

Радикальное лечение больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы.

Каприн А.Д., Хмелевский Е.В., Фадеев А.В. ФГУ “РНЦРР Росмедтехнологий”г. Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/fadeev_v8.htm

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. С возрастом риск развития этого заболевания растет на 3-4% в год, и прекращает расти только тогда, когда у данной популяции начинает увеличиваться уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Все чаще локализованные и местно-распространенные формы заболевания диагностируются при помощи скрининговых программ. Имеются большие разногласия относительно оптимальных методов лечения локализованных и местно-распространенных форм рака простаты, здесь следует учитывать влияние факторов прогноза на исход заболевания, и в связи с этим, на выбор лечебной тактики. На текущий момент радикальное лечение рекомендовано проводить пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет, а также больным с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 5 лет и опухолью низкой степени дифференцировки.

Таким образом, на основании всех приведенных данных можно сделать вывод о неоднозначности мнений по тактике ведения больных раком предстательной железы относящихся к группе высокого риска прогрессирования. Поэтому и сформулирован вопрос, на который призвана ответить данная работа – проводить ли радикальное лечение в подобных ситуациях и если проводить, то какое и в каком объеме.

Summary

Radical treatment of patients localized a prostate cancer.

Federal State Enterprise Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (Russian Medical Technologies Department)

Kaprin A.D., Khmelevskiy E.V., Fadeev A.V.

Cancer of prostate - one of most often meeting new growths at men of an average and advanced age. With the years the risk of development of this disease grows on 3-4 % a year, and stops to grow only when at the given population the death rate from cardiovascular diseases starts to increase. Even more often localized forms of disease are diagnosed by means of skinning programs. There are greater disagreements concerning optimum methods of treatment localized forms of prostate cancer , here it is necessary to consider influence of factors of the forecast on an outcome of disease, and in this connection, on a choice of medical tactics. By the current moment radical treatment is recommended for spending to patients with expected life expectancy ≥ 10 years, and also patients with expected life expectancy ≥ 5 years and a tumor of a low degree of a differentiation. Thus, on the basis of all

resulted data it is possible to draw a conclusion on ambiguity of opinions on tactics of conducting sick of prostate cancer concerning to group of high risk of progressing. Therefore also the question which the given work is called to answer is formulated - whether to spend radical treatment in similar situations and if to spend, what and in what volume.

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. С возрастом риск развития этого заболевания растет на 3-4% в год, и прекращает расти только тогда, когда у данной популяции начинает увеличиваться уровень смертности от сердечно–сосудистых заболеваний.

В России рак предстательной железы был выделен в отдельную нозологическую форму только в 1989 году. Доля рака простаты в структуре заболеваемости мужского населения неуклонно росла и в 1996 году составила 4%. За 1989 – 2001гг. число впервые диагностированных заболеваний увеличилось с 5,5 тыс. до 11,6 тыс., то есть на 52%. Число умерших от рака предстательной железы составляет 6,8 человек на 100 000 населения (в США – 17,9). [2]

Согласно морфологической классификации опухоли предстательной железы подразделяются на эпителиальные и не эпителиальные. В свою очередь эпителиальные опухоли делятся на аденокарциному, переходно – клеточный рак и плоскоклеточный рак. Основными факторами, влияющими на исход заболевания, являются гистологическая структура злокачественного образования, его стадия и уровень ПСА. Наиболее широко используется гистологическая классификация Глисона, она основана на степени дифференцировки злокачественных клеток. Учитывая гетерогенность большинства опухолей, показатель Глисона высчитывается путем суммирования наиболее часто встречающихся степеней. По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли подразделяется на 5 ступеней от первой - высокодифференцированной до пятой – низкодифференцированной, по сумме ступеней показатель Глисона может варьировать от 2 до 10. Важность степени дифференцировки опухоли проиллюстрирована в исследовании на 767 больных в возрасте от 55 до 74 лет, которым после диагностики заболевания проводили немедленную или отсроченную гормонотерапию. [2]

До того как определение уровня ПСА стало носить массовый характер, диагностика рецидива заболевания основывалась на появлении клинических симптомов, таких как боли в костях или появление изменений в моче, указывающих на местный рост опухоли. Диагноз, как правило, ставился на поздних стадиях, и в большинстве случаев заболевание к этому моменту имело распространенный характер. В настоящее время диагноз рака

простаты или прогрессирования заболевания можно поставить и при отсутствии клинической симптоматики, основываясь на биохимических данных, то есть на повышении уровня ПСА.

Следует отметить, что показатели нормальных значений ПСА изначально базировались на вычислении конфиденциальных интервалов, полученных у средне-статистического мужчины, таким образом был определен интервал наиболее часто встречающихся значений от 0 до 4,0 нг/мл.

Разные патофизиологические факторы могут влиять на выброс ПСА в кровь, включая воспаление, медицинские манипуляции (в том числе ректальное исследование, биопсия простаты и цистоскопия) [5,11]. При отсутствии дополнительных факторов влияния, предоперационный уровень ПСА коррелирует с патоморфологической стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли и экстракапсулярным распространением опухоли [1,2,5,13,14]. Опубликованы данные нескольких исследований, где отслежена выживаемость пациентов, которым выполнена радикальная простатэктомия при ПСА > 20 нг/мл на момент постановки диагноза. В исследовании Yen-Chuan Ou et al. [12] проанализированы различия в исходах у пациентов с уровнем ПСА 20,1-50 нг/мл и >50 нг/мл. В этом исследовании частота встречаемости пациентов с опухолями, не выходящими за пределы органа, с экстракапсулярной инвазией опухоли, наличием опухолевых клеток в краях резекции, а также с наличием метастатических лимфоузлов составляет 29,7%; 62,2%; 45,9% и 8,1%, соответственно у пациентов с уровнем ПСА 20,1-50 нг/мл и 0%; 100%; 43,5% и 30,4%, соответственно у пациентов с уровнем ПСА >50 нг/мл. По данным некоторых авторов, поражение лимфатических узлов и опухолевая инвазия семенных пузырьков чаще регистрируется в группе пациентов с ПСА >20 нг/мл, в связи с этим таким больным лучшим вариантом лечения является радикальная простатэктомия [1,14].

Проведенный анализ выживаемости и предоперационных клинических характеристик заболевания показал, что наилучшим фактором прогноза повышения уровня ПСА после операции являются дооперационные его значения. Проводилось сравнение выживаемости пациентов после радикальной простатэктомии с уровнем ПСА 20,1-50 нг/мл и >50 нг/мл. У пациентов с ПСА >50 нг/мл выявлен более плохой прогноз заболевания, более короткий промежуток до очередного повышения уровня ПСА ($p=0,004$). Разделение пациентов на подгруппы по уровню ПСА 20,1-50 нг/мл и >50 нг/мл необходимо для определения больных с более высоким риском развития заболевания [сама статья].

Выбор метода лечения рака предстательной железы определяется стадией болезни. Обобщение большого международного опыта позволило Европейской Ассоциации Урологов в 2001 году рекомендовать следующие возможные варианты лечения (табл.1).

Стадия	Метод лечения	Комментарии
T1a	Динамическое наблюдение	Рекомендуется для пациентов с высокодифференцированным раком и ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет
	Радикальная простатэктомия	Для молодых пациентов с ожидаемой длительной продолжительностью жизни и низко дифференцированной опухолью
	Лучевая терапия	
	Гормональная терапия и комбинированное лечение	Не рекомендуются
T1b-T2	Динамическое наблюдение	Рекомендуется для пациентов с высокодифференцированным раком и ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет
	Радикальная простатэктомия	Пациенты с ожидаемой продолжительностью > 10 лет, информированные о возможных осложнениях
	Лучевая терапия	Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, выбравшие лучевую терапию и информированные о возможных осложнениях. Пациенты с противопоказаниями к хирургическому лечению
	Гормональная терапия	Пациенты, имеющие симптомы, имеющие противопоказания для радикального лечения
	Комбинированное лечение	Окончательный вариант комбинированного лечения находится в стадии разработки
	Динамическое наблюдение	Рекомендуется для пациентов с T3 высокодифференцированным раком и ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет

T3-T4	Радикальная простатэктомия	Рекомендуется пациентам с небольшим объемом опухоли T3, ПСА < 20 нг/мл, индексом Глисона <8 и ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет
	Лучевая терапия	Пациенты с T3 (N0) и ожидаемой продолжительностью жизни > 5-10 лет. Предпочтительна СОД >70Гр
	Гормональная терапия	Пациенты с T3-T4, имеющие симптомы и опухоль большого объема, высокий уровень ПСА (>25 нг/мл)
	Комбинированное лечение	ЛТ + ГТ имеют преимущества по сравнению с только ЛТ. Неоадъювантная ГТ + радикальная простатэктомия (преимуществ не доказано).
N+M0	Динамическое наблюдение	Пациенты без симптомов. Информированный выбор пациента
	Радикальная простатэктомия	Не является стандартным методом лечения
	Лучевая терапия	
	Гормональная терапия	Является стандартным методом лечения
	Комбинированное лечение	Не является стандартным методом лечения
M0	Динамическое наблюдение	Не является стандартным
	Радикальная простатэктомия	Не рекомендуется
	Лучевая терапия	Не рекомендуется (Назначается для симптоматического лечения)
	Гормональная терапия	Стандартный вид лечения
	Комбинированное лечение	Не рекомендуется

Если в отношении пациентов с местно – распространенной опухолью или с уже имеющимися метастазами существует более или менее единый подход, то в лечении больных с начальными стадиями рака предстательной железы (T1-T2) единой точки зрения нет. В настоящее время больному может быть предложено три варианта лечения:

1) радикальная простатэктомия; 2) радикальная лучевая терапия; 3) выжидательная тактика. Больных раком предстательной железы невозможно подвести под одну схему лечения. Подход во многом должен быть индивидуальным.

Хирургическое лечение рака предстательной железы.

Показаниями к проведению хирургического лечения являются: возраст пациента моложе 65 лет, показатель Глисона ≤ 7 , уровень ПСА ≤ 15 нг/мл.

Исторически сложилось, что радикальная простатэктомия сопровождалась тяжелыми операционными (массивная кровопотеря, ранение прямой кишки – 0,6 – 2,9% и мочеточников – 0,2%), ранними (отсроченное кровотечение, тромбоз эмболия – 0,5%, анастомотические стриктуры – 4%) и поздними (недержание мочи – 5-10%, нарушение потенции) послеоперационными осложнениями. После того как Walsh and Donker внедрили технику «анатомического и нервосберегающего хирургического вмешательства» с возможностью сохранения потенции, то радикальная простатэктомия стала более предпочтительным методом лечения локализованных форм рака простаты при небольшом уровне осложнений. Риск развития недержания мочи после радикальной простатэктомии широко варьирует от 5-10%, когда данные получены от хирургов и от 19-31% по данным опросников, заполняемых пациентами.

Лучевая терапия.

Дополнительная лучевая терапия у больных с патологической стадией T3, суммой баллов по шкале Глисона > 7 и ПСА > 10 нг/мл уменьшает риск появления местного рецидива с ожидаемых 20-25% до 5% [16] и улучшает безрецидивную выживаемость [29]. При экстракапсулярной инвазии опухоли (pT3) риск развития местного рецидива по некоторым данным достигает 30%, другими факторами риска развития биохимического рецидива являются: уровень ПСА, измеренный после хирургического лечения ($P=0,005$); показатель Глисона, полученный также после операции ($p=0,002$); наличие опухолевых клеток в краях резекции ($p<0,001$). Недавно получены данные, подтверждающие факт снижения количества местных рецидивов после проведения в послеоперационном периоде лучевой терапии (ЛТ). В исследование EORTC 22911, закрытом в 2000 году, было включено 1000 пациентов с T1-2N0, pT3N0 после выполнения им радикальной позадилобковой простатэктомии. Здесь проводилось сравнение немедленной послеоперационной лучевой терапии (СОД 60Гр) и отсроченного облучения, которое выполнялось после возникновения местного рецидива (СОД 70Гр). Следует отметить, что адъювантная лучевая терапия хорошо переносима, риск развития 3-4 степени токсичности

невелик и составляет 3,5%, при этом постлучевые циститы не влияют отрицательно на степень недержания мочи и/или на анастомотические стриктуры.

В Европе с начала 90-х годов отмечается внедрение в практику 3D облучения, а также растет интерес к трансперитонеальной брахитерапии и более прогрессивной форме 3D облучения – IMRT лучевой терапии с модулируемой интенсивностью.

Основные виды осложнений при 3D лучевой терапии показаны в таблице 3.

Виды поздних постлучевых повреждений при 3D лучевой терапии.
(Pollack and Starkschall)

Таблица 3.

Виды токсических реакций	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Р
Ректиты					
70Гр	53% (78)	36% (53)	11% (16)	1% (1)	0,006
78Гр	46% (69)	28% (42)	19% (28)	7% (10)	
Циститы					
70Гр	72%(106)	20% (29)	7% (11)	1% (2)	0,63
78Гр	66% (98)	22% (32)	10% (15)	3% (4)	

Отсроченные или хронические осложнения могут развиваться в течение 1-2 лет после окончания лечения, однако это случается крайне редко. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта могут проявляться в виде кровотечений или стриктур прямой кишки. Осложнения со стороны мочевыделительной системы выявляются, как правило, в виде хронических циститов или стриктур уретры. Осложнения тяжелой степени требуют хирургической коррекции у 1-3% пациентов.

На практике при локализованных формах заболевания у пациентов с хорошим прогнозом (ПСА < 10 нг/мл и показателем Глисона ≤ 7) рекомендуется проведение облучения по стандартной методике до СОД 70-72Гр, так как при эскалации дозы получены аналогичные результаты.

В Европейских странах изучается эффективность облучения на фоне проведения неoadъювантной или адъювантной гормональной терапии (Medical Research Council, FNCLCC, EORTC)[17].

Использование в настоящее время эндокринной терапии препаратами, вызывающими полную андрогенную блокаду (сочетание агонистов ЛГРГ и антиандрогенов) в виде неoadъювантной терапии у больных с местно - распространенным опухолевым процессом

в малом тазу для улучшения вероятности полной регрессии опухоли и адъювантной терапии у пациентов с высоким риском метастатического поражения уже доказало свою правомочность.

В связи с тем, что у 75% больных раком предстательной железы опухоль уменьшается под воздействием первой линии гормональной терапии – говорят о необходимости комбинации гормонального и лучевого лечения у больных локализованным и местно – распространенным раком предстательной железы. Однако, какова последовательность лучевого и эндокринного этапов лечения, целесообразность, длительность и характер индукционного и адъювантного периодов гормональной терапии зависит от прогностических факторов, включающих стадию заболевания, уровень ПСА, показатель Глисона.

Также необходимо выделить отдельное направление лучевой терапии – брахитерапию. Для трансперитонеальной брахитерапии отбирается определенный контингент пациентов с T1b-T2aN0M0 стадией заболевания, показателем Глисона ≤ 6 , начальным уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл, объемом опухоли $< 50 \text{ см}^3$ и хорошим общим состоянием. В Сиэтле имеется опыт лечения 441 больного, из которых 344 пациента пролечены Y125, а 97 - Pd103. Оценка эффекта произведена у 385 больных, при медиане наблюдения 66 месяцев. Пятилетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива составила 80,3% и 71,2%, соответственно. Полученные результаты сравнимы с таковыми при проведении других методов терапии.

Радиологи указывают на наличие прямой зависимости между дозой облучения и уровнем локального контроля за заболеванием. Опыт Hanks et al. [3] указывает на то, что 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 31% при СОД $< 70 \text{ Гр}$ и 81% при СОД $> 72 \text{ Гр}$ для пациентов уровень ПСА у которых колебался в промежутке от 10 до 20 нг/мл. Все чаще локализованные и местно-распространенные формы заболевания диагностируются при помощи скрининговых программ. Имеются большие разногласия относительно оптимальных методов лечения локализованных форм рака простаты, здесь следует учитывать влияние факторов прогноза на исход заболевания, и в связи с этим, на выбор лечебной тактики. На текущий момент радикальное лечение рекомендовано проводить пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет, а также больным с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 5 лет и опухолью низкой степени дифференцировки.

Таким образом, на основании всех приведенных данных можно сделать вывод о неоднозначности мнений по тактике ведения больных раком предстательной железы относящихся к группе высокого риска прогрессирования. Поэтому и сформулирован

вопрос, на который призвана ответить данная работа – проводить ли радикальное лечение в подобных ситуациях и если проводить, то какое и в каком объеме.

Список литературы

1. Харченко В.П., Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Костин А.А., Подшивалов А.В. Химиотерапия гормонорезистентного рака простаты // Тезисы 1 конгресса профессиональной ассоциации андрологов России. - Кисловодск-Домбай, 2001.- С.35-36.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология / М. 2003.-С.435-601.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001г. // М.2003. – С. 7-10; 100-102.
4. Бирюков В.А. Свиридова Т.В., Карякин О.Б. Лекарственная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы с применением доцетаксела и митоксантрона в комбинации с преднизолоном // Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». - Обнинск, 2003. - С.56.
5. Щербенко О.И. Лучевая терапия при отдаленных метастазах злокачественных новообразований. Докт. дисс.1990 г.- С.20-60.
6. Харченко В.П., Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Иваненко К.В. " Эффективность "стронция 89" у больных с гормонорезистентным раком предстательной железы // Материалы 3-го Российского научного форума: "Лучевая диагностика и лучевая терапия в клинике 21 века". Москва, 2002.- С.196.
7. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы / М.1999.- С. 106-125.
8. Заридзе Д.Г. Эпидемиология рака простаты // В материалах Европейской гистомы онкологов. Рак простаты. – Москва, 1997.
9. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen clinical stage Gleason and reason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J. Urol. 1993; 150:110.
10. Stamey TA, Yang N, et al. Prstate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317:909-916.
11. Djavan B, Remzi M, et al. Diagnosis of prostate cancer: The Clinical use of transrectal ultrasound and biopsy. EAU Update Series 1; 2003: 9-15.

12. Brawer MK, Chetner MP, et al. Screening for prostate carcinoma i: with prostate-specific antigen. J. Urol. 1992; 147:841.
13. Catalona WJ, Smith DS, et al. Measurment of prostate0specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991;324:1156.
14. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific anrigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. J Clin Lab Anal 1990;4:135-7.
15. Veneziano S, Pavlica P, Querze R, et al. Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. Eur Urol 1990;18:112-6.
16. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al. The use of prostate-specific antigen density to enhance the predictive value of inter mediate levels of serum prostate specific antigens. J Urol 1992;147:817-21.
17. Kalish J, Cooner WH, Graham Jr SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of prostate. Urology 1994;43:601-6.
18. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, et al. Prostate specific antigen density of transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. J Urol 1997;157:1315-21.

© Вестник РНЦРР Минздрава России

© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России