

КАК ОПРЕДЕЛИТЬ

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ, РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ИЛИ МЕТАСТАЗИРОВАННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Статья д.м.н., главного врача клиники Дократес, онколога, специалиста лучевой терапии д-ра Тимо Йоенсуу, опубликованная в журнале "PROPO – мнение эксперта". Переведено на русский язык в Дократес



При раке предстательной железы выбор подходящего обследования и последующего лечения во многом зависят от изначально выбранного и проведенного лечения.

После диагностирования рака многие пациенты спрашивают, возможно ли удалить рак хирургическим путем. К примеру, 60 лет назад рак груди возобновлялся даже после проведения радикальной операции по удалению опухоли, не смотря на то, что удалялось целиком опухоль с тканью расположенной под железой. К счастью, сейчас рак груди лечится по-другому.

Точно так же рак предстательной железы лечили хирургическим путем. На сегодняшний день врачи понимают, что раковые клетки имеют тенденцию к распространению на микроскопическом уровне за пределы капсулы предстательной железы. При агрессивных формах заболевания раковые клетки проникают помимо железы и в кровотоки, распространяясь дальше в костную ткань. После хирургического удаления рака простаты мужчины спрашивают у хирургов, успешно ли прошла операция и потребуются ли дополнительное лечение? В какой момент нужно начинать лечение, если уровень ПСА (простатического специфического антигена) начинает повышаться? На данный вопрос можно ответить по-разному, однако на этот счет существует уже исследованная

информация.

В 2009 году американские ученые, под руководством Томпсона опубликовали результаты проведенных исследований. При раке, распространенном за пределы капсулы предстательной железы (классификация Т3), даже если успешно провести операцию, удалить целиком железу и видимую опухоль, у 50% мужчин в течение следующих 10 лет выявляются метастазы в костной ткани. Это в случае, если лечение ограничивается исключительно операцией.

Польза лучевой терапии

Мужчины, которым проводится послеоперационный курс лучевой терапии, живут намного дольше, иначе говоря, благодаря лучевой терапии количество выздоравливающих значительно возрастает. Данное исследование показывает, что чем ниже показатели ПСА при проведении лучевой терапии, тем выше шанс, что пациент будет жить долго. Не следует ждать повышения уровня ПСА, и только после этого принимать решение о прохождении лучевой терапии.

Если заранее известно, что рак распространен за пределы капсулы предстательной железы, то изначально, вместо хирургического вмешательства нужно проводить лучевую терапию, поскольку не установлено, что операция улучшает результаты лучевой терапии.

Обычно, при выборе вариантов лечения урологи часто рекомендуют пациентам сначала провести операцию и после операции провести лучевую терапию независимо от локального распространения рака и его биологического характера. По мнению некоторых специалистов после лучевой терапии нельзя проводить операцию, и повторную лучевую терапию. Оба мнения устаревшие и не соответствуют действительности.

В случаях, когда очевидно, что операции не достаточно и потребуется последующая лучевая терапия, проведение такой операции не имеет смысла и может быть даже опасной, поскольку в этом случае пациент подвергается отрицательному воздействию

обеих процедур. Послеоперационная лучевая терапия является технически более сложной. Она должна быть направлена на более широкую область, и при этом доза облучения должна быть уменьшенной, для сохранения здоровых тканей. Несмотря на то, что операция, проведенная после лучевой терапии, представляет собой более сложную процедуру, она все же возможна.

HDR-брахитерапия

На сегодняшний день в распоряжении врачей имеется метод высокодозного внутритканевого облучения - HDR-брахитерапия, и повторная наружная лучевая терапия радикальными дозами. Техника внутритканевого точного облучения через иглы кардинально отличается от традиционной лучевой терапии и значительно снижает риск повреждения здоровых тканей.

HDR-брахитерапия имеет положительный эффект еще и в случаях рецидива рака в предстательной железе после проведения наружной или низкодозной внутритканевой HDR-брахитерапии. Местная HDR-брахитерапия очень эффективна еще и в случаях, когда рак успел распространиться по организму. Местная высокодозная HDR-брахитерапия может предотвратить уретральную обструкцию, вызываемую распространением рака. В ряде случаев HDR-брахитерапия рекомендуется прооперированным пациентам.

Повышение уровня ПСА не всегда говорит о том, что операция или лучевая терапия были проведены неудачно. Скорее всего, рак был изначально диагностирован на довольно поздней стадии, при которой раковые клетки уже успели распространиться за пределы предстательной железы и тазовую область, и лечение было направлено исключительно на саму железу. Такая ситуация хорошо знакома врачам-онкологам.

Развитие методов сканирования

Микроскопическое распространение одиночных раковых клеток не видно при проведении рентгенологических исследований, однако его можно косвенно определить на основании биологических свойств рака. Как правило, пациентам проводится скинтиграфия скелета (гамма-снимок), а также компьютерная томография тела (КТ).

При раке предстательной железы, с помощью магнитно-резонансной томографии

можно гораздо раньше и точнее определить рак, чем при проведении компьютерной томографии (КТ). Пациенты, у которых после операции при скинтиграфии скелета видны метастазы в костной ткани, уровень ПСА начинает повышаться в среднем на три года раньше. Повышение уровня ПСА является более чувствительным показателем риска рака, чем скинтиграфия скелета и компьютерная томография.

В ситуациях, когда нужно определить начинающееся метастазирование, раковые клетки в предстательной железе, или локальный рецидив на более ранней стадии, чем при простой КТ и скинтиграфии скелета мы проводим совмещенную ПЭТ-КТ с радиоизотопами.

На сегодняшний день в Дократес при обследовании рака предстательной железы используются изотопы Фторид Натрия (NaF) и Холин (FCH). Разрабатываются и другие индикаторы. Холин позволяет определить рецидив на локальном уровне в месте удаленной опухоли или предстательной железы, лимфатических узлах, внутренних органах или костной ткани. Фторид Натрия более чувствителен при обнаружении метастазов в костях, однако он не показывает наличие возможных опухолей в мягких тканях.

ПЭТ-КТ с FCH или NaF имеют большую значимость при определении причины повышения ПСА, а также при определении расположения активного рака, что играет немаловажную роль при выборе дальнейшего лечения.

В ряде случаев замен традиционной, кастрационной или другой гормональной терапии возможно провести местно направленную лучевую терапию по технологии VMAT RapidArc, объединяющей в себе лучшие качества стереотаксической терапии и IMRT, обеспечивающей оптимальную дозировку и степень облучения. В качестве варианта лечения локального рецидива возможно проведение HDR-брахитерапии.

Проблематичность лечения метастазирующего рака

К сожалению, на сегодняшний день лечение метастазирующего, распространенного рака предстательной железы является проблематичным. Согласно статистическим данным реестра онкологических заболеваний Финляндии, по меньшей мере, 23% всех случаев рака предстательной железы диагности-

руется на стадии метастазирования. Аналогичный показатель по раку молочной железы составляет около 6%. Локальный рак предстательной железы обнаруживается у 54% пациентов, и у 23% информация о метастазировании отсутствует.

Такая разница при диагностировании рака молочной и предстательной железы происходит из-за того, что рак груди выявляют на бессимптомной стадии, с помощью скрининга. В обязательном порядке, скрининг рака простаты не проводится, поэтому рак определяется только на стадии появления симптомов, иными словами, на стадии метастазирования.

Проблемы при лечении метастазирующего рака предстательной железы вызывают боли, переломы, уретральную обструкцию, при которой требуется катетеризация, инфекции, зажим спинного мозга и риск паралича, вызываемый опухолями в позвоночнике, пожизненная гормональная терапия и снижение уровня жизни в связи с кастрацией. Помимо этого возрастает риск возникновения сахарного диабета, изменения настроения, заболеваний сердца, усталости, сокращения продолжительности жизни, не говоря уже об огромных расходах на лечение.

Новейшие гормональные препараты, назначаемые после курса химиотерапии продлевают жизнь пациента

Традиционное лечение метастазирующего рака простаты практически всегда подразумевает кастрацию. Это дополняется гормональными терапиями второй и третьей линии (с применением бикалутамида, флутамида, ципротерона ацетата или эстрамустина). Однако эффективность гормональной терапии снижается. Около последних десяти лет в качестве химиотерапии применяется Доцетаксел, а в качестве препарата для лечения костной ткани Золедроновая кислота.

Примерно у 84-98% пациентов с метастазированным, устойчивым к кастрации раком предстательной железы, обнаруживаются метастазы в костной ткани, поэтому необходимо принимать препараты укрепляющие костную ткань. Эффективность гормонального лечения в лучшем случае может продлиться свыше десяти лет, однако, ее

средний показатель эффективности составляет чуть менее четырех.

При агрессивных формах рака эффект от гормонального лечения может снизиться уже спустя полгода после проведенного курса. В последние годы, в дополнение к медикаментозному лечению на основе Доцетаксела была разработана химиотерапия на основе Кабацитаксела, и в дополнении к препарату для костной ткани Золедронатин начал применяться Деносумаб.

Новое представление о лечении метастазированного рака предстательной железы

Несколько неожиданным стал тот факт, что кастрато-резистентный рак вовсе не является гормонально независимым. Новый механизм воздействия гормональных препаратов Абиратерон и Энзалутамид, способен продлевать жизнь пациентов также и по окончании цитостатического лечения. На последних стадиях заболевания, по традиционной схеме лечения, особая роль отводится радионуклидному лечению Самарием и наружной лучевой терапии.

Если рак обнаруживается уже на стадии метастазирования в костную ткань, пациенту подбирается схема лечения, которая более эффективно уничтожает раковые клетки, и увеличивает продолжительность здоровой жизни, к примеру, максимально сокращая период кастрации.

Большим отличием по сравнению с традиционным представлением о лечении является применение современной лучевой на как можно более ранних стадиях болезни.

Лечение всегда начинается с кастрации с медикаментозным лечением костной ткани. Перед началом лечения максимально точно определяется локальное распространение рака. Пациенту проводится МРТ исследование с использованием эндоректальной катушки и магнетоспектроскопии, что позволяет точно направить облучение на области наибольшего скопления раковых клеток.

Иммунотерапия и генопрофилирование открывают новые возможности

Не менее важно определить распространение рака, используя диагностику ПЭТ-КТ с радио-изотопами NaF и/или FCH. Это

необходимо для того, чтобы во время лучевой терапии VMAT RapidArc одновременно облучать как саму предстательную железу, так и активные раковые очаги в области таза. Благодаря чему, мы избегаем дополнительные процедуры и дополнительную нагрузку на кишечник.

Перед началом локального облучения метастазирующий рак следует привести к непрогрессивному состоянию. Показатели ПСА должны опуститься до незначительного уровня (по крайней мере, ниже единицы). Этот результат достигается у большинства пациентов примерно за 3-6 месяцев.

По моему опыту, для получения такого результата примерно каждый пятый пациент, проходящий лечение в Дократес, помимо кастрации нуждается в цитостатической терапии. Несмотря на то, что лучевая терапия лимфатических узлов, возможных метастаз костей тазовое области и области простаты не гарантирует полного выздоровления, она помогает избежать опасной ситуации уретральной обструкции при локальном распространении рака. По моему мнению, в дальнейшем и другие процедуры проходят легче. Возможно и последующее применение лучевой терапии, например, если рак активизируется в лимфатических узлах брюшной области.

Лечение препаратом Самарий

Пациентам с подтвержденным диагнозом метастазированного рака простаты в кости в дополнение к лучевой терапии показано радионуклидное лечение Самарием, которое направлено на разрушение раковых клеток в костной ткани. На данный момент мы не располагаем результатами рандомизированных исследований о возможном воздействии Самария на увеличение продолжительности жизни.

Согласно некоторым отдельным нерандомизированным исследованиям, а также по моему собственному опыту, Самарий потенциально может продлевать жизнь пациента. Это можно утверждать также и на основании результатов исследований, проведенных с Радием 223 (Ra-223). В мае 2013 года американские официальные органы в короткие сроки выдали разрешение на продажу Ra-223. Тем 80% пациентов, у которых системный контроль достигается с помощью гормональной терапии, можно повременить с цитостатической терапией, которая, возможно, понадобится им в

будущем. Если все идет согласно ожиданиям, то и гормональную терапию можно постараться отложить примерно на пару лет по окончании курса лечения.

В наблюдении есть два важнейших показателя. Считаю, что в обычном сканировании нет необходимости при стабильном уровне ПСА. Помимо повышения уровня ПСА боль является вторым индикатором, на основании которого следует, прежде всего, прибегнуть к ПЭТ-КТ. При необходимости можно согласно вышеуказанному рассмотреть также возможность проведения лучевой терапии. Если гормональное лечение было приостановлено, то можно попытаться контролировать рак с помощью курсов гормонотерапии, что подразумевает, в основном, лечение бикалутамидом курсом около полугода с одновременным контролем уровня ПСА.

Изучение биологического характера рака

Для лечения симптоматически неразвитого рака предстательной железы в США применяется также вакциноterapia. Во время лечения Sipuleucel-T у пациентов берутся лейкоциты, которые обрабатываются на фармацевтическом заводе с помощью цитокинов, стимулирующих рост лейкоцитов и кислотной фосфатазы. После активирования клеток, экспрессирующих антиген, их возвращают в кровотоку пациента. Данная иммунотерапия активизирует клетки Т, которые элиминируют раковые клетки и таким образом продлевают продолжительность жизни пациента.

При снижении эффективности гормональной терапии химиотерапия проводится с применением таксанов, хотя на некоторых пациентах она оказывает исключительно побочное действие без ожидаемого воздействия на раковые клетки. Существуют также потенциально эффективные препараты для лечения рака предстательной железы, которые еще не были протестированы в отношении лечения данного вида рака. Согласно существующей практике, официальные органы не могут выдать разрешение на их продажу.

Все-таки, новейшие препараты для лечения рака не оказывают систематического уничтожающего воздействия на все размножающиеся клетки. Раковая опухоль может быть исследована с точки зрения сигнальных каналов, мутаций или генных особенностей,

против которых существуют разработанные препараты.

Повышение эффективности лечения с помощью генопрофилирования

Иммунопатология при генопрофилировании позволяет выявить пациентов, которым, вероятнее всего, будет полезно лечение рака тем или иным препаратом. В онкологической клинике Дократес были проведены десятки тестов на генопрофилирование Caris Molecular Intelligence. Таким образом, мы получаем научно обоснованные сведения на индивидуальном уровне о тех препаратах, которые с большой вероятностью были бы неэффективны, а также о тех, которые могли бы быть полезны в лечении пациента. Очевидная польза от данного исследования повышается в зависимости от того, насколько активно и своевременно его начинают применять при выборе лечения.

Взятые для исследования образцы, помещаются в специальную упаковку и отправляются для исследования в Феникс, Аризону. Ответ приходит примерно спустя 2-3 недели. Исследование можно проводить на основании первоначальной биопсии, однако наиболее надежный результат получается на основании образца, полученного на активном этапе развития рака. Во время активной фазы роста, с помощью метода сканирования локализуется распространившаяся опухоль, и с помощью толстой иглы берется образец. Биоматериал можно также взять из опухоли костной ткани.

Клинические исследования препаратов

Многие новые препараты для лечения кастрат-резистентного рака предстательной железы изучаются в ходе клинических исследований. В частности исследуются следующие препараты с различными механизмами действия: Хамса-1, TRC105, PLX3397, Остеодекс, ARN-509, Итраконазол, STA9090, Ra223, AT13387, Кабозантиниб, ABT-014, BIND-014, BPX-101, AP1903, BEZ235, ВКМ120, Элескломол, Галетерон, Тасквинимод, ASG-5ME, TAK-700, SOM230, Темсиролimus, TOK001, AZD3514, AMG102one, Налтрексон, ISISEIF4E, ASP9521, Ипилимумаб, Эверолимуцин, Линситиниб, Циксутумумаб, Пасиреотид, BEZ235, Бавитуксимаб, G202, Метформин, Леналидомид, 177LuJ591, IP1504, NRX194204, Абиратерон в сочетании

с диетой, включающей либо исключаящей жиры, Ортеронел, Торизел, ABR215050, ABT888, DSTP3086S, Пантопрозол, EZN4176, GVAX.

Благодаря развитию методов лечения онкологии, метастазирующий рак предстательной железы можно лечить как хроническое заболевание, без опасения того, что болезнь сократит ожидаемую продолжительность жизни. Это, без сомнения, радостная новость для всех.

Однако предметом волнения являются возрастающие расходы на лечение. В США стоимость лечения одного пациента с помощью вакцинотерапии составляет около 100 000 евро.

Важность теста ПСА

Решающим фактором успешного лечения рака предстательной железы и полного выздоровления является выявление болезни на ранних стадиях. Мы рекомендуем мужчинам начиная с 50 летнего возраста ежегодно проходить тест на уровень ПСА. Если у мужчины в роду когда-либо был обнаружен рак простаты, тогда тест следует проходить с 40-летнего возраста.

Согласно европейским скрининговым исследованиям тестирование даже с интервалом в четыре года могло бы снизить смертность, связанную с заболеванием раком простаты.

На практике, тест ПСА - это единственный способ обнаружить рак предстательной железы на бессимптомной стадии.

По оценкам некоторых специалистов, тест ПСА влечет за собой ненужные процедуры. По моему мнению, это является гораздо меньшим злом по сравнению с тем фактом, что более, чем у каждого пятого пациента рак метастазирует. Это обрекает мужчин на множественные пожизненные побочные эффекты от процедур.

При повышении уровня ПСА прежде, чем отправляться на биопсию, можно сделать магнитно-резонансную томографию и определить местоположение рака и оценить его характер.

На практике тест ПСА - это единственный способ обнаружить рак предстательной железы на бессимптомной стадии. С помощью современной и разработанной именно в Финляндии индивидуальной лучевой терапии пациентов стараются лечить максимально безопасно. Затраты на лучевую терапию составляют лишь малую

долю расходов на медикаментозное лечение. Часть пациентов можно вылечить путем роботизированного хирургического вмешательства.

Болезнь нужно выявить и начать лечение на ранней локальной стадии. По этой причине в интересах каждого мужчины регулярно проходить тест ПСА. Это можно сделать, например, в обычной поликлинике. Если уровень ПСА меняется мужчине нужно обратиться к онкологу или онко-урологу.

**С Уважением,
Тимо Йоенсуу
Главный врач
Онкологической клиники Дократес**

