ZU_2012_01.qxd 24.01.2012 18:37 Page 54

Проблемные вопросы терапии рака предстательной железы и мочевого пузыря

9 декабря в г. Киеве при поддержке Союза онкоурологов Украины и Национального института рака МЗ Украины состоялся научно-практический семинар «Актуальные вопросы онкоурологии».

В рамках семинара обсуждались наиболее сложные и дискуссионные вопросы современной онкоурологии, в частности проблемы, связанные с лечением рака предстательной железы, рефрактерного к кастрации (РПЖ-РК), диагностикой и лечением инвазивного рака мочевого пузыря (РМП), а также особенности обезболивания и интенсивной терапии при онкоурологических операциях. Мероприятие, посвященное рассмотрению этих проблем, состоялось в Украине впервые.

Об особенностях диагностики РПЖ-РК рассказал **заведующий кафедрой урологии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Юрий Петрович Серняк.**

Докладчик начал выступление с рассмотрения следующего вопроса: каким образом выявляется РПЖ-РК в обычной клинической практике? Как правило, после неудачи радикального лечения опухоли (если оно проводилось), пациентам назначается гормональная терапия (ГТ). Главной предпосылкой к ее проведению является способность клеток опухоли реагировать пролиферацией на воздействие тестостерона. В связи с этим ГТ показана во всех случаях РПЖ; положительный ответ на ГТ отмечается у 60-80% первично леченных больных. В случае РПЖ-РК через некоторое время у больного развивается биохимический рецидив (БР), проявляющийся в увеличении концентрации простатического специфического антигена (ПСА). Некоторое время рецидив протекает бессимптомно, впоследствии возникают и усиливаются проявления заболевания.

Профессор Ю.П. Серняк отметил, что если ранее для обозначения данной формы рака предстательной железы использовался термин «гормонорефрактерный», «андрогеннезависимый» либо «андрогенрезистентный», в настоящее время применяется термин «резистентный к кастрации», поскольку андрогенные рецепторы (АР) на поверхности клеток остаются мишенью для терапевтического воздействия. Сегодня известен целый ряд механизмов развития устойчивости опухоли к действию стандартной ГТ. Так, при этом виде рака наблюдается гиперэкспрессия АР на поверхности клетки, причем развитие опухолевого процесса сопровождается усилением их чувствительности к тестостерону. При РПЖ-РК АР могут претерпевать мутации либо модификации, вступать в патологические взаимодействия друг с другом. В результате возникают нарушения экспрессии генов, которые могут приводить к опухолевому синтезу тестостерона, гиперэкспрессии ключевых ферментов. Таким образом, даже при поддержании кастрационного уровня тестостерона клетки опухоли сохраняют к нему чувствительность, проявляя резистентность к современным методам кастрации.

Согласно данным PCWG2 (Prostate Cancer Working Group 2), диагностическими критериями РПЖ-РК являются уровень ПСА ≥2,0 нг/мл, еженедельный рост ПСА, наличие метастатических лимфоузлов размером >2 см и/или ≥2 новых очагов поражения, обнаруженных при сцинтиграфии костей.

Следует отметить, что РПЖ-РК легко распространяется в костную ткань и лимфатические узлы, однако метастазы могут быть обнаружены в различных органах, включая головной мозг, печень и другие органы, что выявляется с помощью компьютерной томографии. При проведении ГТ больным РПЖ необходим контроль состояния костной ткани, поскольку уменьшение уровня тестостерона в организме сопровождается снижением ее минеральной плотности.

Завершая выступление, профессор подчеркнул значимость раннего выявления РПЖ как одного из определяющих факторов прогноза.

Доклад, посвященный возникновению БР после лечения локального РПЖ, представил **профессор кафедры урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук Алексей Сергеевич Переверзев.** По его словам, БР свидетельствует о вероятности локального и/или системного прогрессирования заболевания. Считается, что ПСА не должен определяться в сыворотке крови спустя 3 нед после радикальной простатэктомии, и его выявление в отдаленном периоде может свидетельствовать о наличии остаточной опухоли либо отдаленных метастазов. Частота рецидивов локального и местнораспространенного РПЖ на протяжении 5 лет после оперативного вмешательства превышает 30%. Основными факторами риска рецидива считаются степень распространенности опухоли, предоперационный уровень ПСА и градация Глисона.

Основная проблема, с которой сталкиваются специалисты при выявлении БР в отдаленном периоде, заключается в определении; имеет место локальный рецидив либо системное прогрессирование заболевания. Обсуждая эту тему, профессор А.С. Переверзев отметил, что о системном прогрессировании болезни свидетельствуют короткий интервал (<10 мес) между операцией и БР, высокая скорость увеличения концентрации ПСА (0,75 нг/мл/год) и короткий промежуток времени ее удвоения (<3 мес). Распознавание БР в сроки более 2 лет с момента радикального лечения, а также время удвоения ПСА более 12 мес указывают на вероятность локального рецидива. Медиана выживаемости до развития БР после радикальной простатэктомии локального РПЖ составляет 53,4 мес (Э.Ш. Халилов, 2011). Частота развития БР довольно значительна и составляет от 19 до 75% (S.I. Freedland et al., 2005).

Докладчик отметил, что во многих наблюдениях естественное течение заболевания при БР не сопровождалось прогрессированием и не требовало терапевтического вмешательства. Так, результаты обследования 315 пациентов с нелеченным БР показали, что только у трети из них развивались отдаленные метастазы через 8 лет и более (C.P. Pound et al., 1999).

В настоящее время известны такие методы лечения БР: лучевая терапия (ЛТ) на ложе предстательной железы, комбинированная блокада андрогенов, интермиттирующая ГТ, химиогормональное воздействие и мультимодальная терапия. Согласно европейским рекомендациям при развитии локального рецидива при уровне ПСА >0,5 нг/мл наиболее эффективным методом является ЛТ «спасения» в дозе 64-66 Гр. Выжидательная тактика является возможным методом лечения больных с предполагаемым локальным рецидивом при слабом физическом состоянии пациента и его нежелании получать ЛТ. При БР с большой вероятностью генерализации процесса рекомендовано раннее назначение ГТ, которая позволяет снизить частоту появления клинических метастазов.

По словам выступающего, опубликованы интересные данные о проведении радикальных простатэктомий после ЛТ по поводу локального рецидива. Подобные вмешательства сопряжены с определенными трудностями, обусловленными специфическим состоянием тканей после ЛТ. Поэтому данные операции требуют высокой квалификации хирурга, могут проводиться только после морфологического подтверждения рецидива, при отсутствии отдаленных метастазов и при условии ожидаемой продолжительности жизни больного более 10 лет.

Докладчик подчеркнул, что в нашей стране имеет место недооценка значимости регулярного контроля ПСА. В результате большинство ранее оперированных пациентов обращаются за помощью на стадии развившихся метастазов.

О специфических особенностях лечения РПЖ-РК рассказал **заведующий онкоурологическим отделением Донецкого областного противоопухолевого центра, доцент кафедры онкологии факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, кандидат медицинских наук Алексей Георгиевич Кудряшов.** Как отметил докладчик, косвенным показателем гормоночувствительности опухоли является положительная динамика после назначения ГТ. Однако даже при положительной динамике ПСА после начала лечения достаточно сложно определить степень чувствительности опухоли к гормональным препаратам, учитывая множество факторов, влияющих на уровень ПСА. Соответственно, не так просто выбрать оптимальный алгоритм лечения, учитывающий гормоночувствительность, стадию, состояние пациента и экономическую целесообразность лечения.

С этой целью в Донецком областном противоопухолевом центре с 2006 г. осуществляется иммуногистохимическое исследование для определения количества АР в биоптатах и хирургическом материале ткани предстательной железы. С 2006 по 2009 год данное исследование было выполнено у 389 пациентов. РПЖ, первично рефрактерный к ГТ (0-10% АР), выявлен в 21,85% случаев (n=85). Специальное комбинированное лечение за этот период получили 107 пациентов, из них 21 мужчина имел первично рефрактерный статус, а при этом 5-летняя выживаемость у пациентов с рефрактерным статусом составила 45,7%.

Профессор А.Г. Кудряшов отметил, что иммуногистохимическое определение АР обеспечивает адекватное определение РПЖ-РК еще до начала лечения, что имеет большое практическое значение. Так, при 11-100% АР делается вывод о необходимости выполнения хирургической или медикаментозной кастрации. При 0-10% АР (РПЖ-РК) орхидэктомия не показана.

Исследователи, которые в разное время публиковали определение РПЖ-РК, единодушны в том, что главным его признаком является прогрессирование опухолевого процесса при минимальном уровне тестостерона, достигнутом на фоне ГТ. В 1999 г. были сформулированы критерии прогрессирования болезни, определен минимальный уровень тестостерона, необходимый для индукции апоптоза (0,2 нг/мл).

ZU_2012_01.qxd 24.01.2012 18:37 Page 55

После констатации рефрактерности к ГТ возникает вопрос о целесообразности продолжения медикаментозной супрессии тестостерона. В исследованиях разных авторов получены противоречивые результаты; в то же время показано, что средняя продолжительность жизни больных независимо от методики терапии не превышала 6 мес. Таким образом, учитывая отсутствие данных проспективных рандомизированных исследований об эффективности продолжения медикаментозной кастрации, ее целесообразность при лечении больных в настоящее время представляется сомнительной.

РПЖ-РК остается хроническим заболеванием с относительно продолжительным временем жизни (15-19 мес) и незначительными успехами медикаментозного лечения, поэтому основной задачей является обеспечение высокого качества жизни, в том числе за счет активного симптоматического лечения. При определении тактики лечения необходимо учитывать наличие 4 клинических групп пациентов:

– без субъективных симптомов прогрессирования и без признаков метастатического поражения (диагноз устанавливается на основании динамики ПСА);

– с наличием жалоб, но без признаков метастатического поражения;

– без субъективных симптомов прогрессирования, но с признаками метастатического поражения;

– с наличием жалоб и с признаками метастатического поражения.

Включение больных в одну из указанных групп имеет большое значение для определения прогноза. Для лечения пациентов 1-2-й группы может быть выбран более щадящий метод – активное наблюдение или вторая линия ГТ; для больных 3-4-й группы лечение должно быть более агрессивным и включать химиотерапию или паллиативную лучевую терапию.

В соответствии с современным руководством по цитотоксической терапии перед началом лечения уровень ПСА должен превышать 5 нг/мл для корректной оценки эффективности лечения. Возможный исход цитотоксического лечения и ожидаемые побочные эффекты должны обсуждаться в каждом конкретном случае. У больных с метастатическим поражением, которым показана цитотоксическая терапия, рекомендуется режим с применением доцетаксела 75 мг/м^2 каждые 3 нед, обеспечивающий увеличение показателя выживаемости. Возможными вариантами лечения больных с метастатическим поражением костей являются доцетаксел и митоксантрон в комбинации с преднизолоном или гидрокортизоном. Вторая линия терапии доцетакселом должна обсуждаться у лиц, ранее отвечавших на лечение данным препаратом. Выбор терапии проводится индивидуально для каждого пациента.

Актуальным вопросам, связанным с проведением радикальной цистэктомии, посвятил выступление **заместитель директора по научной работе, заведующий научно-исследовательским отделением пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский.** Проблемы, связанные с лечением РМП, крайне актуальны. РМП составляет 1,5-3% в общей структуре онкологической патологии и 30-50% среди опухолей мочевого тракта. Распространенность данного заболевания у мужчин в 3-4 раза выше, чем у женщин; наиболее часто РМП встречается в возрасте 40-60 лет.

На сегодняшний день открытая радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией остается золотым стандартом лечения рецидивировавших высокодифференцированных опухолей мочевого пузыря независимо от инвазии опухоли в мышечный слой. В частности, показаниями для радикальной цистэктомии являются поверхностные опухоли с высоким риском прогрессирования, а также обширный папилломатоз.

Локальный рецидив РМП после цистэктомии развивается в 15% случаев. Его причинами могут быть поздние стадии заболевания (T_3-T_4), положительный хирургический край, поражение лимфатических узлов, недостаточный объем лимфаденэктомии (удаление менее 10 лимфоузлов), а также недостаточный опыт хирурга в проведении подобных вмешательств. Наличие положительного края является важным фактором, влияющим на выживаемость больных и вероятность развития рецидива, нередко ассоциируется с недостаточным количеством удаленных лимфоузлов, неточно установленной стадией заболевания, выполнением операции в непрофильном учреждении.

Адекватный объем лимфаденэктомии при радикальной цистэктомии имеет большое значение, так как позволяет удалить вероятные регионарные метастазы. В исследованиях показано, что чем больше лимфоузлов удаляют при хирургическом вмешательстве (независимо от наличия в них патологических изменений), тем выше 5-летняя выживаемость пациентов (Stein et al., 2001). В подавляющем большинстве случаев целесообразна расширенная лимфаденэктомия: удаление запирательных, наружных, внутренних и общих подвздошных, пресакральных лимфоузлов и лимфоузлов в области бифуркации аорты.

По данным различных исследований, летальность при цистэктомии составляет 1-3%, частота развития осложнений – 25-30%; при этом значимых различий в количестве осложнений в зависимости от типа отведения мочи и возраста пациентов не выявлено (Stein et al., 2001; Clark et al., 2005; Kessler et al., 2004).

Докладчик подчеркнул, что соблюдение всех требований, предъявляемых сегодня к данному хирургическому вмешательству, позволит снизить смертность и частоту послеоперационных осложнений, а также увеличить специфическую 5- и 10-летнюю выживаемость до 85 и 75% соответственно, уменьшить риск локальных рецидивов. Радикальная цистэктомия должна сопровождаться расширенной лимфаденэктомией, что является важным условием для улучшения результатов лечения. Завершая выступление, профессор Э.А. Стаховский подчеркнул, что цистэктомия с сохранением предстательной железы у мужчин ассоциируется с повышенным риском рецидива и смерти.

Клинический опыт проведения цистэктомий по жизненным показаниям, накопленный на базе научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака МЗ Украины, представил **ассистент кафедры онкологии и медицинской радиологии Днепропетровской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук Сергей Петрович Степушкин**.

Он отметил, что согласно современным рекомендациям цистэктомия «спасения» выполняется при отсутствии полного ответа после проведения курса ЛТ по поводу РМП. Несмотря на отсутствие в литературе четкого определения этого термина, о цистэктомии «спасения» можно говорить при проведении операции у больных, не достигших излечения после неоднократных резекций, курсов ЛТ и химиотерапии.

Вопросы реабилитации пациентов с поздними стадиями РМП являются наименее изученными в современной онкоурологии. До конца не определена лечебная тактика при осложнениях РМП, угрожающих жизни больного либо значительно снижающих ее качество. В связи с этим было проведено исследование, целью которого являлось усовершенствование показаний к цистэктомии и анализ эффективности различных способов отведения мочи. В рамках исследования цистэктомия по жизненным показателям была выполнена 52 больным (48 мужчинам и 4 женщинам) в возрасте 43-80 лет (средний возраст – 59,6 года). Из них 32 пациентам на более ранних этапах лечения было выполнено органосохраняющее лечение, которое у некоторых из них дополнилось ЛТ (n=6), системной полихимиотерапией (n=2) или внутриартериальной химиотерапией (n=1). Основными симптомами, отрицательно влиявшими на качество жизни больных, были дизурия (100% участников), макрогематурия (92%), боль (73%), развитие мочевых свищей (17%). У 12% пациентов отмечался крайне выраженный болевой синдром, резистентный к обезболивающей терапии и требующий постоянного приема опиоидных анальгетиков. В 7 случаях необходимость цистэктомии была обусловлена постоянным кровотечением, осложненным нарушениями уродинамики и тяжелой анемией, угрожавшими жизни больного.

Были использованы следующие способы отведения мочи: уретеросигмоанастомоз (44% больных), ректосигмопластика (Майнц II, 31%), уретероилеосигморезервуар (13%), илеонеоцистопластика (10%). По завершении реабилитационного периода после цистэктомии 69% больных оценили свое состояние как хорошее, 22% – как удовлетворительное и 9% – как неудовлетворительное. Медиана выживаемости составила 14 мес, 5-летняя выживаемость достигла 21%.

В целом исследование показало, что симптомы, угрожающие жизни больного или критически снижающие ее качество, в 62% случаев возникают вследствие ранее неадекватной тактики лечения РМП. Цистэктомия является эффективным способом устранения тяжелой симптоматики при РМП и повышает качество жизни более чем у 90% больных. Докладчик подчеркнул, что поздняя диагностика и неадекватное органосохраняющее лечение приводят к прогрессированию заболевания и развитию грозных осложнений, резко снижающих качество жизни больных. По его словам, в лечении РМП следует избегать многократных резекций, переходя к цистэктомии.

Актуальные вопросы обезболивания и интенсивной терапии при цистэктомии осветил **заведующий научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака МЗ Украины, кандидат медицинских наук Иван Иванович Лесной.**

Он отметил, что актуальность разработки новых методов анестезии/аналгезии связана с расширением показаний к проведению хирургических вмешательств за счет патологий, ранее считавшихся неоперабельными; расширением возможностей выполнения сложных и травматических операций у больных разных возрастных групп. В результате увеличивается роль регионарной анестезии и аналгезии при травматических хирургических вмешательствах. По данным Европейского конгресса анестезиологов (Мюнхен, 2007), несмотря на огромный выбор опиоидных и неопиоидных анальгетиков, эпидуральная аналгезия является наиболее оптимальным и эффективным методом послеоперационного обезболивания.

По словам докладчика, такое хирургическое вмешательство, как радикальная цистэктомия, отличается большой продолжительностью и травматичностью, сопровождается значительной кровопотерей.

И.И. Лесной представил результаты исследования, в котором изучалось сочетание комбинированной спинально-эпидуральной (КСЭА) и общей анестезии при хирургическом лечении больных с инвазивным РМП (n=61). Больные были разделены на 2 группы, в одной из них (n=40, средний возраст – 56 лет) проведены КСЭА с седацией и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), а также послеоперационная аналгезия (продленная эпидуральная аналгезия бупивакаином); во второй группе (n=21, средний возраст 51 – год) – общая анестезия и ИВЛ, послеоперационная аналгезия (омнопон внутримышечно). У пациентов обеих групп исследовался целый спектр показателей, включая оценку боли, начало перистальтики кишечника и энтерального питания, объем кровопотери и т. д. При КСЭА в отличие от общей анестезии отмечено уменьшение интраоперационной кровопотери, что, возможно, обусловлено прежде всего проведением управляемой артериальной гипотензии и гиперволемической гемодилюции. Кроме того, КСЭА обеспечивает продленную послеоперационную эпидуральную аналгезию, позволяет осуществлять раннюю активизацию больного. Продленная эпидуральная аналгезия способствует постоянной стимуляции перистальтики кишечника и раннему энтеральному питанию; уменьшает потребность в опиатах как в интра-, так и в послеоперационном периоде; снижает дозы гипнотиков и миорелаксантов. Таким образом, КСЭА является наиболее целесообразной при проведении радикальной цистэктомии.

Приятно отметить, что все доклады, прозвучавшие в рамках семинара, сопровождались оживленными дискуссиями. Хочется верить, что подобные темы будут и дальше активно обсуждаться в нашей стране, а конференции, посвященные их рассмотрению, станут хорошей традицией, способствующей развитию отечественной онкоурологии.

Подготовила ***Катерина Котенко***
Фото автора