

Отчет о 27-м ежегодном конгрессе Европейской ассоциации урологов

С 24 по 28 февраля 2012 г. в Париже проходил 27-й ежегодный конгресс Европейской ассоциации урологов. Научная программа форума включала как проблемы общей урологии, так и онкоурологическую тематику. В данном обзоре приведены наиболее значимые, по нашему мнению, результаты заседаний конгресса.

Рак мочевого пузыря (РМП). Выбор метода радикального лечения РМП (цистэктомия или химиолучевая терапия — ХЛТ) до сих пор остается предметом споров. Обсуждая результаты исследования BC2001, участники пленарного заседания обратили внимание на то, что, вопреки широко распространенной точке зрения, ХЛТ как метод радикального лечения инвазивного РМП может обеспечить преимущества для определенной группы больных — пожилых пациентов. Что касается хирургического лечения, то применение эндоскопических подходов (лапароскопическая и робот-ассистированная хирургия) обеспечивает сравнимые с открытой хирургией онкологические и функциональные результаты.

Противоречивыми остаются также подходы к проведению неoadъювантной и адъювантной химиотерапии (ХТ) при мышечно-инвазивном РМП. В докладе С. Sternberg (Италия) освещалось современное состояние этой проблемы. Данные недавно проведенного метаанализа показали 5% преимущество применения ХТ с использованием цисплатина в качестве неoadъюванта. Несмотря на это большинство пациентов не получают химиотерапевтического лечения перед операцией. Многие врачи и пациенты предпочитают проводить ХТ после хирургического лечения, хотя преимущество данного подхода не подтверждено. Что же касается адъювантной терапии, при проведении ХТ с включением цисплатина, как показал метаанализ 6 рандомизированных исследований (оценивались данные 491 пациента), относительный риск смерти уменьшается на 25% ($p = 0,019$). После публикации данных метаанализа завершены еще 4 исследования (SOCUG 99/01, исследование CALGB, итальянское многоцентровое исследование, EORTC30994), результаты которых оказались не столь впечатляющими. При анализе результатов исследований больших когорт пациентов, по словам С. Sternberg, наибольшее преимущество адъювантной ХТ отмечено у лиц с экстравезикальным распространением опухоли и N+.

Мышечно-инвазивный РМП — гетерогенная болезнь с различными клиническими исходами. В настоящее время невозможно точно определить, у каких пациентов достаточно только хирургического лечения,

а какие получают максимальное преимущество от проведения неoadъювантной ХТ. Для того чтобы избежать излишней токсичности от применения неoadъювантной ХТ, повысить точность стратификации риска перед хирургическим лечением, группа исследователей из Хьюстона (США) во главе с проф. Dinney инициировала исследование для определения молекулярных маркеров, способных прогнозировать рецидив РМП, возможность ответа на ту или иную схему химиотерапевтического лечения. Для этой цели выбрано семейство miRNA 200 (miR 141/200a/200b/200c/429). Исследователи предположили, что низкая экспрессия miR200c может соответствовать более агрессивному, инвазивному фенотипу опухоли, ассоциированному с более неблагоприятными результатами лечения. Результаты оказались противоположными. В группе пациентов с высоким уровнем экспрессии miR200c медиана продолжительности жизни составила 8 мес по сравнению с 41 мес в группе пациентов с низким уровнем экспрессии miR200c. В мультивариантном анализе для прогнозирования смерти от РМП, высокий уровень экспрессии miR200c оказался самым точным фактором (RR 2,7) в сравнении с поражением лимфатических узлов (RR 2,0) и возрастом более 65 лет (RR 2,4). Помимо указанных агентов, исследовался также p63 (регулятор клеточного цикла, экспрессируется на базальном слое нормального уротелия). При анализе опухолевых образцов пациентов, страдающих РМП, инвазивная форма опухоли и худшие отдаленные результаты были ассоциированы с потерей p63. Стоит оговориться, что на конгрессе, помимо данной работы, развитию молекулярных маркеров РМП было посвящено несколько сессий. Однако требуются дальнейшие исследования, чтобы можно было внедрять достижения, основанные на последних результатах, в клиническую практику.

Рак почки (РП). Развитие таргетной терапии привело к значительному улучшению результатов лечения пациентов, страдающих почечно-клеточным раком (ПКР). В связи с этим вновь возрастает интерес к комбинированному (хирургическое + лекарственное) лечению локализованного и местно-распространенного РП. На сегодняшний день нет данных рандомизиро-

ванных исследований III фазы, оценивающих результаты неoadъювантной терапии у пациентов, страдающих распространенной формой заболевания. Ожидаемые положительные эффекты неoadъювантной терапии: уменьшение размеров первичной опухоли, сделать возможным хирургическое лечение при первично нерезектабельных опухолях (включая наличие опухолевого тромбоза нижней полой вены). Но есть и отрицательные моменты в этом виде терапии: отсрочка оперативного лечения в связи с развитием токсичности от лекарственного лечения, развитие метастатической болезни вследствие селекции популяции опухолевых клеток, обусловленной таргетной терапией. Однако, используя доступные сегодня таргетные агенты, можно добиться уменьшения размеров первичной опухоли лишь на 10–14%. Схожие результаты описаны и для опухолевого тромбоза нижней полой вены. Кандидатами для неoadъювантной терапии могут стать пациенты с показанием к органосохраняющему лечению (поражение единственной почки, наличие большой опухоли почки с сочетанным угнетением контралатеральной почки).

Продолжаются исследования, оценивающие необходимость паллиативной нефрэктомии (ПН). В эру иммунотерапии целесообразность циторедуктивной нефрэктомии не вызывает сомнений. Сегодня доступны долгосрочные результаты исследования SWOG по сравнению ПН с последующей терапией интерфероном альфа (ИФН- α) и ИФН- α в монорежиме. При медиане наблюдения 9 лет преимущество в общей выживаемости имели пациенты, подвергнувшиеся ПН ($p = 0,05$). Продолжаются крупные исследования III фазы (CARMENA, EORTC 30073 SURTIME), оценивающие роль ПН в эру таргетной терапии. Важным моментом является вопрос отбора пациентов для этого вида терапии. Недавно были опубликованы результаты метаанализа 2 ретроспективных исследований II фазы, оценивающих эффективность применения сунитиниба до хирургического лечения. Положительный эффект наблюдался у пациентов промежуточной группы риска по шкале MSKCC.

Благодаря эффективности таргетных агентов некоторые пациенты достигают стабилизации метастатической болезни. Следует помнить, что у пациентов с ограниченной распространенностью метастазов важно рассматривать метастазэктомию, поскольку удаление всех определяемых метастатических очагов является статистически достоверным фактором, влияющим на продолжительность жизни пациентов данной группы.

Рак яичка. После появления схем ХТ, основанных на цисплатине, в конце 1970-х годов, выживают более 95% из этих молодых пациентов (средний возраст пациентов 25–35 лет). Однако спустя 5–15 лет после лечения около 30 % пациентов сообщают о проблемах

со здоровьем, которые статистически достоверно более часто встречаются среди мужчин, перенесших рак яичка, по сравнению с мужчинами того же возраста в общей популяции. Некоторые из этих нарушений достоверно можно связать с предшествующим противоопухолевым лечением. Относительный риск развития 2-го злокачественного заболевания составляет в этой группе 1,5–1,9 и связан не только с лучевой терапией (ЛТ), но и с применением цисплатина. Появляются публикации, свидетельствующие о влиянии радиации вследствие частого выполнения компьютерной томографии у больных этой группы. Также у лиц этой группы повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а курение статистически достоверно повышает риск развития 2-й злокачественной опухоли. Лечение, даже только орхидэктомия, влияет на гонадную функцию с риском снижения уровня сывороточного тестостерона. Несмотря на то, что большинство пациентов, перенесших рак яичка, становятся отцами, следует помнить о том, что до 30% пациентов этой группы для того, что быть стать отцами, прибегают к различным репродуктивным технологиям. Именно поэтому техника нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии должна более широко внедряться в клиническую практику, поскольку позволяет избежать развития ретроградной эякуляции. К отсроченным нежелательным эффектам применения цисплатина также следует отнести нарушения слуха, звон в ушах, периферическую невропатию, которые оказывают большое влияние на профессиональную жизнь и активность пациентов. Следует отметить, что к развитию отсроченных нежелательных явлений могут привести генетические особенности пациента, вследствие чего наблюдается продленная персистенция цисплатина в сыворотке крови. При обсуждении с пациентом тактики лечения необходимо его информировать о возможных отсроченных нежелательных эффектах. Несомненно, что онкологические результаты являются главной целью проводимых исследований, однако следует оценивать и влияние различных видов лечения (в том числе и органосохраняющего) на качество жизни, профессиональную активность и фертильность пациентов.

Рак предстательной железы (РПЖ). Несмотря на совершенствование ранней диагностики РПЖ во всех возрастных категориях, выбор адекватного метода лечения в соответствии с определенными факторами прогноза порой представляется трудной задачей как для врача, так и для пациента. Радикальная простатэктомия при локализованной форме опухоли долгое время оставалась «золотым стандартом» лечения. В докладе А. Heidenreich (Аахен, Германия) сделана очередная попытка анализа отдаленных результатов хирургического лечения на примере крупных рандомизированных мультицентровых исследований. Отмечена достоверная пря-

мая зависимость частоты случаев положительного хирургического края от методологии выполнения операции, квалификации хирурга и патоморфолога специализированного лечебного учреждения. Проведен сравнительный анализ результатов исследований EORTC 22911 и SWOG S8794, и в очередной раз отмечены различия в общей и опухолевоспецифической выживаемости, что связано с немногими различиями критериев включения в исследования и их дизайна. Автор затронул вопрос о роли положительного хирургического края и его значения в разных группах прогноза по D'Amico. Были приведены данные, на основании которых можно утверждать, что фактор положительного хирургического края способен достоверно влиять на безрецидивную выживаемость только в сочетании с суммой баллов по шкале Глисона (индексом Глисона) > 6. Сочетание высокого индекса Глисона и положительного хирургического края служит показанием к проведению адъювантной ЛТ, достоверно улучшающей показатели безрецидивной выживаемости в данной категории пациентов. Наличие же только положительного края не влияет на 5- и 10-летнюю безрецидивную выживаемость. В рамках пленарного заседания были приведены данные ретроспективного анализа Европейской базы данных о 1257 больных, проходивших лечение по поводу локализованного РПЖ в период с 1987 по 2009 г. S. Joniau и соавт. в 2011 г. обнародовали результаты, свидетельствующие о достоверном предикторном влиянии количества положительных краев на опухолевоспецифичную выживаемость в группе высокого риска прогрессирования. Поднимался вопрос о роли тазовой лимфодиссекции, прогностическом значении количества пораженных лимфатических узлов и статистическом значении этого фактора в сочетании с низкодифференцированными формами аденокарциномы. Коллеги из университетского госпиталя г. Ulm (Германия) подчеркивали положительное прогностическое значение и преимущества эскалации суммарной очаговой дозы более 82 Гр при проведении дистанционной ЛТ по поводу локализованного РПЖ в отсутствие статистически достоверного различия в частоте развития ранних и отсроченных постлучевых осложнений.

Особенно интересными показались слушателям традиционные курсы Европейской школы урологии (ESU), посвященные аспектам терапии РПЖ. Проф. В. Djavan (США) и проф. А. Bossi (Франция) изложили современные взгляды на отбор больных с локализованным и местно-распространенным РПЖ при проведении различных видов ЛТ либо хирургического лечения. Отмечена возрастающая роль активного наблюдения, высказана оценка слабых и сильных сторон робот-ассистированной простатэктомии, приведены новые радиологические протоколы, в том числе в сочетании с измененными режимами гормональной депривации. О минимально инвазивных методах лечения подробно

говорили на сессии ESU, посвященной брахитерапии с применением I-125 и HIFU-технологии. Основой успеха фокальной терапии признаны тщательный отбор пациентов и строгое соблюдение технологии лечения. Отдаленные успешные онкологические результаты, представленные проф. S.F.M. Thuroff (Германия) и проф. S. Machtens (Бельгия), позволяют надеяться на рост популярности и доверия к малоинвазивным технологиям среди специалистов-онкологов.

В докладе проф. Malcolm Mason (Британия) были затронуты неизменно вызывающие интерес аспекты использования сочетанной гормонолучевой терапии. Основные вопросы были прежними: кому, когда, как долго? При, казалось бы, отточенных показаниях и руководствах по лечению больных РПЖ группы высокого риска прогрессирования отмечена неоднородность внутри этой категории пациентов. Автор привел данные классического исследования RTOG8610 в качестве иллюстрации рациональности и эффективности неoadъювантной гормональной депривации, а также ее влияния на улучшение локального контроля над опухолью при парадоксальном отсутствии улучшения общей выживаемости. Подчеркивалась значимая роль конкурентной гормонолучевой терапии для пациентов группы высокого риска прогрессирования (исследование EORTC 2863). Очень интересны сообщения, касающиеся роли неoadъювантной гормонотерапии в группе хорошего и умеренного прогноза: по результатам исследования RTOG 94-08 проведение неoadъювантной гормональной депривации агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона приводит к преимуществу в 10-летней общей выживаемости среди больных группы умеренного прогноза. В практической плоскости была рассмотрена недавно признанная в качестве стандарта лечения при метастатическом РПЖ интермиттирующая андрогенная депривация — приводились данные 2011 г. исследователей из университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия). I. Klotz и соавт. отметили улучшение качества жизни при статистически равных онкологических результатах среди пациентов с биохимическим рецидивом.

В заключение хотелось бы отметить повышенный интерес научной аудитории к симпозиуму компании Steba Biotech, посвященному перспективам фотодинамической терапии пациентов группы низкого риска прогрессирования РПЖ. С появлением новых эффективных фотосенсибилизаторов, характеризующихся минимальным уровнем побочных эффектов и вместе с тем высокой эффективностью воздействия на опухоль, арсенал малоинвазивных методов лечения пополнился еще одним инструментом для лечения больных как с первичным заболеванием, так и с клиническими рецидивами РПЖ после различных видов ЛТ.

Д.А. Роцин, В.А. Черняев