

депривационной терапии это избегать ее в случаях, когда это не является обязательным, не применять ее у пациентов как монотерапию при локализованном процессе или в качестве неоадьювантной терапии перед радикальной простатэктомией. В случаях, когда андрогенная блокада показана, клиницисты должны с повышенным вниманием подходить к предупреждению нежелательных фатальных побочных эффектов

## ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК И РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЕКТОМИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

(обзор литературы)

*В.Н. Лесовой, Г.Г. Хареба, И.А. Гарагатый, Д.В. Шукин, В.В. Ханжун*

Харьковский национальный медицинский университет

КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала»

Как правило, около 90% случаев смертей от злокачественных новообразований связано с метастазированием опухоли [1]. Считалось, что рецидив или метастазирование рака, как правило, происходит на последней стадии жизни пациента. С этой точки зрения, если у пациента есть даже один метастатический очаг, то рак может быть гематологически диссеминирован по многим органам и удаление первичной опухоли не считается радикальным лечением и не удаляет все раковые клетки из организма. В таком случае, системная химиотерапия может только увеличить выживаемость, но никак не излечить пациента.

Тем не менее, в 1995 году Хеллман и Вейхельбаум предложили альтернативную теорию «олигометастазов», что привело к смене понимания концепции метастазирования или рецидивирования рака [1]. Несмотря на то, что наличие поддающихся лечению метастазов рака было отмечено и ранее, Хеллман предложил термин «олигометастазы», предполагая, что у некоторых пациентов с небольшим количеством метастазов, существует переходное состояние опухоли между локализованной и диссеминированной стадией заболевания и «олигометастатический рак» рассматривается как особое заболевание с другими свойствами опухоли.

В настоящее время признается, что существуют последовательные этапы в процессе метастазирования опухоли. Первоначально происходит потеря клеточной адгезии, с последующим усилением подвижности опухолевой клетки, инвазия первичной опухоли и циркуляция опухолевой клетки, а затем закрепление клетки в новом органе [1, 1]. Недостатки на любом этапе этого метастатического прогрессирования может привести к наличию рака с ограниченным метастатическим потенциалом [1, 1]. Как было отмечено авторами, эта парадигма предполагает, что могут существовать клетки первичной опухоли с ограниченными способностями к определённым этапам метастазирования. Таким образом, было предложено возможное объяснение биологического происхождения «олигометастазов» [1].

Согласно теории «спектра» или теории «диаспоры», метастазы подобны перемещению населения от своей первоначальной родины. Успешность этого процесса зависит от типов мутаций, присутствующих в раковых клетках - (качество мигрантов), качество исходной опухоли (факторы на родине, которые заставляют население мигрировать), а также качество новых территорий (которые позволяют мигрантам укорениться и процветать). При таком понимании процесса метастазирования, олигометастазы напоминают диаспору с ограниченным потенциалом роста, которые переселяются в неблагоприятные условия, что ограничивает их развитие [1]. (Рисунок 1).

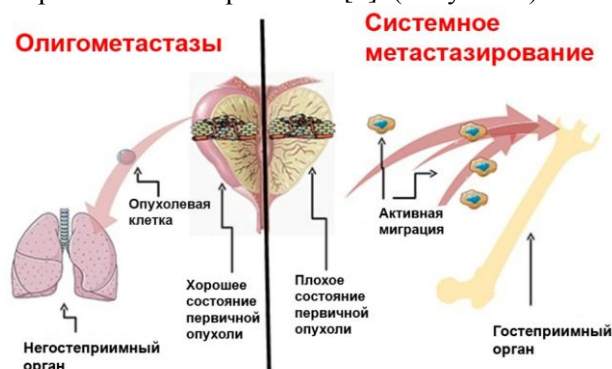


Рис. 1. Различия в образовании поли- и олигометастазов.

Таким образом «олигометастазы» это промежуточное состояние ( $\leq 5$  метастазов) между локализованным и поли-метастатическим раком, без признаков быстрого метастазирования. Концепция олигометастазов предполагает, что если первичная опухоль находится под контролем или удалена, а существующие метастазы также удаляются (с помощью хирургического лечения или лучевой терапии), то это может привести к увеличению выживаемости или даже выздоровлению пациента [2]. Согласно теории, локальное лечение олигометастазов обеспечивает улучшение системного контроля всего заболевания, в противовес мнению, что лечение этих метастазов не имеет терапевтического эффекта, поскольку эти метастазы представляют собой только некоторые из обнаруживаемых очагов на фоне общей диссеминации рака.

Наряду с понятием «олигометастазы» существует понятие «олиго-рецидив» злокачественной опухоли. Основное различие между этими понятиями лежит в состоянии первичной опухоли [1]. (Рисунок 2).

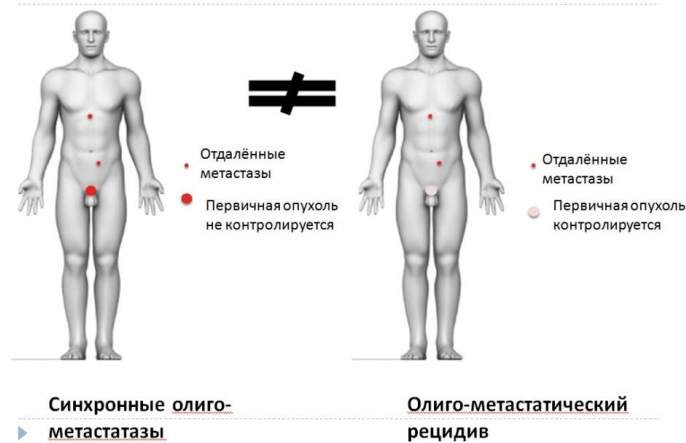


Рис. 2. Различия олиго-метастазов и олиго-рецидива

При олигометастазах первичная опухоль неконтролируема и может в последующем являться источником дальнейшего метастазирования, а при олигорецидиве, опухоль находится под контролем – с помощью выполненной радикальной простатэктомии или лучевой терапии.

Пациенты с олигометастазами все чаще диагностируются в связи с появлением чувствительных технологий визуализации опухоли, а также появлением эффективных методов лечения, которые, позволяют увеличить выживаемость пациентов [1, 1]. (Рисунок 3)

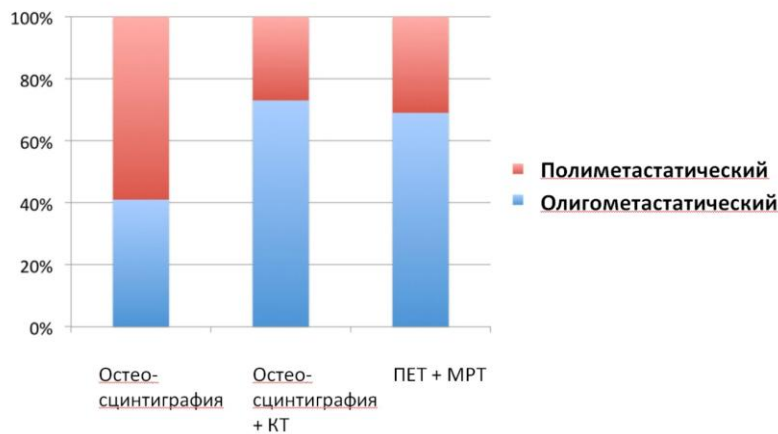


Рис. 3. Частота олиго-метастатического и поли-метастатического РПЖ при различных методах визуализации.

Для ряда заболеваний, таких как рак молочной железы, рак толстой кишки, рак яичников, глиобластома, рак толстой кишки и почечно-клеточный рак максимальная циторедуктивная операция повышает выживаемость пациентов и увеличивает ответ опухоли на системную химиотерапию [1, 1, 1]. В отношении же метастатического РПЖ циторедуктивная терапия до сих пор не применяется.

При метастатическом РПЖ традиционно используется гормональная терапия (ГТ). Несмотря на возможность ГТ увеличивать выживаемость и уменьшать симптомы заболевания, тем не менее, 5-

летняя выживаемость мужчин с метастатическим РПЖ составляет только 28%, и резко контрастирует с почти 100% 5-летней выживаемостью для мужчин, у которых РПЖ диагностируется без метастазов [1]. И если в странах с развитой системой скрининга, количество пациентов с метастатическим РПЖ выявляется в менее 5% случаев, то на постсоветском пространстве и, в том числе Украине, таких больных большинство [1].

После происшедшего расширения показаний к РПЭ при местно-распространенном РПЖ, уже происходит переоценка ценности РПЭ при наличии метастазов в региональные лимфатические узлы. Ряд ретроспективных исследований показали значительное увеличение выживаемости пациентов с РПЖ N+, у которых выполнялась РПЭ в сравнении теми, у которых проводилась только гормональная терапия. 10-летняя канцер-специфичная выживаемость у пациентов после РПЭ в сочетании с гормональной терапией была 80%, а в группе только гормональной терапии – 39% [1]. Ещё одно исследование на 938 пациентах с РПЖ N+ (688 была выполнена РПЭ и 250 РПЭ не выполнялась) показало, что общая выживаемость (5-летняя и 10-летняя) были 84% и 64% соответственно после РПЭ, а у пациентов без РПЭ – 60% и 28%. Сравнение канцер-специфичной выживаемости показывает ещё большее преимущество РПЭ у больных с метастазами в лимфатические узлы: 5-летняя и 10-летняя выживаемость были 95% и 86%, а без РПЭ - только 70% и 40% соответственно [1]. Преимущество РПЭ у больных с РПЖ N+ подтверждены современным ретроспективным анализом [1]. РПЭ с лимфаденектомией показывает превосходные результаты выживаемости при наличии метастазов в лимфоузлы. Результаты этих исследований подтверждают роль РПЭ в качестве важного компонента мультимодального лечения пациентов с РПЖ N+ [1].

Таким образом, мы наблюдаем эволюцию расширения показаний к РПЭ и демонстрацию пользы операции, начиная от пациентов исключительно с локализованным, а в последующем с местно-распространённым РПЖ, и вплоть до больных с РПЖ N+. Но при этом РПЭ никогда не рассматривалась в качестве рекомендации по лечению РПЖ с отдалёнными метастазами, и применение РПЭ у таких больных рассматривается в качестве экспериментальной терапии и только в рамках клинических исследований. Однако накопился уже целый ряд серьёзных исследований, что заставляет обсуждать применение РПЭ при наличии отдалённых метастазов.

Хотя проспективных исследований по изучению выживаемости больных с метастатическим РПЖ после РПЭ не существует, но есть целый ряд ретроспективных исследований, которые указывают на улучшение результатов после циторедуктивных операций. Так, например, исследование на основании изучения данных немецкого канцер-реестра лечения 1538 больных с отдалёнными метастазами РПЖ (у 1464 больных – РПЭ не выполнялась; и 74 больных была выполнена РПЭ). При оценке выживаемости в обеих группах, пациенты в группе РПЭ показали 55% 5-летнюю общую выживаемость в сравнении с 21% в группе без РПЭ [1]. Также одно из последних исследований из США показало, что у пациентов с мРПЖ подвергшихся лечению первичной опухоли (РПЭ или брахитерапия) 5-летняя общая выживаемость была 67,4%, а без локального лечения – всего 22,5%, а 5-летняя выживаемость связанная с РПЖ – 75,8% и 48,7% соответственно [1]. Также исследования показали повышенный ответ на системную терапию и, в частности на ГТ, у пациентов с метастазами, предварительно перенесших РПЭ [1, 1]. Повышение эффективности лечения метастатического РПЖ при лечении первичной опухоли показано на диаграмме (Рисунок 4).

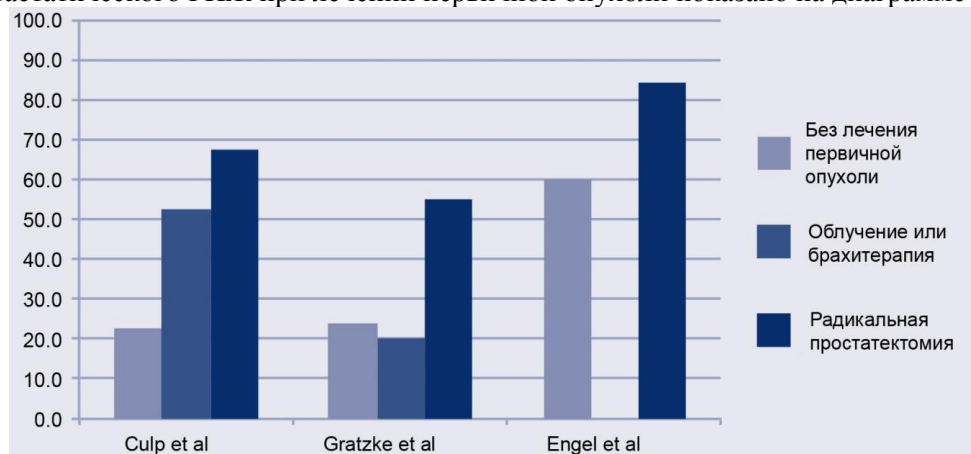


Рис. 4. Сравнение общей 5-летней выживаемости больных метастатическим РПЖ при лечении первичной опухоли и без её лечения [22, 1, 1].

Выделяют следующие возможные механизмы повышения эффективности лечения метастатического РПЖ при лечении первичной опухоли: удаление источника метастазирования; прерывание возможных путей метастазирования гематогенным и лимфогенным путями; уменьшение количества циркулирующих опухолевых клеток в крови; уменьшение общей опухолевой нагрузки на организм и, соответственно, улучшения ответа на гормональную и/или химиотерапию; уменьшение стимуляции роста первичной опухоли исходя из теории «самопосева опухоли» [22].

Таким образом, уже накопилась значительная масса ретроспективных исследований, указывающих, что результаты лечения метастатического РПЖ лучше у пациентов подвергшихся РПЭ. Исходя из этого, данная тематика представляется весьма актуальной. Первоначальные результаты исследований являются многообещающими, которые показывают одновременно улучшение выживаемости пациентов и увеличение времени до наступления гормональной резистентности. Сама по себе операция РПЭ при метастатическом РПЖ представляется безопасной по периоперационным, функциональным и онкологическим результатам [1]. В связи с этим необходимы исследования по обоснованию и выработке тактики возможного применения РПЭ для пациентов с метастатическим РПЖ, как части мультимодального подхода к лечению таких больных. Прежде всего, РПЭ рассматривается в контексте лечения олигометастатического РПЖ, как одной из наиболее «благоприятных» форм метастатического РПЖ. Тем не менее, исследование на основании глобальной базы данных пациентов в США говорит, что наиболее важной находкой было то, что выживаемость больных с отдалёнными метастазами после лечения первичной опухоли (РПЭ или лучевая терапия), улучшилась независимо степени метастазирования. Ожидалось, что наибольшую пользу от РПЭ получают только пациенты с метастазами в нерегиональные лимфоузлы. Однако выживаемость улучшилась не только у пациентов с M1b (метастазы в кости) и M1c (метастазы в другие органы). При этом эффект РПЭ был более выражен у больных с висцеральными метастазами [22]. Если эти данные будут подтверждены, то это будет иметь решающее значение для привлечения пациентов в проспективные клинические исследования и, возможно, это приведёт к значительному пересмотру стандартов лечения с метастатическим раком предстательной железы.

## ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РПЖ: ПРИНЦИПЫ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ.

*В.Н. Лесовой, Г.Г. Хареба, Д.В. Шукин, В.В. Ханжин*  
Харьковский национальный медицинский университет

КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала»

**Введение.** Рак простаты является самым частым новообразованием у мужчин Северной Америки, Европы и некоторых регионов Африки. Ежегодно данная патология диагностируется у более чем полмиллиона людей, что соответствует примерно одной десятой части от всех онкологических заболеваний у мужчин. В Европе в структуре смертности мужчин от злокачественных новообразований РПЖ занимает второе место после рака легкого. На самом деле распространенность РПЖ значительно выше официально зарегистрированной. При аутопсиях у 60-70% умерших от других причин мужчин старше 80 лет выявляется РПЖ.

В Украине РПЖ занимает четвертое место по частоте заболеваемости и третье среди причин смертности от злокачественных новообразований. Если странах с развитой системой скрининга, количество пациентов с метастатическим РПЖ диагностируется в менее 5% случаев, то на постсоветском пространстве и, в том числе Украине, таких больных значительно больше.

При метастатическом РПЖ традиционно используется гормональная терапия (ГТ), как наиболее эффективный метод паллиативного лечения. Несмотря на возможность ГТ увеличивать выживаемость и уменьшать симптомы заболевания, тем не менее, 5-летняя выживаемость мужчин с метастатическим РПЖ составляет только 28%, и резко контрастирует с почти 100% 5-летней выживаемостью для мужчин, у которых РПЖ диагностируется без метастазов.

При выявлении метастатического РПЖ (мРПЖ), лечение, как правило, начинают с ГТ и лишь при появлении гормональной резистентности начинают применение цитотоксической терапии. В настоящее время одобрено применение цитостатиков у первичных пациентов с гормоночувствительным раком. Последние исследования показали, что применение доцетаксела в сочетании с ГТ даёт преимущество в выживаемости 14 месяцев в сравнении с ГТ. Такое комбинированно