

Стандарты в лечении различных стадий рака предстательной железы

О.Б. Карякин, д-р мед. наук

*...к настоящему
времени сложились
определенные стандар-
ты в лечении больных с
различными стадиями
рака предстательной
железы.*

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

После определения диагноза локализованного рака предстательной железы (T1–2) пациент и врач стоят перед проблемой выбора тактики лечения. Врач должен информировать больного о различных, близких по результатам, видах лечения, их преимуществах, недостатках, ожидаемой продолжительности жизни и ее качестве. Альтернативными видами лечения локализованного рака предстательной железы в настоящее время принято считать:

- радикальную простатэктомию,
- дистанционную лучевую терапию,
- брахитерапию,
- активное наблюдение.

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 этого метода заключается в том, что удастся на длительное время добиться контроля над течением заболевания и высокой выживаемости при долгосрочном наблюдении за больными. Ряд зарубежных центров сообщают, что скорректированная выживаемость для этих больных в течение 25 лет составляет 80% [4, 8, 14].

Чаще всего используется позадилоная простатэктомия. Это связано с рядом преимуществ по сравнению с трансперинеальной. Из этого же доступа выполняется тазовая лимфаденэктомия до удаления предстательной железы. Кроме этого, удастся лучше мобилизовать сосудисто-нервный пучок, что позволяет у большинства больных сохранить потенцию. Техника позадилоной простатэктомии хорошо описана во многих руководствах. Основная задача операции – полное удаление злокачественной опухоли. Обязательным является выполнение тазовой лимфаденэктомии со срочным гистологическим исследованием. В случае метастатического поражения лимфатических узлов большинство хирургов не выполняют в последующем радикальную простатэктомию. Хотя в последнее время ряд урологов, несмотря на наличие метастазов в лимфатических узлах, проводят операцию с последующей гормональной терапией. Критериями отбора пациентов для этого вмешательства служит клиническая стадия, уровень PSA, ожидаемая продолжительность жизни. Как правило, радикальная простатэктомия выполняется пациентам с хорошим общим состоянием и ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более. Наилучший эффект достигается при проведении операции в стадии T1–2NxM0. Выполнение ее в стадии T3NxM0 вызывает по-прежнему дискуссии, хотя у ряда больных удастся добиться хороших результатов. Уровень PSA самостоятельно не рассматривается как фактор отбора больных для операции ввиду вариабельности этого показателя в различных клинических ситуациях. Лучший прогноз после оперативного лечения имеют пациенты с хорошо дифференцированными опухолями, у которых сумма по Gleason не превышает 2–4. В случае низкодифференцированных опухолей прогрессирование наступает значительно быстрее и продолжительность жизни существенно короче. Пятилетняя выживаемость больных составляет, в среднем, около 80%, а 10-летняя – 70–75% [11].

Дистанционная лучевая терапия локализованного рака предстательной железы используется с 60-х годов. В последние годы развитие новых технологий, дозиметрии, совершенствование технических возможностей, внедрение конформной лучевой терапии существенно улучшило отдаленные результаты и снизило побочные эффекты. В зону мишени включается предстательная железа, а в ряде случаев – семенные пузырьки и лимфатические узлы. Важным является топометрическая подготовка, которая выполняется с помощью симулятора, компьютерного томографа, что позволяет наиболее точно определить границы органа и соотношение с соседними

структурами. Имеются различные подходы при выборе полей облучения. За рубежом, как правило, используется методика 4- или 3-польного облучения. Размеры поля 8 x 8 см или 8 x 10 см. Отечественные авторы применяют как метод 4-польного облучения, так и переднюю ротацию с одного поля. Суммарная очаговая доза должна быть не менее 65–70 Гр в срок 6,5–7 нед. При хороших условиях топометрии и технических возможностях в некоторых центрах достигают суммарной очаговой дозы 74–76 Гр. Результаты лечения зависят также от стадии, исходного уровня PSA, индекса Gleason. Пятилетняя выживаемость вполне сопоставима с результатами радикальной простатэктомии и составляет 75–80%.

Трехмерная конформальная лучевая терапия – новая технология, которая позволяет улучшить распределение и сконцентрировать подводимую дозу к предстательной железе, не увеличивая частоты постлучевых осложнений. Это достигается с помощью пространственного изображения в 3 плоскостях. Проводится сканирование шагом 3 мм или 5 мм, что позволяет четко получить изображение предстательной железы и мочевого пузыря и точно произвести расчеты для подведения высокой дозы к предстательной железе. Пятилетняя выживаемость этих больных составляет 75–95% и зависит от исходного уровня PSA и индекса Gleason.

Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) локализованного рака предстательной железы. Метод активно развивается в последнее десятилетие и находит все больше сторонников. Идеология его основана на данных о периоде полураспада используемых изотопов и возможности создать непосредственно в предстательной железе высокую дозу облучения, которая вызывает гибель злокачественных клеток. Используются два радионуклида ^{125}I и ^{103}Pd . Средняя энергия, высвобождаемая при распаде ^{125}I , составляет 0,028 МэВ. Период полураспада этого радионуклида – 60 дней. ^{125}I , как правило, используется у больных с высоко- и среднедифференцированными опухолями, т. е. когда индекс Gleason составляет от 2 до 6. В случае монотерапии ^{125}I удается достигнуть дозы 140–160 Гр в предстательной железе.

Другой радионуклид – ^{103}Pd – чаще используется при низкодифференцированных опухолях, когда индекс Gleason составляет 7 и выше. Период полураспада ^{103}Pd составляет 17 дней, а высвобождаемая средняя энергия – 0,021 МэВ. Кроме того, используется введение ^{103}Pd в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Общая доза монотерапии при его использовании составляет 115 Гр, а при сочетании с дистанционной лучевой терапией – 70–90 Гр.

Реже используется ^{192}Ir , но, как правило, у больных с местнораспространенным раком и в сочетании с дистанционной лучевой терапией. Техника этого метода хорошо разработана. Как правило, используется промежуточный доступ. С помощью специальной программы проводится дозиметрический расчет количества введенных источников, а визуализация осуществляется на мониторе ультразвукового аппарата. Результаты оцениваются по динамике PSA. Пятилетняя выживаемость также зависит от исходного уровня PSA и степени дифференцировки опухоли. В зависимости от этих

показателей, стабилизации заболевания в течение 5 лет удается добиться у 70–95% пациентов.

Активное наблюдение (отсроченное лечение). Этот вид лечения основан на нескольких положениях:

- 1) большинство больных раком предстательной железы пожилые люди с сопутствующими заболеваниями;
- 2) при локализованных формах рост опухоли протекает медленно, что не требует какого-либо лечения в течение длительного времени;
- 3) скорректированная 10-летняя выживаемость у этих пациентов составляет 80–90%;
- 4) значительная часть больных этой патологией погибают не от рака, а от сопутствующих заболеваний.

Этот подход особенно популярен в скандинавских странах. После установки диагноза за больными проводится активное наблюдение без какого-либо первоначального лечения. Естественно, что активное наблюдение согласовывается с пациентами. В случае же появления каких-либо симптомов, связанных с заболеванием, или желания пациента начать терапию, врач и больной выбирают вид лечения. Следует учитывать, что активное наблюдение можно рекомендовать пациентам, подлежащим радикальному лечению, однако, в силу возраста или сопутствующей патологии, имеющим скорее ожидаемую продолжительность жизни, чем у больных более молодого возраста. По данным различных авторов, 10-летняя скорректированная выживаемость составляет 75–90% [1, 2, 6, 12]. Значительно лучше выживаемость у больных с высоко- и среднедифференцированными опухолями по сравнению с низкодифференцированными.

ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Традиционно к этим формам заболевания относятся опухоли, выходящие за пределы предстательной железы – T3–4N0M0 или T1–4N1M0. Некоторые авторы к регионарной форме заболевания относят пациентов с опухолями в стадии T1–2 с неблагоприятными факторами прогноза, т. е. с индексом Gleason > 7 и уровнем PSA > 20. Однако до настоящего времени не существует достаточно убедительных данных, чтобы по течению заболевания и отдаленным результатам рассматривать этих пациентов как одну группу.

Лучевая терапия в последнее десятилетие стала методом выбора в лечении больных этой патологией. Данные литературы показывают, что в стадии T3 при использовании обычного метода дистанционной лучевой терапии в дозе 60–75 Гр удается добиться 10-летней наблюдаемой выживаемости у 31–46% больных [5]. Местный контроль над заболеванием отмечен у 26–73%. Хотя в стадии T4 только 15% больных живут 10 лет. В связи с такими результатами возникают следующие вопросы:

1. Может и должна ли только одна лучевая терапия использоваться у больных в стадии T3?
2. Какой оптимальный объем мишени и суммарная очаговая доза при такой распространенности опухоли?
3. Какова роль комбинации гормональной и лучевой терапии у пациентов с местнораспространенными опухолями?

Оптимальный объем облучения остается предметом

дискуссии до настоящего времени. Так как можно предположить, что в стадии T3–T4 имеются микрометастазы, большинство врачей склоняются к тому, что тазовые лимфатические узлы тоже должны включаться в зону облучения. Так, ретроспективные исследования лучевой терапии предстательной железы по сравнению с её облучением вместе с тазовыми лимфатическими узлами выявило значительное преимущество в пользу последнего варианта лечения. Так, 5-летняя выживаемость после лучевой терапии предстательной железы и лимфатических узлов составила 72% по сравнению с 40% в контрольной группе. Существующая аппаратура, дозиметрия и планирование показывают, что доза в 70 Гр должна быть стандартной у больных местнораспространенным раком предстательной железы, при этом число лучевых повреждений может быть сведено к минимуму.

Сочетание лучевой терапии и гормональной терапии. Неудовлетворительные отдаленные результаты лучевой терапии местнораспространенного рака предстательной железы связаны с локальным рецидивом и последующей диссеминацией заболевания или дальнейшим развитием микрометастазов, имеющих к моменту постановки диагноза. Сочетание гормональной и лучевой терапии усиливает эффект на первичный очаг и имеющиеся микрометастазы. Проведенные рандомизированные исследования показали преимущество этой комбинации по сравнению с только лучевой терапией.

В исследовании, проведенном Радиотерапевтической онкологической группой, использовались аналоги LHRH и флютамид за 2 мес до начала лучевой терапии и в течение всего времени ее проведения [10]. Другой группе больных проводилась только лучевая терапия. При анализе результатов было показано, что отсутствие рецидива при комбинированном лечении отмечено у 64%, а без гормональной терапии – у 29% больных. При этом не отмечено достоверных различий показателей общей выживаемости в течение 8 лет наблюдения. Европейская организация по лечению и исследованию рака (EORTC) также изучала сочетание лучевой терапии с длительной комбинированной блокадой андрогенов. Средний период наблюдения за больными был 45 мес. При комбинированном лечении 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 85% по сравнению с 48% ($p < 0,001$), а наблюдаемая – 79% и 62% соответственно. В настоящее время продолжается ряд исследований по сочетанию лучевой и гормональной терапии, так как существующих данных пока недостаточно для окончательных выводов об эффективности этой комбинации. Кроме этого, не выяснена оптимальная последовательность этих двух методов, а также длительность гормональной терапии.

Радикальная простатэктомия до настоящего времени вызвала много дискуссий как метод лечения больных в стадии T3. Это связано с тем, что клинически выставляемая стадия T3 имеет значительно большую гистологическую распространенность после проведенной операции (позитивные края).

Большинство исследователей согласны, что только оперативное лечение в стадии T3 не может быть адекватным для местного контроля и в целом над течением

злокачественного заболевания, хотя авторы представляют удовлетворительные отдаленные результаты выживаемости. Так, в серии ряда больших исследований было показано, что 10-летняя скорректированная выживаемость составляет 72–80%, безрецидивная же значительно ниже – 31–61%, а рецидивы возникли у 20–44% пациентов [3, 9, 13]. Улучшение результатов и увеличение продолжительности жизни достигается за счет комбинации оперативного вмешательства с гормоно- и лучевой терапией. Хуже прогноз у пациентов с высоким риском, т. е. когда индекс Gleason составляет 8–10, уровень PSA > 20, или когда при лимфаденэктомии выявлены метастазы. Рецидивы или прогрессирование заболевания у таких больных встречаются до 90%. С другой стороны, у молодых пациентов, тщательно обследованных, с индексом Gleason < 7 и уровнем PSA < 20 нг/мл, радикальная простатэктомия в стадии T₃ является методом выбора и может существенно продлить их жизни.

Рядом исследователей используется неоадьювантная гормонотерапия до радикального вмешательства. Однако до настоящего времени нет убедительных данных, что этот вид лечения снижает наличие опухоли в «краях» или стойко контролирует биохимическое прогрессирование.

ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С тех пор, когда Huggins и Hodges предложили в 1941 г. орхиэктомию и/или использование эстрогенов у больных раком предстательной железы, такое лечение было методом выбора у пациентов с распространенными формами этого заболевания. Со временем появились новые классы препаратов, такие как антиандрогены и агонисты аналогов LHRH. В целом лекарства каждой группы хорошо переносятся, сочетания их являются эффективными и широко используются в клинической практике. Если оценить этот период с начала 40-х годов прошлого столетия до нынешнего времени, то можно сказать, что он был направлен на поиск оптимальной комбинации различных вариантов гормональной терапии.

Однако орхиэктомию и до настоящего времени остается «золотым» стандартом в лечении больных метастатическим раком предстательной железы, которые нуждаются в депривации андрогенов. Большинство специалистов выполняют так называемую субкапсульную (пластическую) орхиэктомию, которая по кастрационному эффекту эквивалентна обычной операции. С открытием аналогов LHRH-гормонов появилась возможность замены физической кастрации на химическую. Проведенные исследования показали, что кастрационный уровень тестостерона одинаков после физической и химической кастрации.

При использовании таких препаратов, как золадекс, декапептил, диферелин, бусерелин и т. д., возможен феномен «вспышки», т. е. активизации метаболизма тестостерона в течение первой инъекции лекарства. Об этом следует помнить при лечении больных с метастазами в позвоночник, выраженным болевым синдромом, а также обструкцией мочеочечников.

Появление антиандрогенов в арсенале урологов так-

же привело к их интенсивному изучению как в монотерапии, так и в сочетании с аналогами LHRH-гормонов. По механизму действия эти препараты делятся на стероидные (андрокур) и нестероидные (касодекс, флуцином, анандрон). Проведенные сравнительные исследования по изучению эффективности монотерапии андрокуром по сравнению с флуциномом не выявили серьезных различий у больных распространенным раком предстательной железы. В последние годы большое внимание было уделено монотерапии касодексом. Исследования, проведенные с этим препаратом в дозе 150 мг у пациентов в стадии M0, показали, что терапевтический эффект равен кастрации.

Комбинированная блокада андрогенов – сочетание аналогов LHRH (орхиэктомия) и антиандрогенов – предложена F. Labrie и соавт. в 1983 г. [7]. Проведены многочисленные исследования по изучению эффективности этого метода у больных распространенным раком предстательной железы. В последующем дважды проведен мета-анализ полученных данных, что позволило сделать ряд практически важных выводов:

- комбинированная блокада андрогенов имеет преимущество всего лишь у 8–10% больных с впервые выявленным метастатическим раком предстательной железы по сравнению с орхиэктомией;
- отсутствуют различия в 2-летней выживаемости после комбинированной блокады андрогенов по срав-

нению с орхиэктомией;

- имеется значительно больше побочных эффектов комбинированного лечения по сравнению с только хирургической или химической кастрацией;
- перед выбором лечения пациент должен быть хорошо информирован о преимуществах и недостатках каждого из видов лечения, а также о его стоимости.

Таким образом, орхиэктомия и комбинированная блокада андрогенов остаются до настоящего времени стандартными методами лечения метастатического рака предстательной железы.

Интенсивные исследования в молекулярной онкологии, новые сведения о механизмах метастазирования, появление новых противоопухолевых препаратов позволяют надеяться на улучшение результатов лечения больных распространенным раком предстательной железы.

Таким образом, к настоящему времени сложились определенные стандарты в лечении больных с различными стадиями рака предстательной железы. Однако развитие хирургической техники (лапароскопия), совершенствование и разработка новых подходов в лучевой терапии, появление новых лекарственных препаратов постоянно вносят коррективы и служат основой для внедрения новых, более эффективных методов лечения больных раком предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adolfsson J., Steineck G., Hedlund P.O. *Deferred Treatment of Clinically Localized Low-Grade Prostate Cancer: Actual 10 years and projected 15 years follow-up of the Karolinska Series*// *Urology*. – 1997. – Vol. 50. – P. 722–726.
2. Egawa S., Go M., Kuwao S. *et al Long-term impact of conservative management on localized prostate cancer*// *Urology*. – 1993. – Vol. 42. – P. 520–527.
3. Gerber G.S., Thisted R.A., Chodak G.W. *et al: Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis*// *Europ. Urol.* – 1997. – Vol. 32. – P. 385–390.
4. Gibbons R.P., Correa R.J., Branner G.E., Weissman R.M. *Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results*// *J. Urol.* – 1989. – Vol. 141. – P. 564–566.
5. Hodgson D., Warde P., Gospodarowicz M. *The management of locally advanced prostate cancer*// *Urol. Oncology*. – 1998. – Vol. 4. – P. 3–12.
6. Johansson J.E., Holmberg L., Johansson S. *et al Fifteen-year survival in prostate cancer: A prospective, population-based study in Sweden*// *J.A.M.A.* – 1997. – Vol. 277. – P. 467–471.
7. Labrie F., Dupont A., Belanger A. *et al. New approach in the treatment of prostate cancer: Complete instead of partial withdrawal of androgens*// *Prostate*. – 1983. – Vol. 4. – P. 579.
8. Lepor H., Kimball A.W., Walsh P.C. *Cause-specific actuarial survival analysis: A useful method for reporting survival data in men with clinically localized carcinoma of the prostate*// *J. Urol.* – 1989. – Vol. 141. – P. 82–84.
9. Lerner S.E., Blute M.L., Zincke H. *Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity*// *J. Urol.* – 1995. – Vol. 154. – P. 1447–1452.
10. Pilepich M.V., Krall J.M., Al-Sarraf M. *et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group*// *Urology*. – 1995. – Vol. 45. – P. 616–623.
11. *Prostate Cancer/ Eds. G.Murphy, S.Khoury, A.Partin, L.Denis. 2nd International Consultation on Prostate Cancer, June 27–29, 1999. – Paris, 1999. – P. 276.*
12. Stenzl A., Studer U.E. *Outcome of patients with untreated cancer of the prostate*// *Europ. Urol.* – 1993. – Vol. 24. – P. 1–6.
13. Van Den Ouden D., Hop W.C., Schroder F.H. *Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy*// *J. Urol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 1392–1397.
14. Zincke H., Oesterliug J.E., Blute M.L. *et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer*// *J. Urol.* – 1994. – Vol. 152. – P. 1850–1857.