

Отчет о работе 8-й конференции Онкоурологической секции Европейской ассоциации урологов (ESOU)

С 21 по 23 января 2011 г. в Лондоне проходила 8-я конференция Онкоурологической секции Европейской ассоциации урологов (ESOU), на котором освещались основные вопросы диагностики и лечения опухолей органов мочеполовой системы.

Несмотря на отдельные данные, свидетельствующие о снижении риска развития рака предстательной железы (РПЖ) при увеличении потребления свежих овощей и фруктов, а также уменьшении количества мяса и жиров в пище, ни в одном крупном рандомизированном исследовании не получено доказательств о связи диеты и частоты данного заболевания у здоровых мужчин. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы являются препаратами, эффективными в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В 2 протоколах изучалось влияние агентов данной группы на риск развития аденокарциномы предстательной железы. Исследование по предотвращению РПЖ (PCPT) продемонстрировало достоверное снижение частоты возникновения данной опухоли при использовании финастерида. Однако при этом зарегистрировано увеличение доли низкодифференцированных аденокарцином среди участников протокола, получавших ингибитор 5-альфа-редуктазы, что не позволяет рекомендовать широкое использование данного метода профилактики. В другом исследовании (REDUCE) продемонстрировано снижение риска выявления гистологически подтвержденного РПЖ на фоне приема дутастерида на 23,5 %.

Диагностические возможности при РПЖ в последние годы несколько расширились. Простатический специфический антиген (ПСА) остается основным маркером данного заболевания. Существующее пороговое значение ПСА, равное 4 нг/мл, активно критикуется разными авторами в связи с низкой чувствительностью. По мнению В. Djavan, требуется снижение порогового уровня ПСА до 1,4 нг/мл. По данным исследования PLCO, наиболее информативным является первый анализ концентрации ПСА. С целью повышения диагностической эффективности метода рекомендуется использование суррогатных показателей (соотношение свободного и общего ПСА, скорость роста, время удвоения ПСА), а также определение концентрации изоформ данного маркера. Предложен ряд потенциальных маркеров РПЖ (IGF, НК-2, PCA3, саркозин, сурвивин, АМАСР и др.), однако их использование в широкой клинической практике ограничено из-за недостаточной доказательной базы.

Относительно новыми методами инструментальной диагностики аденокарциномы предстательной

железы считаются различные модификации трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), такие как ТРУЗИ с контрастированием, эластография и гистосканирование, позволяющие повысить диагностическую эффективность рутинного ТРУЗИ до 76–92 %. Магнитно-резонансная томография (МРТ) предстательной железы также совершенствуется. Помимо анатомической МРТ в режимах T1 и T2, в настоящее время используют функциональные модификации метода (динамическая МРТ с контрастированием, МР-спектроскопия, диффузионно-взвешенная МРТ), точность которых в диагностике РПЖ достигает 90 %.

Стандартом первичной биопсии предстательной железы остается забор ткани из 12 точек. Повторная биопсия рекомендуется при росте или сохранении повышенного уровня ПСА, наличии HG-PIN и ASAP. Для повторной биопсии желателен использование сатурационной методики (в среднем 64 столбца ткани железы), позволяющей выявить рак у 45 % пациентов. Наиболее высокая частота гистологического подтверждения диагноза при повторных биопсиях, достигающая 59 %, регистрируется в случае применения функционального МРТ-наведения. Весьма полезны для клинического использования многочисленные номограммы и искусственная нейронная сеть (ANN), разработанные для расчета риска выявления РПЖ.

Наличие клеток опухоли по краю хирургического разреза (R1) после радикальной простатэктомии (РПЭ) служит фактором неблагоприятного прогноза выживаемости. У оперированных больных РПЖ со стадией pT2R1N0 адьювантное облучение не улучшает результатов лечения. В 3 рандомизированных исследованиях изучалось влияние адьювантной лучевой терапии (ЛТ) на прогноз пациентов со стадией заболевания pT3R0-1N0 (ARO 96/02/AUO AP 09/95; SWOG 8794 и EORTC 22911). Во всех протоколах послеоперационное облучение позволяло увеличить выживаемость без ПСА-рецидива, и только исследование SWOG подтвердило преимущество безметастатической и общей выживаемости облученных пациентов. Вопрос об оптимальном времени проведения ЛТ (немедленная или отсроченная) остается открытым. По мнению М. Bolla, немедленное 3D-конформное облучение с модулированной интенсивностью и, возможно, эскалацией дозы может улучшить результаты конвенционной ЛТ. Для пациентов с недержанием мочи через 4 мес после операции, а также больных с заболеваниями кишечника облучение может быть отложено до раннего биохимического рецидива.

Необходимость срочного гистологического исследования краев резекции и регионарных лимфатических узлов (ЛУ) во время РПЭ ставится под сомнение. Интраоперационная микроскопия края хирургического разреза целесообразна лишь у отобранных пациентов, которым планируется нервосберегающее вмешательство. Срочное исследование ЛУ во время РПЭ не рекомендуется. С одной стороны, несколько исследований показало преимущество специфической и общей выживаемости больных РПЖ с категориями N+, подвергнутых РПЭ, по сравнению с пациентами, которым вмешательство не выполнялось в связи с положительными результатами интраоперационного исследования удаленных ЛУ. С другой стороны, использование современных методов визуализации и существующих номограмм позволяет с высокой точностью предсказывать риск категории N+.

Единственный эффективный метод паллиативного лечения распространенного РПЖ — кастрационная терапия, подавляющая андрогенную стимуляцию опухоли. В течение долгих лет методом выбора для андрогенной депривации служило использование агонистов лютеинизирующего гормона на рилизинг-гормона (ЛГРГ), вызывающих гиперстимуляцию рецепторов ЛГРГ, сопровождающуюся инициальным повышением уровней лютеинизирующего (ЛГ), фолликулстимулирующего (ФСГ) гормонов и тестостерона. Вследствие этого повышается интенсивность симптомов заболевания (феномен «вспышки»). В дальнейшем происходит истощение рецепторов ЛГРГ и последующее снижение тестостерона до кастрационных значений. На фоне проведения длительной терапии агонистами ЛГРГ отмечаются эпизоды повышения уровня тестостерона до супракастрационных значений при последующих введениях препаратов («микровспышки»). Недавно появившиеся антагонисты ЛГРГ (дегареликс) непосредственно блокируют рецепторы ЛГРГ, вызывая немедленное снижение концентраций ЛГ, ФСГ и тестостерона. Согласно данным исследования III фазы (CS 21) по сравнению дегареликса и леупролида (агонист ЛГРГ) у больных распространенным РПЖ, не отмечено достоверных различий между группами в отношении супрессии уровня тестостерона в течение 1 года. В отличие от леупролида дегареликс не вызывал повышения концентрации андрогенов как в начале, так и в процессе лечения. Отмечено достоверное преимущество в группе терапии антагонистом ЛГРГ в отношении частоты ПСА-рецидивов и повышения уровня щелочной фосфатазы, особенно выраженное в подгруппе больных с распространенными формами заболевания.

Малые опухоли почки (< 4 см) составляют до 39 % всех новообразований почечной паренхимы и харак-

теризуются высокой частотой доброкачественного строения, а также низким темпом роста, особенно у больных старческого возраста. Опухоли почечной паренхимы < 4 см ассоциированы с низким, но вполне реальным риском диссеминации опухолевого процесса. Биопсия опухоли почки — безопасная процедура, информативная в 90 % случаев. Стандартным методом лечения малых опухолей остается открытая или лапароскопическая (в специализированных центрах) резекция почки. Динамическое наблюдение резервируется для отобранных пациентов с низкой ожидаемой продолжительностью жизни. К экспериментальным методам лечения малых опухолей почки относят различные виды абляции (радиочастотная — РЧА, криоабляция, абляция высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волной). Абляция может выполняться открытым, лапароскопическим и перкутанным доступами. Преимущества аблативных методик заключаются в возможности повторного выполнения процедуры, малой травматичности, низкой частоте осложнений и малом периоде госпитализации; к недостаткам относят отсутствие материала для гистологического исследования и сохранение опухоли *in situ*. Из аблативных вмешательств наиболее изучены криоабляция и РЧА. В мета-анализе, включившем данные 1375 больных, отмечено преимущество криоабляции ($n=600$) по сравнению с РЧА ($n=775$) в отношении частоты местного прогрессирования опухоли (5,2 и 12,9 % соответственно), повторных абляций (1,3 и 8,5 % соответственно) и метастазов (1,0 и 2,5 % соответственно).

При опухолях размером < 7 см в наибольшем измерении стандартом считается открытая резекция почки. Лапароскопический доступ рекомендуют использовать в центрах, имеющих опыт подобных операций. При новообразованиях большего размера стандартным подходом представляется лапароскопическая нефрэктомия. Опубликованы первые результаты трансвагинальной радикальной нефрэктомии (NOTE, использование естественных отверстий для лапароскопического пособия) и удаления почки по поводу рака с применением методики эндоскопического вмешательства, выполняемого через 1 порт (LESS). При местно-распространенном раке почки (РП) с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вен рекомендованы радикальная нефрэктомия, тромбэктомия. Методика сосудистого этапа операции зависит от протяженности тромба. При фиксации опухолевых масс к эндокарду правых отделов сердца показано выполнение тромбэктомии в условиях искусственного кровообращения.

Стандартом лечения распространенного РП является назначение таргетной терапии. В настоящее время в исследованиях III фазы доказана эффективность 6 препаратов данной группы. В 1-й линии те-

рапии светлоклеточного почечно-клеточного рака (ПКР) групп хорошего и промежуточного прогноза по шкале MSKCC возможно назначение антител к сосудистому эндотелиальному фактору роста бевацизумаба в комбинации с интерфероном (ИФН) α , а также ингибиторов тирозинкиназ сунитиниба или пазопаниба. В группе плохого прогноза в 1-й линии лечения рекомендован ингибитор мишени рапамицина млекопитающих темсиrolimus. Во 2-й линии терапии опухолей, рефрактерных к ИФН, показан мультикиназный ингибитор сорафениб или пазопаниб. При РП, резистентном к антиангиогенному лечению, препаратом выбора является ингибитор мишени рапамицина млекопитающих эверолимус.

Около 10 % больных с макрогематурией имеют рак мочевого пузыря (РМП). Привлекательной возможностью, позволяющей избежать цистоскопии пациентам, не имеющим опухоли, представляется выполнение неинвазивных тестов. Несмотря на активные разработки в этой области, существующие методики (цитологическое исследование мочи, NMP-22, ВТА и ВТА-stat, FISH и др.) обладают недостаточной диагностической эффективностью, в связи с чем нельзя отказаться от цистоскопии в случае гематурии. Использование флуоресцентной и узкоспектральной методики цистоскопии позволяет достоверно увеличить частоту выявления первичных и резидуальных опухолей мочевого пузыря на 15–20 %.

Тактика динамического наблюдения при первичном немышечно-инвазивном РМП (НМИРМП) изучалась в 5 исследованиях, включивших 189 больных с опухолями TaG₁₋₃. В случае прогрессирования заболевания выполняли трансуретральную резекцию (ТУР) мочевого пузыря. При медиане наблюдения от 5,8–13,5 мес прогрессия опухоли зарегистрирована у 0–9 % пациентов. Методика является экспериментальной и нуждается в дальнейшем изучении в рандомизированных исследованиях.

Стандартом хирургического лечения НМИРМП считается ТУР мочевого пузыря. Частота выявления резидуальных опухолей во время повторной резекции мочевого пузыря колеблется от 33 до 76 %. Риск персистенции опухоли после ТУР возрастает при множественных очагах поражения, G₃ и T1. Занижение категории T по данным гистологического исследования после первичного вмешательства происходит в 4–10 % наблюдений. В связи с этим повторная ТУР рекомендована пациентам с большими и/или множественными опухолями, категорией T1 и/или степенью анаплазии G₃.

НМИРМП стадии T1G₃ является агрессивной опухолью, ассоциированной с плохим прогнозом. У данной категории больных при использовании внутривезикулярной БЦЖ-иммунотерапии после ТУР мочевого пузыря частота рецидивов составляет

24–85 %, опухолевых прогрессий — 4–41 %, отдаленная специфическая выживаемость — 67–89 %. Результаты цистэктомии при НМИРМП не намного лучше: прогрессирование заболевания регистрируется у 17–21 % пациентов, а отдаленная специфическая выживаемость колеблется от 64 до 92 %. Имеются данные, свидетельствующие о неблагоприятной прогностической значимости длительного интервала от ТУР мочевого пузыря до радикальной цистэктомии (РЦЭ). По мнению G. Thalmann, использование риск-адаптированного подхода позволяет сохранить мочевой пузырь 50 % пациентов. При отрицательных результатах повторной ТУР мочевого пузыря возможно проведение БЦЖ-терапии. Пациентам с клетками опухоли в тканях, удаленных при повторной ТУР, больным с лимфоваскулярной инвазией, а также в случаях ранних (3–6 мес) и/или мультифокальных рецидивов опухолей T1G₃ рекомендована немедленная цистэктомия.

РЦЭ с формированием ортотопического удерживающего резервуара стала стандартом лечения инвазивного РМП у женщин. Противопоказанием к подобным вмешательствам служат: почечная недостаточность (клиренс креатинина < 60 мл/мин), предоперационная ЛТ (высокие дозы), стриктуры уретры и недержание мочи. Пятилетняя безрецидивная выживаемость оперированных пациенток с опухолями T2N0 достигает 63–75 %, больных РМП со стадией T3–4N0 — 71 %. Дневное и ночное удержание мочи достигается в 82–96 % и 57–72 % случаев соответственно. Отмечается существенное снижение показателей удержания мочи после проведения ЛТ до 50 и 60 % соответственно. Онкологические и функциональные результаты РЦЭ с ортотопическим замещением мочевого пузыря у женщин в центрах, не имеющих опыта подобных операций, намного хуже.

Несмотря на раннее агрессивное хирургическое лечение инвазивного РМП 5-летняя выживаемость больных, подвергнутых РЦЭ по поводу опухолей T2, составляет 60 %, T3a — 50 %, T3b — 15 %. Согласно результатам мета-анализа данных 11 рандомизированных исследований ($n=3005$) проведение неоадьювантной химиотерапии (ХТ), основанной на цисплатине, увеличивает показатели 5-летней выживаемости только на 5 %, что не позволяет рекомендовать рутинное использование цитотоксического лечения до хирургического вмешательства. Мета-анализ данных 491 больного показал, что адьювантная ХТ после РЦЭ обеспечивает снижение риска смерти на 25 %. Малое число наблюдений и недостатки методологии завершённых исследований не дают возможности сделать окончательные выводы относительно показаний к назначению цитостатиков после операции. В настоящее время адьювантная ХТ резервируется для пациентов с гистологически под-

твержденным выходом опухоли за пределы мочевого пузыря и категорией pN+.

Частота микрометастазов при I клинической стадии несеминомных герминогенных опухолей яичка (НГОЯ) составляет около 20%. После орхифуникулэктомии предпочтительно использование риск-адаптированного подхода: динамическое наблюдение в группе низкого риска (отсутствие васкулярной инвазии) и 2 цикла ХТ в режиме ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) в группе высокого риска рецидива (есть васкулярная инвазия). По данным рандомизированного исследования III фазы, у больных НГОЯ I стадии после орхифуникулэктомии проведение ХТ (1 курс ВЕР) имеет достоверное преимущество перед забрюшинной лимфаденктомией (ЗЛАЭ) в отношении частоты рецидивов при медиане наблюдения 4,7 года (1 и 8% соответственно). Лапароскопическая нервосберегающая ЗЛАЭ остается резервным методом только для пациентов, имеющих противопоказания к наблюдению и ХТ.

Стандартом лечения диссеминированных НГОЯ является проведение индукционной ХТ (3 или 4 курса ВЕР в группах хорошего и промежуточного/плохого прогноза по IGCCCG соответственно). В 80% наблюдений регистрируется полный эффект ХТ. Около 20% больных после индукции имеют резидуальные опухоли. Общепринятым показанием к ЗЛАЭ считается наличие остаточных опухолевых масс >1 см. Однако, по некоторым данным, при удалении резидуальных метастазов <0,5 см в наибольшем измерении в 25% случаев выявляют элементы тератомы или жизнеспособной герминогенной опухоли. При наблюдении за больными, имеющими постиндукционные резидуальные массы малых размеров (<0,5 см), частота рецидивов низка и составляет 6–9%. Тем не менее рецидивные опухоли нередко химиорефрактерны. На основании этих данных ряд авторов считают необходимым выполнение ЗЛАЭ всем больным с НГОЯ после индукционной ХТ.

М.И. Волкова