

Второй съезд Европейского общества онкоурологов (ESOU)

С 21 по 23 января 2005 г. в Болоньи (Италия) проходил Второй съезд Европейского общества онкоурологов (ESOU), в котором приняли участие делегаты из 20 стран. Программа съезда включала обсуждение дискуссионных вопросов в лечении рака мочевого пузыря и предстательной железы. Наиболее широкое освещение получили проблемы хирургической тактики.

Пересмотр отношения к вопросам качества жизни в последние годы вызвал обострение интереса к органосохраняющим методам лечения инвазивного рака мочевого пузыря. В докладе *L. Turkeri* (Турция) обсуждались сравнительные результаты ранней цистэктомии и различных видов органосохраняющего лечения при переходном-клеточном раке мочевого пузыря $T_{2-4}N_xM_0$ (только трансуретральная резекция — ТУР — мочевого пузыря, а также ТУР в сочетании с неоадьювантной, адьювантной химио- и адьювантной химиолучевой терапией). Автор представил обзор наиболее крупных исследований, посвященных данному вопросу, а также собственные данные. В отдельных сериях наблюдений, выживаемость больных, которым не выполнялась цистэктомия, была сравнима с таковой у пациентов, подвергнутых раннему агрессивному хирургическому лечению. Трехкомпонентная терапия (ТУР в сочетании с химиолучевой терапией) продемонстрировала превосходство отдаленных результатов по сравнению с органосохраняющим хирургическим вмешательством. Подчеркивалось высокое прогностическое значение эффекта химиотерапии в отношении риска развития рецидива и необходимости выполнения цистэктомии в дальнейшем. Абсолютное большинство больных, у которых не достигнута полная ремиссия после химиотерапии, нуждаются в удалении мочевого пузыря. Докладчик отметил сложность проведения сравнительного анализа результатов ранней цистэктомии и органосохраняющих методов в разных сериях наблюдений, что связано с разнородностью групп пациентов и разными видами лечения. Автор полагает, что цистэктомия остается золотым стандартом в лечении инвазивного рака мочевого пузыря, тогда как мультимодальные органосохраняющие методы могут рассматриваться как приемлемый вид лечения только в рамках исследовательских протоколов в специализированных стационарах у тщательно отобранных больных с небольшими солитарными опухолями T_2 стадии.

В сообщении *G.H. Mikisch* (Германия), посвященном трансвезикальной резекции мочевого пузы-

ря при инвазивном раке, были представлены довольно скудные данные, согласно которым этому вмешательству могут быть подвергнуты от 5,8 до 18,9% пациентов с опухолями $T_{2-4}N_xM_0$. Докладчик привел сводные сравнительные результаты трансвезикальной резекции и цистэктомии, при этом явное преимущество в выживаемости при всех категориях T имел агрессивный хирургический подход. Автор полагает, что в настоящее время цистэктомия является единственным приемлемым методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря.

С целью сохранения сексуальной функции и фертильности, а также удержания мочи у молодых больных переходном-клеточным раком, перенесших цистэктомию с формированием ортотопического искусственного мочевого пузыря, предложено сохранение капсулы простаты с сосудисто-нервными пучками, семявыносящих протоков и семенных пузырьков. Собственный опыт выполнения 12 подобных операций у больных с множественными поверхностными низкодифференцированными опухолями, резистентными к внутривезикальной иммуно- и химиотерапии, представил *M. Brausi* (Италия). Данную методику удалось применить только в 4,5% из 312 цистэктомий, выполненных автором с 2000 по 2004 г. Всем пациентам на первом этапе осуществляли ТУР предстательной железы до капсулы простаты с последующим срочным гистологическим исследованием операционного материала с целью выявления клеток опухоли в простатическом отделе уретры. При среднем сроке наблюдения 16 мес ни в одном наблюдении не выявлено рецидивов опухоли. У всех пациентов зарегистрированы полное удержание мочи, сохранение эректильной функции. Все больные предъявляли жалобы на ретроградную эякуляцию. Докладчик полагает, что радикальная цистэктомия с сохранением семенных пузырьков и простатической капсулы и формированием ортотопического искусственного мочевого пузыря — прекрасный метод лечения тщательно отобранных молодых больных с поверхностными и солитарными инвазивными переходном-клеточными опухолями мочевого пузыря.

Доклад, посвященный неоадьювантной и адьювантной химиотерапии при инвазивном раке мочевого пузыря, представила *C. Sternberg* (Италия). Неоадьювантная химиотерапия проводится больным операбельным раком мочевого пузыря $T_{2-4}N_xM_0$ стадий с целью воздействия на микрометастазы перед проведением радикального лечения. Неоадью-

вантная химиотерапия характеризуется невысокими частотой осложнений и летальностью, позволяет уменьшить размеры опухоли и создает условия для применения радикальных методов воздействия на опухоль. По данным мета-анализа большого числа исследований, неoadъювантная химиотерапия, основанная на цисплатине, увеличивает отдаленную выживаемость только на 5%, что ставит под сомнение необходимость ее рутинного использования. Проведение неoadъювантной химиотерапии перед выполнением ТУР мочевого пузыря находится на стадии клинических исследований — изучаются возможности органосохраняющего лечения инвазивного рака. Данная тактика может быть рекомендована при солитарных опухолях T₂ стадии не более 5 см в диаметре, при отсутствии гидронефроза. Наличие резидуальных опухолевых масс через 3 мес после окончания лечения является показанием к цистэктомии. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения в современных сериях сравнимы с таковыми цистэктомии. Однако следует принимать во внимание также летальность, обусловленную токсичностью химиотерапии. Адъювантная химиотерапия непосредственно после радикальной цистэктомии назначается с учетом результатов гистологического исследования (высокая стадия T, категория N+). Последние исследования свидетельствуют о необходимости принимать во внимание также наличие молекулярных маркеров (p53, p21, RB/p16). Целью проведения системного лечения после радикального хирургического вмешательства является воздействие на клинически не реализованные микрометастазы. Хотя адъювантное лечение назначается пациентам с высоким риском рецидива, в настоящее время нет критериев, позволяющих предсказать, в каких случаях оно будет эффективно. Для введения адъювантной химиотерапии в рутинную клиническую практику необходимы результаты крупных проспективных исследований.

Три доклада было посвящено проблеме тазовой лимфаденэктомии при раке мочевого пузыря и простаты. Теоретическим обоснованием стадивирующей регионарной лимфодиссекции у таких больных является необходимость обнаружения скрытых микрометастазов с целью выявления пациентов, нуждающихся в проведении адекватной адъювантной терапии. В настоящее время не определены границы стандартной тазовой лимфаденэктомии как этапа цистэктомии при раке мочевого пузыря. Основываясь на данных ретро- и проспективных клинических исследований, выявивших частоту поражения регионарных лимфатических узлов, локализующихся в различных анатомических областях, A. Heidenreich (Германия) считает необходимым выполнение тщательной диссекции тканей, располагающихся ниже

бифуркации аорты, вдоль общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов, а также в запирательной ямке. Удаление перечисленных групп лимфатических узлов позволяет выявить 80% всех метастазов. По мнению автора, при наличии микрометастазов в указанных областях необходимо расширение границ лимфодиссекции краниально, вдоль аорты. Удаление более 14 лимфатических узлов во время расширенной тазовой лимфаденэктомии достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость.

Единственным методом, позволяющим точно определить состояние регионарных лимфатических узлов при раке простаты, является тазовая лимфаденэктомия. Наиболее часто поражаются запирательные лимфатические узлы, однако лимфодиссекция в области obturatorной ямки дает возможность выявить только 47% всех регионарных метастазов. В 19—35% случаев поражаются лимфатические узлы, расположенные вне зоны стандартной лимфодиссекции (наружная подвздошная и obturatorная зоны). По мнению A. Heidenreich, расширенная лимфаденэктомия, включающая диссекцию тканей вдоль общих подвздошных сосудов от места пересечения с мочеточником, наружных и внутренних подвздошных сосудов и в запирательной ямке, позволяет удалить максимальное количество лимфатических узлов. Частота регионарного метастазирования локализованного и местно-распространенного рака простаты, по последним данным, достоверно выше, чем риск метастазов в лимфатические узлы, рассчитанный по номограммам Partin и CART. Данных, свидетельствующих о влиянии расширенной лимфодиссекции на выживаемость больных раком простаты, не получено, однако можно предположить возможное улучшение отдаленных результатов у пациентов с минимальным числом пораженных лимфатических узлов. A. Heidenreich полагает, что низкая частота осложнений при расширенной тазовой лимфаденэктомии позволяет рекомендовать ее выполнение во время радикальной простатэктомии у всех больных. Напротив, по данным M. Kuczyk (Германия), метод приводит к увеличению частоты осложнений (лимфоцеле, тромбоз глубоких вен и отеки нижних конечностей). Автору представляется перспективным метод выявления сторожевого лимфатического узла с использованием радиоизотопов, который позволяет уменьшить зону лимфодиссекции и снизить частоту осложнений радикальной простатэктомии.

Два дискуссионных доклада были посвящены лечению больных с биохимическим рецидивом после радикального хирургического или лучевого лечения локализованного рака предстательной железы. Биохимический рецидив рака простаты регистрируется у 30% пациентов в течение 7 лет после ради-

кального лечения. Четкого определения данного явления пока нет. Биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии считается выявление определяемого ($>0,2$ нг/мл) уровня ПСА (определение Европейской ассоциации урологов — EAU); после облучения по радикальной программе — повышение концентрации ПСА в 3 последовательных измерениях (определение Американского общества радиологов и онкологов — ASTRO). Биохимический рецидив может быть обусловлен положительными краями хирургического разреза, наличием метастазов на момент лечения, а также неполным удалением неизмененной ткани предстательной железы. При уровне ПСА <10 нг/мл рутинно применяемые методы диагностики (сканирование костей, КТ таза), как правило, не позволяют выявить рецидивную опухоль. Время до повышения ПСА, период удвоения и кинетика ПСА помогают определить локализацию рецидива. Наиболее значимыми факторами прогноза прогрессирования заболевания у таких пациентов являются категория Т, балл по шкале Глисона и уровень ПСА. Адекватный отбор больных для радикального лечения позволяет снизить частоту рецидивов. Для пациентов группы высокого риска с биохимическим рецидивом предложено два альтернативных тактических подхода: незамедлительная спасительная терапия и отсроченное лечение. В докладе *P. Hammerer* (Германия) предпочтение отдано выжидательной тактике, направленной не только на сохранение продолжительности жизни, но и на улучшение ее качества. По мнению автора, биохимический рецидив не во всех случаях приводит к бурному прогрессированию болезни и смерти. Кроме того, точное мониторингирование активности опухолевого процесса по уровню ПСА позволяет своевременно назначить адекватное лечение. Отсрочка начала терапии дает возможность сохранить качество жизни пациента. *B. Djavan* (Австрия) стоит на позициях незамедлительной терапии в случае регистрации биохимического рецидива: локальное воздействие при местном рецидиве и системное лечение при метастазах. Методом выбора при проведении спасительного лечения по поводу местного рецидива является конформное дистанционное облучение ложа предстательной железы. Изучаются возможности брахи- и криотерапии. Гормонотерапия рекомендуется при наличии диссеминации опухоли. Проводятся проспективные исследования интермиттирующей, низкодозной гормонотерапии, а также химиогормонотерапии при биохимическом рецидиве рака предстательной железы после радикального лечения.

Проблема качества жизни после радикальной простатэктомии привлекает пристальное внимание исследователей. Согласно сводным данным *V. Ravery*

(Франция), удержание мочи у таких больных регистрируется в 85—100% наблюдений. Наиболее существенным фактором, способствующим предотвращению инконтиненции, является хорошая хирургическая техника, предполагающая тщательный гемостаз при перевязке дорзального венозного комплекса, позволяющий выполнить тщательную диссекцию уретры и сохранить поперечно-полосатый сфинктер. Больные с сохраненной шейкой мочевого пузыря имеют меньшую частоту недержания мочи только в течение первых 3 мес после радикальной простатэктомии по сравнению с пациентами, которым шейку мочевого пузыря не сберегали. Некоторые авторы отмечают снижение риска инконтиненции при сохранении пубо-простатических связок. По некоторым данным, нервосберегающая методика радикальной простатэктомии также повышает частоту удержания мочи в послеоперационном периоде. Сохранение семенных пузырьков позволяет добиться удержания мочи в 100% случаев, при этом риск наличия клеток опухоли в оставленной ткани составляет только 0,3%. Пациентам с нестабильным или гиперактивным мочевым пузырем показано назначение антихолинергических препаратов.

Сохранению потенции после радикальной простатэктомии были посвящены доклады *F. Montorsi* (Италия) и *R. Bollens* (Бельгия). Авторы подчеркнули, что вопрос о сохранении эректильной функции следует рассматривать у мужчин моложе 65 лет с наличием потенции до хирургического вмешательства. Наиболее важную роль в сохранении эрекции играет сбережение нервных волокон, чему способствует хорошая хирургическая техника, использование лапароскопического оборудования, облегчающего визуализацию нервных пучков. Фармакологическая профилактика импотенции заключается в раннем (через 3—4 нед после операции) назначении интракавернозных инъекций альпростадилла (5 мг, 2—3 раза в неделю), а также ингибиторов фосфодиэстеразы 5 — силденафила (50—100 мг), варденафила (10—20 мг), таданафила (20 мг), в ряде исследований продемонстрировавших удовлетворительную эффективность у больных после нервосберегающих операций по сравнению с плацебо (27—71% и 4—24% соответственно). Значительный интерес вызвали работы, посвященные реконструкции кавернозных нервных волокон путем перемещения икроножного нерва. Исследуется возможная роль нейропротективных и нейротрофических веществ (нейротрофические факторы роста — NGF, неуртурин, иммунофилины, эндотелиальный фактор роста — VEGF и др.) в восстановлении функции кавернозного нерва.

Цель лечения местно-распространенного рака предстательной железы — достижение удовлетворительной выживаемости и улучшение качества жизни.

ни. Долгие годы методом выбора для данной категории пациентов являлась лучевая и/или гормонотерапия. Однако ни в одном исследовании не продемонстрировано преимуществ лучевой и гормонотерапии над хирургическим методом. По мнению *H. Van Poppel* (Бельгия), радикальная простатэктомия при стадии T₃ показана тщательно отобранным пациентам с поражением одной доли простаты, ПСА <20 нг/мл и сумме баллов по шкале Глисона ≤ 8. Хирургическое вмешательство должно быть агрессивным и включать расширенную тазовую лимфодиссекцию, удаление сосудисто-нервного пучка по крайней мере со стороны поражения, семенных пузырьков и шейки мочевого пузыря. 5- и 10-летняя специфическая выживаемость оперированных больных местно-распространенным раком простаты составляет 85 и 72% соответственно. В 20% наблюдений регистрируется клиническое завышение стадии, и данная группа больных с патологической категорией T₂ не нуждаются в дополнительном лечении. У 100% пациентов со стадией T₃ в течение 24–36 мес после операции возникают рецидивы, поэтому желательным является назначение адъювантного лучевого или гормонального лечения, достоверно увеличивающего время до прогрессирования и специфическую выживаемость.

По данным *M. Bolla*, неoadъювантная и/или адъювантная гормонотерапия при местно-распространенном раке предстательной железы улучшает отдаленные результаты радикального лечения. Как правило, гормонотерапией выбора у этих больных являются антиандрогены. Ожидаются результаты больших проспективных исследований, посвященных данному вопросу.

Тактика гормонотерапии при раке предстательной железы продолжает обсуждаться. Информативный обзорный доклад на эту тему представил *P. Whelan* (Великобритания). В настоящее время частота выявления диссеминированного рака простаты в США составляет около 10%, а в Европе — 12–15%. В 1990-е гг. стандартом лечения этой группы больных являлась кастрация, после которой в 80% случаев эффект наблюдался в течение 18–24 мес; средняя продолжительность жизни после прогрессирования составляла около 6 мес. За последние 10 лет выживаемость данной категории пациентов увеличилась вдвое, что обусловлено тщательным мониторингом и своевременной сменой схемы гормонального лечения. В современном арсенале имеется 4 вида гормонального воздействия: хирургическая и медикаментозная кастрация, антиандрогены и эстрогены, которые следует назначать последовательно по мере снижения эффективности предыдущего вида лечения. При этом у значительного числа пациентов вторая линия гормональной терапии при-

водит к снижению концентрации ПСА. Третья линия лечения (эстрогены) у больных, прежде получавших антиандрогены и агонисты лютеинизирующего релизинг-гормона, также эффективна. Длительность эффекта второй и третьей линии гормонотерапии — до 12 мес.

A.V. Bono (Италия) подчеркнул необходимость проведения дальнейших исследований интермиттирующего гормонального лечения рака предстательной железы. В большинстве случаев рак простаты изначально является андрогензависимой опухолью. Однако уже на ранних стадиях заболевания в отдельных клетках имеются мутации генов андрогенных рецепторов. Максимальная андрогенная блокада в свою очередь индуцирует мутации данных генов в 30% случаев. Доказана четкая корреляция между приемом флутамида и частотой мутаций. Под воздействием андрогенной депривации происходят селекция андрогеннезависимых клеток и переход заболевания в гормонально-рефрактерную фазу. Среднее время сохранения андрогенной зависимости опухоли колеблется от 18 до 40 мес. Кроме того, гормонотерапия приводит к развитию ряда побочных эффектов (импотенция, остеопороз и др.). Теоретическим обоснованием интермиттирующей андрогенной блокады являются возможность увеличения времени до развития гормонально-рефрактерной фазы рака простаты, а также снижение частоты побочных эффектов. В небольших сериях наблюдений не отмечено различий в выживаемости и времени до прогрессирования между пациентами, получавшими интермиттирующую и постоянную гормонотерапию при лучшем качестве жизни в первой группе. Однако прерывистый курс лечения не приводил к ухудшению отдаленных результатов только у больных со стадией M₀, суммой баллов по шкале Глисона <7, с нормальным (<0,2 нг/мл) уровнем ПСА после первого цикла лечения. Неясно, какова должна быть концентрация ПСА к моменту окончания индукционного курса, а также при каком уровне маркера необходимо возобновлять андрогенную блокаду. Для решения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования.

В докладе *C. Sternberg C.* (Италия) отражены резкие перемены в подходе к лечению гормонорезистентного рака предстательной железы. До недавнего времени стандартом лечения данной категории больных являлась комбинация митоксантирона с преднизолоном, позволяющая снизить интенсивность боли в 30% наблюдений, но не влияющая на выживаемость. Завершенные в 2004 г. исследования SWOG 9916 и TAX 327, практически не отличающиеся по дизайну, убедительно продемонстрировали преимущество режимов, основанных на доце-

такселе. Схемы химиотерапии с включением доцетаксела позволяют снизить риск смерти от рака предстательной железы с 24 до 20%, увеличить медиану выживаемости, время до прогрессирования и повышения уровня ПСА, а также улучшить качество жизни по сравнению с таковым при использовании митоксантрона. Проводятся исследования комбинаций доцетаксела с таргетными агентами, теоретически способными увеличить эффективность таксана.

Z. Kirkali (Турция) представил отчет о деятельности European Organisation for Research and treatment of Cancer Genitourinary Group (EORTC GU). Многоцентровые проспективные рандомизированные исследования, проведенные данной группой, позволили получить важные результаты и ввести ряд стандартов в лечение онкоурологических больных. В частности, доказано, что при поверхностном раке мочевого пузыря у больных с хорошим прогнозом методом выбора при профилактике рецидива является однократное раннее внутривезикулярное введение химиопрепарата, а при умеренном и плохом прогно-

зе — длительная внутривезикулярная БЦЖ-терапия. Продемонстрировано, что выполнение паллиативной нефрэктомии у больных диссеминированным раком почки без признаков бурного прогрессирования опухолевого процесса достоверно увеличивает продолжительность жизни на 11 мес. При несеминомных герминогенных опухолях яичка у больных с хорошим прогнозом выработан стандарт индукционного лечения — 3 курса по схеме ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин). Совместно с EORC Radiotherapy Group доказано, что радикальная лучевая терапия в сочетании с гормонотерапией является более эффективной, чем только облучение у пациентов группы высокого риска. В недавно завершенном исследовании продемонстрировано увеличение выживаемости без признаков биохимического и клинического рецидива у оперированных больных раком предстательной железы T₃ с позитивными краями резекции, получавших адъювантную лучевую терапию.

Канд. мед. наук М.И. Волкова