

## МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Маслякова Г.Н., Воронина Е.С., Перешивайлов С.О.**

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия (410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: Lenchicves@mail.ru*

**В данном обзоре представлены как современные методы лечения рака предстательной железы, так и давно зарекомендовавшие себя методики. Простатэктомия, лучевая терапия, гормональная терапия, HIFU-терапия – в настоящее время нет однозначного мнения по данным методикам. В данном обзоре авторы указали преимущества и недостатки данных методов. Используя современную литературу, авторы изучили лечебный патоморфоз и клинические результаты данных методов. Несмотря на огромное количество научных публикаций по данной проблеме, основным вопросом остается вопрос об оценке эффективности каждого конкретного метода. С нашей точки зрения, одним из вариантов разрешения данной проблемы могло быть биопсийное исследование опухоли с оценкой ее патоморфоза. В комплексе с оценкой клинических данных данное исследование позволило бы выбрать оптимальный путь с использованием различных методов лечения с наибольшей эффективностью для больного.**

Ключевые слова: рак предстательной железы, лечебный патоморфоз, методы лечения.

## TREATMENTS FOR PROSTATE CANCER

**Maslyakova G.N., Voronina Y.S., Pereshivailov S.O.**

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky Saratov, Russia (410012, Saratov, street B.Kazachya, 112), e-mail: Lenchicves@mail.ru*

**This review presents a modern treatment of prostate cancer, as well as long-established practices. Prostatectomy, radiation therapy, hormonal therapy, HIFU - therapy at present no clear opinion on these techniques. In this review, the authors pointed out the advantages and disadvantages of these methods. Using the current literature we studied pathomorphosis medical and clinical results of these methods. Despite the huge number of publications on this issue, the main issue is the question of evaluating the effectiveness of a particular method. From our point of view, one of the options to resolve this problem could be a tumor biopsy study of the measures of its pathomorphism. Together with the assessment of the clinical data this study would suggest the best path, using various methods of treatment in the most effective for the patient.**

Key words: prostate cancer, pathomorphosis medical, treatments.

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди мужского населения большинства развитых стран мира [4; 15]. Не является исключением и Россия, где за последние 10 лет заболеваемость РПЖ выросла с 12,2 до 20,08 случая на 100 000 населения [13]. По данным аналитической справки Минздрава Саратовской области за 2011 год, заболеваемость РПЖ составляет 36,9 случая на 100 000 мужского населения, смертность 6,1 случая на 100 000 мужского населения (171 человек). По данным аутопсийного материала, РПЖ встречается у 30–40% мужчин старше 50 лет. Ежегодно в мире регистрируется более 500 000 новых случаев РПЖ. На его долю в структуре онкологической заболеваемости приходится 10,2% [8; 11].

Для лечения РПЖ чаще всего применяют хирургический метод, радио- и гормональную терапию [1]. Методом выбора при лечении больных с локализованными формами рака простаты считается радикальная простатэктомия при сохраненном соматическом статусе [2; 3]. В то же время

сдержанное отношение многих урологов к радикальной простатэктомии объясняется технической сложностью операции и сравнительно высокой частотой послеоперационных осложнений, которые обусловлены, прежде всего, анатомическими особенностями железы [5]. При планировании лечения пациентов после радикальной простатэктомии необходима комплексная оценка морфологических факторов риска местного рецидива новообразования [3]. Несмотря на достигнутый за последние десятилетия значительный прогресс в хирургическом лечении больных РПЖ, в отечественной литературе отсутствует всесторонний анализ его результатов. Далеко не в полной мере разработаны прогнозирование и диагностика рецидивов РПЖ после хирургического лечения. Сведения иностранных авторов по этому поводу носят разноречивый характер, затрудняющий их использование в клинических условиях [15].

Лучевая терапия в настоящее время признается одним из ведущих консервативных специальных методов лечения РПЖ, включая местнораспространенные формы [7; 12]. В литературе последних лет утвердилось мнение о том, что лучевая терапия является хорошей альтернативой радикальной простатэктомии при ранних стадиях (T1-T2) рака предстательной желез. При этом в подходах к лучевому лечению у различных авторов имеются различные мнения, касающиеся техники и технологии облучения, объема лучевого воздействия и суммарных очаговых доз [5]. Введение в клиническую практику дистанционной гамма-терапии обусловило 5-летнюю выживаемость у 54% больных РПЖ в стадии T3NxM0. Лучевая терапия применяется также в случае невозможности простатэктомии в связи с возрастом, сопутствующими заболеваниями и другими причинами. Большинство современных исследователей считают, что куративное лучевое лечение нужно проводить при РПЖ с прорастанием в капсулу при низкой степени злокачественности опухоли, а также при общих противопоказаниях к радикальной простатэктомии [9]. Последние данные литературы свидетельствуют о серьезных достижениях лучевого метода лечения. Так, группа RTOG привела отдаленные результаты лучевого лечения в крупнейших лечебных учреждениях, занимающихся этой проблемой. Отдаленные результаты при РПЖ в стадии T3, по данным RTOG: пролечено 2292 пациента, локальный рецидив через 5 лет отмечен у 12-26% больных, через 10 лет – у 19-31%, и через 15 лет у 25-56%. Безрецидивная выживаемость через 5 лет наблюдалась у 32-60% больных, через 10 лет – у 14-16% и через 15 лет – у 17- 40% больных [12; 22].

В 1941 г. С. Huggins и соавт. показали, что снижение уровня тестостерона в сыворотке с помощью орхидэктомии или терапии эстрогенами позволяет временно контролировать рост опухоли у 70-80% предварительно не леченых пациентов, имеющих андрогензависимые новообразования. Несмотря на всеобщий энтузиазм начала 80-х и заявления об излечении 80% пациентов с метастатическим РПЖ, применение максимальной андрогенной блокады (МАБ) во многом не

оправдало надежд урологов, хотя оказалось вполне эффективным в отдельных группах пациентов. В настоящее время большое количество авторов пишут о паллиативной природе гормональной терапии РПЖ. Изменение эндокринологической среды опухоли не может радикально воздействовать на рост злокачественных клеток, так как в процессе лечения опухоль мутирует в гормонально-резистентные формы [13; 17]. Это определяет довольно низкие показатели 3- и 5-летней выживаемости – 47 и 43% соответственно после гормонального воздействия у больных местнораспространенным РПЖ [12]. Однако, несмотря на большое количество работ по гормонорезистентности РПЖ, до сих пор распространено мнение о преобладающей роли гормональной терапии в его лечении. 60-80% впервые выявленных случаев заболевания приходится на местнораспространенные и генерализованные формы, основным методом лечения которых является гормонотерапия [1; 5]. В настоящее время в литературе имеются разноречивые данные о лечебном патоморфозе при максимальной андрогенной блокаде. Вопрос о развитии гиперплазии клеток Лейдига на фоне приема «Касодекса» (нестероидный антиандроген), несмотря на увеличение концентрации тестостерона и лютеинизирующего гормона в плазме крови, остается спорным. Гиперплазия клеток Лейдига была выявлена гистологическими исследованиями у 3 из 5 больных РПЖ после лечения препаратом. Вместе с тем другие исследователи не подтвердили факта развития гиперплазии клеток Лейдига после 35-недельного курса лечения касодексом [16]. Известно, что андрогенная блокада приводит к снижению популяции нормальных секреторных эпителиальных клеток простаты, индуцируя их апоптатическую гибель. Не всегда при РПЖ наблюдается экспрессия мутированного протеина p53, что зависит не от гистологического строения опухоли либо стадии ее дифференцировки, а от того, состоит ли она из гормонозависимых клеток или образована гормононезависимыми клетками. При андрогеннезависимом РПЖ всегда отмечается ядерная экспрессия p53 [14]. Однако в последние годы накапливаются данные о том, что опухолевые клетки вырабатывают механизмы устойчивые к апоптозу в условиях андрогенной блокады. В нескольких независимых исследованиях было установлено, что в тканевых образцах РПЖ человека, полученных спустя 2-3 месяца андрогенной аблации, обнаруживаются морфологически измененные зоны без признаков некроза или апоптоза (Prostate Cancer Trialists Collaborative Group., 2000). Иммуногистохимический анализ опухолей простаты человека, проведенный на седьмой день после орхиэктомии, показывает, что в 88% образцов опухолевой ткани наблюдается снижение пролиферативной активности, определенной по уровню маркера Ki67, однако в 60% образцов этой же ткани не наблюдалось каких-либо признаков апоптоза [25]. В другой работе авторы наблюдали апоптотические изменения лишь в 3,4% тканевых образцов опухолей после полной гормональной блокады [23]. Приведенные данные

свидетельствуют о том, что в отличие от нормальных тканей простаты, трансформированные простатические клетки обладают устойчивостью к индукции апоптоза на фоне гормональной аблации. Одна из главных причин этого феномена, по-видимому, состоит в активации экспрессии генов-супрессоров апоптоза и, как следствие, индукции экспрессии антиапоптатических белков [15].

Данные последних лет свидетельствуют о преимуществе комбинированного гормонального и лучевого лечения у больных РПЖ. Так, в исследовании EORTC, включавшем 401 пациента с РПЖ в стадии T3 и T4 без отдаленных метастазов, показано улучшение результатов лечения при применении адъювантной терапии аналогами лютеинизирующего гормона – релизинг-гормона, в частности золадексом [21]. Представляют несомненный интерес результаты другого крупного рандомизированного исследования американской онкологической радиологической группы (RTOG), показавшей преимущества адъювантной терапии гозерелином в сочетании с радиотерапией по сравнению только с радиотерапией [24]. Проведенные рандомизированные исследования показали преимущество этой комбинации по сравнению с только лучевой терапией [7; 12; 20]. В настоящее время продолжается ряд исследований по сочетанию лучевой и гормональной терапии, так как существующих данных пока недостаточно для окончательных выводов об оптимальной последовательности этих двух методов, а также продолжительности гормональной терапии [9].

В последние годы определенное внимание уделяется больным с местнораспространенными формами (T3NxM0) заболевания. Контингент этих больных остается довольно значительным, по данным разных авторов [16], впервые выявляется в 24-68,5% случаев. К потенциальным развивающимся технологиям локальной терапии относятся: сфокусированное ультразвуковое излучение высокой интенсивности, криотерапия, брахитерапия и фотодинамическая терапия [1; 2]. Для лечения больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет, а также для тех, кто отказался от открытой операции из-за возможных осложнений и для пациентов с тяжелым интеркуррентным фоном, предложен ряд альтернативных методов, одним из которых является Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук – HIFU [8]. Действие ультразвукового излучения высокой интенсивности основывается на образовании коагуляционного некроза под воздействием температуры более 60°C. Эффективность терапии составляет 69-75%, основываясь на критерии предложенном Американским обществом лечебной радиологии и онкологии и по результатам биопсий при наблюдении за больными в течение от 13 до 27 мес. после операции [26]. По данным Безрукова Е.А. [2], трехлетняя выживаемость после HIFU при локализованном РПЖ низкого и умеренного онкологического риска составила 100% – общая, 78% – безрецидивная. В мировой

периодической печати появляются публикации, в которых анализируется его эффективность, обсуждаются показания к применению, несомненно, это сравнительно новый метод, требующий дальнейшего изучения и более длительного периода послеоперационного наблюдения. В настоящее время не существует абсолютно эффективного метода лечения рака простаты, местный рецидив возможен после любого из них. Однако только HIFU позволяет осуществить повторную операцию практически после каждого из них. Отрицательные результаты контрольной биопсии после 2 сеансов HIFU имели место у 84,7% больных локализованных стадий рака простаты высокого, среднего и низкого онкологического риска. Отрицательные результаты контрольной биопсии у пациентов стадии T3a после повторного сеанса HIFU получены у 80% больных. Безрецидивное течение отмечено у 72% больных стадии T3a [8].

Брахитерапия <sup>125</sup>J Rapid-Strand является современным, высокотехнологичным, эффективным, сравнительно безопасным и легко воспроизводимым методом лечения РПЖ, с низким уровнем осложнений и смертности. Однако в настоящее время не изучены отдаленные результаты лечения методом брахитерапии, не проведено качественное сравнение с другими видами лечения локализованного и местнораспространенного РПЖ, в связи с чем не определено, может ли брахитерапия рассматриваться в качестве реальной альтернативы дистанционной лучевой терапии и радикальной простатэктомии [5].

Таким образом, анализируя все выше приведенные данные, можно сделать вывод, что, несмотря на огромное количество научных публикаций по проблеме лечения РПЖ, основным вопросом остается вопрос об оценке эффективности каждого конкретного метода. С нашей точки зрения, одним из вариантов разрешения данной проблемы могло быть биопсийное исследование опухоли с оценкой ее патоморфоза. В комплексе с оценкой клинических данных данное исследование позволило бы выбрать оптимальный путь с использованием различных методов лечения с наибольшей эффективностью для больного.

### **Список литературы**

1. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А. Современные методы локальной терапии рака предстательной железы // Нефрология. – 2009. – Т. 13. – № 3. – С. 153-158.
2. Безруков Е.А. Выбор метода лечения при локализованном и местнораспространенном раке простаты : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2008. – 49 с.
3. Боровец С.Ю., Козлов В.В. Морфологические факторы риска местного рецидива опухоли после радикальной простатэктомии // Нефрология. – 2004. – Т. 8. – № 4. – С. 89-91.
4. Горилковский Л.М., Зингеренко М.Б. Молекулярно-генетические механизмы патогенеза рака

предстательной железы // Урология. – 2006. – № 6. – С. 86-88.

5. Иванов С.А. Брахитерапия как метод радикального лечения рака предстательной железы: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2010. – 53 с.

6. Карякин О.Б. Комбинированное лечение местнораспространенного и распространенного рака предстательной железы // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: 3-я Всероссийская научная конференция с участием стран СНГ. – М., 1999. – С. 52-53.

7. Карякин О.Б. Стандарты в лечении различных стадий рака предстательной железы // Практическая онкология. – 2001. – 29 (6). – С. 24-27.

8. Крупинов Г.Е. Лечение больных раком предстательной железы высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2010. – 42 с.

9. Лоран О.Б., Томкевич Б.А. Современные возможности лечения рака предстательной железы в стадии T3N0M0 // Урология. – 2004. – № 6. – С. 49-53.

10. Матвеев Б.П., Горбунова В.А., Смирнова Н.Б. Циклоплатам в лечении больных распространенным раком предстательной железы // Урология и нефрология. – 1996. – №3. – С. 34-36.

11. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Калинин С.А. Химиотерапия гормонорезистентного рака предстательной железы // Урология. – 2005. – № 4. – С. 20-23.

12. Павлов А.С., Лоран О.Б., Симакина Е.П., Томкевич Б.А., Репина А.Г. Гормональная, лучевая и комплексная терапия местнораспространенного рака предстательной железы // Урология. – 2005. – № 4. – С. 24-26.

13. Пальцев М.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы. – М. : Димитрейд График Групп, 2009. – 484 с.

14. Писарев В.Б., Голуб Б.В., Снигур Г.Л. Рак предстательной железы: исследование биопсийного материала. Методические рекомендации. – Волгоград : Изд-во ВолГУ, 2007. – 96 с.

15. Ракул С.А. Рак предстательной железы: диагностика, результаты хирургического лечения и качество жизни : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 2009. – 36 с.

16. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Гормонотерапия генерализованного рака предстательной железы // Consilium Medicum. – 2000. – № 2. – С. 3.

17. Сивков А.Г., Прохоров А.В. Применение касодекса при лечении распространенного рака предстательной железы // Урология и нефрология. – 1997. – № 3. – С. 49-51.

18. Сивков А.В., Алфимов А.Е., Имамов О.Э. Гормонорезистентный рак предстательной железы: современные методы медикаментозной профилактики и лечения // Урология и нефрология. – 1999. – № 5. – С. 33-39.

19. Сивков А.В, Аполихин О.И. Рак предстательной железы // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 351-371.
20. Anderson J. Quality of life aspects of treatment options for localized and locally advanced prostate cancer // Eur. Urol. –2001. – Т. 40. – P. 24-30.
21. Bolla M. Adjuvant hormonal treatment with radiotherapy for locally advanced prostate cancer // Eur. Urol. – 1999. – Т. 35. – P. 23-26.
22. Dearnaley D. Данные RTOOG. – М., 1999. – 82 с.
23. Matsushima H., Goto T., Hosaka Y. Correlation between proliferation, apoptosis and angiogenesis in prostate carcinoma and their relation to androgen ablation // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – P. 1822-1827.
24. Pilepich M.V., Caplan R., Byhardt R.V. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in infavourable-prognosis carcinoma of prostate treated with definitive radiotherapy // Eur. Urol. – 1997. – Т. 14. – P. 20-24.
25. Westin P., Stattin P., Damber J.-E., Bergh A. Castration therapy rapidly induces apoptosis in a minority and decreases cell proliferation in a majority of human prostatic tumors / P.Westin, P.Stattin, J.-E. Damber, A. Bergh // Am.J. Pathol. – 1995. – Vol. 146. – P. 1368-1375.
26. Zelefsky M.J., Ben- Porat L., Scher H.I et al. Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer // J. Clin Oncol. – 2005. – Т. 23. – P. 20-27.

**Рецензенты:**

Полозов Александр Борисович, д.м.н., профессор кафедры урологии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, НИИ клинической и фундаментальной уронефрологии, старший научный сотрудник отдела реконструктивной уронефрологии, г. Саратов.

Чураков Алексей Аркадьевич, д.м.н., главный врач медицинского центра «Врачебная практика», г. Саратов.