

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.В. Важенин, П.А. Карнаух

*Челябинский областной онкологический диспансер
Южно-Уральский научный центр*

Проведен анализ результатов лечения 895 больных раком предстательной железы, 743 из них имели III (49,9%) и IV (33,1%) стадии заболевания, которым проводились следующие виды лечения: лучевое, гормональное, гормонолучевое, гормонолучевое лечение с терморрадиомодификацией. При анализе отдаленных результатов лечения установлено, что комбинированная терапия является наиболее эффективным методом при лечении рака предстательной железы III–IV стадии. Терморрадиомодификация достоверно улучшает результаты лечения больных раком простаты при III стадии заболевания, но не должна применяться при РПЖ IV стадии. Лучевое лечение оказалось более эффективным в первые годы наблюдения, но его эффективность снижается. При диссеминированном раке предстательной железы наиболее эффективна гормональная терапия.

Ключевые слова: рак предстательной железы, комбинированное лечение.

PROSTATE CANCER: TREATMENT MODALITIES

*A. V. Vazhenin, P. A. Karnaukh
Chelyabinsk Regional Oncology Clinic
Southern-Ural Research Center*

Treatment results for 743 patients with prostate cancer were analyzed. Out of these patients, 743 with stage III (49,9 %) and stage IV (33,1 %) prostate cancer received the following treatment: radiation, hormonal and hormone-radiation therapy with thermoradiomodification. The analysis of long-term treatment results showed that the combined therapy was the most effective for treatment of stage III-IV prostate cancer. Thermoradiomodification significantly improved the treatment results of patients with stage III disease but it should not be used for patients with stage IV disease. Radiation therapy appeared to be more effective within the first years of follow-up. Hormonal therapy was found to be the most effective for patients with disseminated disease.

Key words: cancer of prostate, combined treatment.

В последнее время заболеваемость раком предстательной железы прогрессирует во всем мире [13, 16, 18]. Наиболее актуальна эта проблема в высоко-развитых странах, где максимальная частота рака предстательной железы приходится на больных в возрасте от 50 лет и старше, достигая своего пика к 70 годам [1, 12, 14]. Специалисты прогнозируют удвоение числа заболевших к 2030 г., ежегодный рост заболеваемости достигает 3 % [15, 17]. В зарубежных странах рак предстательной железы давно занимает лидирующие позиции. Так, в США в последние 10 лет он находится на первом месте среди онкологической патологии у мужчин. Повсеместная тенденция к старению населения приводит к росту уровня заболеваемости раком предстательной железы [7]. Анализ этого показателя по Челябинской области также свидетельствует, что за последние годы он возрос с 9,4 на 100000 мужского населения в 1991 г., до 22,6 в 2004 г., а смерт-

ность – с 3,2 на 100000 мужского населения до 12,8 соответственно.

Такое положение привело к интенсивному поиску эффективных методов лечения этого грозного заболевания. За последние десятилетия, благодаря развитию и совершенствованию радиотерапевтической техники с мегавольтным излучением, лучевая терапия стала одним из основных методов лечения рака предстательной железы (РПЖ). Однако отмечается недостаточная эффективность этого метода, что связано с высокой радиорезистентностью РПЖ [2, 4, 5]. Причина кроется в анатомических особенностях аденокарциномы, каковыми, как правило, являются опухоли предстательной железы. Отличительной особенностью аденогенных опухолей является бессосудистое солидно-инфильтративное строение, вследствие чего аденокарцинома имеет большое количество гипо- и анакисических клеток в общей массе. Для ги-

бели этих клеток необходимо подведение дозы излучения, в 2–3 раза большей, чем для нормально оксигенированных клеток. Однако неизбежность лучевых реакций со стороны смежных органов ограничивает применение высоких доз [3, 6, 8].

Вышеизложенное объясняет поиск новых способов, повышающих эффективность лучевой терапии без существенного повышения дозы. Одним из них является применение терморадитерапии, т.е. использование локальной электромагнитной гипертермии в дополнение к ионизирующему излучению [2, 4, 19]. В результате проведенных экспериментальных и клинических исследований установлено, что при нагревании опухоль повреждается в большей степени, чем окружающие нормальные ткани. При этом наиболее подвержены разрушению клетки, находящиеся в стадии синтеза ДНК, и плохо оксигенированные клетки, которые в обычных условиях наиболее радиорезистентны. Таким образом, нагревание опухоли перед лучевой терапией существенно повышает эффективность последней [9, 10, 19]. Кроме радиомодифицирующего эффекта, нагревание опухоли приводит к прямой денатурации белка, образованию в тканях белка термального шока, который индуцирует иммунные реакции [20].

В настоящее время создан ряд радиочастотных гипертермических систем, которые отличаются не только частотой поля, но и способом нагрева тканей, основными из которых являются – излучательный, индуктивный, емкостный. Основными параметрами, определяющими функциональные возможности этих приборов, являются частота поля и способ нагрева. Наиболее популярны аппараты, основанные на емкостном способе нагрева тканей. Они широко используются при термолучевой и термохимиотерапии различных по локализации и глубине расположения злокачественных опухолей. Использование этих систем в комплексном лечении онкологических больных позволяет существенно повышать выживаемость и качество жизни излеченных пациентов, но при условии, что в очаге-мишени достигаются температуры 41–45°C и выше [11]. Для лечения РПЖ трансуретрально используются аппараты «Prostatron», «Urawave», «Prostcare», «Hypertherm Et-100», «Termex-2», «Uroterm» и др. Сеанс термотерапии обычно однократный. Объективный эффект отмечен у 40–75 % больных, субъективный – у 50–80 % [9]. Местное ле-

чение проводится с помощью аппаратов «Яхта-3», «Яхта-4», «Яхта-5».

Материал и методы

Оценка результатов лечения, в том числе и термолучевого, проведена у 895 больных РПЖ, находившихся на лечении в Челябинском ООД с января 1993 г. по декабрь 2002 г. Анализ подвергнуты пациенты с морфологически верифицированным диагнозом. Большинство из них имели низко- и умереннодифференцированные формы аденокарциномы. Неаденогенные опухоли встретились в 1,9 %. Изучена структура больных по стадиям заболевания: 743 пациента имели III и IV стадии заболевания, соответственно III – 447 (49,9 %) и IV – 296 (33,1 %) (рис. 1). В связи с тем, что к IV стадии РПЖ относятся как местно-распространенные процессы, так и опухоли с отдаленными метастазами, мы посчитали необходимым разделить таких пациентов на две группы: больные местно-распространенным ($T_4N_0M_0$, $T_{1-4}N_1M_0$) и диссеминированным РПЖ ($T_{1-4}N_{0-1}M_1$). В первую подгруппу был включен 161 пациент (18 %), из них лучевое лечение получили 34 (21,1 %), гормональное – 44 (27,3 %), гормонолучевое – 46 (28,6%), гормонолучевое с терморадимодификацией – 18 (11,2%), отказались от лечения – 19 (11,8 %) пациентов. Ко второй подгруппе были отнесены 135 (15,1 %) больных, из них лучевое лечение получил 31 (23 %), гормональное – 39 (28,9 %), гормонолучевое – 41 (30,4 %), гормонолучевое с терморадимодификацией – 13 (9,6 %), отказались от лечения – 11 (8,2 %).

Одной из основных задач исследования было определение места терморадимодификации в комплексе методов лечения рака предстательной железы. В зависимости от использованных клинических методик всех больных с III и IV стадиями заболевания разделили на следующие группы: 1 – пациенты, получившие гормональное лечение, 2 – получившие лучевую терапию, 3 – больные, которым проводилось комплексное лечение без терморадимодификации, 4 – получившие комплексное лечение с использованием терморадимодификации, 5 – не получившие лечения.

Гормонотерапия заключалась в проведении максимальной андрогенной блокады, которая обеспечивалась сочетанием хирургической или медикаментоз-

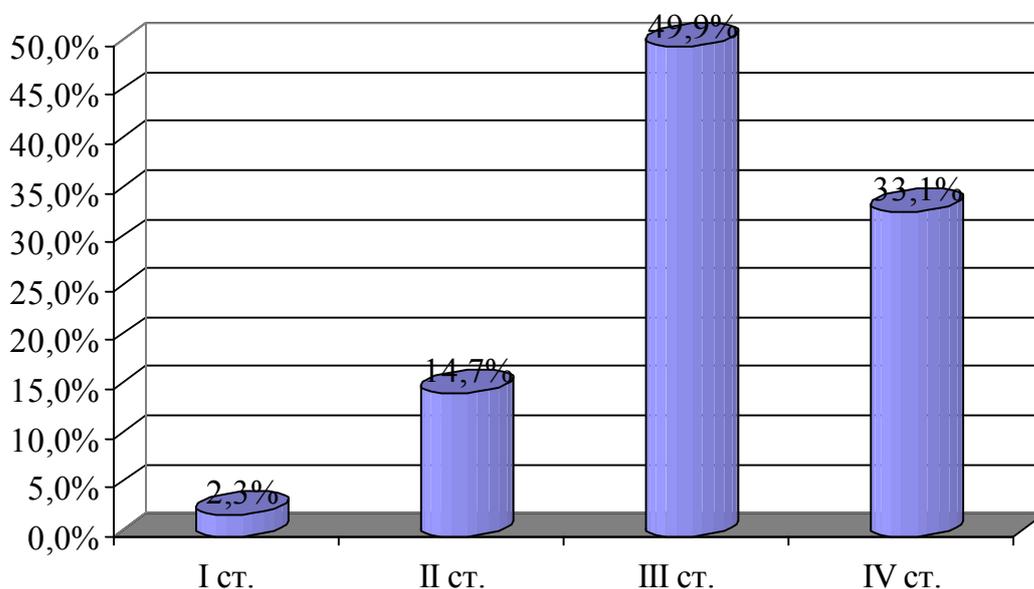


Рис. 1. Распределение больных раком предстательной железы по стадиям

ной кастрации с приемом стероидных или нестероидных антиандрогенов. Наиболее часто применялась хирургическая кастрация в сочетании со стероидными антиандрогенами – адрукур-депо по 300 мг 1 раз в 2 нед. Несмотря на наличие побочного эффекта, характерного для всех стероидов, пациенты предпочитали этот препарат в связи с удобством приема. Нестероидные антиандрогены – флутамид, флуцином – назначались ежедневно по 250 мг 3 раза. Вторая линия лечения проводилась эстрогенами. Наиболее часто применялся эстрадурин – 160–320 мг 1 раз в 28 дней. Медикаментозная кастрация осуществлялась агонистами гонадотропин-релизинг гормона: золадекс 3,6 мг, диферелин 3,75 мг, бусерелин-депо 3,75 мг 1 раз в 28 дней.

Лучевая терапия проводилась в виде дистанционной гамма-терапии в динамическом или традиционном режиме сплит-курсом до суммарной общей дозы не менее 70 Гр. Терморациомодификацию выполняли по разработанной и запатентованной нами методике: нагревание предстательной железы до 52–59°C в течение 1 ч трансуретрально или трансректально за 60 мин до проведения лучевой терапии.

Оценка эффективности лечения проведена путем

изучения отдаленной выживаемости в зависимости от стадии процесса и использованного метода лечения.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных 5-летних результатов показал, что при III стадии РПЖ (рис. 2) наиболее эффективным оказалось комбинированное лечение с использованием терморациомодификации, 5-летняя выживаемость в данной группе больных была наибольшей – 76,7 %. Изучение результатов лечения в более отдаленные сроки является предметом наших дальнейших исследований.

В остальных группах больных были изучены 10-летние результаты лечения. Общеизвестно, что комплексный подход в лечении рака предстательной железы является основным. В связи с этим в настоящее время сочетанное применение гормональных препаратов с лучевой терапией является наиболее распространенным методом лечения. Анализ результатов лечения больных в этой группе подтверждает его высокую эффективность. Установлено, что 5-летняя выживаемость в этой группе составляет

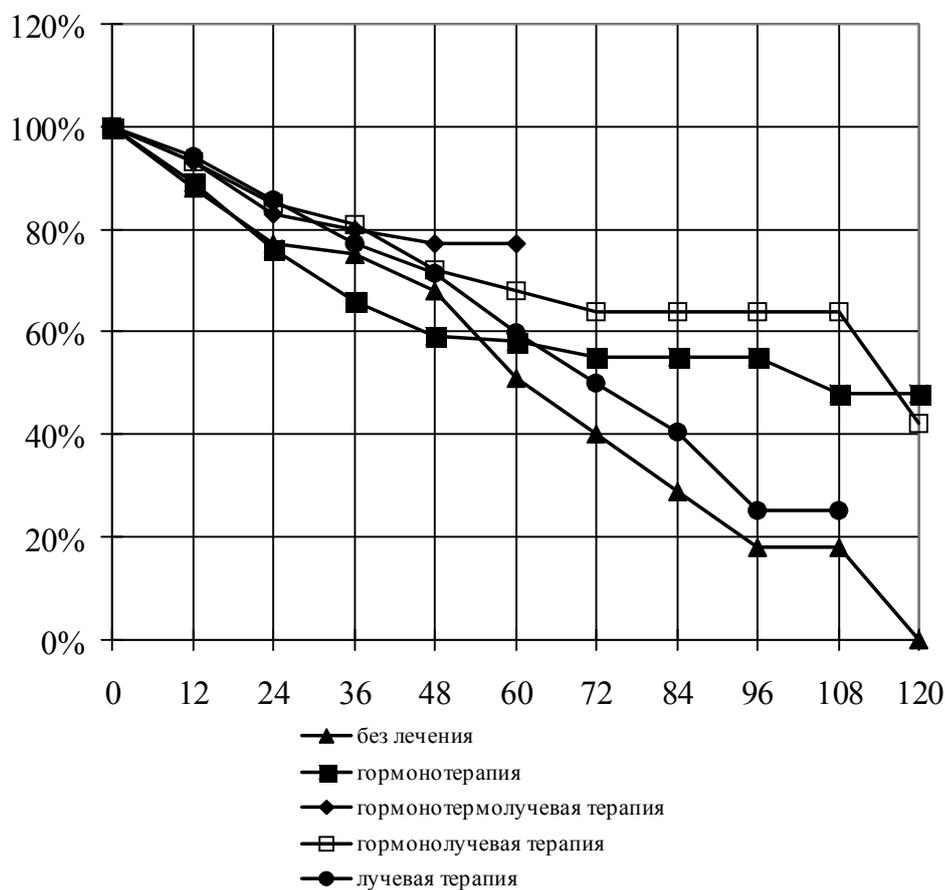


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных раком простаты III ст. в зависимости от метода лечения

66,1 %, что превосходит аналогичные показатели в группах, где проводилось противоопухолевое лечение различными методами в режиме монотерапии, уступая лишь отдаленным результатам в группе больных с терморадимодификацией – 76,7 %. К 10-му году наблюдения показатели выживаемости в группе пациентов, получивших только гормонотерапию, выше, чем при сочетанном гормонолучевом лечении. Так, если у больных с комбинированным лечением 10-летняя выживаемость составляет 42,5 %, то у больных, получивших только гормональную терапию, – 47,5 %.

У больных, получивших лучевую терапию, значения 5-летней выживаемости сопоставимы с отдаленными результатами при гормонолучевом лечении, однако в последующем в группе 2 (лучевая терапия) этот показатель неуклонно снижается. Максимальный срок сопоставления уровней выживаемости при этих методах лечения – 9 лет. При использовании гормонолучевой терапии этот показатель составляет 63,5 %, при гормонотерапии – 47,9 % и при лучевом лечении – 24,5 % (рис. 2). Снижение уровня выживаемости к концу срока наблюдения у пациентов с лучевой терапией говорит о необходимости поддерживать противоопухолевый эффект с помощью пролонгированного гормонального лечения.

Изучение отдаленной выживаемости у больных местно-распространенным РПЖ в зависимости от

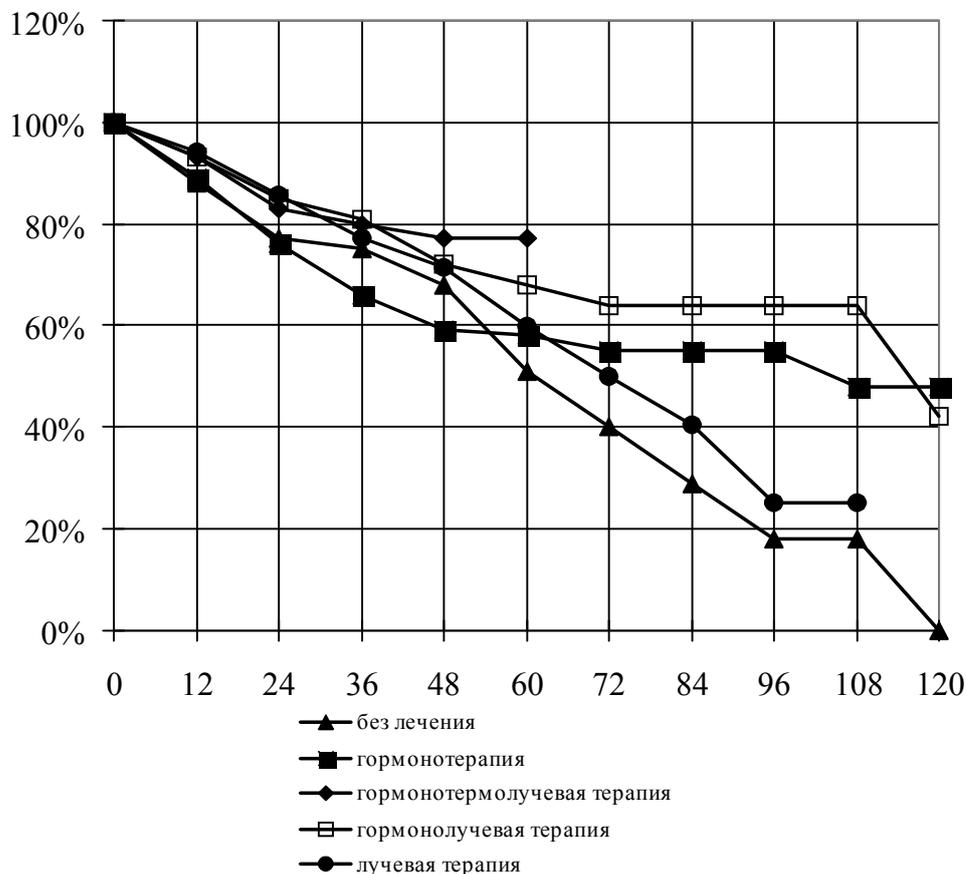


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость больных раком предстательной железы IV ст. (местно-распространенная опухоль) в зависимости от метода лечения

метода лечения позволило сделать следующие выводы – наиболее эффективным вариантом лечения является гормонолучевая терапия – 10-летняя выживаемость у данной категории пациентов достигает почти 30 % (рис. 3). Наблюдение в этой группе продолжается. В то же время отмечено, что в течение первых 5 лет наблюдения выживаемость у пациентов в этой группе несколько уступает таковой у пациентов, получивших лучевую терапию в монорежиме. По-видимому, для пациентов с распространенными формами заболевания сочетание двух методов лечения, в данном случае – лучевого и гормонального, является более токсичным, чем монотерапия.

Назначение гормональных препаратов дает худшие 5-летние результаты по сравнению с группами

больных, получавших гормонолучевое и лучевое лечение. При гормонотерапии в монорежиме немногим более 50 % больных доживают до 5-го года наблюдения. Однако при дальнейшем наблюдении, к 7-му году после лечения уровень выживаемости у больных, получивших гормонотерапию, превосходит аналогичный показатель в группе больных, которым проводилась лучевая терапия в монорежиме. Десятилетняя выживаемость при назначении гормональных препаратов составляет 13 % (рис. 3).

Термолучевая терапия на фоне максимальной андрогенной блокады проведена всего 18 пациентам рассматриваемой группы, что недостаточно для статистически достоверных выводов. Тем не менее прослеживается тенденция, говорящая о том, что такая

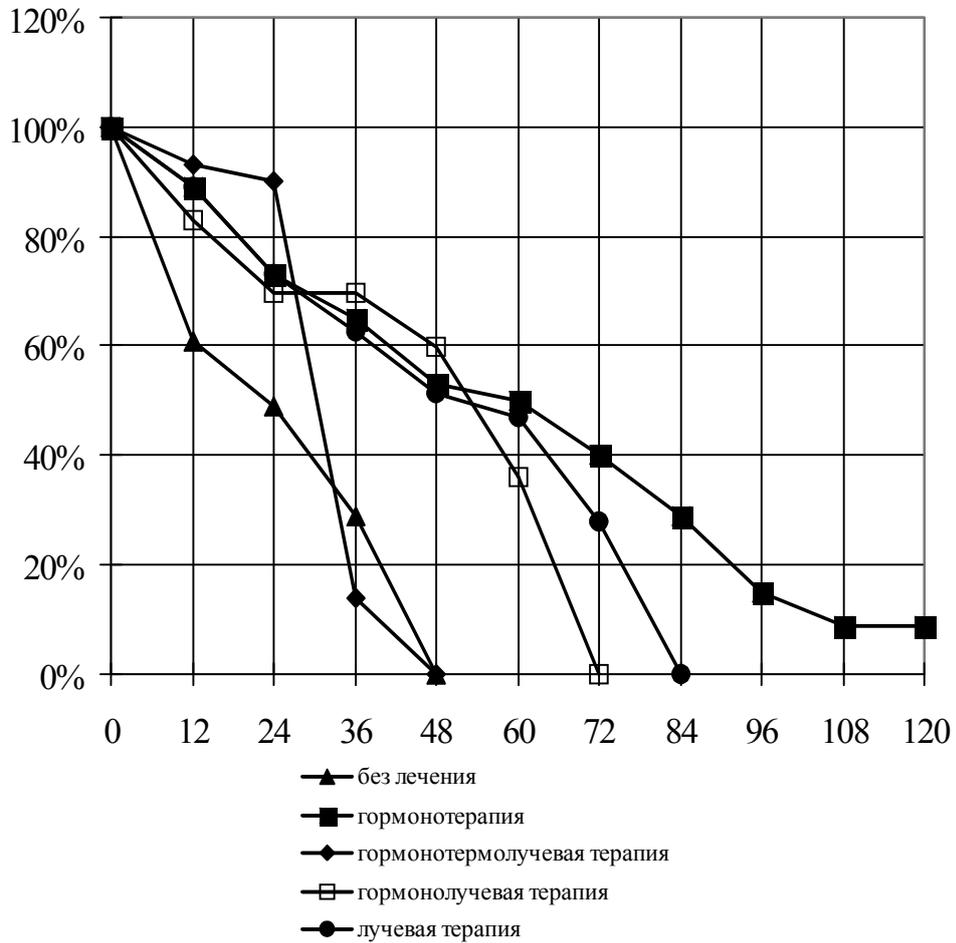


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость больных метастатическим раком простаты в зависимости от метода лечения

комбинация не приводит к увеличению отдаленной выживаемости при местно-распространенном раке простаты. Результаты лечения больных в данной группе уступают даже показателям выживаемости пациентов, не получивших лечения. Фактсторажавающий, который требует более строгого определения показаний для проведения термолучевой терапии.

В результате изучения 10-летней выживаемости у больных метастатическим РПЖ в сравниваемых группах установлено, что наиболее эффективным методом лечения в данном случае является гормональная терапия – выживаемость у этих пациентов

а̄ӣн̄о̄е̄а̄а̄а̄о̄ ӣ-о̄е̄ 10 %. Īāēp̄āīēā ā ȳōīē ād̄ōīp̄ā īd̄i-
 āīēx̄āāōn̄ȳ. Īād̄āūāāō īā n̄āȳ āīēīāīēā ōīō ōāēō, -ōī
 īāōēāīōū n̄ āēn̄n̄āīēīēd̄īāāīīūī d̄āēīī īd̄īn̄ōāōū,
 īīēō-ēāōēā ād̄ōāēā āēāū ēā-āīēȳ, āī 10 ēāō īā āīx̄ē-
 āāp̄ō (d̄ēñ. 4). Īd̄ē ēō-āāīē ōād̄āīēē ōāāēīn̄ū āīāēōūn̄ȳ
 7-ēāōīāē āūx̄ēāāāīn̄ōē. Āīd̄īīīēō-āāāȳ ōād̄āīēȳ
 īāīāā ȳōd̄āēōēāīā, āīēūīūā ȳōīē ād̄ōīt̄ū x̄ēāōō īā
 āīēāā 6 ēāō. Īī-āēāēīīīō, n̄ī-āōāīēā āāōō īāōīāīā
 īd̄īōēāīīōōīēāāīāī āīç̄āāēn̄ōāēȳ īēāç̄ūāāāōn̄ȳ āīēāā
 ōīēn̄ē-īūī āēȳ īāōēāīōīā n̄ īāōān̄ōāōē-ān̄ēēī D̄ĪĀĒ,
 -āī ēāx̄ēāūē ēç̄ īēd̄ ā īōāāēūīīn̄ōē.

Ōād̄īīēō-āāōp̄ ōād̄āīēp̄ īā ōīīā īāēn̄ēīāēūīē
 āīād̄īāāīīē āēīēāāū īīēō-ēēē 13 īāōēāīōīā d̄ān̄-

смастриваемой группы. В связи с этим нельзя сделать статистически достоверные выводы, однако прослеживается тенденция, говорящая о том, что сочетание гормонотерапевтического лечения с терморадимодификацией не приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов метастатическим РПЖ, так же как и при местно-распространенном раке простаты. Результаты лечения больных в данной группе идентичны данным наблюдения за больными, отказавшимися от специального лечения.

Анализ результатов различных вариантов лечения больных III–IV стадиями рака предстательной железы позволил сделать вывод о том, что наиболее эффективным является многокомпонентный подход. Нагревание предстательной железы перед лучевой терапией значительно улучшает результаты лечения при III стадии заболевания, но не должно применяться у больных с IV стадией РПЖ. Наиболее вероятной причиной этого феномена является усугубление побочных токсических эффектов терапии у больных с генерализованными формами рака простаты. Лучевая терапия оказывается более эффективной в первые годы наблюдения после лечения, но в последующем выживаемость в этой группе больных снижается, в то время как применение гормонотерапии позволяет сохранить полученный результат более длительно, несмотря на меньшую эффективность вначале. При диссеминированном раке предстательной железы проведение комбинированного лечения не оправдано, в данном случае методом выбора является гормональная терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухаркин Б.В. Роль Диферелина в гормональной терапии диссеминированного рака предстательной железы // РМЖ. 2004. Т. 12, № 11 (211). С. 657–660.
2. Бухаркин Б.В. Современные методы лечения местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995.
3. Виноградов В.М. Субтотальное облучение онкологических больных. СПб., 1993. 247 с.
4. Голдобенко Г.В., Ткачев С.И. Рак предстательной железы // Лучевая терапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1996. С. 319–329.
5. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб.: Фолиант, 2002. 349 с.
6. Кондратьева А.П. Лучевая терапия рака предстательной железы // Клиническая онкология. 1999. Т. 1, № 1. С. 17–21.
7. Лопаткин Н.А. Применение Бусерелина-депо – агониста гонадотропин-релизинг гормона у больных раком предстательной железы: Пособие для врачей. М., 2003. 17 с.
8. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М., 1999. 153 с.
9. Осинский С.П. Гипертермия в клинической онкологии: современное состояние проблем (по итогам 20-й ежегодной конференции Европейского общества гипертермической онкологии) // Онкология: Научно-практический журнал (приложение к журналу «Экспериментальная онкология»). 2002. Т. 4, № 4. С. 288–292.
10. Ощепков В.Н., Дарий Е.В., Сивков А.В. и др. Трансректальная микроволновая гипертермия в комплексном лечении больных распространенным раком предстательной железы // Материалы пленума правления Российского общества урологов. Омск, 1999. С. 189–190.
11. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков: «Факт», 2004. 231 с.
12. Серняк Ю.П., Криштопа М.В. Консервативная терапия рака предстательной железы // Материалы пленума правления Российского общества урологов. Омск, 1999. С. 194–195.
13. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местно-распространенных новообразований: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994.
14. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1997 г. М., 1999.
15. Brasso K., Iverson P. Prostate cancer in Denmark. Incidence, morbidity and mortality // Scand. J. Urol. Nephrol. 1999. № 203. P. 29–33.
16. Falk M.H., Issels R.D. Hyperthermia in oncology // Int. J. Hyperthermia. 2001. № 17. P. 1–18.
17. Kanamaru H., Arai Y., Akino H. et al. Long-term treatment results of elderly patients with prostate cancer in Japan: an analysis of prognostic factors // Jpn. J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 29, № 3. P. 151–155.
18. Newling D.W. Clinical protocols in treatment of prostatic carcinoma in Europe. The role of EORTC and other organizations // Urologe. 1995. Vol. 34, № 5. P. 374–381.
19. Nielsen O.S., Horsman M., Overgaard J. A future for hyperthermia in cancer treatment? // Eur. J. Cancer. 2001. № 37. P. 1587–1589.
20. Osinsky S., Shidnia H. The 20th anniversary of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHS): experimental and clinical experience // Exp. Oncology. 2000. № 22. P. 95–96.

Поступила 9.03.06