

УДК 616–084+616.8: 616.65-006.6 (575.2) (04)

## РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НОВЫЕ ПУТИ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

*Д. Михайленко* – соискатель  
*З.П. Камарли* – докт. мед. наук, проф.,  
*Э.К. Макимбетов* – докт. мед. наук

---

Prostate cancer has surpassed lung cancer in our days. For the last 20–25 years this disease is steadily increasing by 3% annually. The sterols block estrogen and shrink the prostate. Vitamin E, tomatoes, which contain antioxidant lycopene, and selenium can help in treatment of prostate cancer.

**Актуальность проблемы.** Заболеваемость раком предстательной железы в настоящее время увеличивается во многих государствах. Так, рак простаты (РП) занимает второе место после рака легкого среди канадских, американских и британских мужчин (за исключением немаломного рака кожи). В Великобритании ежегодно регистрируется около четверти миллиона больных раком, из которых рак простаты составляет около 10%! С 1977 по 1990 гг. темпы роста заболеваемости РП составили 3% в год, смертность от этой же болезни также выросла, но только на 1% в год. Смертность от рака простаты также находится на втором месте, после смертности от рака легкого. В Канаде в 1990 г. было зарегистрировано 48100 случаев, в США – более 150000 случаев РП. Этому значительно способствовало широкое внедрение трансректальной ультрасонографии и теста на простат специфический антиген (ПСА) [1]. Произведены будущие расчеты, так, к 2016 г. в Канаде ожидается зарегистрировать 35200 человек с РП [2, 3].

Ежегодно в Кыргызстане официально регистрируется около 140–145 мужчин РП, из них примерно 80–85 проживают в городской местности, остальные – представители села. Стандартизованные показатели заболеваемости (мировое стандартное население) равны 2,3 на 100000 населения. Вероятно, здесь име-

ет место огромный недоучет впервые выявленных больных, а также выявление и лечение больных в неспециализированных лечебных учреждениях. В структуре общей онкологической заболеваемости рак простаты занимает лишь 2,5%.

Смертность от РП увеличивается с возрастом больных, заболеваемость мужчин до 50 лет не характерна для болезни, и поэтому в этой популяции мужчин показатели смертности низкие. Около 44% больных регистрируется в возрасте 70–79 лет и только менее 1% – до 40 лет. В развитых странах мира с 1973 по 1993 гг. смертность от рака простаты увеличилась в два раза – с 60,5 до 138,7 на 100000 мужчин. И в настоящее время это явление – значительная проблема в здравоохранении экономически развитых стран [2, 4–6].

Пятилетняя выживаемость в развитых странах мира составляет 43%. Есть данные о том, что при локализованных формах выживает 72% больных, тогда как при метастатической форме – 19% [7].

**Факторы риска и профилактика рака простаты.** Текущий риск заболеть раком простаты у мужчин в развитых странах равен 12,3%, или у 1 из 8 по сравнению 1 к 11 в 80-х годах и 1 к 20 в 70-х годах. Вероятность умереть от этого заболевания равна 3,8%, или 1 на 26.

До сих пор отмечают неудовлетворительные результаты как в профилактике, так и лечении гиперплазии и рака предстательной железы. Так, рандомизированные исследования показали, что у более трети больных были побочные эффекты лечения и у 25% симптомы недержания мочи. Примерно у 50% больных наблюдались сексуальные расстройства, у 10% – полная импотенция. Расстройства сексуальной функции отмечены в 20–90% случаев у пациентов, подвергшихся различным хирургическим вмешательствам, и в 20–40% случаев при использовании лучевой терапии.

В настоящее время установлено, что риск заболеваемости раком простаты имеет следующую закономерность: на 1000 мужчин в возрасте 50 лет только у 2 может быть развит РП в течение следующих 5 лет жизни, а у 7 мужчин будет диагностирована болезнь прежде чем они достигнут 60 лет. Однако у 78 из них по достижении 75 лет может быть диагностирован рак простаты в течение 5 лет и у 105 – в течение 10 лет, т.е. здесь ярко показана зависимость заболеваемости раком от возраста, что и подтверждает процесс старения, который значительно выше в развитых странах [8–10].

По этническим особенностям, или расовым, афроамериканцы имеют очень высокий риск развития РП по сравнению с белой популяцией (почти в два раза), и наоборот, азиаты – низкий. Однако у эмигрировавших азиатов в Америке и Европе также риск заболеваемости повышен [8, 11].

Наследственность также имеет определенное отношение к развитию РП. Так, установлена высокая частота заболеваемости РП среди кровных родственников, риск возрастает в пять раз.

Диета, особенно повышенное употребление красного мяса и жиров, по некоторым данным, может стимулировать рост раковых клеток в простате.

До настоящего времени считалось, что существует определенный риск рака простаты и оперативного лечения варикоцеле, однако последующее изучение не подтвердило этого.

Самые последние исследования показывают, что лечение и профилактика гиперплазии и рака простаты могут быть проведены с помощью лекарств, а также пищевых продук-

тов, которые могут лучше блокировать мужские половые гормоны, чем женские. Известно, что рак простаты развивается в пожилом возрасте, когда уровень тестостерона значительно падает. В эксперименте было показано, что при назначении высоких доз эстрогена и тестостерона крысам мужского пола у них развивался рак. Установлено, что высокий уровень эстрогенов в крови человека также повышает риск развития гиперплазии и рака простаты, тогда как уровень в крови тестостерона или дегидротестостерона не связан с повышением риска РП [12]. Доказано, что предстательная железа становится восприимчивой к мужским половым гормонам только тогда, когда она чувствительна к эстрогенам [13]. Недавние исследования показали, что существуют некоторые растения, точнее их производные, называемые стеролами, которые обладают протективным действием на простату. Эти растительные дериваты лучше сокращают железу, чем некоторые специальные препараты типа Проскара [14].

Эстроген в организме превращается в 4-hydroxy estradiol – мощный антиоксидант, обладающий повреждающим действием на ДНК, который обнаруживается при всех злокачественных опухолях простаты [10]. И наоборот, витамин Е, свежие томаты, содержащие мощные антиоксиданты – липокин и селен, могут предотвратить развитие рака. Животные жиры и красное мясо увеличивают повреждающий эффект эстрогенов на ДНК, и поэтому повышают риск РП, в то время как диета с большим количеством плодов и овощей снижают его риск [6]. Также показано, что тамоксифен может быть одним из факторов профилактики рака предстательной железы.

**Клиническая характеристика** рака простаты – чаще всего аденокарцинома с мультицентричной локализацией, иногда обнаруживаемая в переходной зоне. Местное распространение опухоли происходит центрально вдоль уретры и периферически к капсуле простаты. Прорыв капсулы железы приводит к пенетрации и местному метастазированию.

Клиническая картина зависит от стадии болезни. Традиционно у 50% больных раком простаты наблюдаются, особенно на запущенных стадиях, следующие симптомы: костные

боли, обструкция мочевого пузыря, потеря веса, вялость. В настоящее время увеличивается число больных с асимптомным течением болезни, менее распространенными формами болезни в результате широкого внедрения обычного ректального исследования и обнаружения ПСА в крови.

**Стадирование и прогноз РП.** Стадия и степень дифференцировки опухоли являются жизненно важными факторами, влияющими на прогноз заболевания, а также выбор метода лечения. Малые размеры опухоли и высокодифференцированные опухоли имеют наилучший прогноз заболевания. Обычно трудно провести точную распространенность первичной опухоли, но в любом случае она должна наиболее аккуратно и точно. Иногда признаки морфологической картины биопсийного материала могут несколько отличаться от таковых, выполненных во время простатэктомии.

**Стратегия лечения рака предстательной железы.** Лекарственное лечение: делится на адьювантную и неoadьювантную терапию.

Неoadьювантная терапия обычно используется при локализованной форме болезни. В настоящее время попытки увеличить частоту выживаемости больных с помощью неoadьювантного лечения с целью облегчения выполнения простатэктомии прекратились. Однако, по мнению других, неoadьювантная гормонотерапия имеет достаточный терапевтический эффект. Так, до начала лучевой терапии неoadьювантная гормонотерапия агонистами лютеинизирующего гормона (бусерелин, гoserелин, люпрорелин или трипторелин) или андрогеновая блокада в течение трех месяцев могут иметь значительный положительный эффект.

Адьювантная терапия проводится после радикальной простатэктомии с интенсивным контролем гормонами параллельно с лучевой терапией, особенно у больных с распространенным местным процессом.

Компрессия позвоночника может быть вызвана побочным эффектом гормонотерапии. Таким больным необходим неврологический контроль каждые три недели.

Местнораспространенный или метастатический рак простаты – это некурабельная опухоль, однако большинство больных (около 85%) могут адекватно реагировать на адресно-блокирующую терапию. Это может быть

достигнуто несколькими методами, различающимися спецификой, побочными эффектами и приемлемостью для больных.

Ингибция тестостерона может быть выполнена:

- орхиэктомией (удалением функционального элемента, т.е. яичек) или субкаспулярной орхиэктомией);
- назначением препаратов лютеинизирующего гормона;
- назначением эстрогенов, таких как стилибестрол. Существует опасность повышения риска сердечно-сосудистой болезни или тромбоэмболических осложнений.

В дополнение гормонотерапия может вызвать так называемую преходящую "вспышку опухоли" (увеличение опухолевого роста с реакцией тестостерона на стимуляцию гипофизарной секреции лютеинизирующего гормона). Это обязательно должно учитываться при назначении гормонов, так как имеется определенный риск, особенно у тех больных, у которых могут возникнуть и обостриться явления обструкции уретры или компрессии позвоночника. Поэтому целесообразно назначение антиандрогенов с агонистами ЛДГ в течение 3 дней до и первые три недели после назначения лютеинизирующих гормонов.

Ингибция андрогенного действия также может быть достигнута прямым андрогенным антагонизмом таких препаратов, как нестероидные антиандрогены типа бикалутамид, флутамид, стероидными антиандрогенами типа ипротерона ацетата.

Комбинация антиандрогенов и ингибиторов синтеза тестостерона может вызвать максимальную андрогенную блокаду, более известную под названием "комбинированная андрогенная блокада", которая может позволить произвести полный контроль в отношении эндокринного статуса опухоли.

Среднее время ответной реакции для аблации болезни составляет около 18 месяцев. Роль и эффективность химиотерапии после или в течение эндокринной терапии ограничена.

Лучевая терапия может быть использована для локального контроля, и в частности оценке и управлении болью при костных метастазах. Альтернативой этому является использование таких радиоизотопов, как стронций

89, который может значительно снизить боль, особенно при множественных опухолевых метастазах.

Бифосфонаты могут быть использованы в лечении гиперкальциемии и для предотвращения прогрессии литических поражений.

Метастатический рак простаты и местнораспространенный РП – это неизлечимые формы заболевания, однако большинство больных (около 85%) могут адекватно реагировать на адреногеноблолирующую терапию. Методы и этапы лечения примерно такие же, как и при локализованной форме, описанной выше.

Рак предстательной железы имеет предрасположенность к костным метастазам, в частности в позвоночник и проксимальные отделы конечностей. Поражения бывают первично склеротическими (бластными) и характеризуются увеличением этого патологического участка, часто сопровождаются патологическими переломами.

При местнораспространенных опухолях характерно экстрадуральное поражение позвоночника, которое может привести к компрессионному синдрому или нижней парестезии вплоть до параплегии, а также к расстройствам функции мочевого пузыря. Это состояние иногда может быть спровоцировано действием лютеинизирующего гормона в начальной фазе лечения. Иногда метастатические опухоли могут инфильтрировать костный мозг и вызвать симптомы анемии и тромбоцитопении.

Костные метастазы можно обнаружить с помощью радиоизотопного сканирования и компьютерной томографии. Лечение костных метастазов может проведено локальной лучевой терапией или системным введением радиоактивного стронция-89, гормонотерапией или их комбинацией (во всех случаях необходимо добавлять анальгетики). Бифосфонаты могут быть использованы для лечения гиперкальциемии.

**Стратегия к профилактике и лечению рака простаты.** Существует, безусловно, значительная выгода от скрининговых мероприятий. Однако из-за психологического эффекта и также стоимости они могут иногда иметь и отрицательное значение. Все же большинство исследователей считают, что мужчинам в возрасте 55–75 лет и старше такой скрининг просто необходим [1].

Рекомендуемые скрининговые тесты включают:

- ректальное пальцевое исследование (асимметрия железы, увеличение долей);
- исследование на ПСА (>4,0 ng/ml).

Нераспространенный и локализованный рак простаты – это идеальные формы для полного излечения больных, однако у большинства из них запущенные стадии и им проводится лишь орхистомия, только небольшая часть больных при получении гормонозаместительной терапии может прожить два года и более.

**Роль хирургического лечения при раке простаты.** Лечение при начальных стадиях может быть осуществлено несколькими процедурами:

радикальной простатэктомией, включающей удаление полностью всей железы, с семенными везикулами, иногда в сочетании с лимфодиссекцией, а также наложением анастомоза между мочевым пузырем и оставшейся уретрой. Операция должна быть проведена только квалифицированным опытным специалистом урологом-хирургом, так как даже в ведущих клиниках мира примерно в 1% наблюдается послеоперационная смертность. Хирургическое лечение сопровождается в 50–100% случаев импотенцией, а в 10% – расстройством мочеиспускания. Операция должна быть с минимальной потерей крови и госпитализацией не более 1 недели.

Радикальная простатэктомия не возможна, если у больных наблюдается недержание мочи (примерно у 12%, из них около 5% нуждается в повторной хирургической коррекции); эректильная недостаточность (необходимо участие нейрохирургов). Примерно одна треть больных, подвергшихся радикальной простатэктомии, имеют микрометастазы в окружающих тканях; прорыв капсулы или наличие положительной гистологии с резецированных краев. При этом только около 50% больных могут надеяться на полное излечение. Стриктура шейки мочевого пузыря встречается примерно у 12% пациентов, которые могут потребовать повторного вмешательства по ее устранению.

До проведения радикальной операции необходима точная оценка клинического статуса, возраста, анамнеза и возможных послеоперационных осложнений. Только те больные, у

которых имеется достаточная вероятность нормальной жизнедеятельности в течение 10–15 лет, могут претендовать на радикальную простатэктомию.

Хирургическое лечение рака простаты – это не только удаление пораженного органа, но и свищи при различных осложнениях.

Лучевая терапия может быть использована в качестве альтернативы хирургическому лечению. При лучевом лечении осложнения могут быть другого характера, такие как лучевой цистит, проктит и расстройства сексуальной функции. Новая техника лечения включает комбинацию брахитерапии, криотерапии, прицельную терапию ультразвуком и др. Назначение этих техник зависит от точного отбора больных.

Роль лучевой терапии при раке простаты до сих пор не определена, хотя рандомизированные триалы показали, что облучение приносит облегчение. Такая терапия назначается сразу же после радикальной простатэктомии при условии, что нет роста опухоли уровня ПСА.

Трансуретральная резекция простаты часто проводится больным с гиперплазией простаты и реже при раке простаты. Она может быть альтернативой лучевой терапии и гормонотерапии [12].

#### Литература

1. *Woolf S.H.* Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen // *N Engl J Med.* – 1995. – V.333. – P. 1401–1405.
2. *Isra G., Levy, Neill A., Iscoe, Laurence H., Klotz.* The descriptive epidemiology in Canada // *CMAJ.* – 1998. – V.159. – P. 509–513.
3. *Levy I.G., Gibbons L., Collins J.P et al.* Prostate cancer trends in Canada: Rising incidence or increased detection? // *CMAJ.* – 1992. – V.149. – P.617–624.
4. *Lu-Yao G.L., Greenberg E.R.* Changes in prostate cancer incidence and treatment in USA // *Lancet.* –1994. – V. 343. – P. 251–254.
5. *Merrill R.M., Potosky A.L., Feuer E.J.* Changing trends in US prostate cancer incidence rates // *J Natl Cancer Inst.* – 1996. – V. 88. – P. 1683–1685.
6. *Zdeb M.S.* The probability of developing cancer // *Am J Epidemiol.* – 1977. – V.106. – P. 6–16.
7. *Miller B.A., Hayes R.B., Potosky A.L. et al.* Prostate // *SEER Cancer Statistics Review 1973–1990.* – Bethesda: National Cancer Institute, 1993.
8. *Giovannucci E.* Epidemiologic characteristics of prostate cancer // *Cancer.* – 1995. – №75. – V. 1. – P. 1766–1777.
9. *Gustafsson O., Norming U., Gustafsson S. et al.* Dihydrotestosterone and testosterone levels in men screened for prostate cancer: A study of a randomized population // *British Journal of Urology.* – 1996. – №77. – V.3. – P. 433–440.
10. *Nomura A.M.Y., Stemmermann G.N., Chyou P.H. et al.* Serum androgens and prostate cancer // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* – 1996. – V. 5. – P. 621–625.
11. *Bowersox J.* Experts debate PSA screening for prostate cancer // *J Natl Cancer Inst.* – 1992. – V.84. – P. 1856–1857.
12. *Berges R.R.* Randomized, placebo-controlled double blind clinical trial of B-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia // *Lancet.* – 1995. – №17. – V. 345. – P. 1529–1532.
13. *Robertson C.N., Roberson K.M., O'Brien J.M. et al.* Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells // *Journal of the National Cancer Institute.* – 1996. – №88. – V.13. – P. 908–917.
14. *Gann P.H., Hennekens C.H., Ma J. et al.* Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer // *Journal of the National Cancer Institute.* – 1996. – V. 16. – P.1118–1126.
15. *Potosky A.L., Kessler L., Gridley G. et al.* Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection // *J Natl Cancer Inst.* – 1990. – V.82. – P.1624–1628.
16. *Seidman H., Silverberg E., Bodden A.* Probabilities of eventually developing and of dying of cancer // *CA Cancer J Clin.* – 1978. – V.28. – P. 33–46.