

## Отчет о 7-й Конференции Европейского общества онкоурологов

15–17 января в Вене (Австрия) состоялась 7-я Конференция Европейского общества онкоурологов (ESOU). Программа конгресса включала наиболее актуальные вопросы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний. Кроме того, по каждой тематике (рак предстательной железы — РПЖ, опухоли верхних мочевыводящих путей — ВМП, яичка, рак почки — РП) участникам конгресса были предложены наиболее значимые доклады и сообщения, прозвучавшие на конференциях ASCO (American Society of Clinical Oncology) и ESMO (European Society of Medical Oncology) в 2009 г.

Заседание началось со вступительной лекции проф. S. Мегун (Австрия), посвященной мужскому здоровью и распространенности злокачественных новообразований (ЗН) у мужчин. В своем сообщении S. Мегун обратил внимание на значительно больший риск развития рака у мужчин по сравнению с таковым у женщин (относительно ЗН, развивающихся у лиц обоих полов, за исключением рака молочной железы). Так, европейский стандартизованный показатель заболеваемости в 2006 г. составил 409,7 у мужчин и 354,6 — у женщин. Стандартизованный уровень смертности в Великобритании в 2007 г. был 211,3 среди мужчин и 153,1 — среди женщин. В качестве вероятных причин более высокой подверженности мужчин развитию ЗН были названы: генетические факторы, курение табака, алкоголизм, избыточная масса тела и ожирение, низкая физическая активность. Кроме того, докладчиком были приведены результаты проспективного исследования, включавшего более 11 000 европейских мужчин, по изучению влияния уровня тестостерона на риск возникновения смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и ЗН. Согласно данным этого исследования, концентрация тестостерона в крови обратно пропорциональна риску смерти, низкий уровень тестостерона является маркером прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний. Для мужчин характерно игнорирование симптомов болезни, пренебрежение скрининговыми программами, большее число стрессовых ситуаций, что, несомненно, приводит к увеличению уровней заболеваемости и смертности.

В настоящее время РПЖ — одна из наиболее значимых медикоинских проблем, стоящих перед мужским населением. РПЖ является наиболее распространенной солидной опухолью в Европе с показателями заболеваемости, превосходящими таковые для рака легкого и колоректального рака. Кро-

ме того, в настоящее время РПЖ занимает 2-е место среди причин смерти от ЗН у мужчин. В связи с этим не вызывает удивления тот факт, что предпринимались попытки проводить профилактику РПЖ. В своем сообщении проф. Н. Parnes (США) обратил внимание участников конференции на 3 наиболее значимых исследования в данной области. Исследование PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial), включившее 18 882 участника, проводилось по следующей схеме. Мужчины в возрасте  $\geq 55$  лет были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы ( $n=9423$ ) получали плацебо, 2-й ( $n=9459$ ) — финастерид. Ежегодно проводили контроль уровня простатспецифического антигена (ПСА) и пальцевое ректальное исследование (ПРИ). В заключении исследования, спустя 7 лет, все участники подвергались биопсии предстательной железы (ПЖ), по результатам которой относительный риск уменьшения случаев развития РПЖ в группе, получавшей финастерид, составил 24,8% ( $p<0,001$ ). Однако у мужчин, принимавших финастерид, чаще диагностировали РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона 8–10 по сравнению с группой плацебо (относительный риск — ОР 1,7;  $p<0,001$ ). Второе исследование — REDUCE (REduction by DUtasteride of prostate Cancer Events) включало мужчин с повышенным риском развития РПЖ (возраст  $\geq 55$  и  $\leq 75$  лет, содержание ПСА 2,5–10 нг/мл, отрицательные данные биопсии ПЖ). Участники были разделены на группу плацебо ( $n=3406$ ) и группу, получавшую дутастерид ( $n=3298$ ). По результатам 4-летнего наблюдения отмечено снижение риска развития РПЖ в группе дутастерида на 23%, в то же время не зарегистрировано достоверных различий в 2 группах в отношении развития низкодифференцированных опухолей ПЖ. Третье двойное слепое плацебоконтролируемое исследование — SELECT (SElenium and vitamin E Cancer prevention Trial) подразумевало прием селена и витамина E для профилактики нескольких ЗН (рак кожи, легких, груди, колоректальный рак и РПЖ). Критерии включения для больных РПЖ были следующими: возраст  $\geq 55$  лет, уровень ПСА  $\leq 4$  нг/мл, отсутствие патологии при ПРИ, прием селена в дозе 200 мг/сут, витамина E — 400 МЕ/сут). В исследовании приняли участие 32 400 мужчин, срок наблюдения составил 7–12 лет. Участники были разделены на 4 группы: пациенты 1-й получали селен + витамин E, 2-й — плацебо + витамин E, 3-й — селен + плацебо, 4-й — только плацебо. В результате при сравнении групп не выявлено уменьшения заболеваемости РПЖ.

Следующий докладчик F. Schröder сравнил 2 наиболее крупных исследования по оценке эффективности скрининга РПЖ: PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary) – в США и ERSPC (European Randomized Screening for Prostate Cancer) – в Европе. Главная цель указанных исследований – оценка различий, наблюдаемых в показателях смертности от РПЖ.

В исследование ERSPC входило 162 387 мужчин в возрасте 55–69 лет, 72 890 из которых были рандомизированы в группу скрининга, 89 353 – в контрольную группу. В группе скрининга зарегистрировано 5990 (8,2%) случаев развития РПЖ, 214 больных умерли от прогрессирования заболевания. В контрольной группе было 4307 (4,8%) пациентов с РПЖ, умерли 326. Среднее время наблюдения составило 8,8 года (медиана 9 лет).

Исследование PLCO включало 76 693 мужчин в возрасте 55–74 лет, время наблюдения составило 11,5 года. Случаев заболеваемости РПЖ у пациентов в группе скрининга выявлено на 32% больше, чем в контрольной группе. Проф. F. Schröder сделал заключение, что по результатам исследования ERSPC достоверное уменьшение ОР смерти от РПЖ составило 20%, при этом среди мужчин, регулярно проходящих скрининг, этот показатель равнялся 31% (Roobol и соавт., 2009). Недостатками исследования PLCO, по мнению докладчика, были: использование границы уровня ПСА в 4 нг/мл, низкая (<40%) доля случаев следования показаниям к биопсии (Grubb и соавт., 2008), значительный срок наблюдения, неполные данные, отсутствие различий в отношении распространенности РПЖ между контрольной и скрининговой группами. По результатам PLCO, различий в показателях смертности от РПЖ в течение 7 лет не зарегистрировано.

На сегодняшний день наиболее часто применяемым методом при лечении РП является воздействие на всю ПЖ: хирургическое удаление или лучевая терапия (ЛТ). Однако в последнее время благодаря более ранней диагностике возрастает число пациентов, у которых количество злокачественной ткани занимает <5% объема ПЖ. В связи с этим M. Emberton (Великобритания) указывает на то, что в некоторых случаях целесообразнее воздействовать только на пораженную ткань, оставляя нетронутой не вовлеченную в злокачественный процесс часть ПЖ. Докладчик приводит результаты исследования, в котором при использовании Sonablate 500™ выполняли абляцию половины ПЖ и проводили ее фокальную терапию. Функциональные результаты анализировались спустя 3, 6 и 12 мес после окончания терапии и включали IPSS (International Prostate Symptom Score), PEF (Peak Expiratory Flow) и заполнение больными специального опросника. Оценка онкологических результатов заключалась в определении уровня ПСА через

3, 6 и 12 мес и анализе данных, полученных при выполнении биопсии ткани, подвергавшейся лечению, через 6 мес. В результате число пациентов, у которых не было выявлено признаков злокачественного роста, составило 90%. Что касается функциональных результатов, то восстановление континенции и эректильной функции происходило в период от 3 до 6 мес после проведенного лечения. Таким образом, по мнению M. Emberton, данный подход может являться альтернативой у мужчин, заинтересованных в сохранении полного удержания мочи и эректильной функции.

Интересный доклад сделал д-р T. Wiegel (Дания) на тему: «Лучевая терапия и рак предстательной железы: Quo vadis?». ЛТ остается одним из стандартных подходов, использующихся при лечении локализованного и местно-распространенного РПЖ, с применением гормональной терапии (ГТ) или без нее. В этом вопросе есть несколько интересных моментов, рассмотрение которых может улучшить результаты лечения в будущем. К ним относятся: эскалация дозы, гипофракционирование, протонная радиотерапия, адъювантная ЛТ при стадии Т3 опухоли, высокопрецизионная ЛТ, корректируемая по изображениям (Image-Guided Radiation Therapy – IGRT). В литературе появляются сообщения о том, что повышение дозы >72 Гр позволяет достичь лучшего местного контроля и увеличения времени до возникновения биохимического рецидива. К настоящему моменту опубликованы данные 4 рандомизированных исследований, согласно которым становится ясно, что проведение эскалации дозы необходимо для опухолей низкого и среднего риска развития, а лечение ЗН высокого риска должно осуществляться в комбинации с ГТ. Так называемая лучшая доза облучения остается неясной, однако установлено, что она должна составлять 75–80 Гр.

Гипофракционирование (т.е. увеличение разовой облучающей дозы – РОД >2 Гр) по сравнению с нормофракционированием (РОД 1,8–2 Гр) теоретически может оказаться эффективнее. Если это верно, то повышение РОД позволит с большей вероятностью разрушить злокачественные клетки. С другой стороны, это неизбежно увеличит риск возникновения повреждения тканей прямой кишки и мочевого пузыря (МП). В последнее время данные литературы (преимущественно ретроспективные) подтверждают сопоставимые результаты при сравнении гипофракционирования с нормофракционированием без увеличения риска развития побочных эффектов при использовании IGRT- и MPT-техник визуализации (MPT – магнитно-резонансная томография). На данном этапе продолжается проведение нескольких рандомизированных проспективных исследований, результаты которых будут доступны в течение ближайших нескольких лет.

Протонная ЛТ получает все большее распростра-

нение не только в США, где открыто уже 25 центров, большинство из которых рассчитано на пациентов с РПЖ, но и в Европе. Предполагается, что использование данного метода терапии позволит снизить число особенно отсроченных побочных эффектов с сопоставимыми онкологическими результатами, однако на сегодняшний день не опубликовано проспективных данных в поддержку этой гипотезы.

Вопрос об оптимальном послеоперационном лечении рТЗ опухолей до сих пор остается открытым. По данным 3 рандомизированных исследований, получены четкие подтверждения того, что использование ЛТ при положительном хирургическом крае позволяет достичь высокого уровня беспрогрессивной выживаемости после 5 лет и общей продолжительности жизни. С другой стороны, спасительная ЛТ является опцией при персистировании и увеличении уровня ПСА после хирургического лечения. При повышении дозы или гипофракционировании необходимо минимизировать риск развития побочных эффектов для прямой кишки и МП. По этой причине большую роль играет использование IGRT-техники с применением методов компьютерной томографии (КТ) и стереотаксического ультразвукового исследования (УЗИ), что позволяет уменьшить получение больших доз облучения окружающих органами.

С учетом возрастания в последние годы популярности роботизированного подхода, использующегося при хирургическом лечении локализованного РПЖ, несколько докладов конференции было посвящено сравнению результатов проведения открытой радикальной позадилоной (РПЭ), лапароскопической и робот-ассистированной (РАРПЭ) простатэктомии. На этапе внедрения в широкую практику лапароскопической РПЭ и РАРПЭ в числе ожидаемых преимуществ по сравнению с открытой техникой называли сохранение эректильной функции, быстрое восстановление после операции, лучший косметический эффект, менее выраженные болевые ощущения, раннее удаление катетера, меньшую кровопотерю и ускоренное восстановление функции удержания мочи. К настоящему моменту, когда накоплен достаточный опыт выполнения РАРПЭ в ведущих центрах США и Европы, стало возможным сравнение онкологических и функциональных результатов указанных хирургических подходов. Согласно данным разных клиник и результатам нескольких рандомизированных исследований, преимущество РАРПЭ заключается только в меньшем уровне кровопотери. Что касается функциональных показателей, то удержание мочи лучше после выполнения РАРПЭ, чем после проведения открытой РПЭ, но только в отношении краткосрочных результатов, а при сравнении качества континенции через 1 год после операции достоверных различий не наблюдается. В отношении эректильной функции

также не продемонстрировано статистически значимых различий при сравнении 3 методов. Таким образом, применение роботизированного подхода на сегодняшний день не показало значимых достоверных преимуществ по сравнению с открытой РПЭ, при этом требуются значительно большие материальные затраты на обеспечение и обслуживание роботизированной операционной.

При обсуждении аспектов хирургического лечения РПЖ организаторы конгресса не оставили без внимания вопрос о необходимости осуществления тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ), влиянии ее на выживаемость и прогрессирование заболевания. Сегодня вопросы о роли ТЛАЭ в лечении РПЖ, характеристике пациентов, которым показано ее выполнение, и случаях применения расширенной ТЛАЭ остаются дискуссионными. Продemonстрировано, что даже у больных с низким ( $\leq 10$  нг/мл) уровнем ПСА, но показателем Глисона  $\geq 7$  частота выявления метастазов в тазовых лимфатических узлах (ЛУ) составляет 25%, в то время как при показателе Глисона  $\leq 6$  — только в 3% случаев. Различными группами исследователей отмечено, что выживаемость больных с положительными ЛУ зависит от числа пораженных ЛУ. Так, при наличии поражения  $\leq 2$  ЛУ при проведении соответствующего лечения у пациентов получены хорошие отдаленные результаты, и напротив, при выявлении  $\geq 3$  пораженных ЛУ прогноз для пациентов плохой. Также наличие экстранодального распространения опухолевой ткани и диаметр пораженного ЛУ  $> 10$  мм служат индикаторами агрессивного течения болезни с отрицательным влиянием на выживаемость. Сообщается, что раннее назначение гормонального лечения пациентам этой группы может улучшить показатели выживаемости у них. Тем не менее необходимо развитие новых подходов в лечении данной группы больных, характеризующейся наличием высокого риска прогрессирования РПЖ.

Согласно рекомендациям Европейского общества урологов (EAU) использование андроген-депривационной терапии (АДТ) показано в следующих случаях:

- метастатическая болезнь — пациентам M<sup>+</sup> или N<sup>+</sup>, M0;
- местно-распространенная болезнь — в стадии T3–4 GT показана пациентам с симптоматикой;
- выборочно при локализованной стадии РП T1b–2b — для облегчения симптомов у больных, которым противопоказано радикальное лечение.

Орхиэктомия является высокоэффективной процедурой, применяющейся для обеспечения супрессии уровня тестостерона, однако она неприемлема для многих пациентов, нуждающихся в медицинской кастрации. Таким образом, использование агонистов лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона

служит методом выбора для большинства пациентов, которым показана АДТ. При этом необходимо поддержание у них уровня тестостерона  $<20$  нг/дл.

В своем выступлении проф. Р.-А. Abrahamsson привел данные исследования, сравнивающего прием препарата дегареликс в дозе 240/80 мг с препаратом леупролид — 7,5 мг. К преимуществам дегареликса докладчик отнес быстрое снижение уровня тестостерона (на 3-й день приема — в 96% случаев), более быструю редукцию уровня ПСА, отсутствие феномена «вспышки». Поскольку применение АДТ сопряжено с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, пациентам следует предпринять профилактические меры, включающие отказ от курения, регулярные физические упражнения, диету, оценку функции сердечно-сосудистой системы, мониторинг уровня глюкозы и липидов крови, использование средств, снижающих уровень холестерина.

Д-р Р.-А. Abrahamsson также затронул тему целесообразности использования интермиттирующей АДТ (ИАДТ). Считается, что применение ИАДТ позволяет отсрочить развитие гормонорефрактерной фазы РПЖ, уменьшить число побочных эффектов, вызванных АДТ. Однако в этой теме больше вопросов, чем ответов, заявляет докладчик, поскольку данных проспективных исследований недостаточно. Остается неясным, как выбирать пациентов для ИАДТ, когда останавливать и когда снова начинать лечение, какой вид терапии предпочтительнее использовать. Что нового ожидает нас при применении АДТ? Проф. Р.-А. Abrahamsson отметил появление препарата абиратерон, который ингибирует остаточный синтез андрогенов в надпочечниках и клетках опухоли (в настоящее время продолжается исследование III фазы).

Какова же тактика, которую необходимо осуществлять при переходе РПЖ в гормонорефрактерную стадию, когда применение АДТ является уже неэффективным? На этот сложный вопрос попытался ответить в своем докладе М. Margreiter (Австрия). Он привел данные двух значимых исследований SWOG 99-16 и TAX-327, в которых сравнивали применение доцетаксела и митоксантрона в качестве 1-й линии химиотерапии (ХТ) при гормонорефрактерном РПЖ. Согласно данным этих исследований, использование схем лечения на основе доцетаксела имеет преимущество как в увеличении времени до прогрессирования, так и в повышении общей выживаемости (ОВ). Что касается терапии 2-й линии, то здесь не существует четкой стратегии: продолжаются исследования по изучению комбинаций новых лекарственных средств (абиратерона ацетат, кабазитаксел + преднизолон), рассматривается возможность применения таргетных антиангиогенных препаратов, иммунотерапии (ИТ).

В последние годы стало ясно, что только использо-

вания ПСА в качестве маркера течения РПЖ и оценки эффективности лечения в некоторых случаях бывает недостаточно. В связи с этим наблюдается тенденция поиска новых потенциальных биомаркеров для диагностики и оценки лечения заболевания на разных стадиях. При этом кинетика ПСА является более важным показателем для принятия решения о тактике лечения по сравнению с абсолютным значением. Появляются работы, в которых рассматривается возможное измерение количества циркулирующих клеток опухоли (ЦКО) с помощью иммунологических методов. В своем докладе J. Schalken продемонстрировал, что число ЦКО до лечения является предиктором ОВ при РПЖ: при ЦКО на 7,5 мл  $<5$  медиана ОВ составила 21,7 мес,  $\geq 5$  — 11,5 мес ( $p < 0,0001$ ). Также докладчик упомянул маркер РСА3, определяемый в моче после ПРИ. В настоящее время продолжается изучение хромосомных нарушений при РПЖ. Таким образом, следует ожидать разработки клинических панелей для более точной диагностики и оценки эффективности лечения РПЖ.

На сегодняшний день радикальная цистэктомия (РЦЭ) с ТЛАЭ остается стандартом в лечении мышечно-инвазивного рака МП (РМП). Выживаемость после выполнения РЦЭ определяется стадией рТ, состоянием хирургического края и вовлечением регионарных ЛУ. Согласно выступлению А. Heidenreich рациональность в локорегионарном стадировании при выполнении лимфаденэктомии (ЛАЭ) заключается в точном отборе пациентов, которым может потребоваться проведение адъювантного лечения. Как продемонстрировали многочисленные исследования, при РМП не существует сторожевого ЛУ, однако можно выделить сторожевой регион. Выполнение лимфодиссекции краниально — от бифуркации аорты по ходу общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов и обтураторной ямки с 2 сторон обеспечивает удаление до 80% всех положительных ЛУ. Только при выявлении микрометастазов, по данным срочного гистологического исследования в этой области, ЛАЭ может быть расширена краниально с удалением парааортальных ЛУ. По результатам проведенного анализа данных ретроспективных и 1 проспективного исследований проф. А. Heidenreich заключает, что выполнение расширенной ЛАЭ повышает диагностическую точность стадирования до 66% при расположении рN1 в области таза, 1/3 рN<sup>+</sup> ЛУ — в области бифуркации аорты, при этом всегда имеется мультинодальное поражение. Осуществление расширенной ТЛАЭ может улучшать показатели безрецидивной и опухолево-специфичной выживаемости при стадиях рТ3 и рТхрN1, данные о преимуществах при ограниченной органом болезни противоречивы.

В докладе проф. J. Palou Redorta (Испания) приве-

дены результаты выполнения робот-ассистированной РЦЭ (РАРЦЭ) с сохранением сосудисто-нервных пучков. К преимуществам данной методики, по результатам нескольких рандомизированных проспективных исследований, сравнивающих открытую РЦЭ и РАРЦЭ, следует отнести уменьшение кровопотери, снижение потребности в проведении гемотрансфузии, сокращение продолжительности госпитализации. Что касается онкологических результатов, то сегодня преимущество остается за открытой техникой выполнения операции, поскольку как для лапароскопической, так и для робот-ассистированной техники данных об отдаленной выживаемости пока еще не получено.

В сообщении д-ра М. Babjuk (Чехия), посвященном преимуществу проведения неoadъювантной ХТ перед РЦЭ при мышечно-инвазивном РМП, указывается на рациональность применения неoadъювантной ХТ, поскольку при этом происходит воздействие на микрометастазы, уже существующие на момент установления диагноза. Кроме того, у больных возможно проведение большего числа курсов ХТ с лучшей переносимостью именно до, чем после осуществления РЦЭ. Использование ХТ также может способствовать уменьшению размера опухоли и повышению эффективности хирургического лечения. Главной отрицательной чертой неoadъювантной ХТ является отсрочка времени до начала радикального лечения. В 2005 г. были опубликованы данные метаанализа 3005 пациентов из 11 проспективных контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность неoadъювантной ХТ в комбинации с локальным лечением и только локальное лечение. Анализ подтвердил наличие достоверных преимуществ в выживаемости при использовании ХТ на основе платины, также зафиксировано снижение риска возникновения смерти от болезни на 14%.

Нефроретерэктомия продолжает оставаться стандартом в лечении высокозлокачественных Т2–3 опухолей ВМП. Однако технические достижения в последние десятилетия увеличили долю эндоскопических вмешательств, используемых при данной патологии. Согласно данным, приведенным проф. А. Patel (Великобритания), к критериям, ограничивающим применение эндоскопической техники при лечении опухолей ВМП, относят трудности осуществления доступа к ВМП и эрадикации опухоли, тонкие стенки мочеиспускательной системы (риск появления перфорации), риск развития диссеминации опухолевых клеток (перевод пациента в инкурабельное состояние), возникновения обструкции мочеточника (стриктуры после хирургического вмешательства), а также высокий риск развития ипсилатерального рецидива. Лучшими предикторами прогноза при опухолях ВМП (J.D. Ramon и соавт., 2009) являются категория pT ( $p < 0,001$ ), степень злокачественности ( $p < 0,02$ ) и вовлечения ЛУ ( $p < 0,001$ ). Выявлены показатели, способные прогнозировать

агрессивность течения опухоли ВМП: анеуплоидия, анализ кариотипа, экспрессия p53, экспрессия PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, экспрессия рецепторов COX-2 и ER4. Почему же возможно применение эндоскопических манипуляций при опухолях ВМП? Большинство опухолей ВМП являются поверхностными и обладают низким злокачественным потенциалом (так же как и ЗН МП). У 30–75% пациентов с опухолями ВМП происходит развитие метастатических рецидивов в МП, главной причиной возникновения метастазов является наличие у них рецидивов в МП, и только 15% больных с поверхностными опухолями ВМП может в будущем потребоваться выполнение открытой операции. Таким образом, при поверхностных опухолях Та–1 низкого злокачественного потенциала G<sub>1-2</sub>, при риске билатерального поражения с целью оказания паллиативной помощи при невозможности осуществления радикального лечения пациентам показано выполнение эндоскопических манипуляций. Однако при наличии инвазивных >T1 опухолей G<sub>2-3</sub>, клинически локализованных N0M0, солидных опухолях размером >2 см, а также при мультифокальном росте и нормальной контралатеральной почке может быть рекомендовано выполнение нефроретерэктомии. Следует отметить, что переходно-клеточные опухоли ВМП отличаются большей агрессивностью, чем опухоли МП (до 50% опухолей почечной лоханки и мочеточника являются инвазивными). Сохранение почки при ЗН мочеточника возможно у пациентов с большими опухолями нижней трети мочеточника, которым противопоказано проведение эндоскопической операции. Роль ЛАЭ, выполненной во время осуществления нефроретерэктомии по поводу опухоли ВМП, заключается в точном стадировании, терапевтическая ее ценность остается предметом споров.

С учетом высокой вероятности развития локального рецидива опухоли ВМП (до 65% случаев) после проведения эндоскопического лечения и среднего времени до его возникновения 9,5 мес (Chen и соавт.) большинство авторов сходятся во мнении, что при данной патологии возможно применение локальной ХТ и ИТ. Для этого могут использоваться те же самые агенты, что и при опухолях МП: BCG и митомицин С. Обычно применяют 2 основные техники: перфузию через чрескожную нефростому или ретроградный рефлюкс из МП с помощью J-J-стента (в положении Тренделенбурга). При этом частота развития рецидивов может быть снижена с 65 до 16% (Orihuela и соавт.). Как правило, при применении BCG или митомицина С не возникает системных побочных эффектов, почечная функция при этом также не страдает. Вопросы о роли адъювантной ЛТ и системной ХТ при опухолях ВМП остаются спорными. На сегодняшний день не проведено ни одного рандомизированного плацебоконтролиру-

руемого исследования по изучению применения местной ХТ или ИТ в качестве адъювантного лечения при опухолях ВМП.

Известно, что поверхностный РМП характеризуется крайне рецидивирующим течением. Одним из методов, применяемых для уменьшения числа рецидивов, по мнению В. Malavaud (Франция), является более тщательное выполнение трансуретральной резекции (ТУР) МП с помощью фотодинамической диагностики (ФДД). Использование ФДД при немышечно-инвазивном РМП позволяет избежать оставления мелких резидуальных опухолей при ТУР, оптимизировать объем резекции, выявить наличие карциномы *in situ* (CIS). Применение ФДД позволяет снизить риск развития рецидива на 26% в течение 9 мес после проведения ТУР. Задачи ФДД при высоких стадиях немышечно-инвазивного РМП: улучшение диагностики CIS, оптимизация выявления рецидивов после применения BCG. Тем не менее при использовании ФДД после BCG-терапии частота получения ложноположительных результатов из-за развивающегося воспаления может достигать 60%. Согласно данным, приведенным докладчиком, выполнение ФДД спустя 3 мес после окончания BCG-терапии позволяет минимизировать достижение ложноположительных результатов.

Доклад проф. М. Brausi (Италия) был посвящен целесообразности осуществления однократной инстилляции химиопрепарата при немышечно-инвазивном РМП. Согласно проведенному недавно метаанализу 8 рандомизированных исследований, включивших 1776 пациентов, в которых сравнивали эффективность применения ТУР в сочетании с однократной инстилляцией химиопрепарата (эпирубин) и просто ТУР МП, статистически достоверные различия наблюдались только в группе низкого риска, при этом при осуществлении однократной инстилляции химиопрепарата снижения риска развития рецидива при множественных опухолях МП не зарегистрировано (Dobrich, Herr. Br J Urol 2009). Однократная инстиляция химиопрепарата в течение 24 ч после выполнения ТУР при немышечно-инвазивных опухолях МП достоверно уменьшает риск развития рецидива только при небольших (<5 мм) первичных солитарных высокодифференцированных опухолях МП. Она не оказывает достоверно значимого эффекта при солитарной опухоли размером >5 мм, рецидивных, множественных, а также низкодифференцированных немышечно-инвазивных ЗН МП. Что касается сравнения результатов применения BCG-терапии и митамицина С, то для групп среднего и высокого риска применение BCG является более предпочтительным, поскольку позволяет снизить риск рецидива, увеличивает время до развития отдаленных метастазов и смерти (EORTC 30911).

Ключевым моментом в лечении пациентов с диссеминированными опухолями яичка остается хирургиче-

ское удаление резидуальных масс после завершения ХТ. Хирургический подход и объем лимфодиссекции определяются размером и распространением резидуальных масс. Согласно докладу д-ра N.W. Clarke (Великобритания) при наличии в забрюшинном пространстве отдельных узловых образований диаметром <3 см возможно выполнение трафаретной ЛАЭ, что обуславливает низкий риск развития рецидива за границей резекции. Такой подход обычно сопровождается низким уровнем возникновения хирургических осложнений и улучшает шансы на сохранение эякуляции. При данной стадии заболевания, по мнению проф. G. Lanetschek (Австрия), возможно выполнение лапароскопической ЛАЭ без ущерба для онкологических результатов и без увеличения частоты развития хирургических осложнений. Большие или билатеральные распространенные опухолевые массы требуют проведения полной забрюшинной ЛАЭ (ЗЛАЭ) с мобилизацией аорты и нижней полой вены (НПВ). Другие отдаленные очаги (метастазы в легких, средостении, ЛУ шеи) также, при возможности, следует удалять. При этом необходимо помнить, что в 30% случаев наблюдаются различия в гистологическом строении удаленных масс из грудной и брюшной полостей. Также нельзя забывать и о том, что при наличии активного опухолевого процесса, когда возможности ХТ исчерпаны, хирургическое лечение остается порой единственным шансом пациента.

При несеминомных опухолях I стадии, считает проф. J. Rassweiler (Дания), применение лапароскопической ЗЛАЭ является приемлемым и безопасным методом. Выполнение данной операции в комбинации с адъювантной ХТ при увеличенных забрюшинных ЛУ позволяет добиться получения оптимальных онкологических результатов благодаря минимизации риска, связанного с тактикой наблюдения, и токсичности ХТ.

В докладе P. Albers была рассмотрена тактика лечения пациентов с семиномой яичка I стадии. Факторами плохого прогноза в данном случае являются размер опухоли >4 см и наличие сосудистой инвазии. Согласно ретроспективным данным, при наличии 2 этих факторов риск возникновения рецидива составляет 32% (высокий), при наличии 1 фактора — 20% (промежуточный), при отсутствии данных факторов — 12% (низкий). В соответствии с данными метаанализа 1559 пациентов общий риск развития рецидива равен 16,8% (Warde и соавт. ASCO 2006). Таким образом, более чем у 80% пациентов после осуществления орхифуникулэктомии развития рецидива не наблюдается. Возникновение рецидива в группе низкого риска отмечено в 6,6% случаев. При применении адъювантной ХТ (1 курс карбоплатина) риск развития рецидива составляет 5,2%, адъювантной ЛТ (20 Гр на область забрюшинных ЛУ) — 4,9% (EORTC 30982). Следовательно, использование адъювантных методик уменьшает риск возникновения рецидива всего на 1–10%.

Адекватная тактика наблюдения данной группы пациентов заключается в следующем: выполнение КТ грудной клетки и брюшной полости каждые 3, 6 и 12 мес в течение первого и 2 раза — в течение второго года; осуществление контроля уровней лактатдегидрогеназы,  $\alpha$ -фетопротеина и  $\beta$ -хорионического гонадотропина при каждом визите; выполнение УЗИ контралатерального яичка 1 раз в год.

Увеличение заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР) составляет 3,7% в год. Благодаря совершенствованию методов диагностики все чаще выявляют малые бессимптомно протекающие опухоли. Согласно рекомендациям при опухолях диаметром <4 см показано проведение органосохраняющего хирургического лечения. В своем сообщении д-р F. Bladou (Франция) сравнивает результаты выполнения открытого хирургического вмешательства и лапароскопической резекции почки, отмечая при этом, что менее инвазивная методика проведения лапароскопической органосохраняющей хирургии почки обладает сопоставимыми онкологическими результатами и схожим уровнем развития осложнений. С учетом темпов развития и внедрения в практику в последние годы роботизированной техники следует полагать, что доля лапароскопических операций в течение ближайших лет будет только увеличиваться.

Появление таргетных препаратов значительно изменило результаты лечения пациентов с диссеминированной формой ПКР. В докладе проф. M. Schmidinger (Австрия) продемонстрирована схема терапии, разработанная в соответствии с рекомендациями ESMO:

— **1-я линия** — при светлоклеточном ПКР для групп благоприятного и промежуточного прогноза стандартом лечения является применение сунитиниба или бевацизумаба в сочетании с интерфероном- $\alpha$ , в качестве опции возможен прием цитокинов либо высоких доз интерлейкина-2. При несветлоклеточном ПКР для данных групп не разработано стандарта лечения, в качестве опций возможно использование темсиrolимуса, сунитиниба или сорафениба. Для группы плохого прогноза светлоклеточного ПКР стандартом лечения является темсиrolимус, в качестве опции рассматривается применение сунитиниба;

— **2-я линия** — после использования цитокинов в качестве стандарта рекомендован прием сорафениба, а в качестве опции — сунитиниба или пазопаниба. После применения рецепторов фактора роста эндотелия сосудов и ингибиторов тирозинкиназы стандартом является прием эверолимуca. После использования бевацизумаба в качестве стандарта показано применение сунитиниба.

В связи с тем что в настоящее время продолжается проведение нескольких рандомизированных исследований по изучению других таргетных агентов, не исключено, что в данной схеме возможны изменения.

Возникает вопрос: когда же рациональнее выполнять нефрэктомии с циторедуктивной целью — до назначения таргетных агентов, после него и есть ли вообще в ней необходимость? На этот вопрос попытался ответить д-р D. Jacquin (Франция). Он считает, что осуществление нефрэктомии при наличии отдаленных метастазов показано при выраженном болевом синдроме, макрогематурии, неконтролируемой гиперкальциемии. С другой стороны, проведение медикаментозной терапии, возможно, будет способствовать уменьшению объема опухоли, сокращению протяженности венозного тромбоза при сосудистой инвазии, благодаря чему хирургическое лечение станет более выполнимым. Тем не менее необходимо помнить о том, что не все пациенты «ответят» на терапию. При неэффективности таргетных агентов вероятно развитие опухолевой прогрессии, усиление симптомов болезни, возникновение побочных явлений терапии (ухудшение общего соматического статуса больного, кровотечение, развитие тромбоэмболии), в связи с чем проведение хирургического лечения станет невозможным.

Спорным пока еще остается вопрос о целесообразности хирургического удаления метастазов РП. На момент установления диагноза у 25% больных имеют место отдаленные метастазы, еще у 30% — возможно их появление. Прогноз пациентов с метастатическим РП неблагоприятный. Пятилетняя выживаемость больных с резектабельным солитарным костным метастазом достигает 38%, с множественными метастазами в кости редко превышает 7%, при наличии сочетанного метастатического поражения висцеральных органов составляет 0% (Jung, 2003). При метастатическом поражении печени прогноз наиболее неблагоприятен, поскольку часто сочетается с множественным поражением, выполнение резекции не всегда технически осуществимо, показатель 5-летней выживаемости достигает 38% (Thelen, 2007). Согласно данным опубликованного недавно японского многоцентрового исследования ( $n=1463$ ), медиана выживаемости пациентов, подвергнутых метастазэктомии, составила 44,3 мес против 16,4 мес у тех, кому удаления метастазов не выполнялось,  $p<0,0001$  (S. Naito и соавт. Eur Urol 2010). Достижению оптимальных результатов способствуют тщательная селекция больных и учет всех прогностических факторов. Некоторым пациентам можно помочь только путем осуществления хирургического вмешательства, поскольку ресурсы лекарственного лечения у них уже исчерпаны. Таким образом, только благодаря дальнейшему проведению проспективных рандомизированных исследований можно будет получить ответ на вопрос о том, насколько выполнение метастазэктомии улучшает выживаемость данной группы больных.

В.А. Черняев