

Исаева Н.К.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

N.K. Isaeva

THE MODERN TECHNIQUES TREATMENT OF PROSTATE CANCER

УДК: 616.65 – 006.6 – 08

В данной статье представлены современные представления по диагностике и лечению рака предстательной железы на основе научных исследований и публикаций последних лет.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормонотерапия, антиандрогены, ПСА, МАВ, брахитерапия, биохимический рецидив.

In this article is mentioned modern techniques of diagnosis and treatment of Prostate cancer based on recent and latest scientific research and publications done in last few years.

Key words: prostate cancer, Hormonal therapy, PSA, MAV, brachithery, biochemical residue.

Рак простаты является важной проблемой мужского населения старшего возраста. Количество впервые выявленных случаев рака предстательной железы (РПЖ) с каждым годом увеличивается. В мире ежегодно выявляется до 396 тысяч случаев РПЖ, что составляет около 9% от общей онкологической заболеваемости мужчин. В структуре онкологических заболеваний во многих развитых странах РПЖ стабильно занимает 1-3-е места. Столь широкое распространение РПЖ ставит это заболевание в ряд наиболее важных социальных проблем современности. Смертность от РПЖ за 2007г. составила 8192 человека. Показатель смертности на 100 тысяч мужского населения – 9,86. Прирост показателя смертности с 1998 по 2007 г. – 35,79%, что составляет среднегодовой темп прироста – 3,11%. В настоящее время в мире среди онкологических заболеваний у мужчин смертность от РПЖ занимает стабильное 3-е место после рака легких и желудка [1,2,4]. За 2005г. в Кыргызстане заболеваемость составила 4 на 100 000 мужского населения. Однако, количество активно выявленных больных (на профосмотрах) не превышает 6,2%, морфологическая верификация у вновь выявленных больных составила 83,1%, по стадиям – I –II-20%, III – 56,9%, IV – 23,1%, соответственно. Летальность на 1-м году после постановки диагноза – 35,1%, число умерших на 100 вновь выявленных больных-52,3%, пятилетняя выживаемость составила 22,8% от всех наблюдений, структура-0,8%, летальность-14,2%, кумулятивный показатель -0.36.

Несмотря на внедрение новых современных методов диагностики у 60-80% больных диагноз РПЖ устанавливается в поздних стадиях и часто уже при наличии множественных метастазов. Хотя, РПЖ является относительно медленно прогрессирующим заболеванием, от момента

возникновения клинически незначимого РПЖ до появления симптоматики заболевания может пройти 15-20 лет. На ранних этапах заболевания часто протекает бессимптомно, и больной обращается к врачу слишком поздно, когда радикальное лечение невозможно [2,11].

Лечение рака простаты до настоящего времени остается сложной и противоречивой проблемой, в клинической онкоурологии, так как лечение данной категории больных длительное и дорогостоящее мероприятие. Выбор метода лечения и их последовательность зависит от стадии заболевания, общего состояния пациента и чувствительности опухоли к тому или иному лечебному воздействию.

При возникновении подозрения на РПЖ в первую очередь принято проводить три необходимых исследования:

1. Пальцевое ректальное исследование простаты
2. Определение уровня простато-специфического антигена (ПСА)
3. Ультразвуковое исследование (УЗИ) простаты, при показаниях одновременно с биопсией.

ПСА - наиболее эффективный сыровоточный маркер в онкологии (норма от 0 до 4 нг/мл). Определение ПСА используется в программах скрининга здорового населения (выявляется у 27% мужчин), при стадировании, как критерий эффективности хирургического, лучевого и лекарственного лечения, при мониторинге больных, находящихся в ремиссии.

Современные трансректальные ультразвуковые датчики обеспечивают очень высокое качество изображения и позволяют детально визуализировать структуру простаты, окружающих его органов и тканей, а также прицельно взять биопсию из измененного участка железы.

Выделяют локализованный рак, когда опухоль не выходит за пределы капсулы предстательной железы (T1-T2). Местно-распространенный рак сопровождается прорастанием опухолью капсулы железы или вовлечением в процесс соседних органов (T3-T4), либо метастазами регионарных лимфоузлах (N+), независимо от категории T. Распространенный рак характеризуется метастазами в лимфоузлах таза и/или наличием отдаленных метастазов (N+ M+).

Больным РПЖ невозможно подвести под одну схему лечения. Подход во многом должен быть индивидуальным. Выбор метода лечения РПЖ определяется стадией болезни. Обобщение большого международного опыта позволило

Европейской ассоциации урологов в 2001 году лечения (табл.1).
 рекомендовать следующие возможные варианты

Таблица 1.

Рекомендации по выбору лечения РПЖ (G.Aus et al. 2001)

Стадия	Метод лечения	Комментарии
T1a	Динамическое наблюдение	Рекомендуемый метод для пациентов с умеренно и хорошо дифференцированным раком и ожидаемым периодом жизни < 10 лет
	Радикальная простатэктомия	Предпочтительна для пациентов молодого возраста с ожидаемой длительной продолжительностью жизни и при низкодифференцированном раке
	Лучевая терапия	Предпочтительна для пациентов молодого возраста с ожидаемой длительной продолжительностью жизни и при низкодифференцированном раке. У лиц перенесших ТУР-высокий риск.
	Гормональная терапия	Не рекомендуется
	Комбинированное лечение	Не рекомендуется
T1b- T1c	Динамическое наблюдение	Пациенты без симптомов с умеренно и хорошо дифференцированным раком и ожидаемым периодом жизни <10 лет. Пациенты, отказавшиеся от лечения из-за боязни осложнений
	Радикальная простатэктомия	Пациенты с ожидаемым периодом жизни > 10 лет, информированные о возможных осложнениях
	Лучевая терапия	Пациенты с ожидаемым периодом жизни > 10 лет, предпочитающие (выбравшие) лучевую терапию и информированные о возможных осложнениях. Пациенты с противопоказаниями к оперативному лечению.
	Гормональная терапия	Пациенты, имеющие симптомы, не подходящие (имеющие противопоказания) для радикального лечения.
	Комбинированное лечение	Неoadъювантная гормональная терапия + радикальная простатэктомия (преимуществ не выявлено); неoadъювантная гормонотерапия + лучевая терапия (лучший контроль за первичной опухолью, улучшение выживаемости не доказано; гормонотерапия (3 года) + Лучевая терапия (лучше чем только лучевая терапия, у больных с низкодифференцированным раком)
T3-T4	Динамическое наблюдение	Рекомендуется пациентам без симптомов с T3 умеренно и хорошо дифференцированным раком и ожидаемым периодом жизни < 10 лет
	Радикальная простатэктомия	Рекомендуется специально отобранным пациентам с небольшим объемом опухоли T3, ПСА < 20 нг/мл, показателем Gleason < 8 и ожидаемым периодом жизни >10 лет
	Лучевая терапия	Пациенты с T3 (No) и ожидаемым периодом жизни > 5-10 лет. Предпочтительна эскалация дозы >70 ГР.
	Гормональная терапия	Пациенты T3-4, имеющие симптомы и опухоль большой распространенности, высокий уровень ПСА (> 25 нг/мл).
	Комбинированное лечение	Лучевая терапия + гормонотерапия имеют преимущество по сравнению только с лучевой терапией. Неoadъювантная гормонотерапия + радикальная простатэктомия (преимуществ не доказано).
N+M0	Динамическое наблюдение	Пациенты без симптомов. Информированный выбор пациента
	Радикальная простатэктомия	Не является стандартным видом лечения
	Лучевая терапия	Не является стандартным видом лечения
	Гормональная терапия	Стандартный вид лечения
	Комбинированное лечение	Не является стандартным видом лечения Информированный выбор пациента
M+	Динамическое наблюдение	Не является стандартным (возможно у информированных пациентов без симптомов, в хорошем состоянии, находящихся под медицинским наблюдением)
	Радикальная простатэктомия	Не рекомендуется
	Лучевая терапия	Не рекомендуется (назначается для симптоматического лечения)
	Гормональная терапия	Стандартный вид лечения
	Комбинированное лечение	Не рекомендуется

Однако если в отношении больных с местно-распространенной опухолью или с уже имеющимися метастазами существует более или менее единый подход, то влечении начальных стадий (T1-T2) РПЖ единой точки зрения нет. В

настоящее время больному может быть предложено три варианта лечения:

- Радикальная простатэктомия;
- Радикальная лучевая терапия;
- Выжидательная тактика

Таблица 2.

Методы лечения локализованного РПЖ

Радикальная простатэктомия	
Лучевая терапия	А) наружная Б) внутритканевая
Отсроченное лечение/выжидательная тактика	
Методы в стадии разработки	А) криотерапия Б) лазеротерапия В) сфокусированный ультразвук высокой интенсивности

Выжидательная тактика чаще используется при стадии T1 (опухоль не определяется клинически, обнаруживается случайно при гистологическом исследовании), у больных пожилого возраста с высокодифференцированными формами опухолей, лечение начинается с появлением клинических симптомов заболевания, до сих пор остается спорной. После установки диагноза за больными проводится активное наблюдение без какого-либо первоначального лечения. Следует учитывать, что активное наблюдение можно рекомендовать пациентам, подлежащим радикальному лечению, однако в силу возраста или сопутствующей патологии, имеющих короче ожидаемую продолжительность жизни, чем у больных молодого возраста. По результатам исследований при выжидательной практике высокодифференцированные опухоли (число баллов Глисона 2-4) метастазируют в 2,1% случаев в год, агрессивные опухоли (число баллов Глисона 7-10) в 13,5% случаев в год. Больные с опухолями низкой градации живут более 10 лет в 87% случаев; больные с низкодифференцированными опухолями – в 26% случаев. Значительно лучше выживаемость у больных с высоко- и среднедифференцированными опухолями по сравнению с низкодифференцированными.

Лучевая терапия при локализованных формах РПЖ используется с 60-х годов, применяется как метод радикального лечения и в определенной степени является конкурирующим с простатэктомией. Особенно лучевая терапия имеет преимущество у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые являются противопоказаниями к хирургическому лечению. Важно подчеркнуть, что выживаемость после лучевой терапии близка к таковой после радикальной простатэктомии.

Критерии отбора больных РПЖ для лучевой терапии

- Гистологическая верификация РПЖ
- ограниченный местный рост опухоли
- Достаточная ожидаемая продолжительность жизни, при которой целесообразны попытки полного излечения

– Отсутствие вовлечения в опухолевый процесс ободочной и прямой кишки

Однако следует отметить, что выживаемость после лучевой терапии по литературным данным достигает 15 лет в 40-60% случаев. Это вполне хорошие результаты, особенно если учесть, что лечению подвергаются с основном больные старше 60 лет. **Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия)** локализованного РПЖ, основана на данных о природе полураспада используемых изотопов и возможности создать непосредственно в предстательной железе высокую дозу облучения, которая вызывает гибель злокачественных клеток. Используются два радионуклида ¹²⁵I и ¹⁰³Pd, реже - ¹⁹²Ir. Наиболее частыми осложнениями брахитерапии, по данным авторов, является повреждение окружающих тканей [6,9,10].

Радикальная простатэктомия остается основным видом лечения больных в этих стадиях заболевания. В первую очередь это связано с тем, что такое лечение может избавить большинство больных от злокачественного новообразования. Основное преимущество в том, что удаются на длительное время добиться контроля над течением заболевания и высокой выживаемости при долгосрочном наблюдении за больными. Критериями отбора пациентов служит клиническая стадия, уровень ПСА, ожидаемая продолжительность жизни 10 лет и более. Наилучший эффект достигается при проведении операции в стадии T1-2 Nx M0. Выполнение в стадии T3 Nx M0 вызывает по-прежнему дискуссии. Лучший прогноз после оперативного лечения имеют пациенты с хорошо дифференцированными опухолями, в случае низкодифференцированными опухолями прогрессирование наступает значительно быстрее и продолжительность жизни существенно короче. Пятилетняя выживаемость больных составляет, в среднем около 80%, а 10-летняя-70-75% [5,8].

Заключительная стадия РПЖ –метастатическая- D (D стадия: любая T категория, N+ или M+). Рассматриваются два варианта течения: D1 –метастазирование в тазовые лимфоузлы и D2 –отдаленные метастазы в кости, редко в легкие и печень. Средняя выживаемость больных с метастазами -2,5 года. Почти у 100% больных в этой стадии показатели ПСА превышают 10нг/мл.

Основным методом лечения РПЖ в D стадии является гормональная терапия. Обычно используются два подхода. Чаще всего лечение начинают с хирургической кастрации и приема антиандрогена, либо проводится комбинированное лечение, которое включает в себе медикаментозную кастрацию с одновременным назначением антиандрогенов. Суть лечебных мероприятий состоит в максимальном снижении продукции эндогенного тестостерона – так называемая «максимальная андрогенная блокада»

(МАБ). МАБ=кастрация (медикаментозная или хирургическая)+антиандроген.

Нужно отметить, что у мужчин имеется два источника поступления андрогенов – это яички и надпочечники. Поэтому кастрация (медикаментозная или хирургическая) не решает всей проблемы гормонального лечения, т.к. андрогены надпочечников способны стимулировать опухоль предстательной железы. 80% больных в этой стадии отмечают субъективным эффектом и 50% больных объективным эффектом. Полная андрогенная блокада – орхэктомия или применение LH-RH аналогов + антиандрогены считаются методом выбора. Эстрогены практически не назначаются.

Хирургическая кастрация. Во многих странах орхэктомия считается методом выбора при лечении распространенного рака предстательной железы. Врача подкупает простота выполнения операции. Психологически больные предпочитают LH-RH аналоги (золадекс, лейпролид и др.) вместо орхэктомии. После орхэктомии на 95% уменьшается сывороточный уровень тестостерона. Однако внутрипростатическое содержание тестостерона в результате хирургической операции уменьшается лишь на 30-40%. Дальнейшее исследование показали, что и яички и надпочечники вырабатывают по 50% общего количества андрогенов, определяемых в предстательной железе взрослого мужчины. Фактически предстательная железа так же, как и другие эндокринные ткани трансформирует неактивные стероидные предшественники надпочечниковой природы дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и ДГЭА-сульфат в активный андроген дегидро-тестостерон (ДГТ). Поэтому операция у части больных с гормонорезистентной опухолью является бесполезной. Следствием же операции является утрата полового влечения, импотенция, приливы, а также другие побочные эффекты: остеопороз, атрофия мышц, гинекомастия, анемия, рост уровней липопротеидов высокой плотности и депрессия.

Медикаментозная кастрация. ЛГРГ аналоги – это сильнодействующие аналоги естественного ЛГРГ человека, с помощью которых достигается обратимая медикаментозная кастрация. Введение Золадекса в начале вызывает кратковременное повышение уровня ЛГ и ФСГ (а следовательно, и тестостерона), но затем следует резкое падение его. Клинически медикаментозная кастрация столь же эффективна, как и орхэктомия - ответ наблюдается в 60-80% случаев. Обратимый характер изменений позволяет выявить гормонорезистентные опухоли, а затем уже принимать окончательное решение о выборе метода лечения. Следует отметить, что подавление действия тестикулярных андрогенов в результате

орхэктомии и медикаментозной кастрации не влияет на секрецию андрогенов в надпочечниках. Золадекс вводят подкожно 3,6 (шприц-ампула) каждые 28 дней или 10,8 мг каждые 12 недель.

Антиандрогены (Касодекс, флутамид, андрокур, нилутамид) широко применяются при комбинированном лечении распространенного рака предстательной железы. Они блокируют рецепторы половых гормонов, тормозя действие дегидротестостерона и тестостерона. Если больные отказываются от кастрации и хотят сохранить половую активность выбор можно остановить на монотерапии антиандрогенами. Обычные дозы для касодекса внутрь по 50 мг (1 таблетка) ежедневно, флуцином по 250 мг три раза в день, андрокур внутрь по 200-300 мг (1 таблетка по 50 мг) длительно. По сводным литературным данным, эффективность лечения различными антиандрогенами в режиме монотерапии следующая: частичная регрессия опухоли – у 20-78%, стабилизация процесса – у 16-43%, прогрессирование – у 2-30%.

Насколько лучшие результаты получены при комбинации антиандроген+кастрация (хирургическая или химическая), т.е. в режиме МАБ – частичная регрессия у 40-80%, стабилизация – у 16-53%, прогрессирование лишь у 1-16% [2,3,8,12].

В рандомизированных клинических исследованиях было показано, что только андрогенная блокада приводит к увеличению продолжительности жизни и, что особенно важно, эти результаты в настоящее время получены при лечении как локализованных, так и распространенных стадий болезни. Эти данные позволяют предположить что гормонотерапия, помимо традиционной первой линии лечения распространенного РПЖ, должна применяться и как составная часть лечения на ранних стадиях этого заболевания.

Ранее считалось, что РПЖ- малочувствительная к химиотерапии опухоль, а эффективность доксорубина была зарегистрирована только в 30% случаях, однако, в последних исследованиях его эффективность отмечена у 84% больных.

С учетом того, что изначально в опухолевой ткани существуют популяции клеток нечувствительных к гормонам, лечение предлагается начинать с сочетанного применения гормонов и химиопрепаратов. Эффективны комбинации эстрамустина с винбластином, этопозидом, таксолом.

В ряде пилотных исследований выявлена принципиальная чувствительность рака предстательной железы к таксолу и навельбину. Среди новых препаратов, получающих противоопухолевую оценку при раке предстательной железы – маримостат (ингибитор матрикс металлопротеиназы), финастерид, эпристерид и

туростерид (ингибиторы 5 –а редуктазы), которые уменьшают интрапростатическую концентрацию дигидротестостерона, фенилбутират, тормозящий пролиферацию клеток рака простаты и уменьшающий выработку PSA.

В последние годы все чаще используют иммунотерапию, при применении рекомбинантного интерферона альфа в сочетании с ретиноидами вызывает снижение PSA у 40% больных гормонорезистентным РПЖ. Также изучается эффективность противогрибкового препарата кетоконазола в сочетании с гидрокортизоном (угнетение надпочечникового и тестикулярного синтеза андрогенов), антитрипаносомного препарата сурамина.

Таким образом, использование новых доступных методов диагностики и лечения может оказать значительное влияние на качество жизни и выживаемость больных РПЖ.

Литература:

1. Алексеев Б.Я. Гормональная терапия в комбинированном лечении РПЖ // Вместе против рака.-2004.- №3.-.35-38
2. Гарин А.М. Принципы и возможности современной эндокринной терапии
3. опухолей.-М., 2000.-С.109-130.
4. Матвеев Б.П.,Бухаркин Б.В.,Матвеев В.Б. Рак предстательной железы.
5. М.,1999.-С.126-142.
6. Бухаркин Б.В. Гормональное лечение местнораспространенного и диссеминированного РПЖ / В кн. под ред. проф. Б.П. Матвеева. Клиническая онкоурология.-М.,2003.-С.560-563
7. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.,2003.- С.435-601
8. Иязалиев К.Т., Абдылдаев Т.А., Мамбеталиев Б.Ж. Комбинированное лечение больных раком предстательной железы с первичными метастазами в кости.//Актуальные вопросы онкологии и радиологии. Б., 1999.-С.224-226.
9. Wang M. S.,Valenzuela L.A., Myrphy G.P., Chu T.M. Purification of the human
10. prostate specific antigen. // Inv.Urol.-1997/ -17.-P.-157.
11. Prostate cancer Trialists Collaborative Group.// Lancet-2000.-P.1491-1498.
12. Карякин О.Б. стандарты в лечении различных стадий рака предстательной железы // практическая онкология – 2001 .№2(6).-С.24-27
13. Заридзе Д.Г. Эпидемиология рака простаты. В материалах Европейской гистомы онкологов. Рак простаты Москва. 1997.
14. Гарин А.М. Загадки рака предстательной железы, споры вокруг ведения этих больных. // Российский онкологический конгресс, 7-й: Материалы –М., 2003. – С.28-32
15. Alcaraz A, Teilac P: Hormone therapy for prostate cancer: Guidelines versus clinikal practice. Eur. Urol suppl 5:362-368,2006.

Рецензент: д.мед.н., профессор Шаимбетов Б.О.