

Повышение эффективности лечения больных раком предстательной железы в III—IV стадиях

А.В. Важенин, П.А. Карнаух

Челябинский областной онкологический диспансер

IMPROVING THE EFFICIENCY OF TREATMENT FOR STAGES III—IV PROSTATE CANCER

A.V. Vazhenin, P.A. Karnaukh

Chelyabinsk Regional Cancer Dispensary

Objective: to evaluate the efficiency of various therapeutic modalities in patients with Stages III, IV prostate cancer (PC) concurrent with local hyperthermia (LH).

Materials and methods. The results of treatment were analyzed in 895 PC patients; out of them 743 had Stages III (49.9%) and IV (33.1%). The following treatments were performed: radiation, hormonal, hormonoradiation, and hormonoradiation treatment with thermoradiomodification. Therapeutic efficiency was evaluated by the cumulative cancer-specific survival rates.

Results. In the patients with Stage III PC receiving multimodality treatment, 5-year survival was 66.1%. In the group of patients where thermoradiomodification was added the survival reached 76.7%. Patients treated with radiotherapy and hormonotherapy had a survival rate of 60.4 and 55.2%, respectively. By year 10 of a follow-up, the survival rates were 47.9% in the hormonotherapy group and 42.5% in the hormonoradiotherapy group.

In patients with locally advanced Stage IV PC, 5-year survival was 68.5, 66.4, and 52.9% after hormonoradiation therapy, radiotherapy, and hormonotherapy, respectively. The patients receiving treatment with thermoradiomodification fail to survive up to 5 years. 10-year cancer-specific survival following hormonoradiotherapy and hormonotherapy was 27.1 and 13.2%, respectively.

In the patients with metastatic PC who had hormonotherapy, radiotherapy, complex treatment without and with thermoradiomodification, 5-year survival was 51.0, 45.3, 35.6, and 0%, respectively. As high as 7.7% of the patients, who have received hormonal therapy, survived up to 10 years.

Conclusion. Multimodality treatment is most effective in the management of Stages III and IV PC. Thermoradiomodification significantly improves the results of treatment for Stage III, but it should not be applied to patients with Stage IV. Radiotherapy is more effective in the first years of life, but further its efficiency becomes less. Hormonotherapy is most beneficial in disseminated cancer.

Большинство эпидемиологических исследований конца XX и начала XXI в. убедительно свидетельствуют о нарастании частоты рака предстательной железы (РПЖ), преимущественно в высокоразвитых индустриальных странах. В последнее время значительно возрос интерес к проблеме РПЖ, которая стала крайне важной в социальном отношении [1—3]. Начиная с возраста 50 лет частота этого вида злокачественных новообразований у мужчин нарастает, достигая пика к 71 году [4—6]. В последние годы отмечается исключительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий в среднем 3% за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 г. В структуре онкологических заболеваний в ряде стран РПЖ выходит на 2—3-е место после рака легких и желудка, а в США — на 1-е место. Если принять во внимание, что в экономически развитых странах продолжительность жизни увеличивается и имеется общемировая тенденция к старению населения, соответственно возрастает и заболеваемость. Вместе с тем смертность от РПЖ среди прочих онкологических заболеваний занимает 2-е место после рака легких [6].

Одним из основных методов лечения больных РПЖ является лучевая терапия (ЛТ), которая в последние десятилетия благодаря развитию и совершенствованию радиотерапевтической техники с мега-

вольтным излучением прочно зарекомендовала себя и является одним из ведущих консервативных методов лечения онкологических больных во всех стадиях, особенно при распространенных формах опухолевого процесса. По современным радиобиологическим данным, улучшение результатов ЛТ несомненно связано с существенным повышением величины дозы излучения на опухоль. Понятно, что подведение высоких доз, которые в распространенных стадиях должны сочетаться с большим объемом лучевого воздействия, затруднено из-за неизбежных лучевых реакций со стороны рядом расположенных органов [7—10]. Кроме того, известно, что ряд опухолей отличается высокой радиорезистентностью. Сюда относятся в первую очередь аденогенные опухоли, которые имеют бессосудистый солидно-инфильтративный рост с характерной каменной плотностью узлов и множественными очагами некроза. Это свидетельствует о высоком содержании гипо- и аноксичных клеток, для гибели которых требуется доза в 2—3 раза выше, чем для нормально оксигенированных клеток. Такие клетки способны пережить общепринятые дозы излучения, обуславливая в последующем рецидивы опухоли [11, 12]. Таким образом, в настоящий момент необходим поиск новых методов лечения, позволяющих добиться повышения эффективности ЛТ. Одним из способов усиления радиочувствительности опухоли без сущест-

венного повышения дозы является применение терморadiотерапии, т.е. использование локальной электромагнитной гипертермии в дополнение к ионизирующему излучению [12—14]. На основании экспериментальных данных, а также накопленного коллективного клинического опыта терморadiотерапии различных злокачественных опухолей установлено, что при нагреве опухоль повреждается в большей степени, чем окружающие нормальные ткани. Особенно выражено усиление радиопоражаемости плохо оксигенированных опухолевых клеток и клеток, находящихся в стадии синтеза ДНК. Обе эти клеточные популяции наиболее радиорезистентны, в связи с чем гипертермия способствует повышению избирательности противоопухолевого действия ионизирующего излучения, увеличению частоты регрессии радиорезистентных опухолей. Все это делает гипертермию перспективным способом повышения эффективности ЛТ [15, 16]. Кроме того, термальное воздействие на опухоль приводит к прямой денатурации белка, образованию в ткани белка термального шока, который индуцирует иммунные реакции [17].

Созданы радиочастотно-гипертермические системы, которые различаются не только частотой поля, но и способом нагрева тканей: излучательный, индуктивный, емкостный. Частота поля и способ нагрева — основные факторы, которые определяют функциональные возможности современных аппаратов для гипертермии. Гипертермические системы, основанные на емкостном способе нагрева тканей (нагрев электрическим радиочастотным полем), находят все более широкое клиническое применение при термолучевой и термохимиотерапии различных по локализации и глубине расположения злокачественных опухолей. Использование этих аппаратов в комплексном лечении онкологических больных позволяет существенно повышать выживаемость и качество жизни излеченных пациентов, но при условии, что в опухолях достигаются температуры 41—45°C и выше.

Для лечения больных РПЖ применяют аппараты «Prostatron», «Urawave», «Prostcare», «Hypertherm Et-100», «Termex-2», «Uroterm», «Яхта». Сеанс термотерапии обычно однократный. Объективный эффект отмечают у 40—75% больных, а субъективный — у 50—80% [18, 19].

Анализ данных последних лет свидетельствует, что заболеваемость РПЖ в Челябинской обл. возросла с 9,4 на 100 тыс. мужского населения в 1991 г. до 22,6 в 2004 г., а смертность — с 3,2 в 1991 г. до 12,8 в 2004 г. Изучение данных по отдельным районам области показало, что декларируемый уровень заболеваемости зависит от качества диагностики РПЖ: фактический уровень заболеваемости выше декларируемого и, по нашим оценкам, составляет порядка 30 на 100 тыс. мужского населения области.

Нами проведен анализ результатов лечения 895 больных РПЖ, находившихся на лечении в Челябинском ООД с января 1994 г. по декабрь 2003 г. Средний возраст больных составил 66,1 года. У всех пациентов диагноз морфологически верифицирован. Большинство из них имели низко- и умеренно дифференцированные формы аденокарциномы. Неаденогенные опухоли встретились всего в 1,9% случаев. В результате изучения структуры больных по стадиям заболевания было установлено, что подавляющее количество пациентов (743, или 83%) имели III и IV стадии заболевания — 49,9 и 33,1% соответственно, тогда как больных с I и II стадией было только 2,3 и 14,7. Пациентов с IV стадией заболевания считали необходимым разделить на 2 группы: больные с местнораспространенным РПЖ (T4N0M0, T1—4N1M0) и с диссеминированным (T1—4N0—1M1). Пациентов с местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным процессом было 161 (18%), с диссеминированным — 135 (15,1%).

В зависимости от проведенных методов лечения всех больных с III и IV стадиями заболевания разделили на следующие подгруппы: получившие только гормональное лечение; получившие только лучевое лечение; получившие комплексное лечение без терморadiомодификации; получившие комплексное лечение с терморadiомодификацией; не получившие лечения.

Пациентам проведены в различной последовательности и в различном сочетании следующие виды лечения: гормонотерапия, ЛТ, оперативное лечение. В течение последних лет обязательным видом гормонотерапии является максимальная андрогенная блокада (МАБ), которая заключается в сочетании хирургической или медикаментозной кастрации с приемом стероидных или нестероидных антиандрогенов. Наиболее часто применялась хирургическая кастрация в сочетании со стероидными антиандрогенами — адрукур-депо по 300 мг 1 раз в 2 нед. Несмотря на наличие побочного эффекта, характерного для всех стероидов, пациенты предпочитали этот препарат в связи с удобством приема. Нестероидные антиандрогены (флутамид, флуцином) назначали ежедневно по 250 мг 3 раза. Вторая линия лечения проводилась эстрогенами. Наиболее часто применялся эстрадин — 160—320 мг 1 раз в 28 дней. Медикаментозная кастрация осуществлялась агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона: золадекс 3,6 мг, диферелин 3,75 мг, бусерелин-депо 3,75 мг 1 раз в 28 дней. ЛТ проводилась в виде дистанционной гамма-терапии в динамическом или традиционном режиме сплит-курсом до суммарной общей дозы не менее 70 Гр.

Терморadiомодификацию выполняли по разработанной нами методике аппаратом «Радиотерм»: нагревание предстательной железы до 43—49°C в те-

чение 1 ч трансуретрально или трансректально до проведения ЛТ.

Эффективность лечения оценивали по онкоспецифической выживаемости в каждой из групп. Анализ результатов лечения у больных в III стадии заболевания (рис. 1) показывает, что наиболее эффективно комбинированное лечение в сочетании с терморадимодификацией. Наблюдение за больными этой группы в течение 5 лет выявило наибольшую онкоспецифическую выживаемость (76,7%). В связи с непродолжительным сроком наблюдения мы пока не можем оценить результаты лечения в более отдаленные сроки. Данный вопрос является предметом наших дальнейших исследований.

Сочетание гормонотерапии с ЛТ — наиболее распространенный метод лечения в настоящее время. Анализ результатов лечения больных этой группы подтверждает высокую его эффективность. Отмечено, что 5-летняя онкоспецифическая выживаемость больных в этой группе уступает таковой в группе с терморадимодификацией, но превосходит любые варианты лечения в режиме монотерапии и составляет 66,1%. Однако отмечено, что 10-летняя онкоспецифическая выживаемость больных в группе, получивших только гормонотерапию, выше, чем у больных с гормонолучевым лечением — 47,5% против 42,5%. Лучевое лечение в течение первых 5 лет жизни имеет сопоставимую эффективность с гормонолучевым и гормональным методами, однако в последующем продолжительность жизни в этой группе снижается и значительно уступает таковой при других вариантах лечения. Максимальный срок сопоставления выживаемости при этих методах лечения 9 лет. При использовании гормонолучевой терапии этот показатель со-

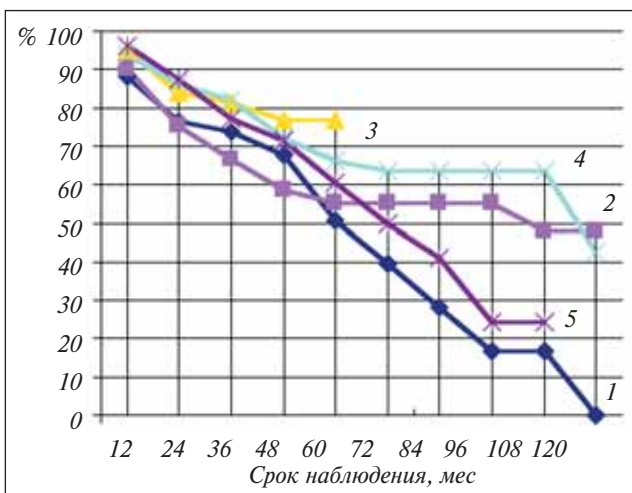


Рис. 1. Кумулятивный показатель выживаемости больных РПЖ с III стадией заболевания. Здесь и на рис. 2—3: 1 — без лечения, 2 — гормонотерапия, 3 — гормонотермолучевая терапия, 4 — гормонолучевая терапия, 5 — ЛТ

КАЛУМИД®

бикалутамид



*Снова
в игре!*



ГЕДЕОН РИХТЕР

Регистрационное удостоверение
№ МА ЛС-000199 от 22.04.2005

КАЛУМИД бикалутамид

Фармакологические свойства

Бикалутамид связывается с андрогенными рецепторами и подавляет стимулирующее влияние андрогенов. Результатом этого является регрессия злокачественных новообразований предстательной железы. После приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на всасывание.

Показания к применению

Распространенный рак предстательной железы в комбинации с аналогом гонадотропин-рилизинг гормон или хирургической кастрацией. Местнораспространенный рак предстательной железы (T3-T4, любая N, M0; T1-T2, N+M0) в качестве монотерапии или адъювантной терапии в сочетании с радикальной простатэктомией или радиотерапией. Местнораспространенный неметастатический рак предстательной железы в случаях, когда хирургическая кастрация или другие медицинские вмешательства неприменимы или неприемлемы.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бикалутамиду и/или другим компонентам препарата;
- одновременный прием с терфенадином, астемизолом и цизапридом;
- Калумид не должен назначаться женщинам и детям.

С осторожностью: нарушение функции печени.

Способ применения и дозы

Взрослые и пожилые мужчины: При распространенном раке предстательной железы в комбинации с аналогом ГнРГ или хирургической кастрацией: внутрь по 50 мг один раз в сутки. Лечение Калумидом необходимо начинать одновременно с началом приема аналога ГнРГ или хирургической кастрацией. При местно-распространенном раке предстательной железы: внутрь по 150 мг 1 раз в сутки. Калумид следует принимать длительно, как минимум в течение 2-х лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить. Нарушения функции почек: коррекция дозы не требуется. Нарушения функции печени: при легком нарушении функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов со средними

и тяжелыми нарушениями функции печени может наблюдаться повышенная кумуляция Калумида.

Побочное действие

Возможны: гинекомастия, болезненность грудных желез, "приливы" жара, диарея, тошнота, транзиторное повышение активности "печеночных" трансаминаз, холестаза и желтуха (описанные изменения функции печени редко оценивались, как серьезные, носили транзиторный характер, полностью исчезали или уменьшались при продолжении терапии или после отмены препарата), зуд, астения. редко (>0.1% - <1%): реакции повышенной чувствительности, интерстициальные легочные заболевания; очень редко (>0.01% - <0.1%): рвота, сухость кожи

Особые указания

Учитывая возможность замедления выведения бикалутамида у больных с нарушением функции печени, целесообразно периодически оценивать функцию печени. Большинство изменений функции печени встречаются в течение первых шести месяцев лечения Калумидом. В случае развития выраженных изменений функции печени прием Калумида необходимо прекратить.

У пациентов с прогрессированием заболевания на фоне повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения Калумидом. При назначении Калумида пациентам, получающим антикоагулянты кумаринового ряда рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время. Пациентов с непереносимостью лактозы необходимо проинформировать о том, что каждая таблетка Калумида содержит 63,875 мг моногидрата лактозы. Калумид не влияет на способность пациентов управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой по 50 мг. По 2 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения

Список Б. При температуре не выше 30°C в недоступном для детей месте.

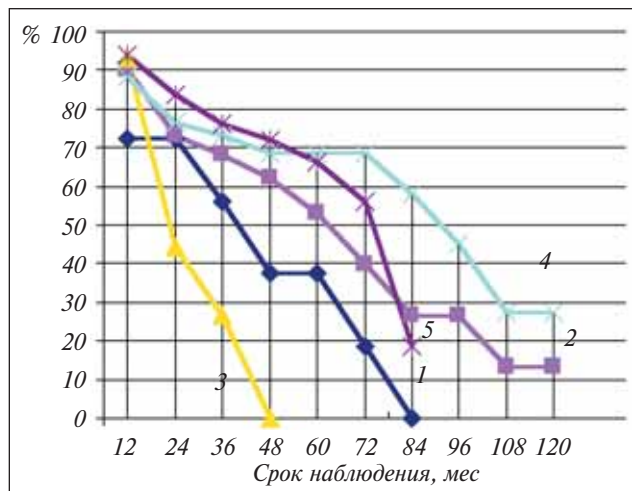


Рис. 2. Кумулятивный показатель выживаемости больных РПЖ с IV стадией заболевания (местно-распространенная форма)

ставляет 63,5%, при гормонотерапии — 47,9% и при ЛТ — 24,5%. Это говорит о том, что эффект, достигнутый при проведении ЛТ, необходимо поддерживать системным воздействием длительное время.

Пациентов с местно-распространенными и лимфогенно-диссеминированными формами РПЖ было 161. По вариантам лечения эта группа больных разделена следующим образом: ЛТ получили 34 (21,1%) больных, гормональное — 44 (27,3%), гормонолучевое — 46 (28,6%), гормонолучевое с терморациомодификацией — 18 (11,2%), отказались от лечения — 19 (11,8%). Анализ 10-летней онкоспецифической выживаемости показал, что наиболее эффективным методом лечения пациентов в данной стадии заболевания является гормонолучевая терапия (рис. 2). Выживаемость достигает почти 30%. Следует отметить, что наблюдение в этой группе не завершено. Обращает на себя внимание тот факт, что в течение первых 5 лет наблюдения выживаемость пациентов в этой группе несколько уступает таковой пациентов, получивших ЛТ в монорежиме. По-видимому, сочетание двух методов лечения — лучевого и гормонального — является более токсичным, чем ЛТ в режиме монотерапии. Только гормональное лечение в целом дает худшие результаты, чем гормонолучевое и ЛТ; чуть более 50% больных доживают до 5 лет, а 10-летняя выживаемость составляет 13%.

Терморациомодификация на фоне МАБ проведена всего 18 пациентам рассматриваемой группы. В связи с этим нельзя сделать статистически достоверные выводы, однако прослеживается тенденция, говорящая о том, что сочетание гормонолучевого лечения с терморациомодификацией не приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов с местно-распространенным и лимфогенно-диссеминированным РПЖ. Результаты лечения в данной группе уступают даже таковым при отсутствии лече-



ГЕДЕОН РИХТЕР

123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7
Тел.: (495) 363 39 27, факс: (495) 363 39 49

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по применению

ния. Этот факт настораживает и обязывает более строго подходить к стадированию заболевания при планировании лечения.

135 пациентов имели метастатические формы РПЖ. ЛТ получил 31 (23%) больной, гормональное — 39 (28,9%), гормонолучевое — 41 (30,4%), гормонолучевое с терморациомодификацией — 13 (9,6%), отказались от лечения — 11 (8,2%). 10-летняя онкоспецифическая выживаемость была наибольшей в группе пациентов, получивших гормональную терапию (10%; рис. 3). Следует отметить, что наблюдение в этой группе не завершено. Показательно, что пациенты на данной стадии заболевания, получившие другие виды лечения, до 10 лет не доживают. Пациенты, отказавшиеся от гормонального лечения и получившие только ЛТ, доживают до 7 лет. Сочетание гормонального лечения с лучевым менее эффективно — больные этой группы живут не более 6 лет. По видимому, сочетание двух методов лечения — лучевого и гормонального — является более токсичным, чем ЛТ или гормональная терапия в монорежиме.

Терморациомодификация на фоне МАБ проведена всего 13 пациентам рассматриваемой группы. В связи с этим нельзя сделать статистически достоверные выводы, однако, как и при местно-распространенных формах, прослеживается тенденция, говорящая о том, что сочетание гормонолучевого лечения с терморациомодификацией не приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим РПЖ. Результаты лечения больных в данной группе идентичны таковым при отсутствии лечения.

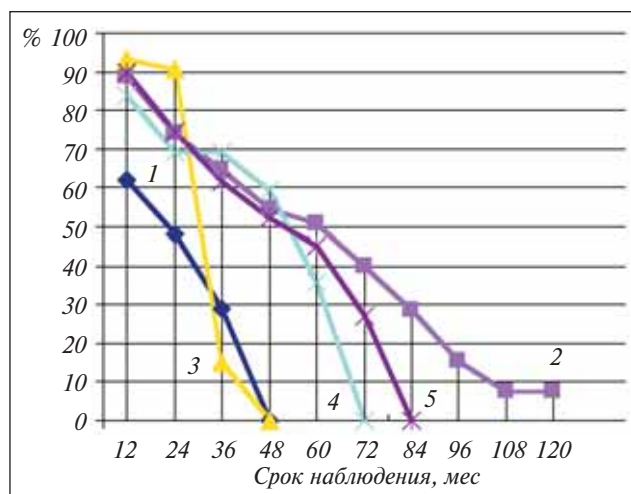


Рис. 3. Кумулятивный показатель выживаемости больных РПЖ с IV стадией заболевания (метастатическая форма)

Таким образом, анализ результатов различных методов лечения РПЖ в III и IV стадиях показал, что комбинированное лечение является наиболее эффективным. Терморациомодификация значительно улучшает результаты лечения в III стадии заболевания, но не должна применяться у больных в IV стадии заболевания. ЛТ более эффективна в первые годы жизни, но в дальнейшем ее эффективность снижается. При диссеминированных формах проведение комбинированного лечения не оправдано, так как его токсический эффект превосходит лечебный. В данном случае методом выбора является гормональное лечение.

Литература

1. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1997 г. М., 1999.
2. Brasso K., Iverson P. Prostate cancer in Denmark. Incidence, morbidity and mortality. Scand J Urol Nephrol Suppl 1999;203:29—33.
3. Kanamaru H., Arai Y., Akino H. et al. Long-term treatment results of elderly patients with prostate cancer in Japan: an analysis of prognostic factors. Jpn J Clin Oncol 1999;29(3):151—5.
4. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков, Факт; 2004. с. 231.
5. Серняк Ю.П., Криштопа М.В. Консервативная терапия рака предстательной железы. Материалы пленума правления Российского общества урологов. Омск; 1999 г. с. 194—5.
6. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М.; 1999.
7. Бухаркин Б.В. Современные методы лечения местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы: Автореф. дис. ...док. мед. наук. М., 1995.
8. Виноградов В.М. Субтотальное облучение онкологических больных. С.-Пб.; 1993.
9. Голдобенко Г.В., Ткачев С.И. Рак предстательной железы. В кн.: Лучевая терапия злокачественных опухолей. М., Медицина; 1996. с. 319—29.
10. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. С.-Пб., Фолиант; 2002.
11. Кондратьева А.П. Лучевая терапия рака предстательной железы. Клин онкол 1999;1(1):17—21.
12. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местно-распространенных новообразований: Автореф. дис. ...док. мед. наук. М.; 1994.
13. Ошепков В.Н., Дарий Е.В., Сивков А.В. и др. Трансректальная микроволновая гипертермия в комплексном лечении больных распространенным раком предстательной железы. Материалы пленума правления Российского общества урологов. Омск; 1999. с. 189—90.
14. Falk M.H., Issels R.D. Hyperthermia in oncology. Int J Hyperthermia 2001;17:1—18.
15. Osinsky S., Shidnia H. The 20th anniversary of the International Clinical Hyperthermia Society (ICHHS): experimental and clinical experience. Exp Oncol 2000;22:95—6.
16. Nielsen O.S., Horsman M., Overgaard J. A future for hyperthermia in cancer treatment? Eur J Cancer 2001;37:1587—9.
17. Осинский С.П. Гипертермия в клинической онкологии: современное состояние проблем (по итогам 20-й ежегодной конференции Европейского общества гипертермической онкологии). Онкология 2002;4(4):288—92.
18. Abstracts Book of the 20th Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology. Bergen, Norway, May 23—25, 2002.
19. Метелев В.В. Место лучевой терапии в комбинированном лечении больных с раком предстательной железы. Автореф. дис. ...док. мед. наук. С.-П., 1995.