

XX КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ

С 16 по 19 марта 2005 г. в Стамбуле (Турция) проходил XX конгресс Европейской ассоциации урологов (EAU). Обсуждался широкий спектр проблем современной урологии. Несколько пленарных заседаний, а также многочисленные сессии и спутные симпозиумы были посвящены вопросам скрининга, диагностики, лечения и профилактики онкоурологических заболеваний.

В нескольких докладах подробно разбирались лечебная тактика при диссеминированном раке почки. Хирургический метод остается единственным эффективным методом воздействия при почечно-клеточном раке. Наличие единичных или солитарных метастазов, доступных для полного удаления при возможности выполнения радикальной нефрэктомии, является показанием к хирургическому лечению. 5-летняя выживаемость после радикального удаления всех определяемых опухолевых очагов при раке почки достигает 44%, после нерадикальных вмешательств — только 14%. Паллиативная нефрэктомия с последующей терапией модуляторами биологического ответа показана всем больным с множественными метастазами почечно-клеточного рака, не имеющим тяжелых сопутствующих заболеваний. В протоколах SWOG 8949 и EORTC 30947 убедительно продемонстрировано увеличение выживаемости, времени до прогрессирования и снижение риска дальнейшей диссеминации у пациентов данной категории, подвергнутых удалению первичной опухоли с последующей иммунотерапией, по сравнению с больными, которым нефрэктомия не выполнялась. Паллиативное хирургическое вмешательство не улучшает результаты лечения и не рекомендуется в случаях бурной диссеминации опухолевого процесса, а также при саркомоподобном варианте почечно-клеточного рака и раке собирательных трубочек. Обсуждается возможность проведения неоадьювантной иммунотерапии с последующей нефрэктомией у больных с метастазами рака почки в легкие. 1- и 3-летняя выживаемость пациентов, получавших ингаляции интерлейкина 2 (ИЛ2) перед хирургическим удалением первичной опухоли, составляет 47 и 23% соответственно.

Продолжаются исследования, направленные на разработку оптимального консервативного лечения диссеминированного рака почки. Общий ответ на химиотерапию при почечно-клеточном раке составляет лишь 6%. Эффективность интерферона α (ИФН α) достигает 15% и зависит от факторов прогноза (категории T, N, степень анаплазии G, плоидность ДНК, васкулярная инвазия, молекулярные маркеры). Корреляции частоты ответов на

лечение от дозы и пути введения препарата не выявлено. Однако рекомендуется применять ИФН 2 α в дозе не менее 20 млн ЕД в неделю. В недавно завершенном протоколе EORTC 30951 отмечено преимущество общей и безрецидивной выживаемости больных, получавших терапию ИФН 2 α в сочетании с 13-цис-ретиноевой кислотой, по сравнению с пациентами, которым проводилось лечение только ИФН 2 α при большей частоте побочных эффектов после комбинированной терапии. Эти данные расходятся с результатами исследований, проводившихся ранее. ИЛ 2 эффективен у 6—19% больных диссеминированным раком почки. Преимущество болюсного введения данного препарата не доказано. Ожидаются результаты протоколов EORTC 30012 и MRC RE04, сравнивающих триплетный режим (ИФН 2 α , ИЛ 2 и 5-фторурацил) с монотерапией ИФН 2 α при диссеминированном раке почки. Относительно новым направлением в лечении почечно-клеточного рака является применение антиангиогенных препаратов (ИФН 2 α в малых дозах, талидомид, V11248). Обоснованием данного вида терапии является высокая значимость эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) в образовании сосудов опухоли почки. Частота полных эффектов при использовании талидомида в монорежиме составляет 7%.

В нескольких исследованиях изучались различные режимы адьювантного лечения после нефрэктомии при местно-распространенном раке почки, в том числе ИФН 2 α и ИЛ 2 в монорежиме, в комбинации друг с другом и 5-фторурацилом. Однако ни одна из предложенных схем не обеспечивала преимуществ отдаленных результатов перед тактикой наблюдения. Введение аутологичной опухолевой вакцины после радикальной нефрэктомии не приводило к увеличению времени до прогрессирования; данные о выживаемости ожидаются. Планируется проведение протокола (EORTC 30955), сравнивающего комбинированную терапию ИФН 2 α , ИЛ 2 и 5-фторурацилом с монотерапией ИФН 2 α в качестве адьювантного лечения при местно-распространенном раке почки у больных, принадлежащих к разным группам риска.

Открытая резекция признана стандартом лечения почечно-клеточного рака у больных с опухолью единственной или со сниженной функцией контралатеральной почки, а также при двустороннем поражении. Элективным показанием к органосохраняющему лечению является наличие солитарной опухоли <4 см у пациентов с нормальной второй почкой. Частота местных рецидивов при диаметре новообра-

зования <2,5 см составляет 2%, от 2,5 до 4 см — 7%; 5-летняя выживаемость — 99 и 98% соответственно. Риск развития местного рецидива достоверно возрастает при диаметре опухоли >4 см и достигает 14% у больных с новообразованиями от 4 до 7 см и 25% — более 7 см; 5-летняя выживаемость в этих группах составляет 88 и 82% соответственно. При срочном гистологическом исследовании края резекции почки частота ложноположительных ответов равна 0,7—1%, ложноотрицательных — 1—2%. Достоверного влияния положительных краев резекции на риск прогрессирования не выявлено. В связи с этим не рекомендуется выполнять рутинное срочное гистологическое исследование края резекции. Открытая резекция почки ассоциирована с меньшей частотой послеоперационных осложнений по сравнению с лапароскопической, что в настоящее время несколько сдерживает применение последней в широкой клинической практике.

В обзорном докладе обобщены данные протоколов EORTC по раку мочевого пузыря T_{is1}. Все поверхностные опухоли мочевого пузыря могут быть разделены на следующие группы риска: низкий риск — единичные опухоли T_aG₁ <3 см; высокий риск — T₁G₃, множественные или часто рецидивирующие опухоли, T_{is}; умеренный риск — остальные поверхностные опухоли T_a—1, G₁—2, множественные опухоли >3 см. Методом выбора в лечении поверхностных опухолей данной локализации является трансуретральная резекция (ТУР) с последующей адьювантной внутрипузырной терапией. В группах низкого и умеренного риска биопсия неизменной слизистой мочевого пузыря во время ТУР не показана. Одна инстиляция химиопрепарата после ТУР достоверно снижает частоту рецидивов во всех группах риска, но не влияет на риск опухолевой прогрессии. Достоверных различий эффективности митомицина С, адриамицина, тиотефа и эпирубицина при внутрипузырном введении не выявлено. Частота рецидивов опухоли после БЦЖ-терапии достоверно ниже, чем после внутрипузырной химиотерапии. Проведение иммунотерапии БЦЖ по поддерживающей схеме снижает риск прогрессии опухоли в инвазивный рак. Данный вид лечения ассоциирован с низкой частотой тяжелых осложнений. Применение изониазида не снижает токсичности вакцины БЦЖ. Степень выраженности побочных эффектов внутрипузырной терапии не коррелирует с ее эффективностью. У пациентов с T_{is} внутрипузырная химиотерапия уступает инстиляциям вакцины БЦЖ в отношении частоты рецидивов и безрецидивной выживаемости. Проведение БЦЖ-терапии в течение 6 нед позволяет добиться полной ремиссии в 79% наблюдений carcinoma in situ; второй 6-недельный цикл внутрипузырной иммунотерапии

приводит к полной регрессии CIS у 50% больных, у которых не достигнут полный эффект после первого лечебного цикла.

Теоретическим обоснованием выполнения цистэктомии с сохранением предстательной железы у больных инвазивным раком мочевого пузыря является ожидаемое улучшение качества жизни благодаря снижению риска недержания мочи и сохранению потенции. Однако при гистологическом исследовании у 16% пациентов с переходно-клеточными опухолями мочевого пузыря наблюдается вовлечение в процесс простатического отдела уретры, а в 25% наблюдений в удаленной простате обнаруживается аденокарцинома. Клинически значимый рак составляет 48% всех опухолей предстательной железы и 79% новообразований верхушки простаты. При этом частота ложноотрицательных результатов секстантной биопсии достигает 6%. Таким образом, при сохранении верхушки предстательной железы во время цистэктомии существует риск оставления переходно-клеточной опухоли или аденокарциномы, что в дальнейшем может послужить причиной смерти. При сравнении функциональных результатов цистпростатэктомии и цистэктомии с сохранением предстательной железы отмечено лучшее качество жизни в отношении ночного удержания мочи и потенции у больных, подвергнутых операции меньшего объема. Таким образом, радикальная цистэктомия остается стандартом в лечении инвазивного переходно-клеточного рака мочевого пузыря. Сохранение предстательной железы во время цистэктомии возможно только у больных с непереходно-клеточными опухолями, желающих сохранить фертильность и потенцию.

Срочное гистологическое исследование лимфатических узлов во время цистэктомии рекомендуется только при подозрении на их метастатическое поражение. Интраоперационная биопсия края резекции уретры показана при планировании ортотопического замещения мочевого пузыря и позволяет снизить риск рецидива на 7%. Срочное исследование краев резекции мочеточников рекомендуется только при carcinoma in situ.

Методом выбора в лечении рака простаты T₁—2N₀M₀ является радикальная простатэктомия, подразумевающая удаление простаты единым блоком с семенными пузырьками и параппростатической клетчаткой. Отобраным больным со стадией T₃N₀M₀, поражением одной доли простаты, уровнем простатспецифического антигена (ПСА) <20 нг/мл и суммой баллов по шкале Глисона ≤8 также возможно выполнение хирургического вмешательства данного объема. Обязательным этапом радикальной простатэктомии является тазовая лимфаденэктомия, позволяющая адекватно установить

категорию N. В настоящее время ограниченная лимфодиссекция, подразумевающая удаление наружных подвздошных и obturatorных лимфатических узлов, является единственной процедурой, позволяющей адекватно оценить категорию N. Ее лечебное действие не доказано. Стадия N₊ при выполнении лимфаденэктомии стандартного объема диагностируется у 12% больных с категорией T₁₋₂. Как правило, расширение границ лимфодиссекции производится при высоком риске поражения лимфатических узлов согласно номограммам Partin. Однако в современных сериях, основанных на данных расширенных лимфаденэктомий, выявлена более высокая частота поражения регионарных лимфатических узлов (26%) с преобладанием доли метастазов в obturatorной зоне и вдоль внутренних подвздошных сосудов (67%). В разных сериях наблюдений отмечено расхождение реального риска наличия N₊ с таблицами Partin при всех концентрациях ПСА и сумме баллов по Глисона >4, достигающее 20—40%. В нескольких работах указывается на зависимость продолжительности периода без биохимического рецидива у больных с поражением небольшого количества лимфатических узлов от числа удаленных регионарных метастазов. Эти факты свидетельствуют в пользу рутинного выполнения расширенной тазовой лимфаденэктомии. Однако в последние годы отмечена тенденция к миграции стадии рака простаты, что ассоциировано с уменьшением частоты регионарного метастазирования у первичных больных. В связи с этим все больший процент пациентов не нуждается в выполнении расширенной лимфодиссекции. Кроме того, расширение границ тазовой лимфаденэктомии приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Поэтому выполнение расширенной лимфаденэктомии, включающей лимфодиссекцию вдоль общих, наружных, внутренних подвздошных, запирающих сосудов и удаление пресакральных лимфатических узлов, может быть рекомендовано больным с визуально неизменными лимфатическими узлами, любым уровнем ПСА и суммой баллов по Глисона 4 и выше. Для более рационального определения показаний к расширенной лимфодиссекции необходима разработка новых номограмм, основанных на данных современных серий лимфодиссекций.

Срочное гистологическое исследование лимфатических узлов во время простатэктомии показано лишь в тех случаях, когда наличие регионарных метастазов будет расценено как противопоказание к продолжению операции. Рутинное интраоперационное морфологическое исследование границы резекции шейки мочевого пузыря не рекомендуется, так как позитивный хирургический

край выявляется только в 0,8% наблюдений. Срочная биопсия верхушки простаты снижает частоту позитивных краев на 3,8% и должна выполняться у больных группы высокого риска.

К группе высокого риска прогрессирования после радикального лечения рака предстательной железы относятся пациенты с категорией T₃, инвазией семенных пузырьков, а также поражением регионарных лимфатических узлов. Отдаленные метастазы в течение 5 лет после радикальной простатэктомии появляются у всех больных с категорией N₊ и суммой баллов по шкале Глисона >8. С целью улучшения выживаемости данной категории пациентов проводились многочисленные исследования, посвященные изучению нео- и адъювантного лечения. До настоящего времени лечебная роль неоадъювантной терапии не доказана. В протоколе RTOG 85—31 адъювантное облучение после хирургического вмешательства не продемонстрировало увеличения выживаемости, однако привело к достоверному снижению частоты рецидивов опухоли. Исследование ECOG 3886, сравнивавшее результаты немедленной и отсроченной гормонотерапии у больных раком простаты группы высокого риска (N₊) после радикальной простатэктомии, выявило увеличение выживаемости и времени до прогрессирования, а также снижение частоты появления отдаленных метастазов при проведении гормонального лечения сразу после операции. В протоколе EORTC 22863 отмечено увеличение специфической и безрецидивной выживаемости больных, подвергнутых радикальному облучению, получавших дополнительную гормонотерапию, по сравнению с пациентами, которым проводилась только лучевая терапия. При этом эффективность лечения была выше в группе с суммой баллов по шкале Глисона >6. Оптимальные сроки и режимы гормонотерапии не выявлены, однако предпочтительным является длительное лечение в течение не менее 24 мес. Активно обсуждаются возможности адъювантной химиогормонотерапии после радикальных видов лечения рака простаты.

У 15—30% больных после радикального хирургического или лучевого лечения отмечается повышение уровня ПСА. Элевация концентрации маркера может быть обусловлена как появлением рецидива опухоли, так и наличием резидуальной неизменной ткани простаты. Увеличенным уровнем ПСА после радикальной простатэктомии считается уровень маркера > 0,2 нг/мл. Повышение ПСА после лучевой терапии регистрируется при элевации концентрации маркера в ПСА в 3 последовательных измерениях (определение ASTRO). 10-летняя выживаемость пациентов с нормальным уровнем ПСА после радикальных видов лечения составляет 96%,

с повышенным — 88%. Следовательно, ряд больных, подвергнутых облучению по радикальной программе или хирургическому лечению, может умереть от прогрессирования рака простаты и нуждается в дополнительной терапии. Для выбора дальнейшей тактики наибольшее значение имеет локализация рецидива опухоли. Современные методы обследования не позволяют своевременно визуализировать небольшие очаги поражения. Поэтому для дифференциации местного и отдаленного рецидивов рака простаты необходимо ориентироваться на сроки и скорость повышения уровня ПСА. Раннее увеличение уровня этого маркера и короткое время его удвоения после радикальной простатэктомии (<6 мес) являются признаками диссеминации опухолевого процесса. Напротив, медленное повышение уровня ПСА и время его удвоения >6 мес характерны для местного рецидива. Для локального рецидивирования после облучения типично еще более позднее повышение уровня ПСА (>12 мес после лучевой терапии) и большее время удвоения ПСА (>10—12 мес). Облучение по поводу локального рецидива опухоли после операции уступает гормонотерапии. В ретроспективном исследовании гормонотерапия ПСА-рецидива после радикальной простатэктомии у больных с исходным уровнем ПСА >5 нг/мл, суммой баллов по шкале Глисона >7 и временем удвоения ПСА <10 мес приводила к увеличению выживаемости. Два проспективных исследования не подтвердили преимущество ранней гормонотерапии в группе высокого риска перед тактикой наблюдения. Кроме того, рутинное немедленное назначение адъювантной гормонотерапии всем больным может быть ассоциировано с ранним развитием гормонорезистентной фазы заболевания и представляется сомнительным. Для окончательного решения данного вопроса планируется проведение протокола EORTC 2630 (немедленная гормонотерапия или наблюдение в группе высокого риска после радикальной простатэктомии). Единственным методом, позволяющим добиться полной ремиссии при местном рецидиве после радикальных видов лучевого лечения, является простатэктомия. Хирургическое вмешательство может быть рекомендовано тщательно отобранному пациенту со стадией T₁—3a, исходным уровнем ПСА ≤10 нг/мл, суммой баллов по Глисона ≤7 (3+4), после дистанционной лучевой терапии, криодеструкции и воздействия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU); предшествующая брахитерапия значительно затрудняет выполнение операции. Спасительная простатэктомия сопряжена со значительными техническими трудностями. Во время данного вмешательства необходимо выполнение тщательной лимфодиссекции. Сохранение шейки мочевого пузыря

и сосудисто-нервных пучков противопоказано. Введение толстых катетеров в мочевой пузырь и просвет прямой кишки позволяют облегчить мобилизацию простаты и снизить частоту осложнений. 5- и 10-летняя специфическая выживаемость больных после спасительной простатэктомии составляет 70—95 и 53—87% соответственно.

Пересмотрены подходы к лечению семиномы яичка I стадии. Динамическое наблюдение больных данной категории затруднительно, так как семинома — опухоль, не продуцирующая опухолевые маркеры. Ранее стандартом лечения таких пациентов являлась дистанционная лучевая терапия на область магистральных и ипсилатеральных подвздошных сосудов (dogleg) до суммарной очаговой дозы 30 Гр в 15 фракциях по 2 Гр. При использовании данного режима частота рецидивов составляла 4,5%, летальность — 2,1%. В исследованиях MRC (1999) продемонстрировано, что уменьшение полей облучения (только область магистральных сосудов — strip) и снижение суммарной очаговой дозы до 20 Гр не привели к снижению выживаемости и увеличению частоты рецидивов опухоли. Относительно новым направлением в лечении семиномы I стадии является монотерапия карбоплатином. В протоколе TE 19/EORTC 30982 не выявлено различий безрецидивной выживаемости пациентов, получавших лучевую терапию и 1 цикл карбоплатина (AUC 7). Токсичность химиотерапии была низкой. Ожидаются отдаленные результаты. Не исключено, что монотерапия карбоплатином в ближайшем будущем станет новым стандартом лечения семиномы I стадии.

Органосохраняющее лечение при опухолях яичка может применяться у больных с доброкачественными новообразованиями или злокачественным поражением единственного яичка. Резекция возможна при опухоли <30% от объема органа. Органосохраняющее лечение рационально использовать при нормальной концентрации тестостерона сыворотки крови до лечения. Резекция яичка должна выполняться паховым доступом, желателен использование лупы. Пережатие семенного канатика не рекомендуется. Обязательным является срочное гистологическое исследование края резекции и биоптата оставшейся паренхимы. У больных злокачественными герминогенными опухолями единственного яичка наличие PIN служит показанием к проведению адъювантного облучения яичка до суммарной очаговой дозы 20 Гр. Рецидивы регистрируются у 5,5% пациентов. В 85% случаях эндокринная функция оставшейся паренхимы достаточна.

Кандидат медицинских наук
М.И. Волкова