системного лечения распространенного рака мочевого пузыря являлась схема M-VAC (метотрексат, винбла-

стин, адриамицин, цисплатин). В крупнейшем рандомизированном исследовании III фазы, включившем 405 больных из 99 центров 19 стран, сравнивавшим M-VAC с комбинацией GC (гемзар — цисплатин), было продемонстрировано отсутствие различий эффективности, времени до прогрессирования и выживаемости между группами при меньшей токсичности дуплетного режима. В связи с этим схема GC признана новым стандартом в лечении распространенного рака мочевого пузыря.

Достоверным влиянием на эффективность химиотерапии при распространенном раке мочевого пузыря обладают такие признаки, как соматический статус, наличие метастазов в печень, кости, легкие, а также гистологическое строение опухоли (не переходноклеточный рак). Наличие двух факторов риска приводит к снижению медианы продолжительности жизни с 33 до 9,3 мес.

Современные исследования системного лечения распространенного рака мочевого пузыря ведутся в двух основных направлениях: повышение эффективности лечения в группе больных с удовлетворительным соматическим статусом, хорошей функцией почек и отсутствием неблагоприятных факторов прогноза и снижение токсичности в группе пациентов с низким соматическим статусом, сниженной функцией почек, имеющих факторы неблагоприятного прогноза. Увеличение частоты объективных ответов ожидается при использовании триплетного режима гемцитабин — таксол — цисплатин (протокол EORTC 30987, сравнение результатов триплета и существующего стандарта, GC). Снижение токсичности химиотерапии возможно при замене цисплатина на карбоплатин (протокол EORTC 30986, сравнение результатов режима гемцитабин — карбоплатин и триплета MCV).

У 50% пациентов с клинически местно-распространенным раком мочевого пузыря, являющихся кандидатами для выполнения радикальной цистэктомии, имеются микрометастазы, в том числе в регионарные лимфатические узлы. Хирургическое удаление тазовых лимфатических узлов во время цистэктомии существенно влияет на результаты лечения: при выполнении стандартной лимфаденэктомии у больных со стадией T2 5-летняя выживаемость составляет 64%, что достоверно меньше, чем после расширенной лимфодиссекции (85%). При этом удаление более 15 лимфатических узлов увеличивает 5-летнюю выживаемость до 73% по сравнению с 56% после диссекции менее 15 лимфатических узлов.

Проводились многочисленные исследования роли дополнительного системного лечения у кандидатов для радикальной цистэктомии. Согласно данным двух крупных метаанализов, неоадьювантная химиотерапия при местно-распространенном раке мочевого пу-

зыря обеспечивает небольшое (5–6,5%), но достоверное увеличение выживаемости. Метаанализ 6 исследований, включивших 491 больного, показал недостоверное преимущество выживаемости в группе высокого риска рецидива, получавшей адьювантную химиотерапию (HR 0,75, CI 0,6–0,96, $p=0,2$), что не позволяет рутинно рекомендовать немедленное проведение системного лечения данной категории больных. Ожидаются результаты рандомизированного исследования EORTC 30994, целью которого является сравнение немедленной и отсроченной химиотерапии после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря T3–4 и/или N+.

Органосохраняющее лечение при опухолях яичка утверждено в качестве стандарта у больных с двусторонним поражением при исходно нормальном уровне тестостерона и лютеинизирующего гормона, имеющих новообразование менее 20 мм в диаметре, не прорастающее влаглищную оболочку. Необходимым условием выполнения резекции яичка является срочное гистологическое исследование края резекции. Пациенты, подвергнутые органосохраняющему лечению, нуждаются в тщательном наблюдении.

Стандартом лечения герминогенных опухолей яичка I стадии остается терапия, соответствующая группам риска. В связи с этим до 70% больных семиномой, имеющих 0–1 фактор риска, и 50% пациентов с несеминомными опухолями, не имеющими сосудистой инвазии, могут находиться под тщательным динамическим наблюдением без лечения.

Завершен протокол, сравнивающий результаты профилактической лучевой терапии на область забрюшинных лимфатических узлов и I курс карбоплатина (AUC 7) после орхифуникулэктомии при семиноме I стадии, продемонстрировавший отсутствие различий отдаленной выживаемости между группами при более низкой частоте развития вторых герминогенных опухолей среди пациентов, получавших химиотерапию.

В многоцентровом рандомизированном исследовании GTC SG/AUO AN 01/94 не выявлено достоверных различий качества жизни больных несеминомными герминогенными опухолями яичка I стадии, подвергнутых забрюшинной лимфаденэктомии, и пациентов, получавших терапию соответственно группам риска.

Золотым стандартом химиотерапии при герминогенных опухолях яичка остается ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин). Ожидаются результаты исследований, направленных на повышение эффективности системного лечения в группах умеренного и плохого прогноза за счет введения в схему лечения таксанов (Т-ВЕР) и использования высоких доз препаратов в существующих режимах (высокодозные ВЕР и VIP — винбластин, ифосфамид, цисплатин).