

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Общие сведения

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречаемая опухоль мочеполовой системы у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России находится на 2-ом месте после рака легкого и 4-ом месте – в структуре смертности.

У лиц моложе 40 лет РПЖ отмечается крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50–70 лет. В 80 лет и старше при морфологическом исследовании ткани предстательной железы у большинства мужчин могут быть выявлены элементы аденокарциномы, однако часто такие находки носят характер «латентного рака» и не имеют клинического значения.

Факторами, способствующими развитию заболевания, принято считать:

- анамнестические указания на РПЖ у кровных родственников,
- а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения.

В ранних стадиях болезнь не имеет клинических симптомов, что определяет целесообразность проведения мероприятий, направленных на раннее выявление РПЖ.

Метастазирует РПЖ лимфогенно (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий) и гематогенно в кости и внутренние органы. Чаще всего метастатические очаги выявляются в костях таза, позвоночнике и ребрах, причем рентгенологически обычно определяется выраженный остеобластический (остеосклеротический) компонент.

I. ДИАГНОСТИКА

Диагностика РПЖ базируется на сочетанном использовании 4-х компонентов:

- теста на простатоспецифический антиген (ПСА),
- пальпации простаты через прямую кишку,
- трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) и
- трансректальной пункционной биопсии предстательной железы.

При стадировании заболевания должна быть использована система TNM с последующей группировкой по стадиям (7-е издание 2010).

Простатоспецифический антиген продуцируется секреторным эпителием предстательной железы и является протеолитическим ферментом, участвующим в поддержании оптимальных реологических параметров семенной жидкости. В физиологических условиях концентрация ПСА в сыворотке крови не превышает 2,5–4 нг/мл. При раке простаты, доброкачественной гиперплазии, простатите и других патологических состояниях, сопровождающихся нарушением барьерной функции базального слоя клеток и базальной мембраны простатических желез, уровень ПСА сыворотки крови существенно повышается. Таким образом, тест на ПСА является важнейшим компонентом диагностики РПЖ, однако не может рассматриваться как специфический маркер злокачественной опухоли.

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) в типичных случаях выявляет увеличение, уплотнение и асимметрию долей предстательной железы; поверхность простаты становится неровной, «бугристой».

При трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) опухоль представлена гипохогенными участками в структуре простаты. ТРУЗИ является основным методом визуального контроля за выполнением пункционной биопсии, обеспечивающим получение проб ткани предстательной железы прицельно из предполагаемых опухолевых очагов.

Для обеспечения достаточной информативности биопсия, как правило, носит мультифокальный характер, то есть заключается в получении нескольких (10–12 и более) кусочков ткани, каждый из которых имеет форму столбика диаметром 1–2 мм и длиной 17–20 мм. При выявлении аденокарциномы предстательной железы для каждого столбика указывают уровень дифференцировки по шкале Глисона, процентное отношение площади поражения к общей площади срезов, отмечают признаки перинеуральной инвазии и инвазии в капсулу железы. При обнаружении простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) указывают глубину морфологических изменений, выделяя ПИН высокой и низкой степени. При необходимости биопсия простаты может быть выполнена повторно (ребиопсия через 3–6 месяцев).

Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом РПЖ подвергаются обследованию для определения клинической стадии заболевания в соответствии с классификацией по системе TNM. В стандарты обследования больных входит остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная или рентгеновская компьютерная томография таза, рентгенография грудной клетки.

2. ЛЕЧЕНИЕ

2.1. ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ ОПУХОЛИ.

Основным фактором, определяющим тактику лечения, является стадия процесса.

При локализованных формах (T1-2N0/xM0/x) возможно стойкое излечение в результате выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) или проведения лучевой терапии (ЛТ) по радикальным программам.

РПЭ может быть выполнена из позадилоного или промежностного доступов, а также посредством лапароскопической (в т.ч. и роботизированной) техники.

Лучевое лечение проводится в виде дистанционной лучевой терапии (конформное облучение) либо методом брахитерапии (введения в ткань ПЖ радиоактивных зерен ^{125}I , ^{103}Pd или ^{192}Ir).

У пациентов старческого возраста, имеющих локализованные формы бессимптомно протекающего РПЖ с низким риском прогрессирования (стадия T1-T2a, ПСА \leq 10 нг/мл, Глисон \leq 6), и тяжелую сердечно-сосудистую патологию, наличие которой увеличивает вероятность осложнений операции, лучевой или лекарственной терапии, допустимо применение выжидательной тактики. Специфическое противоопухолевое лечение в этих случаях начинают только при появлении клинической симптоматики.

2.2. МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЕ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Терапия местно-распространенного (T3-4N0/xM0/x) и диссеминированного (наличие метастазов) РПЖ часто приводит к длительной ремиссии. Основным методом лечения является длительная **эндокринная терапия**. При отсутствии метастазов может применяться **дистанционная лучевая терапия** (конформное облучение).

Эндокринная терапия осуществляется в форме андрогенной депривации – кастрации (хирургической либо медикаментозной) и/или посредством применения антиандрогенных препаратов, нарушающих взаимодействие дигидротестостерона с рецепторами андрогенов в ядрах опухолевых клеток.

Хирургическая кастрация предусматривает выполнение двухсторонней орхиэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек.

Эффект медикаментозной кастрации может быть достигнут назначением агонистов (или антагонистов) релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ). Из группы агонистов ЛГРГ используются гозерелин в дозе 3,6 мг подкожно в переднюю брюшную стенку 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня, трипторелин по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. К группе антагонистов ЛГРГ относится препарат дегареликс.

Другим подходом к устранению андрогенной стимуляции ПЖ и подавлению роста опухоли является применение антиандрогенов. Антиандрогены могут использоваться как самостоятельный вариант лечения (монотерапия), а также в сочетании с хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ – максимальная андрогенная блокада (МАБ). Принято различать стероидные (ципротерона ацетат) и нестероидные (бикалутамид, флутамид) антиандрогенные препараты. Существенных различий в эффективности лечения распространенного РПЖ между стероидными и нестероидными антиандрогенами не выявлено. Антиандрогенные препараты применяются длительно, иногда в течение нескольких лет, вплоть до наступления вторичной гормонорезистентности опухоли.

Стандартными дозами ципротерона ацетата при пероральном применении считаются 100 мг 2 раза в день в варианте монотерапии или 50 мг 2 раза в день после кастрации. Кроме того, возможно использование пролонгированного препарата по 300 мг масляного раствора ципротерона ацетата внутримышечно 1 раз в 14 дней, если ранее была выполнена хирургическая кастрация; при сохраненной ткани яичек препарат рекомендуется вводить по 300 мг 1 раз в неделю.

Флутамид назначается по 250 мг 3 раза в день, бикалутамид – по 150 мг 1 раз в день в режиме монотерапии и по 50 мг 1 раз в день в сочетании с аналогами ЛГРГ или после хирургической кастрации. В настоящее время доказано, что применение максимальной андрогенной блокады (МАБ) **на начальных этапах лечения** не улучшает отдаленных результатов по сравнению с другими вариантами эндокринной терапии. Поэтому орхиэктомия, применение аналогов ЛГРГ и МАБ являются равноценными методами лечения распространенного РПЖ. Переход на МАБ можно считать безусловно оправданным только в тех случаях, когда терапевтические возможности кастрации

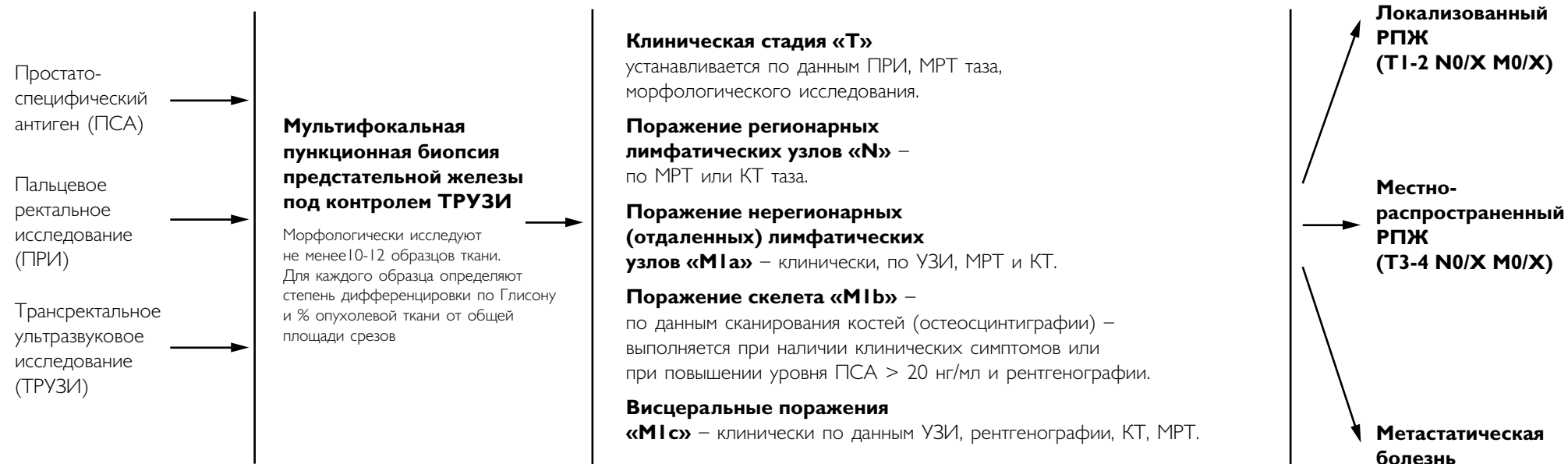
и антиандрогенов, используемых по отдельности, исчерпаны. В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, характеризующегося ростом ПСА и клиническими признаками прогрессирования несмотря на посткастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг/дл). Снижение эффективности эндокринной терапии удается замедлить и частично компенсировать такими приемами как замена одних антиандрогенных препаратов другими, увеличение дозы антиандрогенов, отмена антиандрогенов («эффект отмены»), назначение кортикостероидов и противогрибкового препарата кетоконазола, способных угнетать надпочечниковый и тестикулярный синтез андрогенов (**вторая линия гормонотерапии**).

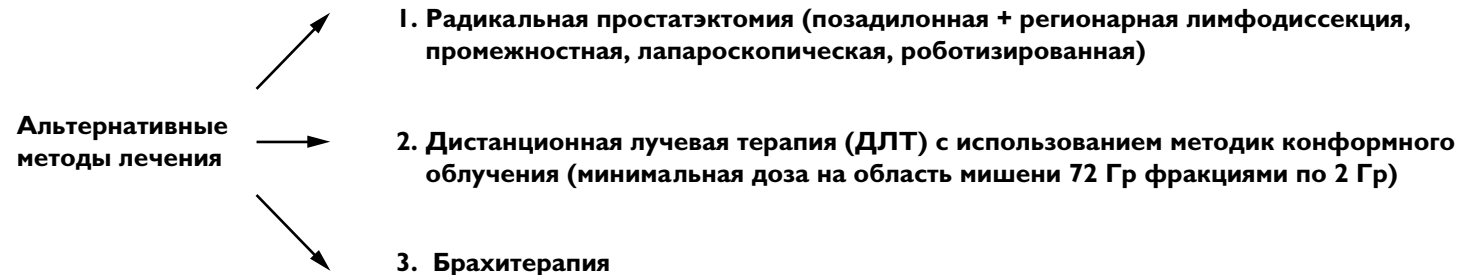
В качестве **третьей линии гормонотерапии** рекомендуется применение эстрогенов (гексэстрол 2% масляный раствор по 4 мл внутримышечно ежедневно циклами по 3-6 недель).

Больные гормонорезистентным РПЖ подлежат **химиотерапии**. Наиболее эффективным препаратом для использования в качестве **1-й линии химиотерапии** является доцетаксел в дозе 75мг/м² внутривенно в комбинации с преднизолоном 10 мг/сутки р.о. ежедневно; интервал между введениями 21 день, длительность лечения – до прогрессирования или непереносимой токсичности. В качестве альтернативы может использоваться комбинация митоксантрона 10 мг/м² внутривенно каждые 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг/сутки р.о. ежедневно. В качестве **2-й линии терапии** применяются препараты кабазитаксел и абиратерон.

При метастатическом поражении скелета наряду с противоопухолевой терапией рекомендуется **назначение бисфосфонатов**, способствующих репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома. Наиболее эффективным препаратом этой группы считается золедроновая кислота (по 4 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней длительно).

Рак предстательной железы (РПЖ)
Рисунок 1. Диагностика и стадирование



Рак предстательной железы (РПЖ)**Рисунок 2. Лечение локализованных форм (Т1-2 N0/X M0/X)**

Диспансерное наблюдение не менее 3-х лет под контролем уровня ПСА каждые 3 месяца.

При повышении уровня ПСА > 0,2 нг/мл – лучевая терапия на область ложа предстательной железы либо андрогенная депривация.

При низком риске прогрессирования (Т1-2а, показатель Глисона <6, ПСА <10 нг/мл) и наличии серьезной сопутствующей патологии возможно использование тактики **активного наблюдения** с избирательной отсрочкой лечения.

Рак предстательной железы (РПЖ)**Рисунок 3. Лечение местно-распространенных форм (Т3-4 N0/X M0/X)**

1. **Основным методом лечения является длительная эндокринная терапия (андрогенная депривация или монотерапия антиандрогенами).**
2. **Альтернативный метод – дистанционная лучевая терапия (конформное облучение) в сочетании с антиандрогенной терапией до, в процессе и после лучевого лечения, по крайней мере, в течение 6 месяцев.**

Рак предстательной железы (РПЖ)

Рисунок 4. Лечение метастатических форм

- Основным методом первой линии терапии является андрогенная супрессия, осуществляемая посредством билатеральной орхэктомии или агонистов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ). Для предотвращения «вспышки болезни» перед началом терапии агонистами ЛГРГ проводится короткий (в течение 2-х недель) курс лечения антиандрогенами.
- При наличии метастазов в кости с болевым синдромом дополнительно может быть рекомендовано:
 - а) Внутривенное введение бисфосфонатов (золедроновая кислота 4 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней длительно).
 - б) Паллиативная дистанционная лучевая терапия на очаги поражения скелета с целью достижения обезболивающего эффекта.
 - в) Системная лучевая терапия – введение радиоактивных изотопов (стронций-89 или самарий-153) для купирования болевого синдрома.
- При развитии рефрактерности к кастрации последовательно применение второй и третьей линии гормонотерапии, химиотерапии доцетакселом (рис. 5).

Рак предстательной железы (РПЖ)

Рисунок 5. Лечение форм, рефрактерных к кастрации

