



Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи



СПІЛКА
ОНКОУРОЛОГІВ
УКРАЇНИ

19-20 квітня 2018 року у м. Києві відбулась X ювілейна науково-практична конференція «Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи». Цей захід протягом багатьох років є унікальною платформою для популяризації інноваційних ідей, узагальнення наукових досягнень та обміну досвідом між провідними фахівцями в області урології та нефрології з різних регіонів України та їх зарубіжними колегами.



Учасників конференції у відеозверненні привітав голова ГО «Спілка онкоурологів України», професор, доктор медичних наук **Едуард Олександрович Стаховський**. Він зауважив, що назва конференції «Від урології до онкоурології» відображає шлях розвитку вітчизняної клініки. Україна – одна з перших серед країн Європи, де створено онкоурологічні відділення, в яких лікарі мають спеціальні знання як з урології, так і з онкології. Безумовно, такі знання потрібні, вони відрізняються від загальноурологічних. На зміну європейським стандартам приходять персоналізований підхід до лікування, і для того, щоб втілювати цей підхід, необхідні ґрунтовні знання як із фундаментальної медицини, так і з урології. Це шлях у майбутнє, тому ми маємо розвиватись у цьому напрямі.



Роботу засідання з доповіддю про нові підходи до оцінки складності пухлин нирки відкрив лікар-уролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології **Національного інституту раку Максим Пікуль**. На початку 2000-х рр. відбувся стрибок завдяки дослідженням, в яких показано, що резекція нирки значно покращує виживаність пацієнтів порівняно з радикальною нефректомією. Упродовж останніх десятиліть істотно зросла кількість органозберігаючих операцій.

Актуальним залишається питання адекватного відбору пацієнтів для проведення певного виду оперативного втручання. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EUA), резекцію нирки виконують при пухлинах T1 стадії. Водночас відсутність чіткої стандартизації анатомічних змін при нирковоклітинному раку (НКР) ускладнює ухвалення рішення про оперативне лікування. Ураження, яке, на думку одного лікаря, унеможливило резекцію нирки, може бути стандартом для проведення органозберігаючої операції з точки зору іншого лікаря. Однак точність і чіткість опису пухлинного ураження, його відношення до структур нирки є обов'язковими для остаточного визначення алгоритму ведення пацієнта з НКР.

Для того щоб вирішити це питання, була створена нефрометрія, яка дозволяє систематизувати дані та оцінити ризик ускладнень, проте чітко не визначає показань для хірургічного втручання. Онкологічна ефективність хірургічного лікування та високий ризик післяопераційних ускладнень спонукають до пошуку методу систематизації підходів до вибору типу хірургічного втручання.

У ході дослідження, проведеного у 2010-2014 рр. на базі Національного інституту раку (НІР) за участю 903 пацієнтів, встановлено, що найбільш значимими показниками для вибору тактики оперативного лікування у пацієнтів із НКР є об'єм збереженої паренхіми, розмір та локалізація пухлини. При полярному та латеральному розміщенні пухлини пороговим значенням об'єму функціонуючої паренхіми нирки (ОФПН), при якій доцільно виконувати резекцію, є величина більш ніж 58%. При медіальному розміщенні пухлини основним показанням для проведення резекції нирки є розмір новоутворення <38 мм.



З огляду на це на базі НІР розроблено нову систему оцінки пухлинного ураження нирки – NCIU-нефрометрію, яка ґрунтується на визначенні локалізації пухлини та ОФПН. Вона дозволяє оптимізувати та деталізувати показання для резекції нирки. Чутливість розробленої моделі становить 85,5%, специфічність – 85,5%, що не відрізняється від специфічності та чутливості пулу хворих, відібраних для валідації. Оцінка складності пухлини за допомогою NCIU нефрометрії спрощує стратифікацію пацієнтів на групи ризику та полегшує вибір хірургічного підходу.



Старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Олег Анатолійович Войленко

свою доповідь присвятив новій органозберігаючій тактиці лікування НКР. Вона є стандартом лікування у тих клінічних випадках, коли це технічно можливо. Зумовлено це насамперед тим, що нефректомія призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). Інші фактори ризику розвитку ХНН поділяють на модифіковані (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, аутоімунні процеси) та немодифіковані (похилий вік, чоловіча стать, спадкові фактори та ін.). Окрім цього, на функцію нирок впливають нефротоксичні протипухлинні лікарські засоби, серед яких – блокатори VEGF та його рецепторів, антиандрогенні препарати, структурні аналоги піримідину, сполуки платини та алкілюючі лікарські засоби. Під час проведення оперативного втручання, у тому числі резекції нирки, основним чинником подальшого розвитку ХНН є ішемічний та судинний компоненти.

При пограничних станах у тих хворих, у яких виконати резекцію можливо, однак існує високий ризик нефректомії, доцільно проводити таргетну терапію. Основними завданнями таргетної терапії при НКР є повна регресія пухлини, подовження тривалості життя пацієнта та покращення якості його життя. Неoad'ювантна таргетна терапія є своєрідним лакмус-тестом для відбору кандидатів для проведення циторедуктивної хірургії або метастазектомії при метастатичному НКР, дозволяє підвищити виживаність хворих із НКР та високим ризиком щодо проведення нефректомії за рахунок зменшення мікростазазів. Окрім цього, таргетна терапія дозволяє зменшити розмір пухлини, що дає можливість провести оперативне лікування у хворих із місцевопоширеним процесом, а також органозберігаюче лікування у пацієнтів із локалізованим НКР. Дані літератури дуже обмежені, дослідження з оцінки ефективності таргетної терапії в неoad'ювантному режимі на сьогодні практично відсутні.

У зв'язку з цим на базі НІР у 2014-2018 рр. проведено проспективне рандомізоване дослідження з оцінки безпечності та ефективності неoad'ювантної таргетної терапії в зменшенні розміру пухлини нирки та збільшенні можливостей проведення органозберігаючого хірургічного лікування у пацієнтів із локалізованим НКР. Загалом було зареєстровано 118 випадків локалізованого НКР із локалізацією, яка є показанням до проведення радикальної нефректомії. Пацієнтам 1-ї групи призначили два цикли таргетної терапії в неoad'ювантному режимі, пацієнти 2-ї групи отримали лише хірургічне лікування. Показаннями до проведення таргетної терапії були двобічний НКР, НКР єдиної нирки, центральне розміщення пухлини, а також периферичне або полярне розміщення НКР, що поширюється на нирковий синус, при ОФПН менше 68%. Проведено комплексне клінічне обстеження усіх пацієнтів, яке включало комплексну оцінку функціонуючої паренхіми нирки згідно з NCIU-класифікацією.

За результатами дослідження встановлено, що проведення неoad'ювантної таргетної терапії у хворих із локалізованим НКР забезпечило регресію пухлини у середньому на 20,4% при її середньому розмірі 66,1 мм, що дало можливість провести органозберігаюче оперативне лікування у 91,4% пацієнтів та забезпечити збереження функції нирок. У пацієнтів групи таргетної терапії швидкість клубочкової фільтрації була вищою, а отже, ризик розвитку ХНН – нижчим. Отримані у цьому дослідженні результати свідчать про можливість застосування таргетної терапії у хворих із локалізованим НКР.



У доповіді про хірургічне лікування пухлинних тромбів правого передсердя та супрадіафрагмальної нижньої порожнистої вени професор кафедри урології, нефрології та андрології **Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Дмитро Володимирович Щукін** зазначив, що супрадіафрагмальні тромби становлять 10% від усіх інтралюмінальних мас, які поширюються на нижню порожнисту вену.

Саме вони є найбільш складним хірургічним завданням у лікуванні пацієнтів із пухлиною нирки. Трансдіафрагмальний доступ до інтраперикардальної нижньої порожнистої вени та правого передсердя з боку черевної порожнини, як із розкриттям перикарда, так і без нього, забезпечує адекватний доступ до цих структур, що дозволяє не тільки накласти зажим на праве передсердя, а й провести зовнішнє пальцеве зміщення верхівки тромба нижче діафрагми і навіть нижче устя головних печінкових вен.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Юрій Васильович Вітрук зауважив, що резекція пухлини є радикальною тільки у тому випадку, якщо усі пухлинні вогнища видалені. Це стосується пацієнтів із первинною пухлиною та олігометастатичним захворюванням. Для більшості пацієнтів із метастатичним НКР нефректомія є паліативною опцією, а системна терапія є необхідною (V. Ljumberg et al., 2018).

Вибір тактики стосовно первинної пухлини полягає у наступному: паліативна нефректомія у хворих, яким не буде проводитись подальше лікування, циторедуктивна терапія до системної терапії та консолідована нефректомія після системної терапії. Кожен із цих підходів має свої переваги та недоліки (M. Bulla et al., 2017).

Виживаність пацієнтів, яким була проведена нефректомія, є вищою, ніж така при проведенні тільки імунотерапії (13,6 проти 7,8 міс; R. Franigan et al., 2004). Дослідження, в яких застосовували більш широкий спектр доступних препаратів, продемонстрували збільшення медіани загальної виживаності до 38,1 міс у пацієнтів, яким проводилась нефректомія у поєднанні з таргетною терапією (Vex et al., 2016). Однак ці дослідження враховували пацієнтів із різним ризиком прогресування захворювання, натомість європейськими стандартами визначено, що тактика лікування пацієнтів із метастатичним раком залежить від факторів ризику, таких як функціональний стан за шкалою Карновського, час до прогресії, рівні кальцію, гемоглобіну, нейтрофілів і тромбоцитів.

Після проведення циторедуктивної нефректомії у пацієнтів, які мали <3 факторів ризику, показники виживаності становили у середньому 22,7 міс, тоді як у пацієнтів із >3 факторами цей показник був 12,2 міс (S. Culp et al., 2010). В іншому дослідженні встановлено, що у пацієнтів із поганим загальним станом або високим ризиком за IMDC, пухлиною малого розміру та множинними метастазами чи з наявністю саркоматоїдної пухлини циторедуктивна нефректомія не рекомендована (D. Heng et al., 2014). Окрім цього, показано, що основними факторами, які визначають вибір на користь циторедуктивної нефректомії, є вік пацієнта та наявність уражених лімфатичних вузлів. Пацієнти старше 75 років та з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів є кандидатами, найімовірніше, на проведення таргетної терапії, а не на виконання нефректомії.

Розпочато клінічні дослідження CARMENA та SURTIME, дизайн яких передбачає порівняння ефективності таргетної терапії та циторедуктивної нефректомії. За результатами дослідження SURTIME медіана загальної виживаності була майже удвічі більшою при проведенні спочатку таргетної терапії з подальшою циторедуктивною нефректомією (32,4 проти 15,1 міс), натомість показники безрецидивної виживаності значимо не відрізнялися.

Консолідована нефректомія має свої переваги, оскільки існує ризик затримки системної терапії після нефректомії внаслідок хірургічної травми, погіршення загального стану чи прогресування захворювання. Проведення таргетної терапії на 42% зменшує розмір пухлини та на 21% збільшує

можливість виконання нефректомії (А.А. Thomas et al., 2009). Водночас деякі пацієнти не є кандидатами на циторедуктивну нефректомію, оскільки пухлина вважається нерезектабельною. Пацієнти, в яких захворювання швидко прогресує на фоні системної терапії, ймовірно, отримають меншу користь від нефректомії.

У НІР за період 2008–2016 рр. хірургічне лікування отримали 229 пацієнтів із метастатичним НКР, із них циторедуктивна резекція виконана у 18%, а циторедуктивна нефректомія – у 72% хворих. Трирічна виживаність становила 44 проти 25%, а медіана виживаності – 35 проти 21 міс у групі циторедуктивної резекції та у групі нефректомії відповідно.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU), циторедуктивна нефректомія з інтерфероном альфа збільшує загальну виживаність пацієнтів із метастатичним НКР із високим функціональним статусом. Показаннями до циторедуктивної нефректомії є перспектива того, що будуть видалені всі пухлинні метастази. Пацієнтам із низьким функціональним статусом та високим ризиком рецидиву проводити нефректомію недоцільно.

На сьогодні найбільш оптимальною тактикою є проведення таргетної терапії до оперативного втручання. Це дозволяє максимально зменшити кількість пухлинних вогнищ до проведення консолідувальної нефректомії. Водночас виконання циторедуктивної нефректомії пов'язане з ризиком розвитку ниркової недостатності, яка є протипоказанням для подальшого лікування.



У доповіді, присвяченій «ідеальній» радикальній цистектомії, лікар-онкоуролог відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський зазначив, що періопераційна смертність навіть у центрах високої хірургічної активності сягає 3,2% пацієнтів протягом 1-го міс та 8% у перші 3 міс після операції (Stein et al., 2001). Ранні ускладнення виникають у приблизно

58% пацієнтів, пізні ускладнення безпосередньо пов'язані з порушенням відведення сечі та ризиком рецидиву.

Ефективність радикальної цистектомії залежить від низки факторів. Так, відстрочення проведення цистектомії є критичним для пацієнтів із інвазивними формами раку сечового міхура (PCM). Не слід відкладати проведення оперативного втручання на більш ніж 3 міс, оскільки це підвищує ризик прогресування захворювання та ризик канцерспецифічної смертності. Невідкладне радикальне лікування слід розглядати при усіх пухлинах T1 стадії високого ризику прогресування (низькодиференційовані пухлини, рак *in situ*, мультифокальні та великого розміру), його також рекомендовано усім пацієнтам, у яких не досягнуто відповіді на інтравезикальну терапію.

Залежно від стадії показаннями до проведення радикальної цистектомії є інвазивні форми PCM стадії T2-T4 N0-Nx, M0, мультифокальні T1 та поверхневі рецидивуючі пухлини високого ризику E1G3. За життєвими показаннями цистектомія виконується у випадках профузної гематурії, двобічного мегауретера та прогресуючої ниркової недостатності.



Неoad'ювантна хіміотерапія (ХТ) рекомендована пацієнтам із пухлинами T2-T4a, у хворих із пухлинами NOM0 слід застосовувати лише цисплатиновмісну терапію. Пацієнти, в яких на момент проведення цистектомії досягнуто повну патологічну відповідь на ХТ, мали кращий прогноз щодо загальної виживаності. Проведення променевої терапії у доопераційному періоді з метою покращення виживаності недоцільно.

Доповідач наголосив, що досвід хірурга та кількість проведених у лікувальному центрі операцій мають більш важливе значення, ніж доступ (відкритий чи робот-асистований). Проведення тазової лімфаденектомії забезпечує збільшення 5-річної виживаності. Протоколи ERAS після цистектомії дозволяють ефективно зменшити післяопераційний біль та скоротити час перебування хворого у стаціонарі, що дає значну економічну вигоду.

Метод ілеоцистопластики має переваги за рахунок відновлення цілісності сечовивідних шляхів та збереження акту сечовипускання. Ад'ювантна цисплатиновмісна ХТ дозволяє зменшити загальну смертність на 18%. Важливим аспектом лікування є післяопераційне спостереження, оскільки у 8% пацієнтів ускладнення виникають у перші 3 міс після оперативного втручання, ускладнення, пов'язані з деривацією сечі, можуть розвинути у приблизно 45% пацієнтів у перші 5 років та у 54% – через 15 років після операції. Запропонована EAU схема – проведення КТ кожні 6 міс протягом перших 4 років, потім щорічно.

Отже, проведення радикальної цистектомії з урахуванням різних факторів дозволяє зменшити загальну смертність та покращити якість життя пацієнта.



Завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів із групою ад'ювантних методів лікування НІР, доктор медичних наук Ірина Крячок присвятила доповідь гематологічній токсичності при терапії онкоурологічних захворювань. У пацієнтів онкоурологічного профілю, які потребують проведення ХТ, найчастіше виникає гематологічна токсичність. При цьому анемія спостерігається у 72% пацієнтів, фебрильна нейтропенія – у 10-58%, що є лімітуючим фактором у лікуванні, який зумовлює зниження дози цитостатиків, подовження інтервалів між курсами ХТ та іноді навіть відмову пацієнта від лікування. Зменшення дози на 45% призводить до зниження 5-річної виживаності майже на 30%, а 20-річної виживаності – майже на 20%, тому проведення ХТ у повних дозах і у відповідний термін є необхідною умовою ефективного лікування.

Найчастішим гематологічним ускладненням при проведенні ХТ є анемія. Згідно з даними Європейської асоціації з дослідження анемії при раку (ECAS), анемію мають 35% пацієнтів на момент встановлення діагнозу, у 49% хворих вона виникає у період лікування, і навіть після завершення лікування у третини хворих спостерігається анемія. Основними наслідками анемії в онкоурологічних пацієнтів є зниження ефективності протипухлинної терапії, підвищення ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи, зниження функціональних показників, розвиток хронічної слабкості та підвищення ризику смерті (Nissenon et al., 2003; Faris et al., 1999).

Анемію у таких хворих можуть спричинити запальні процеси, гематурія, хронічні захворювання, гемоліз внаслідок аутоімунного процесу, ураження кісткового мозку, андрогенна депривація, променева терапія та ін. Обстеження пацієнта з анемією має бути комплексним та спрямованим на виключення дефіцитних та гемолітичних станів.

Основними методами корекції анемії є гемотрансфузія, застосування еритропоетину та препаратів заліза. Гемотрансфузія дає змогу швидко підвищити рівень гемоглобіну та полегшити симптоми, пов'язані з анемією. Еритропоетин знижує потребу в переливанні еритроцитарної маси та забезпечує поступове підвищення рівня гемоглобіну, але еритропоетин не рекомендований в онкологічних хворих, які не отримують ХТ, оскільки його застосування пов'язане з підвищеним ризиком смерті (ASCO, ASH, 2015). Пацієнт має надати письмову згоду після того, як його проінформують про можливі наслідки застосування еритропоетину.

У разі залізодефіцитної анемії хворим призначають препарати заліза. При абсолютному дефіциті (феритин <30 нг/мл і TSAT <20%) застосовують внутрішньовенні або пероральні форми препаратів заліза, при функціональному (феритин 30-800 нг/мл і TSAT 20-50%) – внутрішньовенні форми препаратів заліза у комбінації з еритропоетином.

Нейтропенія найчастіше виникає при раку яєчка, нирки, сечового міхура, і проведення ХТ при цих станах зумовлює прогнозований ризик розвитку нейтропенії у понад 25% випадків. У клінічній практиці це означає високий ризик розвитку складних інфекцій, пролонговану госпіталізацію та високі показники смертності таких пацієнтів (G.H. Luman, 2003). Санация вогнищ на початку лікування, ізоляція хворого, дотримання асептики та антисептики та адекватна медикаментозна терапія, наприклад ципрофлоксацином, норфлоксацином, флуконазолом, дозволяють запобігти розвитку інфекційних ускладнень у 60% випадків. Серед засобів, спрямованих на зменшення інфекційних ускладнень, є зниження інтенсивності ХТ та призначення колонієстимулюючих факторів (Г-КСФ).

Застосування Г-КСФ дозволяє удвічі знизити ризик інфекційних ускладнень та ризик смертності. Г-КСФ призначають при ризикі фебрильної нейтропенії $\geq 20\%$, а також у тих випадках, якщо вік пацієнта >65 років, за наявності фебрильної нейтропенії в анамнезі, ураження кісткового мозку, супутньої патології, ВІЛ, а також відкритих раневих поверхонь. Згідно з рекомендаціями NCCN та ASCO, первинна профілактика Г-КСФ проводиться через 24-72 год після завершення ХТ та у подальшому при наступних курсах ХТ.



Ще одним гематологічним ускладненням при лікуванні онкоурологічних хворих є тромбоцитопенія (до 8% випадків). Тактика ведення пацієнтів із тромбоцитопенією залежить від мети (проведення наступного курсу ХТ, оперативного втручання), наявності геморагічного синдрому та рівня тромбоцитів. Основними терапевтичними опціями є трансфузія тромбоконцентрату та застосування тромбопоетину. Своєчасне виявлення та корекція гематологічних ускладнень терапії онкоурологічних захворювань дозволяє провести лікування у повному обсязі та збільшити загальну виживаність пацієнтів.



Професор кафедри хірургії №1 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук Роберт Миколайович Молчанов розповів про особливості діагностики та лікування раку передміхурової залози (РПЗ). Оскільки чутливість біопсії анастомозу після радикальної простатектомії є низькою, особливо при рівні простатичного специфічного антигену (ПСА) <1 нг/мл, підставою для призначення сальважної

променевої терапії є біохімічний рецидив без гістологічного підтвердження локального рецидиву (рівень ПСА <0,5 нг/мл). Згідно з рекомендаціями EAU, у пацієнтів із біохімічним рецидивом після радикальної простатектомії використовувати візуалізуючі методи доцільно у тих випадках, якщо результат дослідження може вплинути на тактику подальшого лікування. При рівні ПСА ≥ 1 нг/мл показано проведення ПСМА-ПЕТ/КТ (за можливості) або ПЕТ/КТ із холіном. Визначення видалених метастазів особливо важливо для пацієнтів після променевої терапії, оскільки дозволяє запобігти смертності, пов'язаній з сальважною терапією. У разі біохімічного рецидиву після променевої терапії у кандидатів на проведення сальважної терапії виконується ПСМА-ПЕТ/КТ із метою локалізації та прицільної біопсії. Сальважна променева терапія пов'язана з 3-кратним збільшенням канцерспецифічної виживаності. Пацієнти, в яких у результаті лікування рівень ПСА <0,5 нг/мл, досягають невизначуваного рівня ПСА, що забезпечує досягнення 80% виживаності без прогресування протягом наступних 5 років (B.J. Stish et al., 2016; D. Pfister et al., 2014).

У пацієнтів із біохімічним рецидивом після променевої терапії доступними опціями є сальважна радіотерапія, кріотерапія, інтерстиційна брахітерапія, методика високоінтенсивного сфокусованого ультразвуку (HIFU), сальважна лімфодисекція та андрогендеприваційна терапія. Найкращий профіль безпеки має високодозова HDR-брахітерапія, яка є опцією для лікування певної категорії пацієнтів із гістологічно підтвердженим локальним рецидивом після променевої терапії.

Доповідач наголосив, що на підставі відсутності вираженого ефекту та наявності побічних ефектів хворим із РПЗ з рецидивом після первинного лікування не слід проводити стандартну гормональну терапію. Рання гормональна терапія є доцільною у пацієнтів із найвищим ризиком рецидиву, тобто при короткому періоді подвоєння ПСА – менше 6-12 міс або за наявності високої початкової суми Глісона (>7), а також за високої очікуваної тривалості життя (R.C.van den Bergh et al., 2016).

У пацієнтів із біохімічним рецидивом після простатектомії, які можуть отримати переваги від лікування, рекомендовано активне спостереження і за можливості відстрочення проведення променевої терапії за наявності сприятливих прогностичних факторів. Пацієнтам із підвищеним рівнем ПСА призначають сальважну променеву терапію.

Окрім представлених тем, на конференції розглянуто можливість променевої терапії, а також особливості медикаментозного лікування пацієнтів із НКР, РПЗ, молекулярні особливості урологічних пухлин та сучасні можливості їх ранньої діагностики. Основними принципами сучасної онкоурології є персоналізований підхід та за можливості виконання органозберігаючих операцій, що істотно покращує якість життя пацієнта.

Фото автора та ГО «Спілка онкоурологів України»

Підготувала Катерина Марушко