

ГЛАВА 30

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (С61)

В последние десять лет в Республике Беларусь наблюдается значительный рост числа ежегодно регистрируемых случаев рака предстательной железы: с 1202 в 2001 году до 2899 случаев в 2010 году (в 2,4 раза).

В 2010 году у 103 больных (3,6%) была установлена I стадия заболевания, у 1 008 (34,8%) – II, у 1 219 (42,0%) – III стадия, у 527 (18,2%) – IV стадия заболевания.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости мужского населения республики раком предстательной железы составил $64,3^{0/0000}$, стандартизованный — $46,3^{0/0000}$.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 10895 мужчин, больных раком предстательной железы, болезненность составила $241,7^{0/0000}$.

В 2010 году умерло 908 больных, грубый интенсивный показатель смертности составил $20,1^{0/0000}$, а стандартизованный — $14,1^{0/0000}$.

Одногодичная летальность была 11,3%. Соотношение смертности и заболеваемости раком предстательной железы было равно 0,31.

266. Гистологическая классификация.

Различают следующие гистологические формы злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы:

266.1. Аденокарцинома (обычная, никак иначе не определенная).

266.2. Особые варианты аденокарциномы и другие раки:

аденокарцинома простатических протоков;

муцинозная (слизистая) аденокарцинома;

перстневидно-клеточный рак;

аденосквамозный рак;

плоскоклеточный рак*;

базалоидный и аденоидный кистозный рак*;

переходно-клеточный рак*;

мелкоклеточный рак;

саркоматозный рак;

лимфоэпителиальный рак*;

недифференцированный рак.

Примечание: * в данном руководстве стандарты лечения этих типов рака не оговариваются.

Типичная аденокарцинома является наиболее распространенным типом рака предстательной железы (далее – РПЖ). На ее долю приходится более 95% всех злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы (все дальнейшее рассмотрение касается только аденокарциномы и ее вариантов, кроме отмеченных к классификации знаком *).

267. Гистопатологическая дифференцировка

Морфологическая верификация опухоли предстательной железы должна включать определение степени злокачественности опухоли.

По рекомендации комитета по классификациям Международного противоракового союза в настоящее время стандартной считается система морфологической оценки степени злокачественности по Глисона (1977). Система Глисона предлагает пять вариантов гистоструктуры аденокарциномы от наиболее зрелых ацинарных (тип 1) до недифференцированных солидных (тип 5). Оценка степени злокачественности (Gleason score) осуществляется путем арифметического сложения двух наиболее часто встречающихся вариантов строения в исследуемом материале. Суммарный показатель (сумма Глисона, Gleason score) оценивается по шкале от 2 до 10 и считается важным прогностическим признаком.

Приблизительное соответствие между показателем суммы Глисона и степенью дифференцировки РПЖ:

Gleason score 2-4 – высокая степень дифференцировки (G1);

Gleason score 5-6 – умеренная степень дифференцировки (G2);

Gleason score 7-10 – низкая степень дифференцировки (G3-4).

268. Классификация TNM (7-е издание, 2009 год).

Классификация применима только для аденокарциномы и ее вариантов, перечисленных выше (*). Переходно-клеточную карциному предстательной железы классифицируют как опухоль уретры.

268.1. T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

T1 – опухоль клинически не проявляется, не пальпируется и не визуализируется специальными методами.

T1a – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет менее 5% резецированной ткани.

T1b – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5% резецированной ткани.

T1c – опухоль диагностируется с помощью игольной биопсии (например, производимой в связи с высоким уровнем простатспецифического антигена).

T2 – Опухоль находится в пределах предстательной железы.*

T2a – опухоль поражает половину одной доли или меньше.

T2b – опухоль поражает более половины одной доли, но не обе доли.

T2c – опухоль поражает обе доли предстательной железы.

T3 – опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы**

T3a – экстракапсулярное распространение (унилатеральное или билатеральное), включая микроскопические поражения шейки мочевого пузыря.

T3b – опухоль распространяется на семенной пузырь(-ки).

T4 – несмещаемая опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры (но не на семенные пузырьки): наружный сфинктер

мочевого пузыря, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или стенки таза.

Примечания:

* опухоль, обнаруженная с помощью игольной биопсии в одной или обеих долях железы, но не пальпируемая или достоверно не визуализируемая, классифицируется как T1c;

** инвазия опухоли верхушки (апикальной части) или капсулы предстательной железы (но не за ее пределы) классифицируется как T2, а не T3.

268.2. N – регионарные лимфатические узлы.

Регионарными лимфатическими узлами для предстательной железы являются лимфатические узлы малого таза, которые в большинстве случаев расположены ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Категория N не зависит от стороны локализации регионарных метастазов.

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.

N1 – имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

268.3. M – отдаленные метастазы.

M0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют.

M1 – отдаленные метастазы.

M1a – поражение нерегионарных лимфоузлов.

M1b – поражение костей.

M1c – другие локализации отдаленных метастазов.

Примечание: если имеется более чем одна локализация метастазов, должна использоваться более распространенная стадия. Наиболее распространенной является категория pM1c.

268.4. Патогистологическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N. Категория pT1 отсутствует, поскольку после радикальной простатэктомии достаточно ткани для диагностики более высокой категории T. Метастаз в лимфоузле не более 0,2 см должен обозначаться как pN1mi.

268.5. В зависимости от сочетания критериев T, N и M определяется стадия заболевания (таблица 102):

Таблица 102

Стадия I	T1, T2a	N0	M0
Стадия II	T2b, T2c	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
Стадия IV	T4	N0	M0
	любая T	N1	M0
	любая T	любая N	M1

268.6. Резюме (таблица 103).

Таблица 103

Предстательная железа	
T1	Не пальпируемая, не визуализируемая
T1a	≤ 5%
T1b	> 5%
T1c	Игольная биопсия
T2	Ограничена предстательной железой
T2a	≤ половины одной доли
T2b	> половины одной доли
T2c	Обе доли
T3	Прорастает через капсулу предстательной железы
T3a	За пределы капсулы
T3b	Семенной пузырек(и)
T4	Не смещаемая опухоль или распространяется на наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или стенку таза.
N1	Регионарный лимфатический узел(ы)
M1a	Нерегионарный лимфатический узел(ы)
M1b	Кость(и)
M1c	Другая(ие) локализация(и)

268.7. Группировка по прогнозу (таблица 104):

Таблица 104

Группа I	T1a-c	N0	M0	ПСА<10	Сумма Глисона ≤6
	T2a	N0	M0	ПСА<10	Сумма Глисона ≤6
Группа IIА	T1a-c	N0	M0	ПСА<20	Сумма Глисона 7
	T1a-c	N0	M0	ПСА≥10<20	Сумма Глисона ≤6
Группа IIВ	T2a, b	N0	M0	ПСА<20	Сумма Глисона ≤7
	T2c	N0	M0	Любой ПСА	Любая сумма Глисона
Группа III	T1-2	N0	M0	ПСА≥20	Любая сумма Глисона
	T1-2	N0	M0	Любой ПСА	Сумма Глисона ≥8
Группа III	T3a, b	N0	M0	Любой ПСА	Любая сумма Глисона
Группа IV	T4	N0	M0	Любой ПСА	Любая сумма Глисона
	Любая T	N1	M0	Любой ПСА	Любая сумма Глисона
	Любая T	Любая N	M1	Любой ПСА	Любая сумма Глисона

Примечание: если либо ПСА, либо не доступны, группировку следует проводить по категории T и доступному показателю. Если недоступно ни ПСА,

ни сумма Глисона, и группировка по прогнозу невозможна, следует пользоваться группировкой по стадиям.

269. Диагностические мероприятия.

269.1. Лабораторные показатели

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, электролиты (K, Na, Cl), щелочная фосфатаза).

269.2. Определение уровня простатспецифического антигена (ПСА).

ПСА – гликопротеин с протеазной активностью, секретируемый эпителием предстательной железы в семенную жидкость, где он участвует в разжижении спермы и способствует подвижности сперматозоидов. По сравнению с другими методами (пальцевое исследование, ТрУЗИ) ПСА является наиболее чувствительным методом диагностики РПЖ.

Пороговый уровень (норма) ПСА, который позволят заподозрить РПЖ и служит показанием к биопсии предстательной железы, в настоящее время дискутируется, поскольку установлено, что у мужчин с очень низкими значениями ПСА выявляется существенное количество раков. В настоящее время следует ориентироваться на уровень 4 нг/мл.

Уровень ПСА может повышаться при доброкачественных заболеваниях предстательной железы (доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) острый простатит, клинически выраженное обострение хронического), а также после биопсии, трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП), аденомэктомии, массажа и пальцевого ректального исследования предстательной железы, езды на велосипеде, эякуляции накануне исследования. При длительном приеме ингибиторов 5-альфа-редуктазы (финастерид, дутастерид) уровень ПСА снижается примерно до 1/2 от исходного уровня. Несмотря на то, что после пальцевого ректального исследования отмечается повышение уровня ПСА, этот сдвиг клинически незначим и находится в пределах ошибки используемых в настоящее время реактивов на ПСА. Во избежание ложных значений ПСА после ТУРП или биопсии предстательной железы, исследование рекомендуется выполнять не ранее, чем через 4 недели.

Для снижения количества ложно-положительных значений ПСА при небольшой степени его повышения (4-10 нг/мл) могут применяться следующие модификации ПСА:

- плотность ПСА;
- возраст-специфический уровень ПСА;
- молекулярные формы ПСА;
- скорость прироста ПСА;
- время удвоения ПСА.

Начальный уровень ПСА является важным параметром для оценки степени распространенности опухоли. Исходя из этого, необходимо избегать назначения гормонального лечения стабильным больным РПЖ до измерения у них уровня ПСА. Известно, что уровень ПСА более 100 нг/мл почти

однозначно указывает на наличие у больного отдаленных метастазов, и наоборот, метастазы выявляются крайне редко при высоко- и умереннодифференцированных опухолях и ПСА менее 20 нг/мл.

269.3. Пальцевое ректальное исследование.

Пальцевое ректальное исследование играет важную роль в диагностике РПЖ и является обязательным при подозрении на РПЖ. При клинически локализованном заболевании при пальцевом ректальном исследовании определяется один или несколько ограниченных плотных узловых образований. Плотные очаги могут располагаться в одной или обеих долях. В запущенных случаях в области предстательной железы определяется неподвижная опухоль каменистой плотности, суживающая просвет прямой кишки. При выполнении пальцевого ректального исследования необходимо отметить локализацию опухоли и ее распространенность (поражение одной, обеих долей, выход за капсулу, инвазия семенных пузырьков, распространение на прямую кишку или стенку таза) с фиксацией находок в медицинской документации.

269.4. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ).

Классической картиной РПЖ при ТрУЗИ является наличие гипоехогенного узла или зоны в периферическом отделе предстательной железы. Однако значительная часть опухолей могут быть изоэхогенными и неотличимыми от нормальной ткани железы. Такие опухоли выявляются только при проведении систематической биопсии предстательной железы. В настоящее время основное значение ТрУЗИ состоит в обеспечении систематической биопсии.

ТрУЗИ используется для определения местной распространенности процесса, однако точность диагностики прорастания капсулы предстательной железы или инвазии семенных пузырьков находится на низком уровне.

269.5. Биопсия предстательной железы с морфологическим исследованием биоптата.

Для подтверждения диагноза РПЖ осуществляется биопсия предстательной железы либо из пальпируемого узла, либо как минимум из 6-10 точек под контролем ТрУЗИ (систематическая биопсия). Показаниями к биопсии предстательной железы служат (1) повышение уровня ПСА и/или (2) подозрение на рак при пальцевом ректальном исследовании. Противопоказаниями к выполнению биопсии являются острый простатит и неконтролируемая коагулопатия.

Биопсия из пальпируемого образования в предстательной железе под контролем пальцевого ректального исследования может выполняться при сочетании четко пальпируемой опухоли и высокого уровня ПСА. В остальных случаях рекомендуется выполнение систематической мультифокальной биопсии под контролем ТрУЗИ. Для биопсии под контролем ТрУЗИ используется игла 18G, столбики ткани следует получать из заднелатеральных отделов железы, поскольку поражение этих зон встречается чаще всего. При отрицательных данных систематической биопсии и сохранении показаний к ее повтору (повышенный уровень ПСА; патология при пальцевом исследовании;

наличие атипической мелкоацинарной пролиферации (ASAP) в предшествующих биоптатах) рекомендуется проведение второй серии мультифокальной систематической биопсии или сатурационной биопсии. Риск осложнений после мультифокальной биопсии может быть снижен при использовании антибиотикопрофилактики: 500 мг ципрофлоксацина внутрь каждые 12 часов, начиная за 2-3 часа до процедуры и далее 1-3 суток. При развитии выраженных септических осложнений показана немедленная госпитализация в стационар. Материал для гистологического исследования может быть получен при ТУРП.

Болевые ощущения при проведении систематической биопсии под контролем ТрУЗИ могут быть значительно уменьшены при применении трансректальной инфльтрации зон сосудисто-нервных пучков под контролем ТрУЗИ. Для анестезии используется 5-10 мл 1% раствора лидокаина с каждой стороны.

При гистологическом исследовании полученного при систематической биопсии материала, необходимо отметить наличие простатической интраэпителиальной неоплазии, атипической мелкой ацинарной пролиферации (ASAP) или рака в препарате. В случае выявления аденокарциномы морфолог должен отразить в заключении следующие показатели, имеющие важное прогностическое значение:

- первичный и вторичный показатели Глисона, сумма Глисона;
- количество столбиков ткани с опухолью из всех предоставленных;
- длина опухоли в каждом столбике ткани и/или
- процент опухоли в каждом столбике ткани.

269.6. Рентгенологические методы исследования и радиоизотопная диагностика

Применяются для диагностики метастазов (в костях, легких, печени, регионарных и нерегионарных лимфоузлах). При наличии жалоб на боли в костях, клинически местно-распространенном РПЖ (сТ3-4), уровне ПСА > 20 нг/мл и сумме Глисона ≥ 7 показано выполнение остеосцинтиграфии и рентгенологического исследования зон накопления изотопа. Для оценки состояния регионарных лимфоузлов выполняется КТ либо МРТ таза. Риск выявления регионарных метастазов минимален при клинически локализованном РПЖ (сТ1-2), уровне ПСА < 10 нг/мл, и сумме Глисона < 7. Для определения местной распространенности первичной опухоли у пациентов промежуточного и высокого рисков (ПСА ≥ 10 нг/мл или сумма Глисона ≥ 7 или сТ2b-сТ4) предпочтительно использование МРТ.

269.7. Тазовая лимфаденэктомия (далее – ЛАЭ)

Может быть выполнена открытым способом либо лапароскопически. Тазовая ЛАЭ является «золотым стандартом» диагностики состояния тазовых лимфоузлов. Эта операция показана перед проведением радикального хирургического лечения и может выполняться перед проведением лучевой терапии РПЖ. При уровне ПСА < 10 нг/мл, клинической степени местного распространения Т2a и менее и сумме Глисона < 7 тазовая ЛАЭ может не

выполняться. Расширение объема лимфодиссекции за счет удаления лимфоузлов по ходу внутренней подвздошной артерии позволяет повысить точность диагностики метастазов. Тщательная лимфодиссекция может играть роль не только в диагностике РПЖ, но и повышать радикальность оперативного лечения.

270. Стадирование.

270.1. Обязательный объем обследования:

физикальное обследование с выполнением пальцевого ректального исследования;

определение уровня ПСА в крови до применения любых методов лечения;

биопсия предстательной железы с гистологическим исследованием биоптата;

ТрУЗИ (при выполнении систематической биопсии);

общий анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза), общий анализ мочи;

рентгенография органов грудной клетки;

КТ либо МРТ таза (при уровне ПСА ≥ 10 нг/мл, клинической степени местного распространения $\geq T2b$ или сумме Глисона ≥ 7 , отсутствии отдаленных метастазов и планируемом радикальном лечении);

остеосцинтиграфия (при наличии жалоб на боли в костях, клинически местно-распространенном РПЖ (сT3-4), уровне ПСА > 20 нг/мл и сумме Глисона ≥ 7);

УЗИ почек, определение остаточной мочи (при наличии жалоб, указывающих на возможность хронической задержки мочи и/или нарушении функции почек).

перед проведением хирургического лечения дополнительно выполняются: глюкоза крови, серореакция на сифилис, определение группы крови и резус-фактора, ЭКГ.

270.2. Дополнительные исследования:

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (по показаниям);

посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам (перед операциями со вскрытием мочевых путей);

рентгенологическое обследование: костей таза, позвоночника (по показаниям).

Примечания:

Наиболее ценным методом предсказания патологической стадии опухоли является комбинация уровня ПСА, суммы Глисона в биоптате и клинической степени местной распространенности (сT).

Клиническая степень местной распространенности (T) устанавливается на основании данных тщательного пальцевого ректального исследования, с учетом данных ТрУЗИ. У пациентов промежуточного и высокого рисков (ПСА ≥ 10 нг/мл или сумма Глисона ≥ 7 или сT2b-сT4) предпочтительно

использование МРТ.

Оценка состояния регионарных лимфатических узлов (N) проводится у больных РПЖ без отдаленных метастазов перед радикальным лечением (радикальная простатэктомия, лучевая терапия). Наиболее точным методом оценки состояния регионарных лимфатических узлов является тазовая лимфаденэктомия.

Для оценки категории M используется остеосцинтиграфия, при необходимости — другие рентгенологические методы.

271. Лечение клинически локализованного РПЖ (сT1–2N0M0).

Возможными вариантами лечения локализованного РПЖ являются:

радикальная простатэктомия ± адъювантная лучевая терапия;

брахитерапия;

комбинация лучевой и гормональной терапии;

активное наблюдение (отсроченное лечение);

гормонотерапия.

Радикальными методами лечения РПЖ являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия по радикальной программе.

271.1. Активное наблюдение (отсроченное лечение)

основано на нескольких положениях:

часто больные РПЖ — лица пожилого возраста, имеющие серьезные сопутствующие заболевания;

РПЖ зачастую прогрессирует медленно, и требуются годы, чтобы рак привел к значимым симптомам.

Наблюдение может быть показано в следующих случаях:

271.1.1. T1aN0–XМ0 — опухоль диагностируется в результате гистологического исследования препарата после ТУРП или открытой аденомэктомии по поводу ДППЖ, а объем опухоли не превышает 5% от объема удаленной ткани. Такая опухоль, если она высоко- или умереннодифференцированная, с высокой вероятностью является клинически «незначимой». У молодых больных (ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет) показано дообследование для исключения более распространенной опухоли: определение ПСА (не ранее, чем через 4 недели после ТУРП), ТрУЗИ, систематическая биопсия остатков железы по показаниям.

271.1.2. T1b–2N0–XМ0 — при сумме Глисона от 2 до 4 у больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет при отсутствии или минимальной выраженности местных симптомов.

271.2. Радикальная простатэктомия.

Является основным видом лечения больных опухолями T1b–2N0M0, ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет и отсутствием медицинских противопоказаний к операции. Операция также показана у молодых больных РПЖ в стадии T1aN0M0 с предполагаемой продолжительностью жизни 15 лет и более, особенно при низкодифференцированных опухолях.

Радикальная операция включает удаление всей предстательной железы,

семенных пузырьков и простатического отдела уретры. В ходе операции выполняется тазовая лимфаденэктомия, которая включает удаление лимфоузлов кзади от наружных подвздошных артерий по ходу наружных подвздошных вен, внутренних подвздошных артерий и из запирающей ямки. Удаление лимфоузлов по ходу и латеральнее наружной подвздошной артерии не рекомендуется, поскольку повышает риск осложнений. При низком риске обнаружения метастазов можно ограничить лимфодиссекцию удалением лимфоузлов из запирающей ямки. Тщательная лимфодиссекция играет роль не только в диагностике РПЖ, но и повышает радикальность оперативного лечения.

Нервосберегающая радикальная простатэктомия, предложенная Р. Walsh и Р. Donker (1982) предполагает сохранение симпатических нервов, проходящих в составе сосудисто-нервных пучков, кзади и латеральнее предстательной железы. Это может способствовать сохранению эректильной функции в 50–70% случаев, однако может ухудшить онкологические результаты операции, поэтому тщательный отбор больных для нервосберегающей простатэктомии имеет большое значение. Больные низкодифференцированными опухолями (сумма Глисона ≥ 7), распространением опухоли апикально, интраоперационно пальпируемой опухолью или высокой вероятностью экстракапсулярного распространения опухоли ($>T1c$, сумма Глисона ≥ 7 , ПСА > 10 нг/мл) не являются кандидатами для нервосберегающей радикальной простатэктомии. У больных с опухолью в клинической стадии T2a может быть сохранен контралатеральный сосудисто-нервный пучок (односторонняя нервосберегающая радикальная простатэктомия). После нервосберегающих операций назначение ранней терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил) или интракавернозные инъекции простагландина E1 способствуют сохранению эректильной функции.

Частота недержания мочи после операции может быть снижена при тщательном сохранении дистального сфинктера мочевого пузыря и достаточной длины мембранозной уретры. Сохранение шейки мочевого пузыря способствует более раннему восстановлению функции удержания, но может увеличивать риск нерадикальности операции.

Неoadьювантная гормональная терапия перед радикальной простатэктомией не показана, поскольку не улучшает отдаленные результаты операции.

271.3. Адьювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии.

Адьювантная лучевая терапия в суммарной дозе 60 Гр может быть показана при наличии опухоли по краю резекции, прорастанию опухоли за капсулу (pT3a) или в семенные пузырьки (pT3b) по данным гистологического исследования удаленного после радикальной простатэктомии препарата. Лучевая терапия проводится после нормализации мочеиспускания в условиях 3D планирования. Альтернативным подходом может быть проведение дистанционной лучевой терапии после возникновения «биохимического

рецидива» до достижения уровня ПСА 0,5-1,0 нг/мл.

271.4. Дистанционная лучевая терапия.

Проводится пациентам с противопоказаниями к хирургическому лечению и тем, кто отказывается от операции. Тактика лечения различается в зависимости от принадлежности пациента к той или иной прогностической группе.

271.4.1. Локализованный РПЖ с благоприятным прогнозом (стадия T1-T2a, N0, M0, сумма Глисона < 7 и ПСА < 10 нг/мл).

При лечении больных с благоприятным прогнозом рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии с использованием конформной техники до СОД 70–74 Гр. Облучение лимфоузлов таза или проведение неoadъювантной или адъювантной гормонотерапии не показано.

271.4.2. Локализованный РПЖ с промежуточным прогнозом (стадия T2b или сумма Глисона 7 или ПСА 10–20 нг/мл).

Увеличение дозы лучевой терапии до 76–80 Гр (при использовании конформной техники облучения) улучшает отдаленные результаты лечения больных с промежуточным прогнозом. При подведении более низких доз этим больным показано проведение неoadъювантной, сопутствующей и кратковременной (4–6 мес.) адъювантной гормонотерапии.

271.4.3. Локализованный РПЖ с неблагоприятным прогнозом (стадия T2c или сумма Глисона > 7 или ПСА > 20 нг/мл)

Увеличение дозы лучевой терапии до 76–80 Гр (при использовании конформной техники облучения) улучшает отдаленные результаты лечения больных с неблагоприятным прогнозом. Этим больным показано проведение неoadъювантной, сопутствующей и длительной (24–36 мес.) адъювантной гормонотерапии.

Методика проведения дистанционной лучевой терапии

Дистанционное облучение РПЖ осуществляется тормозным излучением высокоэнергетических ускорителей (4-23 МВ) с использованием конформной (3D) техники облучения. Проведение лечения на телегаммаустановках (1,25 МВ в условиях 2D планирования) допустимо только при отсутствии возможности проведения 3D конформной терапии.

Стандартная доза облучения без использования конформной техники облучения: РОД 1,8-2 Гр, СОД 65-70 Гр. В объем облучения включают предстательную железу и семенные пузырьки. Положение: на спине с наполненным мочевым пузырем. Разметка: метки по краю анального канала, маленький катетер Фолея с контрастным веществом в уретре и мочевом пузыре и барий в прямой кишке. Границы полей: верхняя граница – на 2 см выше предстательной железы; нижняя граница – нижний край седалищного бугра; передняя граница – между передней и средней третями лонной кости; задняя граница – середина прямой кишки; боковая граница – на 2 см латеральнее предстательной железы.

Противопоказаниями к лучевой терапии являются наличие цистостомы, обострение цистита или ректита, камни мочевого пузыря, выраженная

инфравезикальная обструкция с наличием остаточной мочи. У больных, подвергшихся ТРУП, лучевая терапия не должна быть начинаться ранее, чем через 4 недели после операции.

271.5. Неoadьювантная и адьювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

Гормональная терапия в течение 3-х месяцев до лучевой терапии способствует уменьшению объема предстательной железы, купированию местных симптомов РПЖ и снижению частоты постлучевых осложнений.

Сочетание дистанционной лучевой терапии с кратковременной (4–6 мес.) адьювантной гормонотерапией показано больным клинически локализованным РПЖ с промежуточным прогнозом, если не используются высокие дозы лучевой терапии (76-80 Гр); длительное (до 36 мес.) адьювантное гормональное лечение показано при локализованном РПЖ с неблагоприятным прогнозом, поскольку такое лечение приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости.

В этих случаях может использоваться фармакологическая кастрация, монотерапия антиандрогенами (бикалутамид 150 мг/сут, ципротерона ацетат 300 мг/нед внутримышечно или 200 мг/сут внутрь) или хирургическая кастрация.

271.6. Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия)

Применяется в онкологических центрах, имеющих соответствующее оборудование и подготовленные кадры.

Показания к брахитерапии:

В самостоятельном виде: стадия T1b-T2a, сумма Глисона < 7 (при условии достаточного количества биопсий, позволяющих адекватно оценить дифференцировку опухоли), ПСА до применения любых методов лечения < 10 нг/мл; ≤ 50% биоптатов после систематической биопсии содержат рак.

В качестве буста перед дистанционной лучевой терапией: стадия T2b-T2c или меньшие стадии с суммой Глисона 8–10 или ПСА >20 нг/мл.

Противопоказания к брахитерапии: ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет, наличие большого или плохо заживающего дефекта (предпузыря) после ТУРП, нарушение коагуляции, большой объем предстательной железы (более 50 см³). При выраженных нарушениях мочеиспускания (IPSS >20), снижении объемной скорости мочеиспускания (Qmax <10 мл/с) или количестве остаточной мочи >200 мл проведение брахитерапии сопряжено с высокой частотой осложнений.

При проведении брахитерапии клинический объем облучения включает предстательную железу с капсулой плюс 1–2 мм здоровых тканей, а при неблагоприятных прогностических факторах — семенные пузырьки. Клинический объем облучения охватывается min 90%-й изодозой, доза за фракцию 8,5 Гр, неомогенность дозы допускается ±10%, а в локализованных «горячих» точках — до 30%.

271.7. Гормонотерапия

Может проводиться у больных локализованным РПЖ T1–2 с

выраженными симптомами, которым противопоказаны другие виды лечения из-за тяжести состояния или сопутствующих заболеваний.

272. Лечение местно-распространенного РПЖ и РПЖ с поражением регионарных лимфоузлов.

К этим формам заболевания относятся опухоли, выходящие за пределы предстательной железы — T3–4N0M0 или T1–4N1M0. Вариантами лечения местно-распространенного РПЖ являются:

- комбинация лучевой и гормональной терапии;
- радикальная простатэктомия ± адъювантная лучевая терапия ± адъювантная гормональная терапия;
- гормонотерапия.

272.1. Неoadъювантная и адъювантная гормонотерапия в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

У больных местно-распространенным РПЖ сочетание дистанционной лучевой терапии с длительным (от 2 до 3 лет) гормональным лечением приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости, что делает такую комбинацию стандартной. В этих случаях может использоваться хирургическая или фармакологическая кастрация. Гормональная терапия в течение 3 месяцев до лучевой терапии способствует уменьшению объема предстательной железы, купированию местных симптомов РПЖ и снижению частоты постлучевых осложнений.

Рекомендуется использование конформного (3D) облучения, при котором СОД может быть 76-80 Гр без риска увеличения осложнений. Увеличение дозы лучевой терапии улучшает отдаленные результаты лечения. Облучение регионарных лимфатических узлов в СОД 44 Гр показано при наличии метастазов в лимфатических узлах (N1).

Проведение лечения на телегаммаустановках (1,25 МВ) допустимо только при отсутствии возможности проведения 3D конформной терапии. Дистанционная лучевая терапия без использования конформной техники проводится на предстательную железу до СОД 70 Гр. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах после подведения дозы 44 Гр на таз облучение продолжается с уменьшенных полей на предстательную железу.

272.2. Радикальная простатэктомия

При местно-распространенном РПЖ может применяться у компенсированных больных с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет при высокой вероятности радикального удаления рака. Критериями отбора для оперативного лечения могут служить предполагаемая односторонняя ограниченная инвазия капсулы предстательной железы (T3a). Как часть мультимодального лечения радикальная простатэктомия может выполняться у отдельных больных с более распространенными опухолями или метастазами в лимфатических узлах.

Неoadъювантная гормональная терапия перед радикальной простатэктомией не показана, поскольку не улучшает отдаленные результаты операции.

272.3. Адьювантная лучевая терапия после радикальной простатэктомии.

Может быть показана при обнаружении по данным гистологического исследования удаленного препарата инвазии опухоли за пределы капсулы (pT3a) или в семенные пузырьки (pT3b) при условии низкого уровня ПСА (менее 0,1 нг/мл) через 1 мес. после операции. Лучевая терапия проводится в суммарной дозе 60 Гр в условиях 3D планирования после нормализации мочеиспускания. Альтернативным подходом может быть проведение дистанционной лучевой терапии (в СОД 64-66 Гр) после возникновения биохимического рецидива (обусловленного предположительно местным рецидивом, см. далее) до достижения уровня ПСА 0,5-1,0 нг/мл.

272.4. Адьювантная гормонотерапия после радикальной простатэктомии

Может быть показана в случаях поражения регионарных лимфоузлов по данным гистологического исследования после операции (pN1) либо нерадикальности операции и агрессивном опухолевом процессе. Применяется хирургическая или фармакологическая кастрация. При микроскопическом поражении лимфоузлов и высокой вероятности радикального излечения проведение гормонального лечения может быть отложено до появления рецидива заболевания.

272.5. Гормонотерапия в самостоятельном виде

Проводится у больных с выраженными симптомами РПЖ, которым противопоказаны другие виды лечения из-за тяжести состояния или сопутствующих заболеваний, при местно-распространенном раке большого объема, а также массивном поражении тазовых лимфоузлов.

272.6. Паллиативное облучение таза.

При распространенных опухолях большого объема, сопровождающихся выраженной симптоматикой может использоваться паллиативная дистанционная лучевая терапия. Целью лучевой терапии в этих случаях являются уменьшение дизурических расстройств, уменьшение болей, купирование макрогематурии. Используется простая методика с двух встречных переднезадних полей с подведением умеренных доз. Положение: на спине. Границы полей. Верхняя граница: середина крестцово-подвздошного сочленения; нижняя граница: нижний край седалищной кости; боковая граница: на 1 см наружи от тазового кольца. Рекомендуемая доза: РОД 3 Гр, СОД 30 Гр за 10 фракций в течение 2 недель.

273. Лечение РПЖ с отдаленными метастазами.

Начало гормональной терапии сразу после выявления метастатического РПЖ по сравнению с началом лечения при возникновении симптомов прогрессирования приводит к отдалению прогрессирования рака и снижению частоты связанных с ним осложнений. Увеличение выживаемости не столь существенно (на 3–4 месяца). Тем не менее, у большинства больных показано проведение гормонального лечения сразу после установления диагноза. Отсроченная гормонотерапия может применяться у отдельных больных без симптомов РПЖ при ответственном поведении больного и условии обеспечения тщательного наблюдения.

Стандартным методом лечения распространенного РПЖ является хирургическая или фармакологическая кастрация.

273.1. Хирургическая кастрация.

Преимуществами метода является быстрое снижение уровня тестостерона в крови, низкая стоимость лечения, хотя часть пациентов предпочитают медикаментозные методы кастрации в силу психологических причин. Побочными эффектами кастрации являются снижение либидо и потенции, общая слабость, утомляемость, анемия, потеря мышечной силы, остеопороз, иногда приводящий к патологическим переломам, приливы и гинекомастия (таблица 105).

Таблица 105

Побочные эффекты гормонотерапии	Лечение/профилактика
Потеря либидо	Нет
Эректильная дисфункция	Ингибиторы фосфодиэстеразы-5, интракавернозные инъекции, вакуумные приспособления
Приливы	Диэтилстильбэстрол, ципротерона ацетат, клонидин
Гинекомастия с болями или без	Профилактическое облучение грудных желез в СОД 9–12 Гр за 1–3 фракции, мастэктомия, тамоксифен, ингибиторы ароматазы
Ожирение	Физическая активность, упражнения
Уменьшение мышечной массы	Физическая активность, упражнения
Анемия	Эритропоэтин
Снижение минеральной плотности костной ткани	Физическая активность, упражнения, добавки кальция (500 мг в день), витамин D (400 МЕ в день), бисфосфанаты
Снижение когнитивной функции	Нет

273.2. Медикаментозная (фармакологическая) кастрация

Заключается в использовании аналогов ЛГРГ, приводящих к первоначальному выбросу лютеинизирующего гормона с последующим истощением его выработки, что ведет к подъему, а затем стойкому снижению уровня тестостерона в крови до кастрационных значений.

Эффективность и побочные эффекты медикаментозной и хирургической кастрации одинаковы. Преимуществом использования аналогов ЛГРГ является психологический эффект сохранения яичек а также обратимость эффекта при отмене препарата. Недостатком лечения является его высокая стоимость.

Первоначальная стимуляция выработки лютеинизирующего гормона и тестостерона при фармакологической кастрации может проявиться обострением симптоматики в течение первых нескольких недель лечения (усиление боли в костях) и иногда может приводить к патологическим переломам костей, компрессии спинного мозга и смерти. Поэтому для предотвращения таких осложнений следует назначать антиандрогены

одновременно или за 1 неделю до введения аналога ЛГРГ и продолжать его прием в течение первых 2–4 недель лечения. Поскольку антиандрогены снижают, но полностью не устраняют риск синдрома «вспышки», у больных с высоким риском компрессии спинного мозга следует использовать хирургическую кастрацию.

Препараты для медикаментозной (фармакологической) кастрации:

Гозерелин 3,6 мг 1 раз / 4 нед.;

Трипторелин 3,75 мг 1 раз / 4 нед.;

Лейпрорелин 3,75 мг 1 раз / 4 нед. или 11,25 мг 1 раз / 12 нед.

273.3. Комбинированная блокада андрогенов (максимальная андрогенная блокада)

Комбинированная блокада андрогенов — сочетание хирургической или медикаментозной кастрации с применением антиандрогенов.

Использование длительной комбинированной блокады андрогенов с применением стероидных антиандрогенов (ципротерона ацетат) не показано, поскольку приводит к ухудшению показателей выживаемости.

Проведение комбинированной блокады андрогенов с применением нестероидных антиандрогенов (флутамид 750 мг/сут, бикалутамид 50 мг/сут) в целом не рекомендуется, поскольку обеспечивает незначительное преимущество в выживаемости при увеличении частоты побочных эффектов и стоимости лечения.

Показания к комбинированной блокаде андрогенов:

Профилактика феномена вспышки при лечении аналогами ЛГРГ (см. выше)

На начальном этапе гормонотерапии (в течение первых 3–4 мес.) у больных распространенным РПЖ с выраженной симптоматикой, обусловленной опухолью, высокими уровнями ПСА и щелочной фосфатазы. Показано, что комбинированная блокада андрогенов приводит к более выраженному и быстрому влиянию на симптомы РПЖ и маркеры.

Рост ПСА у бессимптомного больного на фоне хирургической/медикаментозной кастрации (гормонотерапия второй линии)

273.4. Интермиттирующая гормональная терапия.

Интермиттирующая гормональная терапия является альтернативой непрерывной терапии у информированных пациентов, готовых строго выполнять предписанное лечение. Интерамиттирующая гормонотерапия не менее эффективна, чем непрерывная, однако лучше переносится, менее нарушает качество жизни пациента и потенциально сопровождается меньшим количеством побочных эффектов.

В начале проведения интермиттирующей гормональной терапии проводится индукционная фаза в течение 6–9 мес. с использованием аналогов ЛГРГ с или без антиандрогенов. При положительном клиническом эффекте и достижении уровня ПСА менее 4 нг/мл (у пациентов с метастазами) либо 0,5 нг/мл (у пациентов с биохимическим рецидивом) лечение отменяется, проводится регулярное наблюдение с интервалом 3–6 мес., включающее

клиническое обследование и измерение уровня ПСА в одной и той же лаборатории. Гормональное лечение возобновляется при появлении клинических симптомов прогрессирования и/или роста ПСА, превышающего 10–15 нг/мл (у пациентов с метастазами) либо 4 нг/мл (у пациентов с биохимическим рецидивом). Продолжительность периода гормонотерапии не должно быть менее 3–6 мес. При сохранении положительного клинического эффекта и снижения уровня ПСА менее 4 (0,5) нг/мл повторяется цикл отмены гормонотерапии (см. выше). При развитии гормоногезистентности назначается постоянная гормонотерапия.

274. Наблюдение за больными.

274.1. После радикального лечения (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия).

У бессимптомных пациентов рекомендуется сбор специфического анамнеза, определение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование. Исследования выполняются через 3, 6 и 12 мес. после лечения, затем каждые 6 мес. до 3 лет, и далее 1 раз в год.

Повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл после радикальной простатэктомии говорит о рецидиве заболевания или наличии субклинических метастазов или резидуальной опухоли. Для диагностики биохимического рецидива повышение ПСА более 0,2 нг/мл должно быть зафиксировано в двух последовательных анализах, однако для решения вопроса о проведении терапии (лучевой, гормональной) необходимо зафиксировать рост ПСА после радикальной простатэктомии (более 0,2 нг/мл) в трех последовательных анализах (интервал между анализами – 10 дней).

В соответствии с определением консенсуса RTOG-ASTRO в Фениксе (США) биохимический рецидив после лучевой терапии с или без гормонального лечения устанавливается в случае роста ПСА на 2 нг/мл над уровнем надир (плато ПСА после первоначального снижения на фоне терапии).

Верификация рецидива РПЖ после лучевой терапии с применением биопсии должна осуществляться только в тех случаях, когда планируется проведение радикального лечения второй линии (спасительная простатэктомия).

Метастазы могут быть выявлены при КТ/МРТ таза или остеосцинтиграфии. У больных без симптомов прогрессирования эти исследования могут не проводиться до достижения уровня ПСА 30 нг/мл. При наличии болей в костях показано выполнение остеосцинтиграфии либо рентгенологического исследования вне зависимости от уровня ПСА.

274.2. Наблюдение при применении гормонального лечения.

Эффект лечения должен быть оценен через 3 мес. после начала гормонотерапии. Обследование должно включать физикальное, пальцевое ректальное исследование и измерение уровня ПСА. Схема наблюдения должна быть индивидуализирована с учетом симптоматики заболевания, факторов прогноза и используемого лечения.

У пациентов без отдаленных метастазов и хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 6 мес. Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА с целью оценки эффекта лечения и учета возможных побочных эффектов.

У пациентов с отдаленными метастазами и хорошим эффектом лечения наблюдение рекомендуется проводить каждые 3 мес. Обследование должно включать как минимум выяснение специфического анамнеза, пальцевое ректальное исследование и определение уровня ПСА. Целесообразно дополнять обследование измерением уровня гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы в крови.

При стабилизации процесса использование методов визуализации (рентгенография, УЗИ, КТ, остеосцинтиграфия) не рекомендуется. При появлении признаков прогрессирования болезни или отсутствии эффекта от лечения наблюдение должно быть индивидуализировано.

275. Диагностика и лечение рецидива РПЖ после радикального лечения.

275.1. Рецидив после радикальной простатэктомии.

275.1.1. Диагностика.

После радикальной операции уровень ПСА быстро снижается и достигает неопределяемых значений. Учитывая ошибку применяемых в настоящее время тестов по определению этого маркера, считается, что уровень ПСА после простатэктомии при отсутствии продолжения роста опухоли, должен не превышать 0,2 нг/мл. Повышение ПСА выше этого уровня (биохимический рецидив) свидетельствует о возврате болезни либо из-за местного рецидива, либо из-за отдаленных метастазов. Перед проведением терапии необходимо зафиксировать рост ПСА (более 0,2 нг/мл) в трех последовательных анализах.

Вопрос, является ли биохимический рецидив после радикальной простатэктомии проявлением местного рецидива или метастазов является весьма сложным, но влияющим на выбор метода лечения. Важными параметрами для ответа на этот вопрос являются интервал между операцией и биохимическим рецидивом, прирост ПСА, время удвоения ПСА, патологическая стадия и сумма Глисона в препарате предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Критерии диагностики местного рецидива после радикальной простатэктомии:

рецидив ПСА через >3 лет после операции;

время удвоения ПСА >11 мес.;

сумма Глисона <6;

стадия pT2N0, pTxR1.

Критерии диагностики системного прогрессирования после радикальной простатэктомии:

рецидив ПСА через <1 года после операции;

время удвоения ПСА 4–6 мес.;

сумма Глисона 8–10;
стадия pT3b, pTxN1.

275.1.2. Лечение

Стандартного лечения биохимического рецидива после радикальной простатэктомии не существует. Возможные варианты включают динамическое наблюдение, лучевую терапию на область удаленной предстательной железы и гормональное лечение.

275.1.2.1. Местный рецидив

Наилучшие результаты при лечении местного рецидива получены при проведении дистанционной лучевой терапии на область пузырно-уретрального анастомоза в СОД 64–66 Гр раньше, чем уровень ПСА достиг уровня 0,5 нг/мл.

При отказе больного от облучения или противопоказаниях к нему у больных с предположительно местным рецидивом рекомендуется проводить наблюдение, поскольку медиана времени до появления метастазов составляет около 8 лет, а медиана времени от появления метастазов до смерти — около 5 лет.

275.1.2.2. Системное прогрессирование

При росте ПСА предположительно обусловленном системными метастазами допустимо проведение гормонального лечения (аналоги ЛГРГ, интермиттирующая гормонотерапия, бикалутамид 150 мг/сут, хирургическая кастрация). Учитывая побочные эффекты гормонотерапии, ее негативное влияние на качество жизни, отсутствие данных о влиянии ранней гормонотерапии при биохимическом рецидиве на выживаемость решение о проведении этого лечения необходимо принимать совместно с пациентом с учетом факторов прогноза (время удвоения ПСА или прирост ПСА). Необходимо избегать назначения раннего гормонального лечения у бессимптомных больных с биохимическим рецидивом и длительным временем удвоения ПСА (>6–9 мес.)

275.2. Рецидив после дистанционной лучевой терапии по радикальной программе

275.2.1. Диагностика

Если не применялось гормональное лечение, уровень ПСА медленно снижается и в среднем через 22–33 мес. достигает минимальных значений (т.н. надир). Задолго до выявления клинически определяемого рецидива заболевания обычно отмечается рост уровня ПСА. Таким образом, рост ПСА, или биохимический рецидив, свидетельствует об активизации болезни и предшествует ее прогрессированию. По определению консенсуса RTOG-ASTRO биохимический рецидив после лучевой терапии с или без гормонального лечения устанавливается в случае роста ПСА на 2 нг/мл над уровнем надира.

275.2.2. Лечение

275.2.2.1. Местный рецидив

Стандартного лечения биохимического рецидива после дистанционной лучевой терапии также нет. Возможные варианты включают динамическое

наблюдение, гормональную терапию и хирургическое лечение второй линии (спасительная простатэктомия).

У тщательно отобранных больных с местным рецидивом, подтвержденным биопсией предстательной железы не ранее, чем через 18 мес после окончания лучевой терапии, в сочетании с ростом уровня ПСА и отрицательными данными остеосцинтиграфии может выполняться т.н. спасительная простатэктомия (цистпростатэктомия). Необходимо учитывать высокую частоту осложнений после таких операций. Лечение целесообразно проводить в центре, имеющем большой опыт выполнения радикальных простатэктомий.

У больных с местным рецидивом после дистанционной лучевой терапии (медленный рост ПСА у больного с благоприятным прогнозом), не являющихся кандидатами для хирургического лечения рекомендуется проводить динамическое наблюдение до появления признаков клинического прогрессирования.

275.2.2.2. Системное прогрессирование

При росте ПСА и отсутствии локального рецидива после дистанционной лучевой терапии возможно проведение гормонального лечения (аналоги ЛГРГ, интермиттирующая гормонотерапия, бикалутамид 150 мг/сут, хирургическая кастрация). Учитывая побочные эффекты гормонотерапии, ее негативное влияние на качество жизни, отсутствие данных о влиянии ранней гормонотерапии при биохимическом рецидиве на выживаемость решение о проведении этого лечения необходимо принимать совместно с пациентом с учетом факторов прогноза (время удвоения ПСА или прирост ПСА).

276. Лечение гормонорезистентного РПЖ.

У больных РПЖ, получающих паллиативное гормональное лечение, через различные промежутки времени наступает прогрессирование заболевания. Обычно за несколько месяцев до появления симптомов прогрессирования отмечается рост уровня ПСА. У таких больных может наблюдаться некоторая чувствительность к гормональному лечению второй линии (андроген-независимый РПЖ). При отсутствии чувствительности к гормонотерапии второй линии у больного диагностируется гормонорезистентный РПЖ.

276.1. Критерии диагностики гормонорезистентного РПЖ:

кастрационный уровень тестостерона в крови (<50 нг/дл или $<1,7$ нмоль/л);

рост ПСА, демонстрируемый в трех последовательных анализах, произведенных с интервалом не менее 2 недель

отмена антиандрогена в течение как минимум 4 недель или рост ПСА на фоне гормонотерапии второй линии

прогрессирование костных или мягкотканых метастазов.

276.2. Оценка эффекта лечения при гормонорезистентном РПЖ

Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ от исходного, которое сохраняется в течение 4-8 недель и более, является признаком эффективности лечения и увеличения выживаемости.

При наличии мягкотканых (измеряемых) метастазов, критериями оценки эффекта лечения служат критерии ВОЗ (или RECIST).

У больных распространенным гормонорезистентным РПЖ с наличием симптоматики эффект лечения рекомендуется оценивать по динамике субъективных симптомов рака (преимущественно болевого синдрома).

276.3. Тактика лечения при андроген-независимом и гормонорезистентном РПЖ.

У бессимптомных больных лечение обычно начинают с относительно малотоксичных методов (гормональное лечение второй линии) с последующим назначением более агрессивных воздействий (химиотерапия, лучевая, паллиативная терапия) (рисунок 7). При возникновении гормональной резистентности РПЖ у больных, получающих аналоги ЛГРГ, это лечение должно быть продолжено, если уровень тестостерона находится в пределах кастрационного. Больным с клиническими симптомами прогрессирования показано проведение цитотоксической химиотерапии.



Рисунок 7. Тактика лечения при андроген-независимом и гормонорезистентном РПЖ

276.3.1. Гормональное лечение второй линии

В качестве гормонального лечения второй линии андрогенорезистентного РПЖ используется отмена, смена либо назначение антиандрогена, глюкокортикоидов, кетоконазола, тамоксифена или эстрамустина.

Если рост ПСА наблюдается у бессимптомного больного, длительное время получавшего комбинированную блокаду андрогенов, показана отмена антиандрогена с последующим контролем динамики ПСА. Показано, что эта

мера может приводить к значительному снижению ПСА в течение в среднем 4 мес. у 15–33% больных. Эффективность этого лечебного мероприятия оценивается через 4–6 недель.

Если рост ПСА наблюдается у бессимптомного больного на фоне хирургической/медикаментозной кастрации, могут назначаться антиандрогены (бикалутамид, флютамид, ципротерона ацетат). Контроль уровня ПСА осуществляется через 4–6 недель.

Кетоконазол — противогрибковый препарат, одним из эффектов которого является блокада синтеза стероидных гормонов в надпочечниках, что позволяет снизить выработку андрогенов надпочечниками. Препарат может назначаться одновременно с отменой антиандрогена, что приводит к более выраженному эффекту лечения (снижение ПСА и объективный эффект).

Препараты, используемые при гормонотерапии второй линии:

Бикалутамид 150 мг внутрь 1 раз в сутки

Флютамид 250 мг внутрь 3 раза в сутки

Ципротерона ацетат 300 мг в/м 1 раз в 2 нед.

Кетоконазол 200 мг 3 раза в день натощак в течение первой недели приема с последующим увеличением дозы до 400 мг 3 раза в день. Для профилактики надпочечниковой недостаточности гидрокортизон 20 мг утром и 10–20 мг днем. При симптомах гиперкортицизма доза гидрокортизона может быть уменьшена. Для оценки функции печени показан ежемесячный контроль печеночных проб.

276.3.2. Химиотерапия гормонорезистентного РПЖ

Комбинация митоксантрона и преднизолона показала значительное превосходство по сравнению с поддерживающим лечением преднизолоном в отношении облегчения симптомов рака и улучшения качества жизни, но не выживаемости. Показанием к проведению такого лечения является наличие у больного симптомов прогрессирования гормонорезистентного РПЖ.

В последующем было показано, что схемы на основе доцетаксела приводят к увеличению медианы времени жизни у больных гормонорезистентным РПЖ в среднем на 2 мес. по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизолона, а также к более выраженному паллиативному эффекту.

Проведение химиотерапии доцетакселом возможно как у бессимптомных больных, так и у больных с клинической симптоматикой РПЖ. Потенциальные достоинства и недостатки этих подходов должны быть обсуждены с пациентом. Перед началом проведения химиотерапии у больного должен отмечаться рост ПСА, демонстрируемый в трех последовательных анализах, а уровень маркера должен быть не менее 20 нг/мл.

Варианты терапии гормонорезистентного РПЖ:

преднизолон по 5–10 мг 2 раза в сутки внутрь утром и днем;

доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в течение 30 мин с пред- (дексаметазон 8 мг в/м или внутрь за 13, 7 и 1 час до введения доцетаксела) постмедикацией (дексаметазон 8 мг в/м или внутрь 2 раза в сутки 2–3 дня после введения

доцетаксела) каждые 3 недели в сочетании с преднизолоном 5 мг 2 раза в день внутрь ежедневно. Лечение проводится до прогрессирования РПЖ или до появления выраженных побочных эффектов или до 10–12 курсов;

митоксантрон 12 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин каждые 3 недели, преднизолон 5 мг внутрь 2 раза в день ежедневно;

эстрамустина фосфат по 280 мг внутрь 2 раза в день.

276.3.3. Паллиативная терапия гормонорезистентного РПЖ.

Включает паллиативную дистанционную лучевую терапию, лечение радиоактивными изотопами, бисфосфонаты, анальгетики, глюкокортикоиды.

276.3.3.1. Дистанционная лучевая терапия оказывает длительный обезболивающий эффект при костных метастазах с болевым синдромом. Показана при наличии локализованных симптоматических костных метастазов.

276.3.3.2. Радиоактивный изотоп стронция-89 при внутривенном введении фиксируется в зонах костных метастазов, оказывая выраженный симптоматический эффект при болях в костях. Данный препарат используется только у больных с метастатическим поражением костей без поражения висцеральных органов. Миелосупрессия после лечения радиоактивными изотопами делает проведение химиотерапии в последующем затруднительным. Показан при наличии диффузных симптоматических костных метастазов, не подлежащих дистанционному облучению.

276.3.3.3. Применение бисфосфонатов — препаратов, ингибирующих остеокласты и тормозящих резорбцию кости, — может приводить к уменьшению болей, вызванных костными метастазами РПЖ. Длительный прием золедроновой кислоты в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3–4 недели у больных гормонорезистентным раком с костными метастазами снижает частоту костных осложнений (выраженные боли, патологические переломы или компрессия спинного мозга).

276.4. Наблюдение при гормонорезистентном РПЖ.

Режим наблюдения при гормонорезистентном РПЖ устанавливается индивидуально. Контрольные осмотры для оценки эффективности лечения и возможной коррекции терапии обычно производятся через 3–6 нед. При проведении химиотерапии оценка уровня ПСА, субъективных симптомов рака выполняется перед очередным курсом химиотерапии. Оценка динамики измеряемых метастазов проводится после каждых 2–3 курсов химиотерапии.