

VI Всероссийская конференция «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний»

С 4 по 5 октября 2005 г. в Москве проходила VI Всероссийская конференция «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Конференция привлекла более 800 участников из стран СНГ и дальнего зарубежья: Белоруссии, Украины, Грузии, Киргизии, Казахстана, Германии и др. В докладах и прениях обсуждались как стандарты, так и спорные аспек-

ты лечебной тактики при опухолях почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Выступления участников конференции отражали основные цели проводимых в современной онкоурологии исследований, направленных не только на увеличение выживаемости, но и на улучшение качества жизни пациентов, страдающих опухолями мочевыводящих путей. Мнение аудито-

рии относительно ряда спорных вопросов лечения рака предстательной железы и опухолей мочевого пузыря оценивали путем анонимного интерактивного голосования. Материалы конференции опубликованы в приложении к журналу «Онкоурология». Доклады, вызвавшие наибольший интерес, также найдут отражение в ближайших номерах этого издания.

Инвазивный и метастатический рак мочевого пузыря (материалы Американской ассоциации урологов – AUA, San Antonio, 2005)*

О.Б. Карякин

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Основные сообщения о лечении инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) были посвящены результатам цистэктомии, факторам прогноза, технике и анализу осложнений. Vochner В.Н. представил данные по разработке международных номограмм по скорректированной выживаемости после цистэктомии («Development of an international bladder cancer specific nomogram predicting survival following radical cystectomy», abstr. 1112). Прогноз течения заболевания после цистэктомии варьируется и основывается на клинических и патолого-анатомических данных.

Номограммы являются инструментом, основанным на статистических и математических моделях, который позволяет предсказать исход заболевания у конкретного больного. База данных основывалась на результатах выполнения радикальной цистэктомии, полученных в 12 институтах разных стран, и охватывала приблизительно 10 тыс. пациентов. Предварительные номограм-

мы были выстроены на основании данных лечения 5483 больных. Смерть по какой-либо причине зарегистрирована в 38% случаев. Многофакторный анализ показал, что патолого-анатомическая стадия, состояние лимфатических узлов, гистологическое строение и степень дифференцировки, возраст в период выполнения операции, предоперационная лучевая терапия являются значимыми факторами, тесно связанными с причиной смерти после радикальной цистэктомии. С другой стороны, периоперационная или предшествующая внутрипузырная химиотерапия не оказывала влияние на исход заболевания.

Предложенные международные номограммы позволяют предопределять выживаемость после радикальной цистэктомии и могут быть полезными в тактике лечения таких больных и при проведении клинических исследований.

Kamat и соавт. выполнили ретроспективный анализ лечения 100 больных микропапиллярной переходно-клеточной карцино-

мой («Micropapillary transitional cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the experience with 100 consecutive patients», abstr. 1113). Эта опухоль является редким вариантом переходно-клеточного рака и отличается агрессивным течением. Средний возраст пациентов был 64,7 года, соотношение мужчин и женщин 10:1. Период наблюдения составил от 1 до 181 мес. Скорректированная 5- и 10-летняя выживаемость составила 50 и 20% соответственно. Использовалось только хирургическое лечение (трансуретральная резекция, цистэктомия) и неoadъювантная химиотерапия с цистэктомией. Патолого-анатомическая стадия являлась более высокой у 65% больных, которым была проведена только цистэктомия. Адьювантная химиотерапия после цистэктомии также не способствовала увеличению продол-

* См. также О.Б. Карякин «Конгресс Американской ассоциации урологов (AUA)». «Онкоурология», 2005, №3, с. 71.

жительности жизни больных. В заключение подчеркивается, что прогноз у пациентов с микропапиллярной карциномой неблагоприятный. В большинстве случаев следует выполнять цистэктомию. Роль химиотерапии необходимо определить в клинических исследованиях.

Интересные данные по результатам проведения только цистэктомии представили Hautmann R.E. и соавт. («Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of surgery-only series in the neobladder era», abstr. 1115). Оценены результаты 788 цистэктомий. Критериями включения служили: первичная опухоль мочевого пузыря, отсутствие проведения какого-либо вида химио- или лучевой терапии, выполнение цистэктомии с радикальными намерениями, отсутствие метастазов и пальпируемой опухоли за стенкой мочевого пузыря. Пластика мочевого пузыря (Neobladder) выполнена у 75,5% больных. Безрецидивная выживаемость в течение 5 лет составила: при pTa/is1 – 88,1%, pT2a/b – 71,6%, pT3a/b – 44,2%, pT4a/b – 28,5%; pN0 – 74,4%, pN+ – 19,9%. Мультивариационный анализ с использованием регрессионной модели Cox выявил влияние следующих прогностических факторов. Сравнили значимость: pTa/is1 против pT2a/b, против pT3a/b, против pT4a: $p < 0,0001$; pN0 против pN+: $p < 0,0001$; наличие гидронефроза: $p = 0,0015$; pT0 против pT+ в исследуемом препарате: $p = 0,0002$. Безрецидивная 5-летняя выживаемость, по данным патолого-анатомического исследования, составила: при pT2a – 78,4%, pT2b – 58,8%, pT3a – 50,9%; pT3b – 35,6%. Не выявлено существенное влияние на выживаемость возраста, срока между постановкой диагноза и выполнением операции, степени дифференцировки опухоли и ряда других факторов. Представленные авторами данные могут быть использованы для сравнения результатов с таковыми при других видах лечения РМП. Под-

черкивается, что частота рецидивирования тесно коррелирует с глубиной инвазии опухоли. В связи с этим целесообразно наиболее раннее выполнение цистэктомии у больных инвазивным РМП.

Радикальная цистэктомия является стандартным методом лечения инвазивного РМП. Лапароскопическое удаление мочевого пузыря также находит все больше сторонников. Rozet F. и соавт. с 2001 по 2004 г. выполнили 72 лапароскопические цистэктомии («Laparoscopic assisted radical cystectomy: experience after 72 cases», abstr. 1117). Распределение по стадиям было следующим: pT1 – в 12 случаях, pT2 – в 50, pT3 – в 9, pT4 – в 1. Среднее время операции составило 280 мин, средняя кровопотеря – 590 мл, частота гемотрансфузии – 5%. Ни в одном случае не было конверсии к открытой операции при возникновении каких-либо осложнений. При патолого-анатомическом обследовании ни в одном случае не выявлена опухоль в хирургических краях.

Вакцина БЦЖ является наиболее эффективным средством лечения больных низкодифференцированными поверхностными опухолями. Simon H.A. и соавт. доложили результаты цистэктомии, проведенной у 313 пациентов («Radical cystectomy after BCG: are we waiting too long?», abstr/ 1120). Вакциной БЦЖ до операции лечились 90 (20,8%) больных. Средний срок наблюдения пациентов после БЦЖ-терапии составил 32,1 мес, средний срок от первого лечения БЦЖ до цистэктомии – 27,9 мес. Показаниями для цистэктомии служили следующие клинические ситуации: рецидивы при Ta – 10% случаев; cis – 22%; T1 – 37%; T2 – 31%. Патолого-анатомическое исследование показало следующую распространенность заболевания: T0 – 14,4%; Ta – 4,4%; T1 – 7,8%; cis – 25,6%; T2 – 23%; T3 – 14,4%; T4 – 10%. Скорректированная и общая выживаемость составила 69 и 65% соответственно. Общая вы-

живаемость была более высокой у пациентов без инвазии в мышечные слои, хотя различия не достоверны. Авторы делают вывод, что риск смерти в ближайшие годы у пациентов, которым проводилась терапия вакциной БЦЖ, крайне низкий. С другой стороны, 5-летняя скорректированная выживаемость составила только 69%. Эти данные свидетельствуют о том, что трудно выделить тех пациентов, которых можно лечить первоначально вакциной БЦЖ, и тех, которым необходимо раннее выполнение цистэктомии.

Данные по спасительной химиотерапии у больных распространенным РМП после использования цисплатина – базовой терапии представлены Shinohara N. и соавт. («Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin in patients with urothelial cancer who have received prior cisplatin-based therapy», abstr. 1319). Целью исследования было изучение эффективности комбинации паклитаксела, ифосфамида и недоплатина у пациентов, у которых было отмечено прогрессирование заболевания после комбинированной химиотерапии на основе препаратов цисплатина. Дозы и режим введения были следующие: паклитаксел – 175 мг/м^2 в 1-й день, ифосфамид – $4,5 \text{ г/м}^2$ в 1, 2, 3-й дни и недоплатин – 70 мг/м^2 в 1-й день. Рецикл через каждые 28 дней. В исследование включено 18 больных. Локализация метастазов была следующая: лимфатические узлы – в 13 случаях, печень – в 1, легкие – в 4, мягкие ткани – в 3. Полная регрессия достигнута у 4 пациентов, частичная – у 11. У 15 (83%) из 18 больных выявлена положительная динамика после проведенного лечения. Средний срок до прогрессирования заболевания составил 9,5 мес, средняя продолжительность жизни – 17 мес. Общая выживаемость в течение 1-го и 2-го года наблюдения составила 59,3 и 49,4% соответственно. Основными проявлениями токсичности были миелосупрессия и нейропатия. Авто-

ры делают заключение, что исследуемый режим может использоваться в качестве 2-й линии терапии у больных распространенным РМП.

Hassan J.M. и соавт. проанализировали сроки и частоту прогрессирования заболевания после цистэктомии («Patterns of initial transitional cell carcinoma recurrence in patients after cystectomy», abstr. 1320). Выполнено 417 радикальных цистэктомий по поводу переходо-клеточного рака. У 86 (21,6%) пациентов в последующем заболевание прогрессировало. Средний срок наблюдения этих больных составил 22,1 мес; средний срок до появления рецидива – 15,1 мес. Местный рецидив в области таза отмечен у 30,3% больных, метастазирование в висцеральные органы – у 26,7%, в забрюшинное пространство – у 16,3%, в скелет – у 16,3%. Реже встречались метастазы в уретру (4,7%), отдаленные поверхностные лимфатические узлы (4,7%) и половой член (1,1%). Локализация рецидива или метастазирования не имела тесной корреляции с полом, возрастом, видом деривации мочи, патолого-анатомической стадией, состоянием лимфатических узлов, вовлечением предстательной железы, «положительными» хирургическими краями. Инвазия в лимфатические сосуды в удаленном препарате более часто отмечалась при местном рецидиве (62%), чем при поражении забрюшинного пространства (36%), висцеральных органов (22%) или при костных метастазах (29%) – $p < 0,03$.

До настоящего времени ведется дискуссия о границах лимфаденэктомии в случае поражения лимфатических узлов и клинической значимости этого вмешательства. Reese A.C. и соавт. изучили результаты цистэктомии и двусторонней тазовой лимфаденэктомии у 460 больных РМП («Total number of lymph nodes removed, number of positive nodes, and lymph node density do not correlate with recurrence or survival in

node-positive bladder cancer», abstr. 1322). Из этой когорты у 55 (12%) больных выявлены метастазы после патолого-анатомического исследования. Было изучено количество удаленных, а также пораженных метастазами лимфатических узлов. Выживаемость изучали методом Kaplan–Meier. Средний возраст больных с метастазами составил 67,9 года, средний период наблюдения – 16 мес. При анализе не выявлены какие-либо статистические различия в зависимости от количества пораженных лимфатических узлов, общего числа удаленных, а также их плотности.

Как известно, окончательное решение об удалении мочевого пузыря принимается в период оперативного вмешательства в зависимости от клинических находок. Rogers C.G. и соавт. проанализировали выживаемость больных, у которых было приостановлено выполнение цистэктомии в связи с интраоперационным выявлением метастатического процесса («Outcomes of patients with aborted cystectomy for intraoperative findings of metastatic disease», abstr. 1323). У 35 из 248 больных такая операция не выполнена по вышеуказанным причинам. Средний период наблюдения за ними составил 18,4 мес. От прогрессирования заболевания в среднем через 26,4 мес умер 21 (60%) больной, 10 (29%) живы с клиникой прогрессирования заболевания, 4 живы без признаков опухоли. 7 больным выполнена спасительная цистэктомия после проведения успешной адъювантной терапии. Из них 3 умерли от прогрессирования болезни в среднем через 31,9 мес. В заключение подчеркивается, что прогноз у пациентов, которым было прекращено выполнение цистэктомии, плохой. Небольшой части больных после проведения адъювантной терапии может быть выполнена спасительная цистэктомия, хотя в последующем заболевание вновь прогрессирует.

Продолжается поиск эффективной терапии 2-й линии больных метастатическим РМП. Takahashi T. и соавт. изучили эффективность комбинации гемцитабина и паклитаксела у 24 пациентов с метастатическим РМП, у большинства из которых была проведена 1-я линия терапии с препаратами цисплатина. Гемцитабин (25000 мг/м²) и паклитаксел (150 мг/м²) вводили внутривенно каждые 2 нед («Gemcitabine and paclitaxel regimen for patients with advanced transitional cell carcinoma», abstr. 1324). Лечение проводили до прогрессирования заболевания. Частичная регрессия отмечена у 6 (25%) больных, у 8 (34%) – стабилизация заболевания. Средняя продолжительность жизни обследованных составила 14 мес.

Клинические исследования – это наиболее объективный механизм ответа на вопросы по поводу эффективности того или иного метода лечения. Рабочая группа по протокольным исследованиям представила данные о текущих исследованиях Bochner V.H. и соавт. («Current status of clinical trials in urothelial cancers: a summary from the ACOSOG GU working group», abstr. 1327). Группа проанализировала 46 исследований I–III фазы по лечению онкоурологических опухолей. Их них 7 исследований – по изучению профилактики рецидивов поверхностного РМП, 3 – по неоадъювантной и адъювантной терапии в сочетании с радикальной хирургией или лучевой терапией и 26 – по лечению местно-распространенного и распространенного РМП. В 26 исследованиях изучается по нескольким препаратам, а в 20 – по одному. Химиопрепараты используются в 24 протоколах, вакцины и стволовые клетки – в 4, моноклональные антитела и новые медиаторы ответа – в 14, иммунотерапевтические подходы – в 4. Общее количество пациентов, включенных в исследования, составляет более 7500.