

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАКУ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(Последняя версия: март 2005; публикация обновленные ожидается в 2010 году. Очень рекомендуем обратиться к полной версии руководства по раку предстательной железы за новейшей информацией и рекомендациями)

А. Хайденрайх (председатель), М. Болла, С. Джониау, Т. Г. ван дер Кваст, В. Матвеев, М. Д. Масон, Н. Моттет, Х-П. Шмид, Т. Вигель, Ф. Цаттони

Европейская Урология 2001;40(2):97-101
Европейская Урология 2005;48(4):546-551
Европейская урология 2008;53(1):68-80

Введение

Рак предстательной железы на сегодняшний день считается одной из главных медицинских проблем, с которой сталкивается мужская популяция. Это заболевание дает 9% смертей от всех раковых смертей по причине рака среди мужчин.

С возрастом у мужчин наблюдается рост как частоты, так и смертности от рака простаты. Помимо возраста основным фактором риска является наследственность, а клинические данные поддерживают идею о том, что экзогенные факторы могут иметь важное влияние на риск развития рака предстательной железы (РПЖ) (расовая принадлежность, диета с высоким содержанием животных жиров, воздействие тяжелых металлов и т.п.).

Ведение эффективного теста крови, специфического антигена предстательной железы (PSA), сделало возможной диагностику у всё большего числа мужчин на более ранней стадии заболевания, когда им еще можно предложить потенциально действенные методы лечения. С

другой стороны если эффективные диагностические процедуры применять у всех пожилых пациентов с предполагаемой короткой продолжительностью жизни, то есть вероятность возникновения проблемы злоупотребления диагностическими и терапевтическими мероприятиями. Следовательно, одна и та же стадия РПЖ может потребовать различных стратегий в лечении в зависимости от вероятной продолжительности жизни. Этот и многие другие вопросы, связанные с данным заболеванием, составляют содержание ЕАУ рекомендации по раку простаты.

Система стадирования

Для определения стадии используется TNM-классификация 2002 года Международного Противоракового Союза (UICC) (Таблица 1).

Таблица 1: TNM-классификация рака простаты

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 лучевыми 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 пункционной биопсии (например, производимой в связи с высоким уровнем специфического антигена простаты)

T2	Опухоль ограничена предстательной железой ¹
T2a	Опухоль поражает половину одной доли или меньше
T2b	Опухоль поражает более половины одной доли, но не обе доли
T2c	Опухоль поражает обе доли
T3	Опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы ²
T3a	Опухоль распространяется за пределы капсулы железы (одно- или двустороннее поражение)
T3b	Опухоль распространяется на семенной пузырь (-и)
T4	Неподвижная опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры, кроме семенных пузырьков: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или тазовую стенку
N регионарные лимфатические узлы³	
NX	Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
N0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
N1	Имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах
M отдаленные метастазы⁴	
MX	Определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным
M0	Признаки отдаленных метастазов отсутствуют
M1	Отдаленные метастазы
M1a	Поражение нерезионарных лимфоузлов
M1b	Поражение костей
M1c	Другие локализации отдаленных метастазов

¹ Опухоль, диагностированная с помощью пункционной биопсии в одной или обеих долях, но не пальпируемая и не визуализируемая, классифицируется как T1c.

² Распространение опухоли на верхушку предстательной железы или в капсулу (но не за ее пределы) предстательной железы классифицируется как T2, а не T3.

³ Регионарными лимфатическими узлами для предстательной железы являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Классификация N не зависит от стороны локализации регионарных метастазов.

⁴ При наличии больше одного метастазирующего участка, следует использовать высшую категорию.

Степени злокачественности по шкале Глисона

Для определения степени дифференцировки аденокарциномы предстательной железы наиболее часто прибегают к шкале Глисона. Данная шкала описывает различный характер роста опухоли (дифференцировка 1-5). Дифференцировка 1 соотносится с наименее агрессивным характером роста опухоли (хорошо дифференцированная), а дифференцировка 5 – с наиболее агрессивным (плохо дифференцированная). Суммирование двух наиболее распространенных типов дифференцировки опухоли даёт показатель Глисона (от 2 до 10). Преобладающая разновидность характера роста опухоли записывается первой; например, показатель Глисона 3+4=7. Для определения дифференцировки необходимо, чтобы он занимал >5% пунктата. Чтобы вывести показатель Глисона требуется биопсийный вариант или операционный препарат; цитологический препарат использовать нельзя.

Диагноз или стадирование

При принятии решения о расширении диагностики или определении стадии заболевания руководствуются тем, какие варианты лечения доступны и могут быть использованы для пациента, принимая во внимание его возраст

и сопутствующие заболевания. Обычно, к процедурам, которые не влияют на выбор метода лечения, стараются не прибегать. Ниже представлено краткое изложение рекомендаций по диагностике и стадированию.

Рекомендации по диагностике и стадированию рака предстательной железы

1. Не соответствующий норме результат пальцевого ректального исследования (ПРИ) или повышенный показатель сывороточного ПСА могут указывать на РПЖ. Точный уровень, который считался бы нормальной величиной ПСА, ещё не определен, но величины приблизительно $< 2.5\text{--}3$ нг/мл часто используются в случае с молодыми мужчинами (рекомендация степени С).
2. Диагноз РПЖ опирается на гистопатологическое (или цитологическое) подтверждение (рекомендация степени В). Биопсия и дальнейшее исследование с целью установления стадии заболевания показаны только в том случае, если они повлияют на лечение пациента (рекомендация степени С).
3. Трансректальная системная биопсия под ультразвуковым контролем является рекомендуемым методом в большинстве случаев, где предполагают РПЖ. Рекомендуется как минимум 6–10 вколов по латеральным отделам железы, возможно большее число вколов в случае с более крупными железами (рекомендация степени В).
 - При первой биопсии не рекомендуются биопсия переходной зоны вследствие низкой вероятности обнаружения РПЖ (рекомендация степени С).
 - Оправдано проведение одной серии повторных биопсий в случаях с настойчивым показанием (не соответствующий норме результат ПРИ, повышенный уровень специфического антигена предстательной железы или результаты гистологического исследования, подозрительные на суггестивную злокачественность при первой биопсии) для биопсии простаты (рекомендация степени В).

- Невозможно дать общие рекомендации по проведению дальнейших (третьей или более) серий биопсий; решение следует принимать отдельно для каждого конкретного случая (рекомендация степени С).
4. При проведении биопсий простаты пациентам можно предложить эффективную аналгезию в виде трансректальной перипростатической инъекции местного анестезирующего средства (рекомендация степени А).
 5. Локальное стадирование (Т-стадирование) РПЖ основывается на результатах ПРИ и, возможно, МРТ. Дальнейшая информация подтверждается числом и локализацией положительных биопсий простаты, грейдом опухоли и уровнем сывороточного ПСА (рекомендация степени С).
 6. Состояние лимфатических узлов (N-стадирование) важно лишь при планировании лечивающего лечения. Пациенты со стадией T2 или меньшей, ПСА < 20 нг/мл и показателем Глисона равным 6 или меньше обладают менее, чем 10%-ной вероятностью наличия метастазов в лимфатических узлах и им можно не производить оценку лимфатических узлов. Точное стадирование лимфоузлов может быть определено только посредством лимфаденэктомии (рекомендация степени В).
 7. Сканирование костей — лучший способ оценки скелетных метастазов (M-стадирование). Это обследование может не назначаться бессимптомным пациентам, если уровень сывороточного ПСА менее 20 нг/мл при наличии высоко- или умереннодифференцированных опухолей (рекомендация степени В).

Лечение рака простаты

Нижеследующее описание представляет собой краткий обзор вариантов лечения пациентов с РПЖ. Обычно, не представляется возможным констатировать, что какой-то один вид терапии превосходит другой, поскольку существует серьёзная нехватка рандомизированных контролируемых клинических исследований в этой области. Тем

не менее, с опорой на имеющуюся литературу могут быть даны некоторые рекомендации. Описание вариантов лечение подразделяется с учетом стадии, выявленной при диагностике.

Рекомендации по первичному лечению РПЖ

Ста- дия	Лечение	Комментарий
T1a	Активное наблюдение	Стандарт лечения для пациентов с высоко и умеренно дифференцированными опухолями и вероятной продолжительностью жизни < 10 лет. Для пациентов с вероятной продолжительностью жизни > 10 лет рекомендуется повторное стадирование при помощи трансректального УЗИ и биопсии (рекомендация степени В).
	Радикальная простатэктомия	Опция для пациентов молодого возраста с вероятно долгой продолжительностью жизни, особенно при плохо дифференцированных опухолях (рекомендация степени В).
	Лучевая терапия	Опция для пациентов молодого возраста с вероятно долгой продолжительностью жизни, особенно при плохо дифференцированных опухолях. Более высок риск осложнений после ТУРП, особенно, это касается интерстициального облучения (рекомендация степени В).
	Гормональное	Не применяется (рекомендация степени А).
	Комбинированное	Не применяется (рекомендация степени С).

T1b- T2b	Активное наблюдение	Пациенты без симптомов с высоко и умеренно дифференцированными опухолями и вероятной продолжительностью жизни < 10 лет. Пациенты, не допускающие осложнений, вызываемых лечебными мерами (рекомендация степени В).
	Радикальная простатэктомия	Стандартное лечение для пациентов с вероятной продолжительностью жизни > 10 лет, которые допускают осложнения, вызываемые лечебными мерами (рекомендация степени А).
	Лучевая терапия	Пациенты с вероятной продолжительностью жизни > 10 лет, которые допускают осложнения, вызываемые терапевтическими мерами. Пациенты, которым противопоказано хирургическое вмешательство. Пациенты с плохим общим и физическим состоянием, вероятной продолжительностью жизни 5-10 лет и плохо дифференцированными опухолями (рекомендуется комбинированная терапия; смотрите ниже) (рекомендация степени В).
	Гормональное	Пациенты с симптомами, которым необходимо облегчение симптомов, но которые не подходят для излечивающего метода (рекомендация степени С). Антиандрогены ассоциируются с плохим результатом сравнимым с активным наблюдением и не рекомендуются (рекомендация степени А).

Комбинированное	Неoadьювантная гормоно терапия + радикальная простатэктомия: эффективность не доказана (рекомендация степени А). Неoadьювантная гормоно терапия + лучевая терапия: лучше локальный контроль. Улучшенные показатели выживаемости не подтверждены (рекомендация степени В). Гормональная (2-3 года) + лучевая терапия: лучше, чем только лучевая терапия, используемая отдельно, для пациентов с плохо дифференцированными опухолями (рекомендация степени А).
T3-T4	Активное наблюдение Опция для пациентов без симптомов с высоко- и умереннодифференцированными T3-опухольями и вероятной продолжительностью жизни < 10 лет (рекомендация степени С).
Радикальная простатэктомия	Опция для отдельных пациентов с T3a и вероятной продолжительностью жизни > 10 лет (рекомендация степени С).
Лучевая терапия	Пациенты с T3 и вероятной продолжительностью жизни > 5-10 лет. Доза >70Гр представляется эффективной. Если это недоступно, можно рекомендовать комбинированный вариант с гормональной терапией (см. ниже) (рекомендация степени А).
Гормональное	Пациенты с выраженными симптомами, обширными опухолями T3-T4, высоким ПСА-уровнем (>25 нг/мл), в плохом физическом состоянии. Лучше, чем активное наблюдение (рекомендация степени А).

Комбинированное	Лучевая терапия + гормональное лечение, лучше, чем одна лучевая терапия (рекомендация степени А). Неoadьювантная гормоно терапия + радикальная простатэктомия: эффективность не доказана (рекомендация степени В).
N+, M0	Активное наблюдение Пациенты без симптомов. Под контролем пациента Может негативно влиять на продолжительность жизни. (рекомендация степени С).
Радикальная простатэктомия	Опция не является стандартом (рекомендация степени С).
Лучевая терапия	Опция не является стандартом (рекомендация степени С).
Гормональное	Стандартная терапия (рекомендация степени А).
Комбинированное	Опция не является стандартом. Управляемые пациенты (рекомендация степени В).
M+	Активное наблюдение Опция не является стандартом. Может привести к худшей выживаемости/большим осложнениям, чем в случае с неотложной гормональной терапией (рекомендация степени В).
Радикальная простатэктомия	Не является вариантом (рекомендация степени С).
Лучевая терапия	Не является вариантом (предложенным для излечения)(рекомендация степени С).

Гормональное	Стандартная терапия. Пациентам с выраженными симптомами не следует отказывать в лечении (рекомендация степени А).
Комбинированное	Не является вариантом (рекомендация степени С).

Гормональное лечение = все формы гормональной терапии;

Комбинированное лечение = гормональная терапия, проводимая до и/или после радикальной простатэктомии или лучевой терапии.

За более полной информацией и клиническим разбором терапии второй линии, настоятельно советуем обращаться к полной версии руководства.

Наблюдение пациентов с раком простаты

Определение уровня сывороточного ПСА, вместе с симптомами, характерными для болезни, а также ПРИ являются основой последующего наблюдения пациентов с РПЖ. Не рекомендуется проводить рутинные процедуры визуализации у стабильных пациентов, их следует использовать лишь в специфических ситуациях.

Рекомендации по наблюдению после потенциально излечивающего лечения

1. Для бессимптомных пациентов сбор специфического анализа, измерение уровня сывороточного ПСА плюс ПРИ являются рекомендуемыми тестами для последующего наблюдения. Их следует проводить в сроки 3, 6 и 12 месяцев после лечения, затем каждые полгода в течение 3-х лет и далее ежегодно (рекомендация степени В).
2. После радикальной простатэктомии уровень сывороточного ПСА превышающий 0.2 нг/мл может ассоциироваться с остаточной либо рецидивирующей опухолью (рекомендация степени В).

3. После лучевой терапии растущий уровень ПСА, превышающий предельно допустимый порог, является самым надежным показателем персистирующего или рецидивирующего заболевания (рекомендация степени В).
4. Как пальпируемый узел, так и растущий уровень сывороточного ПСА могут быть признаками местного рецидива заболевания (рекомендация степени В).
5. Обнаружение местного рецидива посредством ТРУЗИ (трансректального УЗИ) и биопсии рекомендуется лишь в том случае, если оно повлияет на лечебный план. В большинстве случаев ТРУЗИ и биопсия не являются необходимыми до проведения терапии второй линии (рекомендация степени В).
6. Метастаз можно обнаружить с помощью тазовой КТ/МРТ или сканирования костей скелета. У пациентов без симптомов эти исследования можно не проводить, если уровень сывороточного ПСА меньше 30 нг/мл, но данные на этот счет весьма скудны (рекомендация степени С).
7. Рутинное сканирование костей и другие виды диагностической визуализации не рекомендуются для пациентов без симптомов. Но если пациент жалуется на боль в костях, следует рассмотреть проведение сканирования костей независимо от уровня сывороточного ПСА (рекомендация степени В).

Рекомендации по наблюдению после гормонального лечения

1. Пациенты должны быть исследованы через 3 и 6 месяцев спустя после начала лечения. Тесты должны включать, по крайней мере, измерение сывороточного ПСА, ПРИ и тщательную оценку симптомов для того, чтобы определить ответную реакцию на лечение и побочные эффекты назначенных методов лечения (рекомендация степени В).

2. При последующем наблюдении должен применяться индивидуальный подход к пациентам с учетом симптомов, прогностических факторов и проведенного лечения (рекомендация степени С).
3. Для пациентов с заболеванием М0-стадии при хорошей ответной реакции на лечение последующее наблюдение планируется каждые полгода и должно включать, по крайней мере, сбор специфического анамнеза, ПРИ и определение уровня сывороточного ПСА (рекомендация степени С).
4. Для пациентов с заболеванием М1-стадии при хорошей ответной реакции на лечение последующая диспансеризация производится каждые 3-6 месяцев. Минимальное последующее наблюдение должно включать историю болезни, ПРИ и определение уровня сывороточного ПСА, а также часто дополняться анализами на гемоглобин, сывороточный креатинин и щелочную фосфатазу (рекомендация степени С).
5. Если происходит прогрессирование болезни или если пациент не реагирует на проводимое лечение, то последующее наблюдение должно быть построено полностью на индивидуальном подходе (рекомендация степени С).
6. У стабильных пациентов не рекомендуется проводить рутинную диагностическую визуализацию (рекомендация степени В).

Лечение рецидива после излечивающей терапии

Оказывается довольно трудным различить местный рецидив от отдаленного (+/- местное) метастазирования. Изначальная патология, через какое время после первоначального лечения происходит рецидив ПСА и какова скорость роста величины ПСА, — все эти факторы могут помочь отличить местный рецидив от отдаленного. Признаками отдаленной прогрессии являются плохо различаемая опухоль, ранний рецидив ПСА и быстро растущий ПСА. В этом случае лечение назначается в зависимости от предполагаемого типа рецидива, общего состояния па-

циента и личных предпочтений. Исследования с помощью диагностической визуализации имеют ограниченное значение у пациентов с ранним рецидивом ПСА.

Рекомендацию по терапии второй линии после потенциально излечивающего лечения

Предполагаемый местный рецидив после РП	Пациенты с предполагаемым местным рецидивом могут быть кандидатами для спасительной лучевой терапии. Облучение должно быть не меньше 64Гр и проводиться предпочтительно когда уровень ПСА < 1.5 нг/мл. Остальным пациентам лучше всего предложить активное наблюдение и, возможно, позднее гормональную терапию (рекомендация степени В).
Предполагаемый местный рецидив после ЛТ	Выборочные пациенты могут быть кандидатами для спасительной радикальной простатэктомии (или иных излечивающих мер), но их следует проинформировать относительно сравнительно высокого риска осложнений. Остальным пациентам лучше всего предложить активное наблюдение и, возможно, позднее гормональную терапию (рекомендация степени С).
Предполагаемое отдаленное метастазирование +/- местный рецидив	Существуют некоторые доказательства того, что ранняя гормональная терапия может содействовать отсрочке прогрессирования и, возможно, улучшить показатели выживаемости по сравнению с отсроченной терапией. И все же достигаемые результаты в определенной степени противоречивы. Не рекомендуется проведение локальной терапии, если только она не назначается по паллиативным соображениям (рекомендация степени В).

РП = радикальная простатэктомия

ЛТ = лучевая терапия

Лечение рецидива после гормональной терапии

Многие из этих пациентов страдают от своей болезни, и поэтому поддержание либо улучшение качества жизни должно быть главной целью. В большинстве случаев решение лечить или не лечить принимается с опорой на индивидуальный подход, что ограничивает роль данных рекомендаций.

Рекомендации по проведению вторичного гормонального лечения

1. Рекомендуется прекратить антиандрогенную терапию, как только документируется прогрессия ПСА (рекомендация степени В).
2. 4-6 недель спустя после прекращения приёма флутамида или бикалутамида, возможно, станет очевидным эффект отмены антиандрогенов (ОАА) (рекомендация степени В).
3. Относительно самого эффективного препарата для вторичного гормонального воздействия не может быть дано четких указаний вследствие недостатка рандомизированных исследований (рекомендация степени С).

Рекомендации по цитотоксической терапии гормонорезистентного РПЖ

1. У пациентов только с повышенным ПСА должны быть документально подтверждены два последующих увеличения уровня ПСА выше предыдущей исходной величины (рекомендация степени В).
2. До начала лечения показатели сывороточного ПСА должны быть > 5 нг/мл, чтобы подтвердить правильную интерпретацию терапевтической эффективности (рекомендация степени В).
3. Потенциальные преимущества цитотоксической терапии и ожидаемые побочные эффекты следует обсудить с каждым пациентом (рекомендация степени С).

4. У пациентов с метастатическим гормонорезистентным РЖП, которые являются кандидатами для цитотоксического лечения, доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели показал значительное увеличение показателей выживаемости (рекомендация степени А).
5. У пациентов с симптоматическими костными метастазами вследствие гормонорезистентного РЖП доцетаксел или митоксантрон с преднизолоном либо гидрокортизон являются приемлемыми вариантами (рекомендация степени А).

Рекомендации по паллиативному лечению гормонорезистентного РПЖ

1. Бисфосфонаты можно предложить пациентам с костными метастазами (главным образом, была исследована золедроновая кислота) во избежание костных осложнений (рекомендация степени А).
2. Паллиативные виды терапии такие, как радионуклиды, наружная лучевая терапия и адекватное использование анальгетиков должны рассматриваться на раннем этапе лечения болезненных костных метастазов (рекомендация степени В).

Заключение

Рак предстательной железы является заболеванием смежным, и поэтому многие аспекты заболевания и особенности его течения у отдельного пациента должны быть приняты во внимание до принятия решения относительно диагностических исследований, методов лечения, последующего наблюдения и т.п.

Основой для текста этой небольшой брошюры служит более развернутое руководство EAU (ISBN 90-70244-29-2), которое доступно для всех членов Европейской ассоциации урологии на их вебсайте – <http://www.uroweb.org>.