

Обзор материалов 25-го ежегодного конгресса Европейской ассоциации урологов

С 16 по 20 апреля в Барселоне (Испания) состоялся юбилейный 25-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов (EAU). Несмотря на извержение вулкана в Исландии, помешавшего многим специалистам принять участие в этом мероприятии, на заседаниях конгресса было представлено множество интересных докладов, в том числе касающихся онкоурологической тематики.

В 2009 г. были опубликованы противоречивые результаты двух крупных рандомизированных исследований, посвященных скринингу рака предстательной железы (РПЖ). В европейском протоколе ERSPC, включившем 162 000 мужчин, при медиане наблюдения 9 лет проведение скрининга достоверно снижало риск возникновения смерти от РПЖ. В скринированной популяции редукция риска достигла 27%. Следует отметить, что для того чтобы выявить 48 мужчин, нуждающихся в лечении в целях предотвращения смерти, необходимо осуществить скрининг у 1410 человек. В то же время в ходе проведения североамериканского исследования скрининга РПЖ, рака легкого, ободочной кишки и яичника (PLCO), включившего 76 000 пациентов, при скринировании не выявлено достоверных различий в показателях опухоль-ассоциированной летальности. С учетом результатов обеих работ в настоящее время EAU не считает необходимым рекомендовать широкое применение скрининга РПЖ.

В скандинавском исследовании (2008) было доказано преимущество хирургического лечения перед динамическим наблюдением у пациентов с пальпируемым локализованным РПЖ моложе 65 лет, имеющих умеренно- и низкодифференцированные опухоли.

В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором сравнивали эффективность применения криоабляции и дистанционной лучевой терапии (ЛТ) при локализованном РПЖ (2009), продемонстрирована достоверно более низкая частота встречаемости положительных биопсий через 36 мес после лечения при использовании аблативной методики (7,7 и 28,9% соответственно).

На основании данных, полученных в некоторых исследованиях, R. Khaulil считает методом выбора при опухолях сТ3 радикальную простатэктомию (РПЭ), выполнение которой способствует достижению удовлетворительных онкологических (15-летняя выживаемость без ПСА-рецидива, ПСА – простатспецифический антиген, – 49%, специфическая выживаемость – 79%) и функциональных (удержание мочи через 12 мес – 79%) результатов.

В провокационном докладе A.G. Torres высказано предположение о том, что удаление первичной опухоли в сочетании с андрогенной депривацией может применяться у отобранных больных РПЖ N+ и/или M+ с регионарными метастазами небольших размеров, ограниченным числом костных поражений и суммой баллов по шкале Глисона <7. В данной группе пациентов проведение паллиативной простатэктомии, по результатам ретроспективного исследования автора, приводит к увеличению общей выживаемости (с 22 до 64% при сроке наблюдения 2,3–184 мес) и улучшению качества жизни больных за счет элиминации симптомов, развитие которых обусловлено первичной опухолью, а также снижения риска появления показаний к трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы.

По данным метаанализа, выполненного M.D. Shelly (2009), подтверждено отсутствие преимуществ выживаемости при использовании неoadъювантной гормонотерапии (ГТ) при локализованном и местно-распространенном РПЖ. Проведение адъювантной ГТ при категории рN+ позволяет достоверно увеличить показатели безрецидивной и специфической выживаемости; влияние ее на общую выживаемость в настоящее время не подтверждено. Другим больным группы высокого риска осуществление немедленной андрогенной абляции после операции не показано, так как ГТ, не влияя на продолжительность жизни, приводит к 20-кратному увеличению частоты развития кардиоваскулярных осложнений.

В протоколе SWOG 8794 (2009) при медиане наблюдения 10,6 года проведение адъювантной ЛТ (60–64 Гр) способствовало достоверному увеличению выживаемости без ПСА-рецидива, метастазов и общей выживаемости пациентов группы высокого риска (рТ3 и/или рR1), подвергшихся РПЭ. Наилучшие результаты облучения достигнуты при послеоперационном уровне ПСА $\leq 0,2$ нг/мл. По данным исследования EORTC 22911, при наличии положительного хирургического края (рR1) проведение адъювантной ЛТ (50–74 Гр) сопровождалось значимым повышением показателей беспрогрессивной выживаемости (с 48,5 до 67,4%) и частоты возникновения побочных эффектов лечения (в 2 раза) у оперированных больных РПЖ. В протоколе ARO 96-02 применение адъювантного облучения (60 Гр) обеспечивало достижение достоверного преимущества беспрогрессивной выживаемости по сравнению с наблюдением пациентов, подвергшихся РПЭ, с категорией рТ3 и неопределяемым ПСА (72 и 54% соответственно). На основании приведенных данных

у оперированных больных РПЖ рТ3 с высоким риском развития местного рецидива и содержанием ПСА $\leq 0,1$ нг/мл, по мнению EAU, возможно проведение адьювантной ЛТ или наблюдения с последующим облучением при повышении ПСА до уровня $< 0,5$ нг/мл.

Неудовлетворительные результаты получены только D'Amico при проведении ЛТ у пациентов РПЖ группы высокого риска (10-летняя общая, специфическая и беспрогрессивная выживаемость – 52, 66 и 39% соответственно). По данным протокола EORTC 22863 ($n=415$), длительное (в течение 3 лет) использование ГТ в сочетании с ЛТ (70 Гр) позволяет достоверно увеличить специфическую (с 40 до 74%) и общую (с 62 до 78%) выживаемость больных группы высокого риска. В исследовании EORTC 2296 у облученных пациентов продемонстрировано преимущество осуществления длительной (3 года) андрогенной депривации по сравнению с краткосрочной (6 мес) в отношении показателей 5-летней общей выживаемости (85,3 и 80,6% соответственно) и выживаемости без ПСА-рецидива (78,3 и 58,9%).

По данным скандинавского исследования (A. Widmark и соавт., 2008), применение ГТ в комбинации с облучением ПЖ у больных РПЖ группы высокого риска обеспечивает снижение возникновения летальности от прогрессирования опухоли (с 23 до 12%) и общей смертности (с 39 до 30%) по сравнению с проведением у них только эндокринной терапии.

Интермиттирующая ГТ распространенного РПЖ более не является экспериментальным методом лечения. По данным крупного рандомизированного исследования, включившего 766 больных (C. Da Silva и соавт., 2009), осуществление прерывистой андрогенной абляции не приводит к уменьшению общей выживаемости и клинически значимому ухудшению качества жизни, улучшает сексуальную функцию и является экономически целесообразным. Убедительных доказательств того, что данный вид лечения способствует удлинению периода до развития гормонорезистентности, не получено.

Несколько сообщений было посвящено относительно новой группе препаратов, разработанных для медикаментозной кастрации, – антагонистам релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ). В рандомизированных исследованиях установлено отсутствие эффекта «вспышки», а также более быстрое достижение кастрационных уровней сывороточного тестостерона у пациентов, получавших антагонист ЛГРГ, по сравнению с этими показателями у больных при применении у них агонистов ЛГРГ.

По мнению M. Leave, гормонорезистентный (ГР) РПЖ не является опухолью, абсолютно резистентной к гормональным манипуляциям, и может сохранять чувствительность к эндокринной терапии. Разработано несколько новых классов агентов, воздействующих

на ось андрогенной стимуляции, в том числе мощные антагонисты андрогенных рецепторов (MDV3100), ингибиторы стероидогенеза (абиратерон) и препараты, нарушающие работу рецепторов андрогенов, мишенью которых являются молекулы-«компаньоны» (OGX-427). Ангиогенез играет важную роль в развитии и прогрессировании РПЖ. В настоящее время изучается использование около 20 антиангиогенных препаратов при гормонорезистентных опухолях. В III фазе клинических испытаний находятся бевацизумаб (протокол CALGB 90401), сунитиниб и VEGF-trap (VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста). ETA-рецепторы участвуют в передаче сигнала ET-1, оказывающего стимулирующее действие на пролиферацию и дифференцировку остеобластов. В предклинических исследованиях блокада ETA-рецепторов редуцировала формирование костных метастазов *in vivo*. Первый ETA-блокатор Atrasentan в исследовании III фазы продемонстрировал противоопухолевую активность и увеличение времени до прогрессирования при ГР РПЖ. Применение специфического антагониста ETA-ZD4054 в исследовании II фазы ($n=312$) позволило добиться преимущества общей выживаемости больных ГР РПЖ по сравнению с таковым при использовании плацебо; в настоящее время проводятся исследования III фазы. В качестве потенциальных мишеней для терапевтического воздействия при ГР РПЖ выделен ряд молекул-«компаньонов» (в том числе белки теплового шока), играющих большую роль в прогрессировании РПЖ: кластерин (CLU), Hsp90 и Hsp27. Применение препарата Custirsen (OGX-011), снижающего цитопротективный уровень CLU, потенциально способно усиливать эффект химиотерапии (ХТ), что подтверждено в эксперименте. В исследовании II фазы использование комбинации OGX-011 с доцетакселом ($n=40$) по сравнению с применением плацебо и доцетаксела ($n=41$) у больных ГР РПЖ позволило на 7 мес увеличить медиану выживаемости и на 40% снизить риск возникновения смерти. Планируется исследование III фазы. Агент OGX-427 является ингибитором Hsp27, при использовании которого в монотерапии в исследовании I фазы было продемонстрировано снижение уровня ПСА и уменьшение общего числа циркулирующих опухолевых клеток.

Хирургическое лечение по-прежнему играет ведущую роль в лечении локализованного и местнораспространенного рака почки (РП). С 2007 г. в рутинной урологической практике началось использование лапароскопической методики «одного порта» (LESS), подразумевающей выполнение одного разреза и установку единственного порта, через который возможно параллельное проведение 3 или 4 инструментов специальной конструкции. Потенциальные преимущества LESS заключаются в отсутствии триангуляции, улучшении косметических результатов и снижении интен-

сивности болевого синдрома. Методика LESS успешно апробирована при РП.

Появились первые результаты применения робот-ассистированной мини-инвазивной методики резекции почки. В нескольких небольших сериях, включивших от 10 до 148 наблюдений, средние размеры опухоли колебались от 2 до 5 см. Медиана длительности операций составила 102,5–279 мин, времени тепловой ишемии – 17,8–32,1 мин, объема кровопотери – 115–320 мл. Положительный край резекции выявлен у 0–10% пациентов. Отдаленные результаты ожидаются.

Выполнение резекции почки не ухудшает результатов лечения опухолей диаметром <4 см по сравнению с проведением радикальной нефрэктомии (EORTC 30904). По данным S. Paharik и соавт., органосохраняющее лечение имеет значимое преимущество в отношении послеоперационной функции почек по сравнению с радикальной нефрэктомией. У «неподходящих» для хирургического лечения больных с мальми (<4 см) опухолями почки методом выбора являются малоинвазивные нефронсохраняющие методики (радиочастотная абляция и криоабляция). В многоцентровом исследовании C.W. Wong и соавт. криоабляция ($n=141$) достоверно уступала лапароскопической резекции почки ($n=123$) в отношении частоты нерадикального вмешательства (9,3 и 0,8% случаев соответственно) и безрецидивной выживаемости (92,9 и 99,2%). В экспериментальном исследовании S. Kroeze и соавт. доказана возможность возникновения деструкции опухоли почки при использовании фотодинамической терапии.

В протоколе EORTC 30881, включившем 772 больных, продемонстрировано отсутствие различий частоты прогрессирования и риска смерти у больных локализованным РП, подвергнутых радикальной нефрэктомии с/без регионарной лимфодиссекции. У пациентов с клинически положительными лимфатическими узлами (ЛУ) выполнение регионарной лимфаденэктомии ассоциировано с увеличением выживаемости. Важным фактором неблагоприятного прогноза признано прорастание опухоли за капсулу пораженных ЛУ.

Единственным эффективным методом лечения больных местно-распространенным РП (T3a–b–c–4 и/или N+), а также пациентов с местным рецидивом почечно-клеточного рака является хирургический. Полное удаление всех определяемых опухолевых масс, в том числе посредством осуществления резекции и/или удаления вовлеченных в процесс органов и тканей, позволяет увеличить выживаемость данной категории пациентов. Наличие опухолевой венозной инвазии служит фактором неблагоприятного прогноза выживаемости, однако уровень тромбоза не имеет самостоятельного предсказательного значения. Оставление опухоли по краю разреза ухудшает результаты хирургического вмешательства. У больных с ограниченным

числом отдаленных метастазов РП радикальное удаление всех опухолевых очагов способствует увеличению показателей выживаемости.

До настоящего времени не разработано эффективных методов проведения адьювантной терапии у больных местно-распространенным РП. В адьювантном режиме исследуются моноклональные антитела к G250, сунитиниб (протоколы S-TRAC, ASSURE) и сорафениб (протокол SORCE, ASSURE). По некоторым данным, использование таргетных агентов в неoadьювантном режиме позволяет добиться неплохих результатов. В серии, состоящей из 143 наблюдений (Abel и соавт., 2010), уменьшение первичной опухоли на фоне таргетной терапии отмечено в среднем у 7,7% пациентов (сунитиниб – 39,9, бевацизумаб – 18,2, бевацизумаб/эрлотиниб – 18,2, сорафениб – 11,9, темсиролимус – 7, бевацизумаб/химиопрепараты – 3,5, эрлотиниб – 1,4%). При этом ранний ответ на лечение (>10% регрессии в течение 90 дней) ассоциирован с лучшими результатами. После проведения таргетной неoadьювантной терапии зарегистрировано достоверное увеличение периода заживления послеоперационной раны; изменений частоты развития других осложнений не отмечено. Окончательные выводы можно будет сделать после завершения рандомизированных исследований.

На сегодняшний день лечение РП M+ главным образом основано на таргетных агентах. В исследованиях III фазы доказана эффективность применения 5 препаратов данной группы, на основании чего сформулированы лечебные рекомендации EAU. Препаратами выбора в 1-й линии лечения больных групп промежуточного и низкого риска MSKCC считаются бевацизумаб в комбинации с интерфероном и сунитиниб, в группе плохого прогноза – темсиролимус. Во 2-й линии терапии цитокин-рефрактерного РП оптимальным агентом является сорафениб. Продемонстрирована также эффективность использования данного препарата при лечении опухолей, рефрактерных к сунитинибу. В нерандомизированных исследованиях показано преимущество применения последовательности сорафениб – сунитиниб по сравнению с поочередным их использованием в отношении времени до прогрессирования и переносимости лечения. J. Bellmunt подчеркнул, что применение сорафениба у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями характеризуется сохранением высокой его эффективности и низкой токсичности. Во 2-й линии терапии опухолей, резистентных к ингибиторам тирозинкиназ, препаратом выбора является ингибитор mTOR эверолимус. В рандомизированном исследовании III фазы RECORD-1, в которое вошли 416 больных РП, прогрессирующим на фоне проведения терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитиниб или сорафениб), эверолимус проде-

монстрировал достоверное увеличение медианы беспродвинутой выживаемости с 1,9 до 4,9 мес и снижение риска возникновения опухолевой прогрессии или смерти от прогрессирования с 65 до 37% по сравнению с плацебо.

В проспективном рандомизированном исследовании, включившем 352 больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП), подвергнутых ТУР, проводили сравнение эффективности осуществления однократной предоперационной инстилляцией митомицина С с электрофорезом, однократной послеоперационной пассивной инстилляцией митомицина С и только ТУР мочевого пузыря. При медиане наблюдения 85,4 мес отмечено достоверное снижение частоты развития местных рецидивов при использовании внутрипузырной ХТ; применение электрофореза значительно уменьшало частоту рецидивирования по сравнению с пассивным введением препарата. Предоперационный электрофорез цитостатика был ассоциирован с достоверным увеличением беспродвинутой выживаемости у больных с множественными опухолями групп промежуточного и высокого риска.

В исследовании II фазы EORTC 30993, в котором сравнивали эффективность проведения последовательной внутрипузырной химиоиммунотерапии (митомицин С и вакцина БЦЖ) и только иммунотерапии (вакцина БЦЖ) у больных РМП *in situ*, частота достижения полного ответа на лечение в группах оказалась одинаковой (76 и 74% соответственно). Опухолевую прогрессию чаще регистрировали у больных, получавших БЦЖ (10,4%), чем у пациентов, которым проводили химиоиммунотерапию (4,2%). Общая выживаемость в группах при медиане наблюдения 4,7 года не различалась.

Появление метастазов в регионарных ЛУ сопровождается резким снижением выживаемости больных РМП, подвергнутых радикальной цистэктомии. Факторами неблагоприятного прогноза в данной подгруппе пациентов являются $pN>N1$, число метастазов >5 , плотность пораженных ЛУ $>20\%$, наличие экстракапсулярной экстензии опухоли и локализация регионарных метастазов. Отдаленная выживаемость при поражении только 1 ЛУ в наружной подвздошной области составляет 40%, в запирательной ямке — 14%, во внутренней подвздошной зоне — 56%. Увеличение числа удаляемых во время цистэктомии ЛУ ассоциировано с возрастанием специфической выживаемости. По данным J. Leissner, пограничное число удаляемых ЛУ составляет 16, а согласно результатам протокола SWOG 8710 — 10. Смещение краниальной границы лимфодиссекции с бифуркации общей подвздошной артерии (ограниченная лимфодиссекция) до ее пересечения с мочеточником (расширенная лимфодиссекция) приводит к увеличению медианы числа удаляемых ЛУ с 12 до 22 и, как следствие, частоты выявления метастазов с 7,5 до 16% при pT2 и с 16 до 34% при pT3. Выполнение расширенной лимфодиссекции ассоциировано с повышением показателей 5-летней бес-

продвинутой выживаемости с 45 до 59% при опухолях pT2 и с 23 до 57% — pT3. В многоцентровом исследовании J. Leissner выявлено, что поражение экстрапельвикальных ЛУ встречается только при наличии множественных внутритазовых метастазов, поэтому рутинно расширять границы лимфаденэктомии экстрапельвикально не имеет смысла.

Показания к выполнению регионарной лимфодиссекции во время проведения оперативного вмешательства по поводу опухолей верхних мочевых путей не определены. В ретроспективном многоцентровом анализе данных 1130 больных, подвергнутых лимфаденэктомии, частота категории pN+ составила 25,4%. В исследовании Roscigno и соавт. продемонстрировано преимущество специфической выживаемости больных инвазивными переходно-клеточными опухолями верхних мочевыводящих путей, подвергнутых удалению >8 ЛУ. Вероятно, выполнение расширенной лимфодиссекции может привести к улучшению результатов хирургического лечения данной категории больных.

Стандартным подходом к лечению локализованного (сTis—1—2) рака полового члена (РПЧ) является проведение частичной пенэктомии, однако в настоящее время отмечена тенденция к увеличению частоты использования органосохраняющих подходов. При Tis возможно применение локальных методов воздействия (использование препаратов 5-фторурацил, интерферон-2 α , криоабляция, фотодинамическая терапия, лазерная деструкция). При опухолях сT1—2 осуществляют резекцию головки с опухолью и последующую реконструкцию полового члена. При выполнении органосохраняющих операций рекомендуется срочное проведение гистологического исследования. При новообразованиях сT1—2 диаметром <4 см применяют дистанционную ЛТ (40—78 Гр) или брахитерапию (50—70 Гр). Проведение органосохраняющего лечения РПЧ характеризуется высокой частотой развития местных рецидивов (9,2—32%). Локальное рецидивирование заболевания не ассоциировано со снижением выживаемости. Наличие местно-распространенного РПЧ служит показанием к проведению органосохраняющего хирургического лечения (ампутация, экстирпация полового члена, эмаскуляция) в комбинации с выполнением двусторонней паховой лимфодиссекции. Роль ХТ в лечении распространенного РПЧ на сегодняшний день не определена и нуждается в дальнейшем изучении. По данным N. Nicolai и соавт., умеренной эффективностью при РПЧ N+ обладает применение триплета цисплатин, 5-фторурацил, таксотер.

Подробнее ознакомиться с содержанием докладов, представленных на 25-м конгрессе EAU, можно на сайте <http://www.uroweb.org>.

Спонсор публикации — компания ЗАО «Байер».

М.И. Волкова