

Обзор материалов III съезда Европейского общества онкоурологов (ESOU), 13–15 января 2006 г.

С 13 по 15 января 2006 г. в Брюсселе (Бельгия) проходил III съезд Европейского общества онкоурологов (ESOU), который привлек более 500 специалистов из 15 стран Восточной и Западной Европы. На конгрессе обсуждались спорные вопросы, касающиеся диагностики рака почки, предстательной железы, мочевого пузыря и яичка и лечебной тактики при этих заболеваниях.

До недавних пор «золотым стандартом» лечения локализованного почечного-клеточного рака являлась открытая радикальная нефрэктомия. Согласно данным, приведенным в докладах Н. Van Poppel и L. Klotz, появление современных методов диагностики привело к резкому увеличению частоты случайно выявленных опухолей — с 7–13% в 1970-х до 48–66% в начале 2000-х годов и миграции стадии рака почки. В настоящее время медиана диаметра впервые диагностированных новообразований данной локализации составляет 4 см. При этом 20–40% опухолей менее 3 см и 46% менее 1 см являются доброкачественными. Все это послужило толчком к бурному развитию минимально инвазивных органосохраняющих хирургических вмешательств у больных с опухолями менее 4 см в наибольшем измерении при отсутствии облигатных показаний к резекции почки.

В сообщении R. Bollens указывалось, что в настоящее время в мире накоплен значительный опыт выполнения резекции почки лапароскопическим методом. Отмечается достоверное преобладание частоты интраоперационных осложнений лапароскопических операций по сравнению с открытой резекцией почки (5 и 0% соответственно, $p = 0,02$). Риск развития послеоперационных осложнений между группами не различается. Можно предположить, что накопление опыта подобных операций приведет к закономерному улучшению непосредственных результатов. В группе, подвергнутой лапароскопической резекции, достоверно чаще регистрировали положительный край резекции. Однако большинство современных работ не выявило влияния наличия клеток опухоли по краю хирургического разреза почечной паренхимы на частоту рецидивов и безрецидивную выживаемость больных почечно-клеточным раком. Поэтому можно ожи-

дать удовлетворительных отдаленных результатов лапароскопической резекции почки.

Значительная доля случайно выявленных опухолей

почки диагностируется у больных пожилого и старческого возраста, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания. Для лечения данной категории пациентов могут использоваться современные технологии, представленные в докладах М. Brausi, P. Whelan и N. Fleschner. С целью локальной индукции некроза опухолевоизмененной почечной паренхимы предложено использование различных видов энергии — тепловой, потока ионов, высокоинтенсивной ультразвуковой волны и др. Преимуществом данных технологий является возможность применения как лапаротомного и лапароскопического, так и перкутанного доступа. Контроль процедуры осуществляется в режиме реального времени с помощью магнитно-резонансной томографии с болюсным контрастированием или ультразвукового исследования с доплерографией. После сеанса абляции за пациентами осуществляется динамическое наблюдение с оценкой объема жизнеспособной опухоли по интенсивности кровотока. При неполном эффекте возможно последовательное проведение нескольких процедур. При сомнении в наличии персистирующей опухоли выполняется пункционная биопсия. Вторым этапом после абляции возможно выполнение резекции почки (в том числе лапароскопической).

Радиочастотная абляция выполняется с помощью зонда с 9 электродами, внедряемыми в разные зоны опухоли под ультразвуковым контролем, чрескожным доступом под местной анестезией. Современные генераторы (150–200 Вт) позволяют добиться равномерного нагревания опухоли до 90–100°C и достичь объективного ответа на лечение в 95–100% наблюдений (полный эффект — 10%, стабилизация — 85–90%). При гистологическом исследовании новообразований, удаленных после радиочастотной абляции, некроз зарегистрирован в среднем в 60% (15–90%) опухолевых масс. Осложнения процедуры отмечались в 5–21% случаев и включали почечную гематому, стриктуру мочеточника, ранение ободочной кишки. Риск развития осложнений возрастал при множественных опухолях и поражении передней поверхности почки. В опубликованных сериях наблюдений при среднем сроке наблюдения 9–24 мес местных рецидивов не выявлено.

Основные механизмы воздействия, обеспечивающие гибель опухолевых клеток при криоабляции, заключаются в быстром охлаждении до температуры -35°C и ниже, поддержании низкой температуры в течение нескольких минут и медленном возвращении к нормальной температуре. Данные циклы повторяют-



ся несколько раз. Проведение криоабляции осуществляется с использованием газовой системы замораживания и оттаивания тканей. Для достижения низких температур используется сжатый аргон, имеющий температуру -80°C , для нагревания — гелий ($+70^{\circ}\text{C}$). Предварительные результаты использования криоабляции при раке почки свидетельствуют об удовлетворительной эффективности метода. В 8 сериях наблюдений, включивших 326 больных, частота сохранения персистирующей или появления рецидивной опухоли составила 4,6%. Риск развития осложнений достиг 10,6%. Отдаленная выживаемость при сроках наблюдения 8–49 мес составила 98%.

В настоящее время также активно изучаются абляция сфокусированной ультразвуковой волной высокой интенсивности (HIFU) и перкутанная лазерная термоабляция.

Закономерность динамики развития опухолевого процесса при малых случайно выявленных опухолях почки не изучена, так как большинство из них удаляют сразу после установления диагноза. Длительное наблюдение за опухолями почки менее 4 см у пациентов, имеющих противопоказания к хирургическому лечению, выявило увеличение новообразования в размерах только в 29% случаев. Средний темп прироста опухолевого объема составил $2,7 \text{ см}^3/\text{год}$, при этом исходный размер опухоли не оказывал влияния на скорость ее роста. Имеются данные о низкой частоте метастазирования малых опухолей почки. Все эти факты свидетельствуют о возможности применения тактики динамического наблюдения у отобранных больных.

На основании приведенных данных предложен алгоритм выбора лечебной тактики у больных с опухолями почки менее 4 см. При локализации новообразований в центральных отделах органа оптимальным является выполнение открытой операции. Лапароскопическая резекция почки, связанная с большими техническими трудностями для большинства хирургов, а также не позволяющая создать благоприятные условия для адекватной холодовой ишемии, может быть рекомендована при небольших экзофитных опухолях у пациентов с хорошим соматическим статусом. Больным с высоким операционно-анестезиологическим риском могут быть рекомендованы малоинвазивные аблативные методы воздействия или динамическое наблюдение.

По мнению L. Klotz, чрескожная биопсия малых опухолей может оказать существенную помощь при выборе лечебной тактики. Автор выполнил тонкоигольную биопсию 44 новообразований почечной паренхимы, при этом диагностический материал получен в 88,6% случаев, совпадение данных морфологических исследований биопсийного материала и удаленного препарата зарегистрировано в 91% наблюдений. Осложнения отмечены в 6,8% случаев.

Прогноз больных диссеминированным почечно-клеточным раком остается плохим. Большинство пациентов данной группы не достигают объективного ответа на любое лечение и погибают от прогрессирования опухолевого процесса в течение 1 года. В докладе Z. Kirkali был представлен обзор результатов протоколов European Organisation for Research and treatment of Cancer Genitourinary Group (EORTC GU) в этой области. Наиболее значимые для клинической практики результаты были получены в исследовании 30947, сравнивавшем паллиативную нефрэктомия с последующим применением интерферона- α и только терапию интерфероном- α . Данный протокол, аналогичный исследованию SWOG, а также совместный анализ этих двух протоколов продемонстрировали достоверное увеличение продолжительности жизни у оперированных больных группы хорошего прогноза по сравнению с пациентами, которым не выполнялась нефрэктомия. В исследовании 30951, включавшем 320 больных, выявлено достоверное увеличение частоты объективных ответов (с 6 до 19%) и продолжительности жизни пациентов (с 13 до 17 мес) при добавлении 13-цис-ретиноевой кислоты к терапии интерфероном- α . Новыми направлениями разработок в лечении почечно-клеточного рака в настоящее время являются: терапия антителами — Bevacizumab (антитела к VEGF), ABX-EGF и C225 (антитела к EGFR), WX-250; терапия ингибиторами тирозинкиназы EGFR (Gefitinib и Erlotinib), генная терапия (липосомальный ген интерлейкина-2, аутологичные опухолевые клетки B7-1 и Ad/p53), вакцинаотерапия (белок мутантного VHL-гена, лизат опухоли, HSPPC-96, GM-CSF, G250/CA IX), Т-клеточная иммунотерапия (цитокины (интерлейкин-2, интерферон- α), адоптивная терапия Т-инфильтрирующими лимфоцитами и аллогенная трансплантация стволовых клеток), таргетная терапия — CCI-779 (ингибитор mTOR), PS-341 (ингибитор протеасом), BAY 43-9006 (ингибитор Raf-киназы), AZD 0530 (ингибитор Src-киназы). Бурно развивающимся направлением в лечении диссеминированного рака почки является применение антиангиогенных препаратов, нарушающих рост новых сосудов в опухоли, к которым, в частности, относятся PTK787/ZK222584 и BAY-43906 (Sorafenib). EORTC GU начала исследование II фазы с ингибитором тирозинкиназы и антиангиогенным агентом PTK787. BAY-43906 (Sorafenib) является многообещающим агентом, который ингибирует ряд мишеней, значимых в развитии почечно-клеточного рака (C-raf-киназу, VEGFR-2, PDGFR- β , FLT-3, c-KIT). Escudier и соавт. в рандомизированном исследовании III фазы продемонстрировали достоверное преимущество выживаемости без признаков прогрессирования в группе, получавшей Sorafenib, по сравнению с плацебо. EORTC GU совместно с MRC иници-

ировали протокол III фазы, сравнивающий Sorafenib и плацебо у больных, подвергнутых радикальной нефрэктомии, с высоким или умеренным риском рецидива. Результаты ожидаются.

Доклад М. Kuczyk был посвящен критическому анализу результатов расширенных лимфаденэктомий при раке мочевого пузыря. Частота выявления метастазов в регионарные лимфатические узлы после выполнения радикальной цистэктомии по поводу переходно-клеточного рака составляет около 25%. Риск появления регионарных метастазов достоверно зависит от категории Т и составляет при pTis 1–4%, pT1 – 10–13%, pT2 – 15%, pT3a – 24%, pT3b – 43% и pT4a+b – 46%. В 30–40% случаев категория N+ представлена стадией N1. При этом метастазы локализуются только в полости таза и практически никогда не выявляются до операции. Прогноз больных, подвергнутых радикальному хирургическому вмешательству при стадии N1, удовлетворительный и практически не отличается от такового у пациентов с опухолью, ограниченной мочевым пузырем (TxN0). По мнению докладчика, получение отрицательных результатов срочного гистологического исследования удаленных тазовых лимфоузлов делает нецелесообразным проксимальное расширение границ лимфодиссекции. С другой стороны, экстрапельвикальное распространение метастазов резко ухудшает прогноз заболевания, поэтому показания к выполнению расширенной лимфаденэктомии в подобных случаях становятся сомнительными.

М. Brausi продемонстрировал технику внебрюшинной цистэктомии, разработанную в Университетской клинике г. Модена. По мнению авторов, методика позволяет значительно снизить частоту послеоперационных осложнений со стороны органов брюшной полости (спаечная кишечная непроходимость), а также уменьшить риск выполнения повторных операций по поводу несостоятельности мочевых анастомозов. В дискуссии были отмечены такие недостатки предложенного доступа, как отсутствие возможности провести адекватную ревизию органов брюшной полости, технические неудобства мобилизации тазовых лимфоузлов выше бифуркации общих подвздошных артерий, а также латеральных ножек мочевого пузыря. R. Gaston продемонстрировал методику лапароскопической цистэктомии. Этапы тазовой лимфодиссекции и собственно цистэктомия выполнялись лапароскопическим доступом. Для формирования искусственного резервуара производилась лапаротомия. Прекрасная визуализация всех анатомических образований таза и широкое использование аппарата LigaSure, принцип действия которого сходен с биполярной коагуляцией, позволяют выполнить вмешательство за период времени, аналогичный открытой операции. Дальнейшее развитие методик и получение отдален-

ных результатов в будущем позволят определить их место в онкоурологии.

Несколько докладов было посвящено простатспецифическому антигену (ПСА) и скринингу рака предстательной железы. В сообщении Р.-А. Abrahamsson были обобщены результаты шведской ветви Европейского исследования, посвященного изучению роли скрининга рака простаты. В протокол включено около 20 000 мужчин 50–64 лет, рандомизированных в соотношении 1:1 на скрининг и наблюдение до появления активных жалоб. На протяжении исследования в группе скрининга обследование проводилось 4 раза. Уровень ПСА сыворотки крови при первичном скрининге был повышен у 12% мужчин, в течение всего исследования кумулятивный риск элевации маркера составил 25%. В группе, рандомизированной на скрининг, частота выявления рака предстательной железы при первичном обследовании была равна 2,4%, после 4 циклов скрининга – 7,6%. Вероятность выявления рака предстательной железы в течение 7 лет при уровне ПСА < 4 нг/мл коррелировала с концентрацией маркера и составила 0% при уровне ПСА < 0,5 нг/мл, 0,8% – при 0,5–1 нг/мл, 4,8% – при 1–1,5 нг/мл, 12,6% – при 1,5–2 нг/мл и > 20% при уровне ПСА выше 2 нг/мл. На основании результатов проведенного исследования авторы заключают, что интервалы между циклами скрининга у мужчин с ПСА < 1,5 нг/мл могут иметь безопасную продолжительность до 3 лет, тогда как при ПСА > 1,5 нг/мл должны быть сокращены до 1 года. Соотношение свободного и общего ПСА четко коррелирует с риском обнаружения рака простаты, позволяя выделить группы высокого и низкого риска. Однако данный показатель также не дает возможности однозначно предсказать наличие заболевания.

В докладе Н. Ozen было отмечено, что уровень ПСА может не коррелировать с риском обнаружения рака предстательной железы. Так, по данным исследования по предотвращению рака простаты (Prostate Cancer Prevention Trial – PCPT, 2004), 449 (15,2%) из 2 950 мужчин с ПСА < 4 нг/мл имели рак предстательной железы. С целью повышения чувствительности и специфичности метода предложено использовать как расчетные показатели (соотношение свободного и связанного ПСА), так и определение концентрации различных дериватов ПСА в сыворотке крови (комплексный ПСА, предшественники ПСА). Соотношение свободного и связанного ПСА (f/t ПСА) ниже у мужчин, страдающих раком простаты, по сравнению с популяцией, болеющей доброкачественными заболеваниями данной локализации, и обладает большей чувствительностью, чем общий ПСА. При значениях общего ПСА 2–20 нг/мл как общий ПСА, так и соотношение f/t ПСА уступают по

специфичности комплексному ПСА (сПСА). Определение сывороточной концентрации форм предшественников ПСА (ргоПСА), а также соотношения ргоПСА и свободного ргоПСА при концентрациях общего ПСА 2–20 нг/мл обладают чувствительностью 90% и позволяют избежать 19% необоснованных биопсий простаты на этапе скрининга. Дальнейшие исследования в этой области направлены на разработку высокоспецифичного и чувствительного маркера рака предстательной железы.

Постепенно увеличивается число данных, подтверждающих значимость кинетики концентрации ПСА как индикатора биологического поведения опухоли. В докладе L. Klotz были отражены современные позиции по данному вопросу. Скорость изменения уровня ПСА (ПСА-V) у больных локализованным раком простаты является важнейшим фактором прогноза заболевания. Предоперационная ПСА-V > 2 нг/мл в год достоверно коррелирует с повышением риска поражения регионарных лимфоузлов, прорастанием капсулы простаты, низкой дифференцировкой опухоли, а также сокращением времени до рецидива и риском смерти от прогрессирования опухолевого процесса. Данный критерий может быть использован для выявления группы высокого риска, нуждающейся в проведении адъювантного лечения после радикальных методов воздействия. Время удвоения ПСА (ПСА DT) позволяет предсказать вид прогрессирования после радикальных видов лечения рака предстательной железы у больных с отрицательными результатами КТ и сканирования костей. Так, у пациентов с ПСА DT < 6–10 мес наиболее вероятно развитие отдаленных метастазов, тогда как при больших сроках ПСА DT преобладает риск появления местного рецидива. Это имеет большое значение для выбора метода лечения данной категории больных — лучевой терапии при локальной рецидивной опухоли или гормонального лечения при диссеминации процесса.

В. Djavan доложил результаты Европейского многоцентрового проспективного исследования, изучавшего риск наличия рака простаты у мужчин с уровнем ПСА 4 нг/мл и ниже. В данную серию вошли 315 человек с концентрацией ПСА 2,5–4 нг/мл, подвергнутых секстантной биопсии предстательной железы. При отрицательных результатах исследования полученного материала через 6 нед выполнялась повторная биопсия. Рак простаты выявлен у 24% мужчин при первичной и у 13% при повторной биопсии. При этом морфологические признаки опухолей (показатель Глисона, доля опухолевой ткани с показателем Глисона 4/5, объем и мультифокальность опухоли) между группами с различным уровнем ПСА не различались. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости снижения порогового значения ПСА при раке предстательной железы, а также обоснованности вы-

полнения повторных биопсий простаты при отрицательных результатах гистологического исследования первичного материала при всех значениях ПСА.

В докладе В. Tombal также цитировались результаты трех крупных скрининговых исследований (Европейское рандомизированное исследование скрининга рака простаты — European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, PCPT и Тирольский проект скрининга — Tyrol Screening Project), в которых рак предстательной железы был выявлен у 15–21% больных с уровнем ПСА < 4 нг/мл, из которых агрессивные опухоли (показатель Глисона 7 и более) были диагностированы в 6–25% наблюдений. Казалось бы, подобные показатели свидетельствуют о необходимости уменьшения порогового значения общего ПСА, однако это может привести к резкому повышению числа ненужных биопсий простаты. Таким образом, в настоящее время назрела необходимость разработки более специфичного, чем ПСА, теста, позволяющего избежать выполнения ненужных биопсий.

С другой стороны, в двух крупных исследованиях (Albertsen и соавт., Bill-Axelsson и соавт.) риск смерти от клинически локализованного рака предстательной железы без лечения в течение 10 лет составил всего 16%. Это свидетельствует об отсутствии необходимости незамедлительного специфического лечения у всех мужчин со впервые диагностированным заболеванием. Тактика динамического наблюдения при локализованном раке предстательной железы была подробно освещена в докладе L. Klotz. С целью выделения когорты больных с клинически незначимым раком простаты J. Epstein предложил следующие критерии клинически незначимого рака предстательной железы: ПСА < 0,15 нг/мл, показатель Глисона менее 7, менее 3 столбцов биопсийной ткани, содержащей рак, и 50% и менее опухолевой ткани в любом столбце. Динамическое наблюдение должно включать определение уровня ПСА каждые 3 мес, а также повторные биопсии через 1 год, а затем — каждые 3–4 года у пациентов моложе 80 лет. Показаниями к началу лечения в данной группе являются время удвоения ПСА менее 3 лет (20% больных) и увеличение показателя Глисона (5–10% пациентов). Адекватная селекция пациентов для наблюдательной тактики позволяет добиться отдаленных результатов, аналогичных радикальной простатэктомии: 9,5-летняя выживаемость в серии наблюдений L. Klotz составила 99 и 100% соответственно.

Четыре доклада были посвящены радикальным методам лечения клинически локализованного рака предстательной железы — радикальной простатэктомии, дистанционной лучевой терапии, брахитерапии и терапии высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной (HIFU). Радикальная нервосбере-

гающая простатэктомия ассоциирована с низкой частотой интра- (0,7%) и послеоперационных (3,3%) осложнений. Эректильная функция сохраняется у 80% больных, имевших потенцию до вмешательства, полное удержание мочи — у 90% пациентов через 12 мес после операции. Ряд европейских хирургов подчеркивают необходимость воздерживаться от использования любого метода коагуляции в зоне сосудисто-нервных пучков для достижения оптимальных функциональных результатов. Отмечается тенденция к возрастанию частоты использования лапароскопического доступа при выполнении радикальной простатэктомии. Появление современных методик дистанционной лучевой терапии в последние годы позволило значительно увеличить дозу облучения опухоли, снизив лучевую нагрузку на окружающие ткани, что привело к существенному улучшению результатов данного вида лечения локализованного рака предстательной железы. Проводятся исследования, направленные на определение оптимальной суммарной дозы, режима фракционирования, возможной роли гипофракционирования при проведении дистанционного облучения данной категории больных.

Брахитерапия (введение в ткань простаты радиоактивных зерен ^{125}I или ^{103}Pd) может быть рекомендована больным раком предстательной железы T2a и менее, N0M0, с ПСА < 10 нг/мл, показателем Глисона 6 и ниже и объемом простаты менее 50 мл. Полный эффект достигается у 68–92% больных и зависит от дозы облучения. В разных сериях наблюдений безрецидивная выживаемость при сроках наблюдения 24–93 мес колеблется от 63 до 97,7%. Острая задержка мочи регистрируется у 1,5–22%, лучевой ректит — у 1–21,4% пациентов. Удовлетворительное качество мочеиспускания поддерживается в 90% случаев. Эректильная функция при сроке наблюдения 6 лет сохраняется у 62–86% больных.

Принцип действия HIFU основан на механическом повреждении клеток опухоли ультразвуковой волной. HIFU при клинически локализованном раке простаты позволяет добиться полного эффекта в 63% наблюдений. Сохранение эректильной функции возможно при отсутствии опухоли в заднелатеральных отделах простаты и зарегистрировано у 36–50% больных в разных сериях наблюдений. Недержание мочи после процедуры отмечено в 7,2% случаев. Необходимо проведение рандомизированных исследований, сравнивающих HIFU с другими методами радикального лечения при раке простаты.

В докладе А. Heidenreich были освещены основные вопросы, касающиеся тактики лечения больных несеминомными герминогенными опухолями яичка (НГОЯ) I клинической стадии. Формальным определением I стадии заболевания является нормализация уровня опухолевых маркеров после выполнения орх-

фуникулэктомии и отсутствие признаков опухоли по данным компьютерной томографии (КТ) грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием. В 30% наблюдений регистрируются ложно-положительные или ложно-отрицательные результаты КТ при оценке состояния забрюшинных лимфоузлов. Кроме того, при КТ не визуализируются метастазы в легкие менее 1 см в наибольшем измерении. Применение магнитно-резонансной томографии не приводит к повышению точности диагностики. Появились публикации, свидетельствующие о высокой точности (93%) позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при стадировании рака яичка (чувствительность 100%, специфичность 92%). Для оценки необходимости введения данного метода обследования в рутинную практику необходимы дальнейшие исследования.

Формально наличие I стадии НГОЯ подразумевает отсутствие необходимости дальнейшего лечения. Однако у 30% больных с клинической I стадией НГОЯ имеются микрометастазы в забрюшинных лимфоузлах, у 8% — в легких. В связи с этим предложено 3 основных тактических подхода к ведению данной категории больных. Динамическое наблюдение позволяет избежать токсичности химиотерапии (ХТ) и не влияет на фертильность, однако ассоциировано с риском возникновения рецидива. Частота рецидивирования у больных, находившихся под наблюдением, составляет 26–28%, выживаемость — 97–99% при сроках наблюдения 30–82 мес. Профилактическая цисплатинсодержащая ХТ (2 курса) снижает частоту рецидивов до 0–10% при отдаленной выживаемости 90–100%, однако приводит к развитию явлений токсичности у 15–30% пациентов. Модифицированная нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) снижает риск рецидивирования до 6–7% и позволяет сохранить антеградную эякуляцию 99% больных при частоте осложнений 9–17%. С целью определения индивидуального прогноза заболевания и адекватной тактики лечения выделены следующие факторы риска рецидива: сосудистая, лимфатическая инвазия НГОЯ, более 50% клеток эмбрионального рака и элементы опухоли желточного мешка, MIB-1 > 70%. Наиболее значимыми из них в большинстве исследований являются васкулярная инвазия и доля клеток эмбрионального рака. С целью улучшения результатов предложено определять лечебную тактику при НГОЯ I стадии в зависимости от наличия данных признаков. В группе низкого риска рецидива (нет факторов риска) рекомендуется динамическое наблюдение, высокого риска (более 1 фактора риска) — ХТ. ЗЛАЭ резервируется для пациентов с одним фактором риска, а также для больных группы высокого риска, имеющих противопоказания к применению других тактических подходов.

М.И. Волкова