

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

клинично ръководство,
основано на доказателства

Варна, 2012



НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2012

Доц. д-р Александър ХИНЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Проф. д-р Анелия КЛИСАРОВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Доц. д-р Асен ДУДОВ

УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ – София

Д-р Валентин ИВАНОВ

МБАЛ Токуда – София

Доц. д-р Веселина ПЪРВАНОВА

СБАЛО – София

Доц. д-р Галина КИРОВА

МБАЛ Токуда – София

Доц. д-р Димитър КАЛЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Проф. д-р Драга ТОНЧЕВА

Медицински университет – София

Проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА

СБАЛО – София

Доц. д-р Жасмина МИХАЙЛОВА

Военномедицинска академия – София

Доц. д-р Иван ДЕЧЕВ

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

Проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА

УМБАЛ Александровска – София

Д-р Камен НЕДЕВ

СБАЛО – София

Д-р Красимир КОЙНОВ

УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ – София

Доц. д-р Красимир НЕЙКОВ

СБАЛО – София

Доц. д-р Лидия ПЕТКОВА

УМБАЛ Св. Анна – Варна

Доц. д-р Марин ГЕОРГИЕВ

УМБАЛ Александровска – София

Д-р Милен КАРАИВАНОВ

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

Доц. Милка ГЕОРГИЕВА

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Д-р Павел БОЧЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Доц. д-р Петър ГЕНЕВ

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Проф. д-р Петър ПАНЧЕВ

УМБАЛ Александровска – София

Доц. д-р Савелина ПОПОВСКА

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

Д-р Светлана ГАНЧЕВА

УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ – София

Доц. д-р Светлана ХРИСТОВА

УМБАЛ Александровска – София

проф. д-р Стоян ЧАКЪРОВ

УМБАЛ Св. Анна – София

Проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА

УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ – София

Доц. д-р Цветин ГЕНАДИЕВ

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

Проф. д-р Чавдар СЛАВОВ

УМБАЛ Александровска – София

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ

1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА	7
1.1. Симптоми и признаци при простатен карцином	7
1.2. Ранно откриване и скрининг	11
1.3. Редукция на риск от простатен карцином	14
2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	19
2.1. Дигитално ректално изследване	19
2.2. Простатоспецифичен антиген (PSA).....	21
2.3. Образни изследвания	24
2.3.1. Трансректална ехография	24
2.3.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография	25
2.3.3. Костно сканиране (сцинтиграфия)	29
2.3.4. Позитронноемисионна томография с компютър-томография	32
2.4. Морфологични изследвания	35
2.4.1. Простатна биопсия	35
2.4.2. Патологична диагностика и класификация на простатен карцином.....	41
2.5. Молекулярнопатологични маркери при простатен карцином.....	49

3. СТАДИРАНЕ	55
3.1. TNM-стадиране и прогностични групи.....	55
3.2. Оценка на общо състояние (PS)	58
3.3. Оценка на очаквана продължителност на живот.....	60
4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ	71
4.1. Радикална простатектомия.....	71
4.2. Разширена тазова лимфна дисекция	75
4.3. Нерв-съхраняваща хирургия	81
4.4. Локално лечение	85
4.5. Двустранна орхиектомия	88
4.6. Хирургично поведение при биохимична прогресия след лъчелечение	90
5. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ	93
5.1. Дефинитивно перкутанно лъчелечение.....	93
5.2. Трансперинеална брахитерапия.....	97
5.3. Следоперативно лъчелечение	100
5.4. Лъчелечение при биохимична прогресия след лечение	103
6. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ	107
6.1. Хормонотерапия	107

6.1.1. Неоадювантна хормонотерапия преди радикална простатектомия.....	107
6.1.2. Хормонотерапия при биохимична прогресия след лечение	109
6.1.3. Хормонотерапия при метастатична болест	113
6.1.4. Системна терапия при кастрация-рефрактерен простатен карцином.....	118
7. КОМБИНИРАНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ	125
7.1. Дефинитивно лъчелечение с предварителна, едновременна и допълнителна хормонотерапия.....	125
7.2. Следоперативно лъчелечение с едновременна хормонотерапия.....	128
8. ОТСРОЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ	129
8.1. Отсрочено лечение при локализиран простатен карцином (T1-2 N0 M0).....	129
8.2. Отсрочено лечение при локално авансирал простатен карцином (T3-4 N0 M0).....	132
9. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ.....	135
9.1. Контрол на симптоми.....	135
9.2. Поведение при костни метастази и техни усложнения	139
9.3. Палиативна метаболитна радионуклидна терапия и лъчелечение	142
10. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ.....	145
10.1. Мониториране на PSA и тестостерон	145
10.2. Превенция на загуба на костна маса при хормонотерапия.....	149

ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е консенсусно становище на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на простатен карцином от следните медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско урологично дружество, Българско онкологично дружество, Гилдия на лъчетерапевтите в България, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина, Българско дружество по патология и Българско дружество по генетика на човека.

Нуждата от национално ръководство за поведение при простатен карцином е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската онкология. При пациенти от мъжки пол простатният карцином се класира на първо място, характеризирайки се с висока заболяемост (в Европейски съюз – 78.9/100 000, в България – 45.4/100 000) и смъртност (в Европейски съюз – 30.6/100 000, в България – 22.3/100 000).^{1,2}

Цел на ръководството е да представи съвременните алгоритми за клинично поведение при простатен карцином в есенциална форма, адаптирана за медицинската практика в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при простатен карцином: уролози, лъчетерапевти, радиолози, нуклеарни медици, патолози, медицински генетици, медицински онколози, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

Документът има препоръчителен характер и никое негово становище не е задължително.

МЕТОДИ

Ръководството за клинично поведение при простатен карцином е основано на доказателства и е структурирано в десет раздела. Всеки от тях е съставен от поне двама експерти, съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, описани с четири степени на препоръчителност (А, В, С и D) според Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (CEBM)³, и към тях са добавени акценти за добра практика.

Нива на доказателственост

Ниво	Тип на доказателство
1	Доказателство, получено от системен обзор или рандомизирани проучвания.
2	Доказателство, получено от отделно рандомизирано проучване или наблюдателно проучване с драматичен ефект.
3	Доказателство, получено от нерандомизирани контролирани кохортни проучвания.
4	Доказателство, получено от серии на случаи, контроли на случаи или исторически контролирани проучвания.
5	Аргументи, основани на рутинна практика.

Степени на препоръчителност

Степен	Съвместимост с ниво на доказателственост
A	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 1.
B	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3 <i>или</i> екстраполации* от проучвания с ниво на доказателственост 1.
C	Проучвания с ниво на доказателственост 4 <i>или</i> екстраполации от проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3.
D	Ниво на доказателственост 5 <i>или</i> непоследователни или неубедителни проучвания на всяко ниво.

* *Екстраполация* – използване на данни при възможност за клинично значими разлики в сравнение с оригиналната ситуация на проучването.

Акценти за добра практика



Препоръки за най-добър подход, основани на клиничния опит на експертния борд.

ЛИТЕРАТУРА

1. Horwich A, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v129–133
2. Заболеваемост от рак в България, 2009. Български национален раков регистър. Ред. Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XX, София, 2011
3. Howick J, et al. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

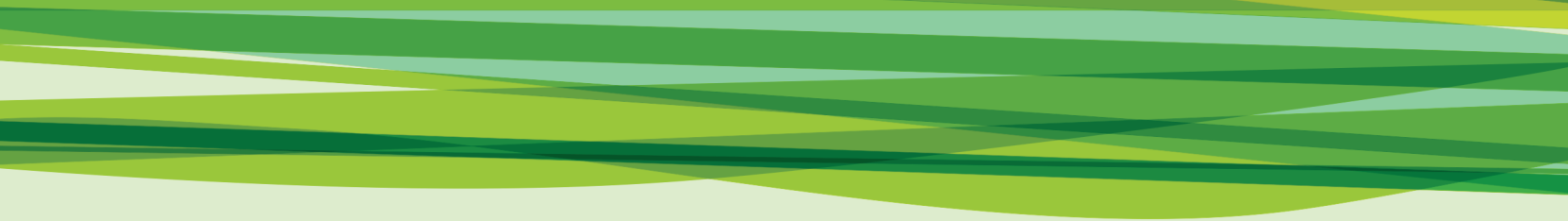
ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

В текста на ръководството са използвани следните постоянни съкращения:

PSA – простатоспецифичен антиген

PS – пърформанс статус (общо състояние)

1 Клинично представяне и маршрут на пациента



1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Красимир Нейков, Иван Дечев

Клиничен интерес представлява ранната диагноза на простатния карцином (ПК). Клиничните прояви зависят от локалния туморен стадий (Т-категория), според която туморът може да бъде клинично неизявен (ограничен в простата), разпростиращ се извън простатна капсула с инфилтрация на съседни органи и метастатичен. Обикновено ПК се установява късно (в над 52%).^{1,2} Най-често протича латентно, което налага профилактични прегледи на мъжете над 45-годишна възраст от специалист уролог. Субективните прояви се наблюдават едва когато настъпят смущения в уринирането, т.е. симптоми от долни пикочни пътища (общ термин, включващ всички уринарни симптоми на съхранение на урината от мехура, изпразване на мехура и симптоми след уриниране). Те са характерни, но неспецифични локални симптоми за ПК и до голяма степен съвпадат с тези при доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) (полакиурия – уриниране на къси интервали от време; императивни позиви – трудно преодолимо чувство за уриниране, което в някои случаи налага незабавна микция; никтурия – неколкократно уриниране през нощта, което събужда пациента). Най-често субективните оплаквания са бедни, с кратка продължителност и склонност към непрекъснато засилване. Характеризират се с тенденцията към липса на подобрение и регресия от лечението, като често струята на урината изтънява и в

сравнение с ДПХ по-бързо се нарушава балистиката ѝ. В сравнение с ДПХ тук ди-зурията е по-чест симптом (23%), която е и главна причина за търсене на лекарска помощ.³ Голяма част от мъжете (47%) с доказан ПК нямат оплаквания дори в авнсирал стадий.

Симптоми при локалноавансирал и метастатичен ПК. Това са многообразни признаци, които водят до сигнификантна промяна в качеството на живот – загуба на апетит и тегло, хематурия (14%), хемоспермия, еректилна дисфункция, загуба на мехурен контрол – некоординирана микция (късни симптоми, свързани с карциномна инфилтрация на шийката на пикочен мехур, външен сфинктер, уретра и тазови органи).^{2,4} Първото неприятно и тягостно усещане е болка дълбоко в таза с ирадиация към перинеум, ректум и опасна кост (алармиращи симптоми), както и поява на болезнена еякулация. Компресията върху регионални лимфни и венозни пътища и ангажирането на лимфни възли води до оток на долни крайници, скротум, penis и долна половина на корем (хронична венозна и лимфна стаза). Симптомите при остеолитични костни метастази (в долна част на гръб, бедра, ребра, тазови кости) са патологични фрактури. При метастази в прешлени се наблюдава радикулит. Особено внимание заслужават мъже, които се лекуват безрезултатно за лумбаго или ишиас.³ При инфилтрация на ПК в пикочен мехур (тригонум, уретерални отворстия) се стига до уретерохидронефроза, която, ако е двустранна, става причина за развитие на хронична бъбречна недостатъчност.

Клинични форми на ПК. *Латентен ПК (инцидентален, субклиничен, микрофокален, асимптомен, клинично неизявен).* Клинично лезията не се диагностицира с дигитално ректално изследване (ДРИ) и не се визуализира чрез образна диагностика, а само хистологично; може да е случайна находка при енукелирани аденоми по повод

на ДПХ след трансуретрална резекция на простата (ТУРП) или при биопсия (при повишен PSA). Между 50% и 75% от мъжете с латентен ПК не могат да бъдат клинично диагностицирани.⁴ Въвеждането на PSA и усъвършенстването на биопсичните техники доведе до увеличаване честотата на откриване на субклинични форми.⁴

Клинично манифестен ПК. Той е клинично значим и е с висок риск за прогресия.

Окултен (безмълвен). Изявява се клинично с метастази, без да се допозира първично огнище.

Рискови фактори. Все още не са добре проучени, но три от тях са доказани: нарастваща възраст, етнически произход и наследственост.^{4,5} Ако родственици от първа линия (баща или брат) боледуват от ПК, рискът за този мъж е два-три пъти по-висок; рискът е 5 до 11 пъти по-висок, ако двама или повече родственици от първа линия са били болни от ПК; тези мъже се идентифицират като група с *висок риск*. Около 9% от мъжете с ПК имат доказана наследствена болест. Съществуват географски и етнически различия при разпространение на клинично изявения ПК. Нивото на заболяемост е високо сред представители на черната раса в Африка и Ямайка, умерено е в индустриално развитите държави на Западна Европа (Швеция, Германия, Австрия), САЩ и Северна Америка; ниско е сред азиатци (Япония, Китай) и евреи. Нивото на заболяемост в България е умерено.⁷ Недоказани са екзогенните фактори (околна среда, начин на живот и хранене, сексуална активност, социалноикономически статус, излагане на ултравиолетова радиация и др.). Те могат да повлияят риска и да превърнат латентната форма в клинично изявена.⁴

Маршрут на пациента. При смущения в уринирането при мъже над 45 години е наложителна своевременна консултация със семейния лекар или директно със специалист уролог. Предимство е безплатното изследване на PSA с талони от семейния лекар. Своевременната диагноза гарантира откриване на ПК в ранен стадий и повишава ефективността от приложеното лечение (удължаване на преживяемостта). Забавяне на диагнозата (време от поява на първи симптоми до хистологична верификация на тумора) може да бъде причинено: (1) от страна на пациента – пренебрегване на оплакванията, ниска здравна култура, неудобство от преглед на простатна жлеза, страх от диагноза *рак*, страх от усложненията на операцията, самолечение; (2) от страна на лекаря – подценяване на оплакванията, погрешна първоначална диагноза и назначаване на лечение без необходимите изследвания и без консултация със специалист уролог; при коморбидни пациенти значително по-рядко се наблюдава отлагане на диагнозата поради по-чест контакт със семейния лекар. При смущения в уринирането при мъже над 45 години винаги трябва да се изключи ПК и подобни оплаквания не трябва винаги да се свързват само с ДПХ. Тестването на PSA не е достатъчно чувствителен скрининг, за да се изключи или потвърди ПК. За да се избегне забавяне на диагнозата, всеки мъж над 45 години със смущения в уринирането трябва неотложно да се насочи от семейния лекар за специализирана урологична консултация или сам да потърси такава. Оптимално е осъществяването на диагностиката и лечението на тези пациенти в урологична клиника.

C

- Установяването на един или комбинация от локални симптоми от простатна жлеза предполага, но не доказва наличие на простатен карцином.
- При всички фамилно обременени мъже след 40-годишна възраст (група с висок риск) се препоръчва насочване за консултация със специалист уролог.
- При наличие на уринарни смущения (единични или комбинация) при мъже над 45-годишна възраст се препоръчва задължителна консултация със специалист уролог.
- При наличие на алармиращи симптоми (болка в таза с ирадиация към перинеум, ректум, опасна кост или поясна област, хемоспермия) се препоръчва задължителна незабавна консултация със специалист уролог.
- При мъже над 50-годишна възраст и с персистиращи уринарни симптоми (със или без изследван PSA) се препоръчва насочване за консултация със специалист уролог.

D

При мъже над 45-годишна възраст са препоръчителни ежегодни профилактични прегледи от специалист уролог.



- *При рисковите контингенти (фамилна анамнеза за простатен карцином и чернокожи) и симптоми от долен уринарен тракт се препоръчва ежегоден скрининг още от 40-годишна възраст.*
- *Своевременно насочване към специалист уролог е задължително при наличие на симптоми от страна на долни пикочни пътища при мъже над 40-45-годишна възраст.*
- *Мъже около 50-годишна възраст трябва да бъдат информирани за симптоми от долни пикочни пътища и насърчавани за търсене на медицинска консултация при появата им.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Horwich A, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v129–133
2. Arbeitskreis für urologische Onkologie. AUO – Manual (komplett). 3. Prostatakarzinom
3. Куманов Х. Карцином на простатната жлеза. В: Урология. София: Артис – 2001; 2003: 159-165
4. European Association of Urology Guidelines, 2012 edition
5. Howick J, et al. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
6. Leonard G, Gomella and Richard K. Vilicenti. Concluding Remarks: The Future of Prostate Cancer. IN: Pestell RG, Nevalainen MT, eds. Prostate Cancer: Signaling Network, Genetics and New Treatment Strategies. Totowa: Humana Press; 2008: 427-435
7. Заболеваемост от рак в България, 2009. Български национален раков регистър. Ред. Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XX, София, 2011

1.2. РАННО ОТКРИВАНЕ И СКРИНИНГ


Красимир Нейков

Според Европейското дружество по урология (EAU) масовият скрининг се дефинира като изследване на рисковата група без оплаквания. Обикновено започва като част от проучване, където инициативата е на уролози. При т.нар. ранно диагностициране или опортюнистичен скрининг основна роля играят пациентът или семейният лекар. Основни цели на двата вида скрининг са: (1) намаляване на смъртността от простатен карцином (ПК) и (2) удължаване на преживяемостта с подобряване на качеството на живот. Смъртността от ПК варира в широки граници в различните държави.¹ Снижение на показателя се наблюдава в САЩ, Австрия, Обединеното кралство и Франция. В Швеция петгодишната преживяемост нараства в периода 1960-88 г., най-вероятно поради по-голямата диагностична активност.² Тази тенденция не се потвърждава в подобно холандско проучване.³ Снижението на смъртността, наблюдавана напоследък в САЩ, се дължи на агресивна скринингова политика, но това не е абсолютно доказателство, че скринингът с PSA намалява този показател.⁴ Нерандомизирано австрийско проучване лансира хипотеза, че скринингът може да бъде ефективен за намаляване на смъртността от ПК; използвана е по-ранна програма и свободно лечение и е отчетено снижение на смъртността в Тирол с 33%, за разлика от останалите региони на Австрия.⁵ Канадско проучване също твърди, че по-ниската смъртност се дължи на PSA-скрининг, но тези данни се оспорват.^{6,7} Позитивният резултат е опроверган от проучване в САЩ, което намира разлика в смъртността.⁸ През 2009 г. са публикувани резултати от две проспективни рандомизирани проучвания. Проучването PLCO обхваща 76 693 мъже, проследявани ежегодно с PSA и дигитално ректално изследване (ДРИ); след седемгодишно наблюдение броят на новооткритите ПК в скринираната група е 116 срещу 95

в контролната група, а годишната смъртност е съотв. 2/10 000 срещу 1.7/100 000, без статистически значима разлика.⁹ Второто проучване (ERSPC) включва 162 243 мъже на възраст 55-69 години с изследване на PSA веднъж на четири години; след деветгодишно наблюдение се отчита кумулативна честота на ПК – 8.2% срещу 4.8% в контролната група; съотношението между смъртността е 0.80, а абсолютната стойност на разликата в риска е 0.71/1 000.¹⁰ Заклучава се, че скринирането с PSA намалява смъртността с 20%, но е свързано с висок риск от свръхдиагностика. В една секция на европейското проучване ERSPC при 20 000 мъже се съобщава за снижение на смъртността с 50% за период от 14 години.^{11,12}

Въз основа на горните доказателства повечето урологични асоциации заключават, че масовият скрининг при ПК не е подходящ, докато ранното откриване (опортюнистичен скрининг) трябва да се предлага на добре информирани мъже. Остават отворени два ключови въпроса: (1) на каква възраст трябва да започва ранната диагностика и (2) какви са интервалите за тестване с PSA и ДРИ. Засега изходен PSA се препоръчва на 40-годишна възраст, а от стойността на показателя се определят последващите интервали за тестване.¹³ Ако изходната стойност е под 1 ng/mL, е уместен интервал от пет години.¹⁴ Тестът с PSA не се препоръчва при мъже над 75-годишна възраст, тъй като ранното откриване на ПК е без клинично значение.¹⁵ За оценка на риск при стойност на PSA между 4 и 10 ng/mL и негативно ДРИ се използва съотношението (индекс) на свободен/общ PSA (f/t PSA). Най-често се налага за диференциране на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) от ПК. В проспективно проучване ПК е доказан биопсично при 56% от мъжете с f/t PSA < 0.10 срещу само 8% при стойност на f/t PSA > 0.25.¹⁶

A	Не се препоръчва провеждане на масов скрининг за простатен карцином.
B	<ul style="list-style-type: none">■ При добре информирани мъже на и над 45-годишна възраст се препоръчва опортюнистичен скрининг за ранно откриване на простатен карцином, включващ дигитално ректално изследване и серумен PSA.■ При изходни стойности на серумен PSA под 1 ng/mL се препоръчва участие в опортюнистичен скрининг през пет години.■ При пациенти със стойност на общ PSA между 4 и 10 ng/mL и негативно дигитално ректално изследване се препоръчва изследване на съотношение свободен към общ PSA и повишено внимание при стойности под 0.10.

	<ul style="list-style-type: none">■ Ранното скриниране за простатен карцином трябва да започне на 45-годишна възраст, а при наличие на фамилна обремененост – на 40 години. Трябва да включва дигитално ректално изследване и PSA и да се повтаря ежегодно.■ Не се препоръчва скриниране при мъже над 75-годишна възраст.■ Уместно е провеждане на простатна биопсия при всички мъже с позитивна находка от дигитално ректално изследване, независимо от стойностите на PSA.
---	--

ЛИТЕРАТУРА

1. Oliver SE, et al. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *Int J Cancer* 2001; 92 (6): 893-898
2. Helgesen F, et al. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 (17): 1216-1221
3. Post PN, et al. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. *Int J Cancer* 1999; 81 (4): 551-554
4. Ilic D, et al. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007; 18 (3): 279-285
5. Bartsch G, et al. Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58 (3): 417-424
6. Labrie F, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38 (2): 83-91
7. Boer R, Schroeder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence of mortality reduction. *Prostate* 1999; 40 (2): 130-134
8. Lu-Yao G, et al. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002; 325 (7367): 740
9. Andriole GL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360 (13): 1310-1319
10. Schröder FH, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360 (13): 1320-1328
11. Hugosson J, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (8): 725-732
12. Gulati R, et al. Long-term projections of the harm-benefit trade-off in prostate cancer screening are more favorable than previous short-term estimates. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (12): 1412-1417
13. Börgermann C, et al. Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer. *Urology* 2010; 49 (2): 181-189
14. Roobol MJ, et al. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005; 65 (2): 343-246
15. Schaeffer EM, et al. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? *J Urol* 2009; 181 (4): 1606-1614
16. Catalona WJ, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial. *JAMA* 1998; 279 (19): 1542-1547

1.3. РЕДУКЦИЯ НА РИСК ОТ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Иван Дечев

Перспективата за редукция на риска от простатен карцином (ПК) доскоро изглеждаше невъзможна, но днес тази цел е в рамките на постижимото. Според значимостта си рисковите фактори се разделят в две групи – повишаващи и намаляващи риска, а всяка от тях условно се подразделя на три подгрупи – облигатни, вероятни и предполагаеми.¹ Профилактичните мероприятия са насочени към ограничаване на факторите, повишаващи риска и клинично обхващане на застрашени групи с рискови фактори.

Фактори на околната среда. Включват начин на живот и хранене, тип на сексуален живот, социалноикономически статус, консумация на алкохол, излагане на ултравиолетова радиация, професионални вредности и др. Като фактори, повишаващи риска, те са в процес на изучаване. Има данни, че някои екзогенни фактори могат да повлияват риска от прогресия на латентния в клинично изявен ПК.² Увеличен калориен прием, висок индекс на телесна маса (ВМТ) и повишен прием на мазнини (предимно на животински) се асоциират с повишен риск, като се установява отчетлива аналогия с колоректалния и белодробния карцином. Например, азиатските мъже имат риск за развитие на ПК – 2%, а при мигриране в САЩ той се увеличава драматично повече от пет пъти; обяснението е в изчезване на някои хранителни субстанции като соя, цитрусови плодове, зеленчуци и зелен чай. Проучвания показват достоверно снижаване на относителния риск при увеличен прием на домати (до 0.81%, CI 0.71-0.92), които съдържат ликопени – мощни антиоксиданти и сериозни протектори срещу развитие на ПК.² Счита се, че диетичните рискови фактори (хамбургери, пържено месо и липса на броколи и моркови) отключват серия от специфични генетични промени с условия

за мутагенеза. Предполагаеми рискови фактори са някои професионални вредности (експозиция с тежки метали, специално кадмий), вазектомия за предотвратяване на бременност и нисък социалноикономически статус. Повишената физическа активност може да редуцира риска при бели мъже, но не и сред чернокожи.³

Генетични фактори. Доказано е, че лошата диета включва каскада от специфични генетични промени – единични или серийни мутации, променящи ДНК-кода, с потенциал за онкогенеза. Простатната канцерогенеза е прогресиращ болестен процес с участие на активирани онкогени, мутации в тумор-супресорни гени, грешки в ДНК-репликация, активиране на тъканни растежни фактори и др. Това, заедно с изчерпване на антиоксидантните възможности на организма, повишава вероятността за ДНК-мутагенеза и за отключване на веригата дисплазия-метаплазия-аденокарцином. Ензимът глутатион-S-трансфераза-п (GST-п) има решаваща роля (“генетичен пожарогасител” или “ензим-чистач на клетките”): чрез превръщане на свободните радикали в безвредни воднорастворими продукти той осигурява токсично почистване на клетъчно ниво; наличен е в нормални клетки, но почти липсва в тъкани от ПК и простатна интраепителна неоплазия (PIN).⁴ Резултати от някои проучвания доказват, че мъже, приемащи броколи или тофу (неизменно присъстващи в азиатската диета), или антиоксиданти (селен и витамини Е, С и А) имат нисък риск за развитие на ПК. В системен обзор и мета-анализ на няколко рандомизирани и проспективни кохортни проучвания *Hurst et al.* заключават, че по-високите нива на селен (над 170 ng/mL) се асоциират с по-нисък риск за развитие на ПК; информацията обаче не е достатъчно убедителна за препоръчване на допълнителен прием на селен (повишен риск от диабет).⁵

През 1992 г. *W. Isaacs et al.* намират безспорна връзка между фамилната анамнеза за ПК и риска за развитието му, характеризирайки този отделен феномен като наследствен

ПК. Съвсем наскоро същите автори дефинират т.нар. *HPC-1* дефектен ген. Счита се, че отключващ фактор при ПК е подтискане на *GSTP1*-гена, който кодира ензима GST-л. Клиничната характеристика на тези дефектни гени включва проява на карцином в млада възраст (над 40 години) с честота около 10%.

Накратко: фамилните рискови фактори са важни за развитие на клинично изявен ПК, а екзогенните фактори могат съществено да повлияят този риск; малко е информацията за влиянието на екзогенните фактори (диета, приемане на хранителни добавки, витамини и минерали) върху пациенти с фамилна анамнеза за ПК.

Aspirin и Cox-2-инхибитори. Едни от добре проучените агенти, намаляващи риска от развитие на ПК, са *aspirin* и другите нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС), мощни инхибитори на циклооксигеназа (СОХ) – ключов ензим за синтеза на простагландини. Многобройни съобщения докладват за свръхекспресия на формата СОХ-2 при различни карциноми, включително при ПК и PIN. В сравнение с нормални и хиперпластични простати тя отчетливо корелира с по-висока оценка по *Gleason*. Въвличането на СОХ-2 в карциногенезата и туморната прогресия се дължи на намаляване на апоптозата, увеличаване на ангиогенезата и агресивността на тумора и снижаване на имунитета, а супресията ѝ чрез специфични инхибитори или НСПВС може да доведе до инхибиция на туморния растеж. В други проучвания обаче не се установяват сигнификантни разлики в експресията на СОХ-2 между малигнени (карцином) или PIN простатни тъкани, т.е. вероятността за редукция на риска е малка. По-висока експресия е наблюдавана само при пролиферативна възпалителна атрофия на простата, прекурсор на ПК.⁶ Допълнителни механизми за антиканцерогенен ефект на *aspirin* и НСПВС са индуциране на апоптоза чрез СОХ-независим път, инхибиция на

фактор NF β и хиперрегулация на тумор-супресорни гени.^{6,7} Редица проучвания насочено оценяват потенциалната им роля за редукция на риска от ПК. Резултатите (най-малко 24 проучвания с 37000 участници) са хетерогенни и не дават ясни заключения, но в по-голяма част от тях се намира умерена редукция на риска от ПК с 10% и промяна на съотношението на по-малко към по-агресивни тумори при мъже, редовно приемащи *aspirin*. Индивиди, приемащи редовно *aspirin*, имат по-чести медицински контакти и последващо тестване на PSA може да диагностицира ПК.⁷

5-алфа-редуктазни инхибитори (5-АРИ). Дискусиите за използване на 5-АРИ за превенция на ПК са аргументирани от резултатите на две големи проучвания – PCPT и REDUCE, показващи общо снижение на релативния риск с 23-25%. Използвани главно за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), 5-АРИ блокират вътреклетъчната конверсия на тестостерон в дихидротестостерон (ДХТ), катализирана от ензима 5-алфа-редуктаза (5-АР) и така могат да редуцират риска от ПК. Счита се, че ДХТ е основният вътреклетъчен андроген, отговорен за нарастване на простатата, за развитие и прогресия на ДПХ. Простатната експресия на 5-АР тип 1 се повишава при развитие на ПК, докато експресията на тип 2 се намалява или не се променя. За разлика от *finasteride*, *dutasteride* инхибира и двете изоформи.^{6,8} Резултатите от мултицентричното, двойно сляпо, проспективно проучване PCPT, оценяващо ефекта на *finasteride* като превантивно средство за ПК срещу плацебо, редуцира риска в 25%, но от доказаните карциноми 27% са с оценка по *Gleason* 7-10.⁸


Проучването REDUCE оценява ефекта на *dutasteride* (0.5 mg дневно) за редукция на риска от ПК при 8 231 рандомизирани мъже с повишен риск от ПК на възраст от 50 до 75 години (изходни стойности на PSA между 2.5 и 10 ng/mL при възраст 50-60 години и между 3 и 10

ng/mL при възраст над 60 години). Резултатите в групата с *dutasteride* показват по-нисък процент на високостепенна PIN в сравнение с плацебо (3.7% срещу 6%) с достоверна редуция на релативния риск с 39.2% ($p < 0.001$), по-нисък процент на атипична дребноацинарна пролиферация (ASAP) (3.8% срещу 4.9%) с редуция на релативния риск с 21.2% ($p = 0.04$). И в двете групи честотата на ПК с оценка по Gleason 7 и 8-10 нараства като цяло с промяна на PSA. Тези резултати поддържат идеята, че кинетиката на PSA точно отразява биологията на ПК при мъже, приемащи *dutasteride*.^{9,11,12} Чрез доказаните с биопсия или простатна хирургия карциноми в двете групи се отчита достоверна редуция на релативния риск с 22.8% ($p < 0.001$).¹³ Заключение е, че *dutasteride* може да повиши надеждността на PSA за диагностициране на клинично значим ПК чрез подтискане на PSA-синтеза от доброкачествена простатна тъкан. Изказва се и хипотеза, според която 5-АРИ могат да маскират диагнозата чрез супресия на PSA-синтеза при мъже с редовен скрининг за ПК.^{8,13} *Serfling et al.* прогнозира повишаване на диагностицирането на карцином от биопсични материали с 11-17% при мъже, лекувани с *dutasteride*.^{8,12,13} Понастоящем не е ясно дали има причинноследствена връзка между продължителността на прием на *dutasteride* и високостепенен ПК.

В проучване COMBAT се комбинира *avodart* и *tamsulosin* за лечение на ДПХ и не се отчита разлика в честотата на високостепенните карциноми.^{10,11} Според указанията на ASCO/AUA мъже с PSA – 3.0 ng/mL или по-ниско, включени в редовен скрининг или планирани за годишен PSA-тест, но понастоящем без данни за ПК, трябва да бъдат насърчавани за разговор с техния лекар относно рисковете и ползите от приемане на 5-АРИ за по-нататъшна превенция за развитие на карцином.^{8,14}

Накратко: използването на 5-АРИ редуцира свръхдиагнозата и свръхлечението на ПК, подобрява полезността на PSA за откриване на агресивни тумори и профилактира прогресията на ДПХ; по-ефективни са при високорискови популации.

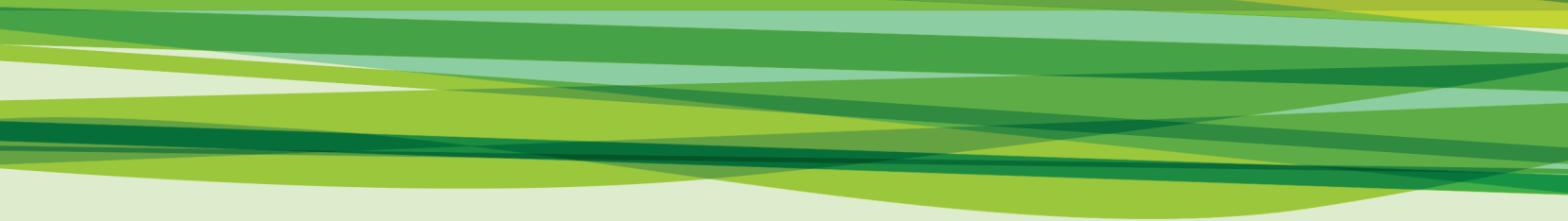
Естроген-рецепторни модулатори. През 1941 г. *Charles Huggins*, един от пионерите на концепцията за хормоналния растеж на простатата съобщава, че оралните естрогени при ПК имат същият ефект като кастрацията. Механизмът на действието им включва повишаваща инактивация на андрогени, депресия на гонадотропни агенти и депресия на интерстициалните клетки на тестиса. *Huggins* лансира идея и за директно действие върху простатния епител, но засега тя не е проверена. Днес се използва т.нар. естроген-рецепторна селективна терапия. Естрогенните рецептори α (ER α) се експресират в простатната строма, а естрогенните рецептори β (ER β) преимуществено се експресират от простатния епител и основната им роля е в ограничаване на клетъчната пролиферация. При липсата им пролиферацията на простатния епител се задържа и апоптозата се подтиска. Разработени са селективни ER α - и ER β -модулатори, които въздействат върху селективни таргетни тъкани и дори селективни таргетни гени. Съществува и ER β -агонист, който е мощен инхибитор на простатния растеж, без ефект върху имунната система. Естроген-рецепторните модулатори могат да променят простатната морфология и имат противотуморен ефект в ранните стадии на развитие на ПК.

B	<ul style="list-style-type: none"> ■ Мъже със стойност на PSA 3.0 ng/mL или по-ниска, включени в редовен скрининг или планирани за годишен PSA-тест, трябва да бъдат насърчавани за разговор със специалист уролог или медицински онколог за рисковете и ползите от приемане на 5-алфа-редуктазни инхибитори за по-нататъшна превенция на простатен карцином. ■ Не се препоръчва използване на 5-алфа-редуктазни инхибитори за редуция на риск от простатен карцином при здрави мъже.
C	<ul style="list-style-type: none"> ■ Като облигатни фактори, снижаващи риска от простатен карцином, се препоръчва консумация на плодове и зеленчуци (домати) и употреба на витамини С, А и Е. ■ Предполагаеми фактори, снижаващи риска от простатен карцином, включват каротиноиди, зелен чай, aspirin и нестероидни противовъзпалителни средства и храни, съдържащи селен. ■ За редуция на риска от простатен карцином се препоръчва физическа активност, намалена консумация на мазнини и нормален индекс на телесна маса (BMI).
	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Мониторирание на PSA се налага редовно при мъже, приемащи 5-алфа-редуктазни инхибитори, като всяко повишение от изходните стойности изисква потвърждение и по-нататъшни изследвания.</i> ■ <i>Семейни лекари и специалисти уролози, предписващи 5-алфа-редуктазни инхибитори на мъже, подложени на PSA-скрининг, трябва да знаят, че тези медикаменти редуцират стойностите на PSA и всяко повишение над най-ниската стойност може да сигнализира за наличие на простатен карцином.</i>

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритми за лечение на онкологични заболявания. Българско хирургично дружество. СБАЛО. София, 2009
2. European Association of Urology Guidelines, 2012 edition
3. Abbay A, et al. Physical activity and prostate cancer risk reduction: does race matter? *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl 5, abstr 235)
4. Yegnasubramanian S, et al. Epigenetic gene silencing in prostate cancer. In: Pestell RG, Nevalainen MT, eds. Prostate Cancer: Signaling Network, Genetics and 4. New Treatment Strategies. Totowa: Humana Press; 2008: 17-52
5. Hurst R, et al. Selenium and prostate cancer: systemic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (1): 111-122
6. Miyamoto H. et al. Androgen receptor in prostate cancer progression. In: Pestell RG, Nevalainen MT, eds. Prostate Cancer: Signaling network, genetics and new treatment strategies. Totowa: Humana Press; 2008: 129-146
7. Bosetti C, et al. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol* 2012; 23: 1403-1415
8. Marc R, et al. The risks and benefits of 5 α - reductase inhibitors for prostate cancer prevention. *N Engl J Med* 2011; 365: 97-99
9. Michael M, et al. Usefulness of prostate-specific antigen(PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJUI* 2012; 109(8): 1162-1169
10. Roehrborn CG, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower-urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2- year results from the CombAT study. *J Urol* 2008; 179: 616-621
11. Roehrborn CG, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57: 123-131
12. Andriole GL. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from REDUCE study. *J Urol* 2011; 185: 126-131
13. Gerald I, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192-11202
14. Kramer B, et al. Use of 5- α reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention. ASCO/ AUA on 2008 clinical practice. *J Clin Oncol* 2009; 27 (9): 1502- 1516
15. Imamov O, et al. Estrogen receptor α and β in the regulation of normal and malignant prostate epithelium. In: Pestell RG, Nevalainen MT, eds. Prostate Cancer: Signaling Network, Genetics and New Treatment Strategies. Totowa: Humana Press; 2008: 427-435

2 Диагностични изследвания



2

ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.1. ДИГИТАЛНО РЕКТАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Александър Хинев, Цветин Генадиев

Дигиталното ректално изследване (ДРИ) е съществен и задължителен елемент от физикалния преглед на всеки пациент с простатен карцином (ПК) или с подозрение за такъв. То предоставя изчерпателна информация за големина, форма, повърхност и консистенция на простатната жлеза, за наличие на твърди възли и неравности като потенциални огнища на ракова дегенерация.¹⁻⁴ Наличието на болезненост при палпация, понякога съчетана с изтичане на секрет от уретрата, буди съмнения за възпалителен

процес. Изследването до голяма степен е субективно и резултатите от двама различни лекари (при един и същ пациент, в един и същ ден) често са различни.⁵ Дигиталното ректално изследване е основен прием, който определя клиничния стадий на болестта (Т-категория) преди лечение.⁶ Използва се и в следоперативния период, за да се изключи наличие на локален рецидив след дефинитивно лечение. Не се препоръчва рутинно, когато PSA запазва изходните си стойности.⁷ Повечето карциноми са локализирани в периферната зона на простатната жлеза и могат да бъдат диагностицирани с ДРИ, ако обемът им надвишава 0.2 mL. Всяка абнормна находка е абсолютна индикация за простатна биопсия и корелира с по-агресивен ПК (оценка по *Gleason* > 7).^{1-6, 8-12} В 18% от случаите ПК може да бъде диагностициран само чрез ДРИ, без да се взема предвид серумното ниво на PSA.¹⁰ Абнормна находка от ДРИ при PSA под 2 ng/mL има позитивна предиктивна стойност – 5-30%.¹³

В

- Дигитално ректално изследване се препоръчва за диагноза на простатен карцином, без да се взема предвид серумното ниво на PSA.
- Наличието на абнормна находка при дигитално ректално изследване, суспектна за карцином, е индикация за простатна биопсия.
- Ако PSA запазва изходните си стойности след радикално лечение, извършването на дигитално ректално изследване за рутинно проследяване не се препоръчва.



- **Дигиталното ректално изследване трябва да се използва като задължителен елемент от физикалния преглед на всеки пациент с простатен карцином или с подозрение за такъв.**
- **Дигиталното ректално изследване е начален прием за определяне на клиничния стадий на простатния карцином преди лечение.**
- **При покачване на PSA над изходните стойности след радикално лечение може да се използва дигитално ректално изследване с цел да се изключи наличие на локален рецидив.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Патрашков Т. Рак на простатата. София, Труд, 1993. с. 87
2. Патрашков Т. Рак на простатата. София, Медицина и физкултура, 1986. с. 177
3. Табаков И. Рак на простатата. В: Онкология 2001. Под ред на Ив. Черноземски, Т. Шипков, Сиела-Софт енд паблишинг, София, 2000. с. 529-541
4. Хинев А и сътр. Скринингово дигитално изследване на простатната жлеза. IV Национален конгрес по урология с международно участие, Плевен, 9-11 ноември, 1990г. Резюмета, с. 42.
5. Смилов Н, Младенов Д. Трансректална пункционна биопсия под ултразвуков контрол за диагностика на простатния карцином. *Урология* 2010; 16 (4): 97-103
6. Heidenreich A, et al. Guidelines on prostate cancer. EAU, 2011
7. Horwich A, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v129-133
8. Коцев Р и сътр. Локална програма за скрининг на рака на простатата. *Хирургия* 2000; 56 (5-6): 52-55
9. Марияновски В. Рак на простатата – епидемиология, рискови фактори, диагностика и лечение. *Медик Арт* 2010; 4 (4): 38-42
10. Richie JP, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993; 42: 365-374
11. Okotie OT, et al Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007; 70 (6): 1117-1120
12. Gosselaar C, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008; 54 (3): 581-588
13. Carvalhal GF, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999; 161: 835-839

2.2. ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕН АНТИГЕН (PSA)

Лидия Петкова, Красимир Нейков

След въвеждане на PSA като специфичен маркер диагностиката на простатния карцином (ПК) се подобри значително.¹ Простатоспецифичният антиген е каликреиноподобна протеиназа, която се отделя от епителните клетки в жлезната тъкан на простатата. Той е органоспецифичен, но неспецифичен за карцином и може да е повишен при доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), простатит и други хронични травми на простатата. По-скоро служи като прогностичен маркер, а отклоненията при дигитално ректално изследване (ДРИ) и трансуретрална ехоскопия са с по-висока стойност при поставяне на диагнозата. Съществуват множество методи за изследване на PSA, но международни стандарти няма.² Нивото на PSA е динамичен показател и когато нараства във времето, нараства и вероятността от наличие на ПК (Табл. 1). В САЩ е проведено профилактично проучване, което доказва, че при немалко мъже с нормален PSA се установява ПК.³ Тези данни потвърждават съществуване на клинично непроявени случаи, които не заплашват живота на пациента. От същото проучване до момента липсват далечни резултати, които биха определили оптималния праг на PSA, доказващ непалпиращ се ПК с клинично значение. Като повишаващи специфичността на PSA се сочат: плътност на PSA, плътност на PSA в преходната зона, възраст и молекулярен PSA. Всички тези показатели, както и изоформите на PSA (cPSA, proPSA, BPSA, iPSA), не се прилагат в рутинната практика, поради което нямат клинично значение.

Таблица 1. Риск от простатен карцином при нисък PSA.

PSA (ng/mL)	Простатен карцином (%)	Вероятност за оценка по Gleason > 7 (%)
0–0.5	6.6	0.8
0.6–1	10.1	1.0
1.1–2	17.0	2.0
2.1–3	23.9	4.6
3.1–4	26.9	6.7

Съотношение на свободен и общ PSA (f/t PSA). Този показател е най-често прилаган в клиничната практика за диференциална диагноза на ДПХ и ПК. При липса на находка от ДРИ индексът определя риска от ПК при мъже с ниво на PSA от 4 до 10 ng/mL (т.нар. „сива зона“).

Скорост на нарастване (PSAv) и време на удвояване (PSAdt) на PSA. Показателят PSAv се дефинира като абсолютно годишно нарастване на серумния PSA в ng/mL/година.⁶ Показателят PSAdt показва нарастването на PSA като относително променяща се величина: времето (в месеци), необходимо за удвояване на стойността на серумния

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



PSA, например от 2 ng/mL на 4 ng/mL или от 4 ng/mL на 8 ng/mL и т.н.⁷ Двата параметъра имат прогностична стойност при пациенти, лекувани за ПК¹⁴, но диагностичната им роля е ограничена, тъй като при сравнение със самостоятелно тестване на PSA не дават допълнителна информация.⁸⁻¹¹ Системен и няколко ретроспективни анализи доказват корелация на PSAdt под 3 месеца ($p = 0.002$) и/или под 9 месеца ($p = 0.004$) с висок риск за метастази и смъртност, специфична за ПК.¹¹⁻¹² Въведено е използване на стандартизирани онлайн калкулатори, които стратифицират PSAdt между 1.7 и 15 месеца (средно 6.3 месеца) и между 1.3 и 14.5 месеца (средно 4,2 месеца). Препоръчителен интервал за проследяване на показателя е 3 месеца.¹³

Маркер PSA-3. Маркерът е не кодирана мРНК и се изследва в седимент на урина след масаж на простата. Предимството му е, че притежава по-голяма чувствителност и специфичност. Нивото на PSA-3 не зависи от обема на простатата или съпътстващ простатит.¹¹⁻¹³ Макар че има прогностична стойност при мъже с повишени нива на PSA и негативна биопсия, все още не се прилага рутинно в клиничната практика.

В близко бъдеще се очаква въвеждане на няколко молекулярни диагностични тестове в седимента на урината след масаж на простата.^{14,15}

A	За оценка на риск от прогресия и смъртност от простатен карцином се препоръчва тримесечно проследяване на показателите скорост на нарастване (PSAv) и време за удвояване (PSAdt) на PSA.
B	<ul style="list-style-type: none">■ При оптимални серумни нива на PSA (0-4 ng/mL) и негативно дигитално ректално изследване е допустимо наличие на клинично значим простатен карцином.■ За диференциална диагноза на простатен карцином с доброкачествена простатна хиперплазия при стойности на PSA между 4 и 10 ng/mL се препоръчва изследване на съотношение свободен/общ PSA; при резултат под 0.10 се препоръчва простатна биопсия



- **При всички мъже над 45-годишна възраст е необходимо ежегодно изследване на PSA.**
- **За избягване на фалшиво позитивни резултати не се препоръчва изследване на PSA до 30 дни след цистоскопия или трансуретрални манипулации и до 7 дни след дигитално ректално изследване.**
- **При стойности на PSA над 10 ng/mL е неоснователно да се изследва съотношението свободен/общ PSA.**
- **Независимо от стойностите на PSA, при находка от дигитално ректално изследване, съмнителна за простатен карцином, се препоръчва извършване на простатна биопсия.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Stamey TA, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317 (15): 909-916
2. Semjonow A, et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996; 7: 3-16
3. Thompson IM, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level <or - 4,0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350 (22): 2239-2246.
4. Carter HB, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 199; 267 (16): 2215-2220
5. Schmid H-P, et al. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71 (6): 2031-2040
6. Arlen PM, et al. Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008; 179 (6): 2181-2185
7. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008; 54 (5): 976-977
8. Ramirez ML, et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008; 54 (2): 291-300
9. O'Brien MF et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009; 27 (22): 3591-3597
10. Vickers AJ, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (3): 398-403
11. Hessels D, et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 8-15
12. Nakanishi H, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume; implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008; 179 (5): 1804-1809
13. Hessels D, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010; 70 (1): 10-16
14. Shappell SB. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests. *Rev Urol* 2008; 10 (1): 44-69
15. Tomlins SA, et al. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009; 56 (2): 275-286

2.3. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.3.1. Трансректална ехография

Цветин Генадиев

Трансректална ехография (ТРЕГ) на простата се прилага за определяне на локалния стадий на простатен карцином (ПК) и за извършване на простатна биопсия.¹ Открива около 60% от ПК с хипохетерогенна ехографска характеристика, поради което насо-

чената (таргетна) биопсия не може да замени т.нар. секстантна биопсия.² Самостоятелно прилагане на ТРЕГ няма предимства пред дигиталното ректално изследване на простатата за определяне на локалния стадий на ПК, но комбинирането им чувствително повишава точността.³ Прилагане на триизмерна ТРЕГ има предимства пред двуизмерната за по-точно определяне на локалния стадий. По-висока чувствителност на метода се постига с допълнително прилагане на цветен *Doppler* чрез въвеждане на контрастно вещество.^{4,5}

С

Трансректална ехография на простатата се препоръчва за откриване на простатен карцином, определяне на локален стадий и за контролирано насочване на простатна биопсия.



- Трансректална ехография може да се прилага при биопсия на простата за определяне на локалния стадий.
- Трансректална ехография може да се прилага към дигитално ректално изследване на простата за подобряване на диференциалната диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Catalona WJ, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151 (5): 1283-1290
2. Lee F, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989; 170 (3 Pt 1): 609-615
3. Catalona WJ, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial. *JAMA* 1998; 279 (19): 1542-1547
4. Stephan C, et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997; 79 (1): 104-109
5. Carter HB, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267 (16): 2215-2220

2.3.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография

Галина Кирова, Валентин Иванов

Ролята на образните методи за диагностика и лечение на простатен карцином (ПК) включва идентифициране и локализиране на тумор, изчисляване на обем, оценка на малигнен потенциал и проследяване за рецидив след проведена радикална простатектомия или лъчелечение.¹

Компютър-томография (КТ) на малък таз. Прилага се в процеса на диагностициране и стадиране, но показва ниска чувствителност и специфичност. Ниската тъканна разделителна способност на метода не позволява отграничаване и характеризирание на формации, разположени в паренхима на жлезата.

Магнитнорезонансна томография (МРТ). Благодарение на високата си тъканна разделителна способност методът позволява по-ясно диференциране на отделни зони в нормална простатна жлеза и диференциране на различни по характер формации в паренхима ѝ. Наличието на нискосигнални лезии в T2-времената на фона на вискосигнален паренхим в периферна и/или транзиторна зони са високоспецифични за обемен процес. Базирайки се само на нисък сигнала интензитет, диагностицирането на ПК има относително ниска специфичност (54–82%) и вариабилна чувствителност (46–96%) спрямо близки по характер образи на доброкачествени процеси като простатит, интрапростатна хеморагия, цикатрициални промени и др.^{2,3} Подвид на стандартната МРТ е магнитен резонанс с ендоректална бобина, позволяващ по-детайлно зонално характеризирание. Сравнен с дигитално ректално изследване и трансректална ехогра-

фия, методът притежава значително по-висока специфичност за локално T-стадиране. Общоприети белези за инвазия са разпространение на нискосигнална зона извън очертанията на капсулата, заличаване на нормалния семенновезикален тъгъл и нарушене на архитектурата на glandуларната тъкан на семенното мехурче.

Допълнителни прийоми са т.нар. функционални магнитнорезонансни техники: (1) дифузионна контрастна МРТ с динамично проследяване на образа и (2) магнитнорезонансна спектроскопия. Засага са с недоказано предимство пред конвенционалните техники. Дифузионната МРТ се базира на измерване на дифузията на водни молекули в тъканта; динамичната контрастноусилена МРТ пък оценява микроваскуларни пространства в тъкани. Комбинираната динамична контрастна МРТ с дифузионна техника е по-чувствителна при локална инвазия в семенни мехурчета и нервносъдов сноп.⁴ Магнитнорезонансната спектроскопия се прилага за измерване на метаболитна активност на тъкани; констелация, типична за ПК, е повишена концентрация на холин при редукция на нивото на цитрати и полиамини.⁵ Комбинирано използване на описаните техники с апарати със сила на магнитното поле 3T повишава специфичността и чувствителността на МРТ съотв. до 95% и 80%.⁶⁻⁸

Оценка на туморен обем. Осъществява се с цел претерапевтично планиране. Множество проучвания оценяват туморния обем и корелациите му с патоморфологичния субстрат, използвайки конвенционална МРТ, но резултатите варират в широки граници. По-прецизни зависимости се съобщават при прилагане на различна комбинация от морфологични и функционални измервания в рамките на едно изследване с възможност за определяне на “сигурни граници” до 5 mm.

Оценка на туморна агресивност. Разчита се на магнитнорезонансна спектроскопия и редица изследвания доказват прецизност, близка до тази на оценката по *Gleason* от трансректална биопсия под ехографски контрол.⁹⁻¹¹

Оценка на регионални лимфни възли. Недостатъците на двата морфологични метода се основават на размера като единствен критерий. Контрастната МРТ с аплициране на лимфотропни наночастици (USPIO) позволява идентифициране на ангажирани лимфни възли, без основаване на размера им. Принципът е базиран на способността на контраста да се транспортира от макрофаги до непроменена лимфна тъкан; желязото в контрастната материя понижава сигнала при нормални лимфни възли и респективно го запазва висок при туморно ангажиране. Предимство на метода е, че установява ангажиране на басейни, които рутинно не се дисецират, като периректални и парааортални лимфни вериги. Чувствителността, специфичността, негативната и позитивната предиктивна стойност са съотв. 82%, 93%, 96% и 69%.¹² Високата негативна предиктивна стойност (> 96%) предопределя и избора при оперативно лечение: при негативни резултати може да не се предприема тазова лимфна дисекция.^{13,14}

Оценка на терапевтичен ефект. След провеждане на дефинитивно лъчелечение (перкутанно облъчване и брахитерапия), чиято цел е деструкция на тумора, оценката

на остатъчна туморна тъкан или рано възникнал рецидив е възможна само с образни методи на изследване. Признаците, доказващи рецидив, са подобни на тези при първоначалното установяване на тумор и се основават на промяна в сигналния интензитет на фона на нормална зонална анатомия.¹⁵ Счита се, че МРТ е обещаващ метод, демонстриращ положителни резултати и при пациенти с ниски нива на PSA.^{16,17}

Оценка на костни метастази. Костите са едно от предилекционните места за дисеминация на ПК. Обект на образно изследване са всички пациенти с първично диагностициран авансирал карцином, както и тези с високи стойности на PSA в хода на провеждано лечение. Конвенционалната рентгенография е рутинен метод, показващ ниска чувствителност и се препоръчва като допълнителен прием за прецизиране на установени промени след костна скintiграфия. Компютър-томографията също има роля като метод за характеризирание на вече регистрирани промени; има стойност при определяне на степен на костна деструкция и ангажиране на съседни органи и структури. Магнитнорезонансната томография е метод за ранно установяване на промени на ниво костен мозък. С развитието на техниката, възможността за целотелесно сканиране, T2 натоварени времена, подтискане на сигнала от мастната тъкан и преценка на дифузията той навлиза широко в ежедневната онкологична практика като алтернатива на костната скintiграфия.^{18,19}

C

- Конвенционална и ендоректална магнитнорезонансна томография се препоръчват като методи на избор за локално стадиране на простатен карцином и за диференциране на пациенти с локализиран тумор.
- Провеждане на компютър-томографско или магнитнорезонансно изследване на малък таз се препоръчва в случаи, когато е налице тумор T3-4 или при съмнение за ангажиране на тазови лимфни възли.
- Магнитнорезонансна томография се препоръчва при съмнение за рецидив след проведена радикална простатектомия или дефинитивно лъчелечение.
- Целотелесна магнитнорезонансна томография с прилагане на специални техники се препоръчва за установяване на костни метастази от простатен карцином.

D

Дифузионна магнитнорезонансна томография може да се прилага като допълнителен метод за диагностика на костни метастази от простатен карцином.



- *Съвременните образни техники не позволяват ранно откриване на простатен карцином.*
- *Конвенционална и функционална магнитнорезонансна томография са методи на избор за установяване на местоположение, обем и локална агресивност на простатен карцином, за първоначално стадиране и за проследяване на терапевтичен ефект.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Keloff GJ, et al. Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. *Am J Roentgenol* 2009; 192: 1455-1470
2. Engelbrecht MR, et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002; 12: 2294-302
3. Kirkham AP, et al. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006; 50: 1163-1174
4. Haider MA, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 323-328
5. Kurhanewicz J, et al. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 451-463
6. Kitajima K, et al. Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 625-631
7. Turkbey B, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection-histopathologic correlation. *Radiology* 2010; 255: 89-99
8. Haider MA, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 323-328
9. Crehange G, et al. Tumor Volume and Metabolism of Prostate Cancer Determined by Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging at 3T Without Endorectal Coil Reveal Potential Clinical Implications in the Context of Radiation Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 (Epub ahead of print)
10. Joseph T, et al. Pretreatment endorectal magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging features of prostate cancer as predictors of response to external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 665-671
11. Shukla -Dave A, et al. Prediction of prostate cancer recurrence using magnetic resonance imaging and molecular profiles. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3842-3849
12. Harisinghani MG, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Eng J Med* 2003; 348: 2491-2499
13. Heesakkers RA, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 15: 324-230
14. Barentsz J, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol* 2008; 15: 230-235
15. Pucar D, et al. The role of imaging in the detection of prostate cancer local recurrence after radiation therapy and surgery. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 87-97
16. Casciani E, et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 1187-1192
17. Miralbell R, et al. Endorectal MRI assessment of local relapse after surgery for prostate cancer: A model to define treatment field guidelines for adjuvant radiotherapy in patients at high risk for local failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 356-361
18. Luboldt W, et al. Prostate carcinoma: DWI as potential alternative to conventional MR and C11-Choline PET-CT for detection of bone metastases. *Radiology* 2008; 249: 1017-1025
19. Nakanishi K, et al. Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images. *Magn Reson Med Sci* 2007; 6 (3): 147-155

2.3.3. Костно сканиране (сцинтиграфия)

Павел Бочев, Ирена Костадинова, Анелия Клисарова

Костните метастази са най-честа проява на метастатична болест при простатен карцином (ПК). Основно диагностично средство е костната сцинтиграфия (КС) с ^{99m}Tc-белязани дифосфонатни комплекси (метилен дифосфонат (MDP), хидроксиетилден дифосфонат (HEDP) и др). Методът е функционално изображение на целия скелет и е най-често използваната образна техника за ранно откриване и проследяване на костни метастази.¹ С въвеждане на скринингови програми и снижаване на стадия на болестта при първоначална диагноза се поставя въпросът доколко активното търсене на метастатична костна болест (МКБ) е клинично оправдано.^{2,3} Литературните данни са от голям брой нерандомизирани проучвания.^{4,6} При външно валидиране на показания за стадираща КС се отчитат съизмерими резултати за детерминанти: (1) високи стойности на PSA над 20 ng/mL (над 10 ng/mL за T2 тумори), (2) T3-4 тумори и (3) оценка по Gleason над 7 (≥ 8).⁷ Мястото на КС за проследяване на пациенти с МКБ е дискутабилно.⁵ При проведена радикална простатектомия, когато PSA не спада до таргетни нива или се отчита нарастване в рамките на проследяване, е уместна рестадираща КС, но точни нива на PSA не са категорично дефинирани.^{4,5} До нива на PSA 40-45 ng/mL честотата на позитивни КС е не повече от 5%.⁹ Провеждане на КС при ниска/недоволна стойност на PSA е оправдано при симптоматични пациенти, независимо че доказателствата са подкрепени от единични или серии от случаи.⁸ След дефинитивно лъчелечение и данни за биохимичен рецидив е уместна КС за подбор на кандидати за

локорегионално лечение (простатектомия).⁴ При безсимптомни пациенти на системна андроген-подтискаща терапия не се препоръчва рутинна КС (както и други образни изследвания), освен в случаи на подозиран кастрация-рефрактерен ПК (КРПК).^{4,5} При КРПК методът попада в категорията на рутинните прийоми за проследяване с цел откриване на костни метастази и оценка на терапевтичен отговор при системна противотуморна терапия.⁴ Оценката на прогресията на МКБ се базира изцяло на поява на нови лезии: отчита се при две и повече новопоявили се костни лезии, сравнено с предходни сканирания и при отчитане на възможност за феномен на „пламване“ („flare“ феномен) или лезии с бенигна генеза.¹⁰ Основен недостатък на целотелесната КС е сравнително ниска специфичност при много висока чувствителност, което води до диагностициране голям брой неопределими находки или на такива, търпящи диференциална диагноза. Съществен напредък в това отношение се постига с прилагане на еднофотонноемисионна компютър-томография (ЕФЕКТ, СПЕСТ) или с хибридни техники, комбиниращи ЕФЕКТ с компютър-томография (ЕФЕКТ/КТ). Приложението на ЕФЕКТ е със значително по-висока чувствителност, специфичност и намален брой на неопределими лезии, сравнено с целотелесната КС. Методът осигурява по-детайлно изобразяване на малки патологични огнища, най-често в гръбначен стълб, сакроилиачни и тазобедрени стави, черепна основа. Хибридният метод на томографска сцинтиграфия, съчетана с компютър-томография (ЕФЕКТ/КТ), позволява детайлно изобразяване на метастатично огнище, заедно с локализиране и диференциране от дегенеративен процес и следва да се има предвид специално в случаи със спорни лезии.^{11,12}

В

- За стадиране на простатен карцином се препоръчва целотелесната костна скintiграфия, показана при високи стойности на PSA над 20 ng/mL (над 10 ng/mL за T2 тумори), T3-T4 тумори или оценка по *Gleason* \geq 8.
- При неясна и несигурна находка от целотелесната костна скintiграфия е уместно провеждане на хибридно образно изследване – еднофотонноемисионна компютър-томография, съчетана с компютър-томография или позитронноемисионна томография с компютър-томография.
- При пациенти на андроген-подтискаща терапия не се препоръчва рутинно провеждане на костна скintiграфия при липса на признаци за прогресия.

С

- При пациенти след радикална простатектомия, при които серумният PSA не спада под 0.2 ng/mL в две последователни изследвания или нараства в рамките на проследяване, се препоръчва провеждане на рестадираща костна скintiграфия.
- При пациенти след радикално лъчелечение, при които серумният PSA не спада до таргетни нива (виж Раздел 5.2) или се отчита нарастване при проследяване, се препоръчва провеждане на рестадираща костна скintiграфия, ако се планира радикална локална терапия.
- При симптоматични пациенти след радикално лечение се препоръчва провеждане на костна скintiграфия независимо от стойностите на PSA.



- *Костната скintiграфия е метод на първи избор за диагностициране на костни метастази при пациенти с простатен карцином.*
- *При стадиране на пациенти с PSA под 10 ng/mL, оценка по Gleason \leq 7 и T1-2 тумори провеждането на костна скintiграфия не е задължително.*
- *При неясни и несигурни находки от целотелесна костна скintiграфия пациентите подлежат на доуточняване с други образни методи.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров Т., Н. Млъчков. Опорно-двигателен апарат. В "Основи на нуклеарната медицина", под ред. И. Костадинова. *Мед. Физк.*, София, 2006, 94-104
2. Ryan CJ, et al. Reduced incidence of bony metastasis at initial prostate cancer diagnosis: data from CaPSURE. *Urol Oncol* 2006; 24 (5): 396-402
3. Aus G, et al. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer – results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur Urol* 2007; 51: 659-664
4. NCCN Clinical practice guidelines in oncology – Prostate cancer, V.3/2012. Available on: www.nccn.org
5. Heidenreich A, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2012; 53: 68-80
6. Thompson I, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; 177: 2: 106-131
7. Briganti A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: External validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* 2010; 57: 551- 558
8. Oefelein MG, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995; 154 (6): 2128-2131
9. Cher ML, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160 (4): 1387-1391
10. Scher H, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Onc* 2008; 26 (7): 1148-1159
11. Костадинова И., М. Гарчева. Клинично приложение на новата хибридна технология SPECT-CT. *Рентг. радиол.*, 2010, 67 (4): 255-259
12. Mariani G, et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10): 1959-1985

2.3.4. Позитронноемисионна томография с компютър-томография

*Ирена Костадинова, Павел Бочев, Елена Пиперкова,
Анелия Клисарова*

Позитронноемисионната томография, комбинирана с компютър-томография (ПЕТ/КТ), поставя нови стандарти в образната диагностика на онкологичните болести. Методът комбинира анатомична (КТ-образ) и функционална оценка чрез използване на радиофармацевтик. За разлика от гама-камерните методи, тук функционалните образи са с много висока разделителна способност, съизмерима с тази на КТ. Основен диагностичен радиофармацевтик е дезоксиглюкоза (FDG), белязана с ^{18}F ; тя отразява увеличениния глюкозен метаболизъм на туморните клетки. Съществува малка група туморни болести с начално ниска утилизация на FDG, между които е и простатният карцином (ПК). Ограничения предизвиква и съществената атенюация от активност в пикочен мехур, което прави интерпретацията на образите на простата и ложе крайно несигурна. Съществуват данни за корелация на утилизацията на FDG с туморна диференциация и нива на PSA, но без съществено влияние върху терапевтичния подход.¹


ПЕТ/СТ с ^{18}F -флуорид. Радиофармацевтикът ^{18}F -флуорид се фиксира към хидроксипатанни кристали и се позитивира както при остеолитични, така и при остеосклеротични метастази.²⁻⁴ В мета-анализ се отчита много висока чувствителност при костни метастази от различни първични туморни локализации в сравнение с целотелесна костна скintiграфия и еднофотонноемисионна компютър-томография (СПЕКТ), при

сходна специфичност.² Данните за приложението на ^{18}F -флуорид ПЕТ/КТ при ПК са малко, върху ограничен брой пациенти и на този етап не могат да се изведат препоръки, основани на доказателства.³

ПЕТ/СТ с ^{11}C -холин и ^{18}F -флуорохолин. Тези радиофармацевтици отразяват фосфолипидния синтез. За разлика от FDG, холинът се утилизира в значителна степен от клетки на ПК и образът на простатата не се атенюира от активности в пикочния мехур. Ролята на ^{11}C -холин в стадирането е ограничена; при Т-стадиране точността е около 70% и процедурата не може да се препоръча за клинична употреба.⁵ Незадоволителна чувствителност се отчита и при N-стадиране; основен недостатък е невъзможността за откриване на малки метастази.^{6,7} Независимо от това, ^{11}C -холин (или ^{18}F -флуорохолин) може да се използва успешно при дискутабилни находки.⁸ Все по-мощно се проучва и ролята на холин-ПЕТ при пациенти с биохимичен рецидив; първоначални данни сочат известно предимство пред останалите образни техники и силна зависимост от стойности на PSA, с което би могло да се подберат кандидати за метода и да се снижат фалшиво негативните резултати.^{9,10}

Други радиофармацевтици за ПЕТ: в етап на проучване са радиофармацевтици, отразяващи различни аспекти от туморната биология, например ^{11}C -acetate (синтез на мастни киселини)¹¹, ^{18}F -methylcholine, ^{18}F -fluoroethylcholine (фосфолипиден синтез)¹², ^{11}C -methionine, ^{18}F -cis-4-l-proline (аминокиселинен транспорт)¹³, ^{18}F -fluoromisonidazole (хипоксия), като приложението им на този етап е ограничено.

В	<p>■ Провеждането на позитронноемисионна томография с компютър-томография с ^{18}F (^{11}C)-холин се препоръчва при неясни и несигурни находки от други образни методи, при определяне на стадия на болестта, при съмнение за рецидив и при проследяване на ефекта от проведена терапия само при $\text{PSA} \geq 2 \text{ ng/mL}$.</p>
D	<p>■ Провеждането на позитронноемисионна томография с компютър-томография с ^{18}F-FDG би могло да се препоръча при несигурна и неясна находка от други образни методи при пациенти с биохимичен рецидив с цел определяне на по-нататъшен терапевтичен подход.</p>

	<p>■ <i>18F-FDG позитронноемисионната томография с компютър-томография е метод с ниска чувствителност при простатен карцином и засега няма рутинно място в диагностиката.</i></p> <p>■ <i>18F-флуорид-позитронноемисионна томография с компютър-томография е показана при несигурна или неясна находка от костна сцинтиграфия или други образни методи за доказване на метастатична костна болест.</i></p>
---	--

ЛИТЕРАТУРА

- Hillner BE, et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry. *J Nucl Med* 2008; 49 (12): 1928-1935
- Tateishi U, et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med* 2010; 24 (7): 523-531
- Segall G, et al. SNM Practice Guideline for Sodium ^{18}F -Fluoride PET/CT Bone Scans. *J Nucl Med* 2010; 11: 1813-1820
- Even-Sapir E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, ^{18}F -fluoride PET, and ^{18}F -fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47 (2): 287-297
- Rinnab L, et al. ^{11}C -choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99 (6): 1421-1426
- Husarik DB, et al. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35 (2): 253-263
- Schiavina R, et al. (11)C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol* 2008; 54 (2): 392-401
- Heidenreich A, et al. EAU guidelines on prostate cancer 2012. Available on: www.uroweb.org

9. Castellucci P, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on ^{11}C -Choline PET/ CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009; 50 (9): 1394-1400
10. Giovacchini G, et al. [^{11}C] choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on conventional imaging. *J Urol* 2010; 184 (3): 938-943
11. Fricke E, et al. Positron Emission Tomography with (^{11}C)-acetate and (^{18}F)-FDG in prostate cancer patients. *Eur J Nuc Med Mol Images* 2003; 30: 607-611
12. Hara T, et al. Development of ^{18}F -fluoroethylcholine for cancer imaging with PET:synthesis, biochemistry and prostate cancer imaging. *J Nucl Med* 2002; 43: 187-199
13. Langen KJ, et al. Uptake of cis-4-[^{18}F]fluoro-L-Proline in urologic tumours. *J Nucl Med* 2001; 42: 752-754

2.4. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2.4.1. Простатна биопсия

Петър Панчев, Александър Хинев

Видове простатни биопсии. *Трансуретрална резекция на простата (ТУРП, TURP).* Използването на метода вместо повторни пункционни биопсии няма клинично значение, тъй като с него могат да се открият не повече от 8% от туморите на простатата.¹ *Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ).* Предимството на ТАБ е в лекотата на вземане на биопсичния материал, най-често в амбулаторни условия, без особена подготовка на болния, без необходимост от анестезия и ехографски апарат. Съществени недостатъци са невъзможност за оценка по *Gleason* и висок процент на фалшиво позитивни резултати.^{2,3}

Пункционна (тру-кът) биопсия (ТКБ). Осигурява богата морфологична и прогностична информация, което я прави биопсичен метод на избор. Индикациите за първична биопсия на простата включват: (1) абнормно повишен PSA; (2) патологични промени в простата, установени при физикален преглед; (3) промени в ехоструктурата на жлезата, установени при трансректална ехография; (4) комбинация от горните три индикации.^{4,5} Първата регистрация на повишена стойност на PSA не изисква незабавна биопсия; нивото на PSA трябва да се проконтролира след няколко седмици в същата лаборатория и по същия метод, използвайки същия лабораторен кит и стандартни условия (липса на уроинфекция, без предшестваща еякулация или урологични манипулации, като дигитално ректално изследване (ДРИ), простатен масаж, катетеризация, цистоскопия или трансуретрална резекция).⁶ Стандарт е ТКБ под ехографски контрол, посредством трансректален или перинеален достъп (без достоверни разлики в честотата на откритите карциноми).⁷

Биопсичен инструментариум за ТКБ. Използва се биопсичен пистолет и тру-кът игли с калибър 18 G, дължина 20 cm, дължина на биопсичния сектор 2 cm. Дължината на тъканния цилиндър е 1.5 cm, а върхът на иглата отстои на 0.5 cm пред нея. При биопсии от периферна зона той трябва да е поне на 0.5 cm зад простатната капсула, а при проби от предната част трябва да отстои най-малко на 2 cm от дорзалния венозен комплекс.⁸

Подготовка на пациента за ТКБ. Започва с подписване на информирано съгласие. Уголемена простата, овладяна уроинфекция, предшестващи биопсии, малигнена коморбидност, болка и хематурия по време и след биопсия не увеличават риска от усложнения.⁹ Приемът на антикоагуланти, антиагреганти и антитромботични медикаменти трябва да бъде временно спрян няколко дни преди процедурата.¹⁰ Хемороидални възли, фисури или проктит увеличават риска от постоперативна ректорегия, а хипогликемия – от вегетативни реакции. Чревната подготовка включва очистително предния ден и клизма в деня на биопсията.⁹ Антибиотичната профилактика е задължителна; медикаменти на избор са антибиотици от хинолоновата група (*ciprofloxacin*), стартиращи предния ден и продължаващи една седмица след процедурата.¹¹ Препоръчително е ТКБ да се извършва под локална анестезия; перипростатният блок с *lidocain* се счита за метод на избор.¹²

Обработка на препаратите от ТКБ. Биопсичните цилиндри, взети от различни зони, се описват по брой и дължина, номерират се, заливат се с неутрален формалин и се изпращат в патоморфологичната лаборатория, като всеки цилиндър се поставя в отделен контейнер.¹³

Грижи след ТКБ. Пациентът може да напусне лечебното заведение същия ден; предупреждава се за възможно кървене от ануса, за поява на кръв в урината или в еякулата.

Дават му се указания за прием на обилно количество течности, почивка за 24 часа и инструкции в случаи на висока температура, силна ректорегия и/или хематурия.

Биопсични протоколи. Базиран се върху концепцията за зоналната анатомия на простатната жлеза, с нейните три зони: периферна, централна и преходна. От всички suspectни зони, установени посредством ДРИ или трансректална ехография, трябва да се вземат и допълнителни биопсии.

Директна биопсия. Взема се само от suspectни зони. Директната биопсия се извършва под трансректален ехографски контрол и е по-ефективна от биопсията „на сляпо“ под дигитален контрол.¹⁴

Секстантна биопсия. Провежда се в парасагиталната равнина между латералния ръб на простатата и срединната линия, симетрично от двете страни; последователно се пунктират основа, среда и апекс. Чувствителността на метода е 60%, специфичността – 100%, а фалшиво негативните резултати – около 30%.¹⁵

Биопсия от преходната зона и предната част на простатата. Първоначална биопсия от преходната зона има много нисък процент на откриваемост на ПК, поради което рутинното ѝ приложение се счита за неоправдано. Предприема се само при повторни биопсии, след първоначален негативен биопсичен резултат.¹⁶ Освен стандартните 6 точки от периферната зона, допълнително се вземат по 2-3 биопсични цилиндри от преходната зона и предната част от всяка страна.

Латерални биопсии. Мотивът е, че по-голяма част от малките тумори произлизат от постеролатералната зона. Латералните биопсии се включват в почти всички разшире-

ни биопсични протоколи и показват по-високо ниво на откриваемост на ПК в сравнение със стандартните секстантни биопсии.¹⁷

Разширени биопсични протоколи. Представяват различни комбинации от секстантна, латерална, предна и срединна биопсия. Включват предложения с 10, 11, 12, 13, 18, дори с 28 и повече пункции при първа биопсия.¹⁸ При малък простатен обем (около 30-40 mL) се вземат най-малко 8 биопсични цилиндри. Използването на повече от 12 точки не допринася съществено за диагнозата.¹⁹ Приемането на 12-точков биопсичен протокол за „златен стандарт“ (т.е. 100% откриваемост) оформя следното разпределение на новооткритите тумори: стандартен 6-точков протокол – 78%, латерален 6-точков протокол – 83%, 8-точков протокол – 92% и 10-точков протокол – 96%. Това потвърждава, че оптималната биопсична схема за първична простатна биопсия включва минимум 10 биопсични точки.¹⁹

Биопсия от семенните мехурчета. Липсват ясни методологични правила. При нива на PSA над 15-20 ng/mL вероятността за ангажиране на семенните мехурчета е около 20-25% и биопсията е от полза, само ако резултатът би отменил избора на радикална простатектомия.²⁰

Повторна биопсия. Препоръчителна е, ако след първоначалната ТКБ не е верифициран карцином, но подозрението за такъв остава високо. Освен стандартните шест биопсични цилиндри, тя трябва да включва допълнителни проби от преходната зона и/или латерално ориентирани биопсии.²¹ Показания за повторна биопсия са налице в следните случаи: (1) атипична дребноацинарна пролиферация (ASAP) и/или обширна високостепенна простатна интраепителна неоплазия (PIN) при преходната биопсия;

(2) висока вероятност за ПК поради наличие на следните неблагоприятни фактори: (а) подозрителна палпаторна находка; (б) динамично покачващ се във времето PSA – скорост на нарастване на PSA (PSAv) над 0.75 ng/mL на година; (в) покачващ се PSA, съчетан с неблагоприятно съотношение между свободен и общ PSA ($f/tPSA \leq 0.15$); (г) плътност на PSA (PSAD) над 0.12 ng/mL/cc; (д) плътност на PSA от преходната зона (TZPSAD) над 0.17 ng/mL/cc.^{5, 22} Все още не е дефиниран оптимален срок за повторна биопсия, но се препоръчва тя да се извършва най-рано три месеца след преходната. Самостоятелна хистологична находка на високостепенна PIN не се приема за индикация за повторна биопсия.²³

Сатурационна биопсия. Мотивира се от клиничната суспекция за фалшиво негативен резултат и се осъществява с 28 и повече проби. Честотата на открития ПК е 30-43% и зависи от броя на цилиндрите, взети при преходните биопсии.²⁴ Сатурационната

биопсия през перинеума увеличава честотата на новооткритите тумори с 38%. Недостатък е по-голямата честота на остра ретенция на урината (10%).

Трансперинеални биопсии. Прилагат се при мъже с предшестваща абдоминоперинеална ексцизия на ректума. За определяне на локализацията и обема на простатата се използва трансперинеална ехография (TPUS). Нивото на откриваемост варира от 10% до 88%.²⁵

Усложнения след простатна биопсия. Сериозните усложнения не надхвърлят 1%.^{5, 9, 26} Описват се следните компликации: хеморагични усложнения: хематурия (10-15%), ректорегия (20-30%), хемоспермия (45-80%); инфекциозни усложнения: бактериемия (5-30%), сепсис (под 1%), остър простатит, остър епидидимит и орхоепидидимит (10-15%); остра задръжка на урината (1-10%); болка (5-10%); вегетативни реакции (8%).^{5, 9, 26}

A

- При подозрение за простатен карцином се препоръчва простатна биопсия под трансректален ехографски контрол.
- Наличие на високостепенна простатна интраепителна неоплазия (PIN) само в един биопсичен цилиндър не е абсолютна индикация за повторна биопсия.
- Преди решение за простатна биопсия се препоръчва повторна проверка на PSA.
- При вземане на простатна биопсия се препоръчва трансректална перипростатна блокада с локален анестетик.
- За оптимална биопсична схема при първична простатна биопсия се препоръчват между осем и дванадесет латерално ориентирани биопсични точки според обема на простатата.
- При серумни нива на PSA над 15-20 ng/mL се препоръчва биопсия от семенни мехурчета само в случай, че резултатът би отменил избора на радикална простатектомия.
- Не се препоръчва използване на диагностична трансуретрална простатна резекция като метод за повторна биопсия.

B

- При персистиращо подозрение за простатен карцином (абнормно дигитално ректално изследване, повишен PSA или хистологични данни от първа биопсия, подозрителни за малигнитет) се препоръчва повторна простатна биопсия (най-рано след три месеца).
- Преди и след простатна биопсия се препоръчва антимикробна профилактика с хинолони.
- Редовната профилактична употреба на aspirin не е абсолютна контраиндикация за простатна биопсия.
- Биопсии от преходната зона на простатата се препоръчват само при повторни биопсии след първоначален негативен биопсичен резултат.



- **Окончателната диагноза на простатен карцином задължително изисква хистологично потвърждение.**
- **Като индикация за биопсия е препоръчителна повторна проверка на PSA, която да се направи няколко седмици след първоначалното изследване в същата лаборатория, по същия метод, със същия лабораторен кит, при стандартни условия.**
- **Поради ниско ниво на откриваемост на простатен карцином не е препоръчително биопсиране на преходната зона на простатата при първоначална биопсия.**
- **Решението за последващи (три и повече) биопсии се взема индивидуално за всеки пациент.**
- **Биопсичните цилиндри, взети от различни зони на простатната жлеза, трябва да се изпращат в патоморфологичната лаборатория в отделни контейнери и по-нататък да се обработват в отделни касети.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Zigeuner R, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003; 62: 883-887
2. Chodak GW, et al. The role of transrectal aspiration biopsy in the diagnosis of prostatic cancer. *J Urol* 1986; 135: 299-302
3. Хинев А и сътр. Тънкоиглената аспирационна биопсия /ТАБ/ като скринингов метод за откриване на рак на простатната жлеза. *Сборник научни трудове на ООД - Варна* 1992; 1: 90-95.
4. Генадиев Ц, и сътр. Трансректална пункционна простатна биопсия под ехографски контрол – оперативна техника и резултати от 320 случая. *Бълг Мед Журнал* 2010; 4: 45-48
5. Смилов Н., Младенов Д. Трансректална пункционна биопсия под ултразвуков контрол за диагностика на простатния карцином. *Урология* 2010; 16 (4): 97-103
6. Stephan C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006; 52: 59-64
7. Hara R, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008; 71: 191-195
8. Kaye KW. Prostate biopsy using automatic gun. Technique for determination of precise biopsy site. *Urology* 1989; 34: 111-112
9. Lindert KA, et al. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2000; 164: 76-80
10. Connor SE, Wingate JP. Management of patients treated with aspirin or warfarin and evaluation of haemostasis prior to prostatic biopsy: A survey of current practice amongst radiologists and urologists. *Clin Radiol* 1999; 54: 598-603
11. Aron M, et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000; 85: 682-685

12. Adamakis I, et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol* 2004; 22: 281-284
13. Van der Kwast TH, et al. Members of the pathology committee of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol* 2003; 56: 336-340
14. Hodge KK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-75
15. Terris MK. Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: Preliminary report. *Urology* 1999; 54: 486-489
16. Pelzer AE, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol* 2005; 48 (6): 916-921
17. Eskew LA, et al. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157: 199-203
18. Eichler K, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605-1612
19. Donovan J, et al. ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003; 7 (14): 1-88
20. Linzer DG, et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 757-761
21. Borboroglu PG, et al. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000; 163: 158-162
22. Младенов ДД. Доброкачествена простатна хиперплазия – прогностични критерии за прогресивно развитие и избор на лечение. Автореферат дис., София, 2007
23. Moore CK, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005; 173: 70-72
24. Walz J, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006; 50: 498-505
25. Vis AN, et al. Detection of prostate cancer: A comparative study of the diagnostic efficacy of sextant transrectal versus sextant transperineal biopsy. *Urology* 2000; 56: 617-621
26. Norberg M, et al. Determinants of complications after multiple transrectal core biopsies of the prostate. *Eur Radiol* 1996; 6: 457-461

2.4.2. Патологична диагностика и класификация на простатен карцином

Светлана Христова, Милен Караиванов, Савелина Поповска, Петър Генов

Клиноморфологични методи за диагностика на простатен карцином (ПК). Клиничните методи за добиване на материал за патоморфологично изследване, предхождащи радикалната простатектомия (РП), включват трансректална тру-кът биопсия (ТКБ) и трансуретрална резекция (ТУР).^{1, 2, 32}

Материал от ТКБ. Стандартът включва изследване на минимум осем биопсични цилиндри от всеки анатомичен дял на простата.^{3, 31} Увеличаването на броя на биопсиите до дванайсет при насочена локализация в периферни зони подобрява диагностичната стойност с 31%.² Хистологичната обработка на материалите изисква изготвяне на поне три последователни микротомни срезове от всеки биопсичен цилиндър и серийно изследване при атипични или неясни жлезни структури.^{4, 5, 32} При откриване на карцином за всеки индивидуален биопсичен цилиндър се извършва оценка по *Gleason*. Наличен участък на минимален туморен процес се измерва в милиметри и се определя процентното му съотношение към площта на биопсичния материал (mm/%). При туморни фокуси до 1 mm/<1% се препоръчват уточняващи допълнителни диагностични изследвания.³¹

Материал от ТУР. Препоръчва се изследване на дванайсет групи от селектирани фрагменти, разпределени в шест парафинови блока, което осигурява откриване на карцином до 90%.⁶ Изследването на осем и повече парафинови блока или на целия

материал увеличава диагностичната стойност до 98-100%.^{7,8} При случайно микроскопски доказан ПК, заемащ под 5% от обема на изследваната тъкан и липса на клинично подозрение, се препоръчва патологично Т-стадиране – Т1а, а при туморна площ над 5% – Т1b.⁹

Материал от РП. Интраоперативното хистологично изследване (гефрир) има важно значение при изследване на резекционни линии и регионални лимфни възли. Основните критерии за патоморфологична оценка са нарушена жлезна архитектура и перинеурална инвазия. Гефрирното цитологично и хистологично изследване на регионални лимфни възли определя обема на хирургичната интервенция.^{10, 11} Фиксирането на хирургичния материал се извършва за период от 24 часа с 10% буфериран формалин в съотношение обем биопсичен материал/разтвор 1:20.⁵ Преди хистологична обработка се описват тегло и размер на материала. Препоръчва се оформяне на парафинови блокове, обхващащи цялата жлеза, което осигурява по-добра топографска локализация на ПК, но техниката е по-скъпа и изисква специално оборудване. Равностойно може да се прилага и включване в парафин по стандартния метод, особено при простати с голям обем (над 60 g). Най-приемливата методика е диференцирано изследване на цялата задна (параректална) част на простатата с допълнителен оглед и изследване на единични срезове от средна зона и предна част на двата дяла. Апексът се отделя като полученият конус се сецира на парасагитални или радиални срезове. Останалата част от жлезата се разрязва трансверзално със стъпка 3-4 mm, перпендикулярно на задна повърхност. Получените срезове се обработват, като се монтират изцяло или по квадранти. Резекционните граници се маркират с цветно багрило и се оценяват отделно.⁵ Частичната методика позволява откриване на 98% от ПК с оценка по *Gleason* над 7 и точно стадиране в 96%.¹

Хистологична класификация на ПК, варианти и преканцерози. Най-често се развива аденокарцином от ацините и каналите в периферната зона на жлезата с два варианта: светлоклетъчен (съдържание на липиди) и псевдоатрофичен/псевдохипертрофичен тип.^{12,13} За оценка на „минимален аденокарцином“ и/или атипична дребноацинарна аденоматозна пролиферация (ASAP) липсват стандартизирани морфологични критерии.^{14,15} На второ място по честота е карцином с произход от изходните канали на жлезата, локализиран в парауретралните отдели, с хистологични характеристики на крибриформен/папиларен строеж, понякога със светлоклетъчен (мезонефроиден) или ендометроиден вид. Първичният уротелен (преходноклетъчен) карцином е с честота под 2%. Диагнозата е свързана с клинични данни и се поставя при изключване на инфилтрация от първичен карцином, локализиран в уретра или пикочен мехур.^{16,17} В категорията на смесен переходноклетъчен и аденокарцином от големите канали са описани различни допълнителни типове и хистологични варианти на ПК от ацините или терминалните канали: (1) тумори с невроендокринна диференциация, включително типичен и атипичен карциноид, дребноклетъчен и едроклетъчен невроендокринен карцином; (2) пръстеновидноклетъчен (вакуолерен) карцином; (3) първичен аденосквамозен и плоскоклетъчен карцином; (4) базалоиден карцином; (5) лимфоепителиома-подобен карцином; (6) тубулокистичен светлоклетъчен аденокарцином; (7) саркоматоиден карцином.^{12,13}

Интраепителни атипични пролиферативни лезии. Тази категория включва простатна интраепителна неоплазия (PIN) и ASAP. При изследване на материал от ТКБ в 2% се установява ASAP и в 4-16% – PIN.^{20,21} Морфологията на PIN е атипични клетъчни пролиферации, локализиращи в ацини и канали, съответстващи на дуктална и дуктулоацинарна дисплазия. Стадира се в две степени: нискостепенна PIN (съответства на дисплазия степен I-II) и високостепенна PIN (дисплазия степен III) (единствената

преканцерозна лезия, за която се приема, че има клинично значение). Морфологията на ASAP изисква прецизна микроскопска оценка и задължителна имунохистохимична верификация. Системни проучвания доказват, че високостепенната PIN два пъти по-често корелира с минимален карцином (до 57%) в сравнение с ASAP (23%).^{22,23}

Патоморфологична оценка и стадиране на ПК. Стадирането се базира на два критерия: (1) оценка на хистологична структура и устройство, (2) pTNM-стадиране. Общоприетата система за хистологична оценка е създадена през 1966 г. от *Donald Gleason*.²⁴ След рутинно въвеждане в практиката на серумното изследване на фракциите на PSA и рандомизирани клинични проучвания днес е приета модифицирана скала за оценка по *Gleason*.^{25,26} (Табл. 1). Патологичното стадиране по TNM-класификация за ПК започва от pT2. Карциноми, диагностицирани върху материали от ТКБ или ТУР, се стадират в T1 (a, b, c). Инвазия на простатния апекс или капсулата на жлезата (без да я преминава) се класифицира в категория pT2.⁹ (Табл. 2).

Имунохистохимична характеристика и диагностика. Базира се върху изследване на ограничен брой имунохистохимични (ИХХ) маркери. Понастоящем с основно патоморфологично диференциално-диагностично значение са: (1) високомолекулен цитокератин (HMWCK), който се експресира в базалните клетки на нормални жлези или атипични жлезни структури; (2) p63 – ядрен маркер с биологична активност за клетъчна пролиферация и апоптоза, експресиращ се в базалните клетки на нормални или хиперпластични простатни жлези и канали; (3) p504s-алфа-метилацил-СоА рацемаза (AMACR) – маркер с висока специфичност за идентифициране на минимален ПК, особено при ТКБ; експресира се с различна по интензитет грануларна цитоплазмена ИХХ реакция в ацинарни и дуктални простатни тумори, както и при високостепенна PIN (Табл.3).^{13,28,29}

Предиктивни и прогностични патоморфологични характеристики. Оценката за преживяемост и прогресия на ПК се определя от патоморфологичното стадиране, включително и някои ИХХ и молекулярно-биологични характеристики: (1) клиничният и патологичен стадий се определя от обем на тумора, ниво на инвазия, извън-простатно разпространение, метастази в регионални лимфни възли; (2) микроскопска оценка по *Gleason*; (3) резекционни граници, капсулна инвазия; (4) определяне на лимфоваскуларна и периневрална туморна инвазия; (5) хистологичен тип; (6) реактивна стромна реакция; (7) андроген-рецепторен статус (високото ниво корелира с агресивен клиничен ход); (8) висок пролиферативен индекс (Ki-67), съчетан с висока оценка по *Gleason*, корелира с неблагоприятен изход; (9) pTNM-стадиране; (10) ИХХ маркери за


прогресия на ПК без доказано клинично значение: p53, RAS, bcl2.^{25,30,31}

Патоморфологични маркери в процес на проучване. Без доказано прогностично и предиктивно значение са периневрална инвазия, невроендокринна диференциация, неоваскуларизация, пролиферативни и апоптозни маркери, онкогени и тумор-супресорни гени, нива на тъканна ИХХ експресия на PSA.^{12,13,25} Оценката на хистологичната находка след проведено лечение се базира на клетъчни промени: пикноза/хиперхромазия на ядрата и вакуолизация на цитоплазмата; промени в хистологичната архитектоника; повишаване на точковата оценка по *Gleason*; промени в нивата на тъканната ИХХ експресия на PSA, HMWCK и AMACR.^{12,27}

А

- Оценка по *Gleason* върху материал от простатна тру-кът биопсия се извършва по модифицираната схема от 2006 г., индивидуално върху всеки биопсичен цилиндър, съдържащ над 5% карциномна тъкан от общата площ на биопсията.
- При материал от трансуретрална простатна резекция се препоръчва патоморфологично изследване на минимум осем биопсични блока или на целия материал с описание на хистологична находка.
- Простатен карцином, установен върху материали от тру-кът биопсия, се класифицира в категория T1c.
- При липса на клинично подозрение, но микроскопски доказан върху резекционни материали (непалпируем) простатен карцином, заемащ под 5% от обема на изследваната тъкан, се стадира T1a, а при туморна площ над 5% – T1b.
- При биопсичен материал от радикална простатектомия се препоръчва патоморфологичната диагноза да включва определяне на хистологичен вариант, оценка по *Gleason*, стадиране по pTNM-класификация, процентно ангажиране на простатни дялове, извън-простатно разпространение, описание на резекционни линии, ангажиране или не на простатна капсула, степен на съдова инвазия (LV0-1), пери- и интраневрална инвазия и митотичната активност.

A	<ul style="list-style-type: none"> ■ Хистологично установената инфилтрация на резекционни линии не е равнозначна на извънпростатно разпространение. ■ Патологоанатомичното стадиране върху материал от радикална простатектомия започва с най-ниска T-категория – pT2.
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ За диагноза и диференциална диагноза на простатни прекурсорни лезии и ранен (минимален) карцином се препоръчва имунохистохимично изследване с HMWCK и AMACR или коктейл от P63/ p504s-AMACR.
C	<ul style="list-style-type: none"> ■ При високостепенна простатна интраепителна неоплазия (PIN) и/или атипична дребноацинарна жлезна пролиферация (ASAP) се препоръчва уточняване чрез имунохистохимични методи или повторно биопсично изследване.
D	<ul style="list-style-type: none"> ■ Имунохистохимичната експресия на Ki-67, p53, bcl2, тъканен PSA и андрогенни рецептори нямат доказана прогностична стойност.

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>При тру-кът биопсия хистологичната обработка на материалите изисква изготвяне на поне три последователни микротомни срезове от всеки биопсичен цилиндър и серийно изследване при наличие на атипични или неясни жлезни структури.</i> ■ <i>При тру-кът биопсия серийното изследване трябва да бъде добре преценено от патолога с оглед съхраняване на биопсичен материал за последваща имунохистохимична верификация и диагностика на минимален карцином.</i> ■ <i>Имунохистохимичната позитивност за AMACR при минимален простатен карцином трябва да бъде оценявана много внимателно в съответствие с хистологичната находка и коекспресията на HMWCK или p63.</i>
---	---



- При тру-кът биопсия се изисква подробно описание на хистологичната находка: доброкачествени, прекурсорни и малигнени процеси, с уточняване на техните типове и варианти.
- При материали от радикална простатектомия се препоръчва диференцирано описание, биопсично изследване и диагностична оценка под отделни номера според анатомичната локализация.
- За прецизиране на патоморфологичното заключение при радикална простатектомия е необходима пълна клинична информация, включваща обем на оперативната интервенция, серумно ниво на PSA и вид на проведено предходно лечение.

Таблица 1. Настоящи концепции за оценка по Gleason.^{26, 27}

1. Не се препоръчва оценка с Gleason 1-2 върху тру-кът биопсии. Оценката започва от стойност 3. Микроскопската идентификация на малки групи от туморни жлези, локализирани между нормални (бенигнени) жлезни структури, се оценява с 3 точки.
2. Крибриформено хистологично устройство се оценява с Gleason 4 (без некрози) или 5 (при налични некрози).
3. Жлезоподобни формации с недобре оформени лумени се оценяват с Gleason 4.
4. Прогностично значение има Gleason 4 при общ сбор $4 + 3 = 7$, сравнено със сбор $3 + 4 = 7$.
5. При хистологичното описание на тру-кът биопсии се вписват налични високи оценки по Gleason дори когато са представени в под 5% от биопсичния материал. ³³
6. При оценка на хирургични биопсии с голям туморен обем и нискодиференциран карцином не се реферират огнища с високодиференцирана туморна съставка под 5%.
7. Повечето от редките типове на простатен карцином се оценяват с Gleason 4 или 5.

Таблица 2. Патологично TNM-стадиране при радикална простатектомия.^{9,12,31}

рТ Първичен тумор
рТ2 – тумор с вътреорганна локализация*
рТ2a – тумор, ангажиращ $\leq 1/2$ от един лоб
рТ2b – тумор, ангажиращ $\geq 1/2$ от един лоб, но не и двата лоба
рТ2c – тумор, ангажиращ двата лоба
рТ3 – тумор, инфилтриращ през капсулата на простата**
рТ3a – едностранна или двустранна извънкапсулна инфилтрация, вкл. микроскопска инфилтрация на шийката на пикочния мехур
рТ3b – тумор, инфилтриращ семенните мехурчета
рТ4 – тумор, инфилтриращ околни структури и органи

* Тумор, установен при хистологично изследване върху тру-кът биопсия, се класифицира в категория Т1с.

** Инвазия на простатния апекс или капсула (без да я преминава) се класифицира в категория рТ2.

рN Метастази в регионални лимфни възли
рNx – регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени (липсват в хирургичния материал)
рN0 – не се установяват метастази в регионални лимфни възли
рN1 – метастази в регионални лимфни възли
рN1mi – метастази в лимфни възли, не по-големи от 0.2 cm
Съдова инвазия/резекция
L0/V0 – не се установява лимфоваскуларна инвазия
L1/V1 – налична лимфоваскуларна инвазия
R0 – пълна хирургична туморна резекция с чисти резекционни линии
R1/R2 – микроскопска/макроскопска туморна инвазия на резекционните линии

Таблица 3. Основни диференциалнодиагностични имунохистохимични маркери.

Имунохистохимичен маркер	Простатен карцином	Доброкачествена простатна хиперплазия
HMWCK (клон 34βE12) високомолекулен цитокератин	Негативен в туморни жлезни структури	Позитивен в базални клетки на жлезни структури
P63	Негативен в туморни клетки	Позитивен в нормални/хиперпластични епителни клетки
AMACR α -methylacil-CoA racemase	Позитивен в грануларна цитоплазмена реакция в туморни клетки	Негативен в нормални/хиперпластични епителни клетки

ЛИТЕРАТУРА

- Eble JN, Angermeier PA. The roles of fine needle aspiration and needle core biopsies in the diagnosis of primary prostatic cancer. *Hum Pathol* 1992; 23: 1194-1195
- Eichler K, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605-1612
- Peller PA, et al. Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1995; 75: 530-538
- Renshaw AA. Adequate tissue sampling of prostate core needle biopsies. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 26-29
- Reyes AO, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 416-422
- Murphy WM, et al. Incidental carcinoma of the prostate. How much sampling is adequate? *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 170-174
- Garborg I, Eide TJ. The probability of overlooking prostatic cancer in transurethrally resected material when different embedding practices are followed. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (A)* 1985; 93: 205-208
- Rohr LR. Incidental adenocarcinoma in transurethral resections of the prostate. Partial versus complete microscopic examination. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 53-58
- AJCC Cancer staging, 7 ed., 2011; 525-538
- Gentry JF. Pelvic lymph node metastases in prostatic carcinoma. The value of touch imprint cytology. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 718-727
- Sadlowski RW, et al. Accuracy of frozen section diagnosis in pelvic lymph node staging biopsies for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1983; 129: 324-326

12. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.). WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC press, Lyon 2006; 160-208
13. Rosai J. Rosai and Akerman's Surgical Pathology. Prostate and seminal vesicles. 9th ed., IRAC Press, 2011
14. Iczkowski KA, Bostwick DG. Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 98-107
15. Thorson P, Humphrey PA. Minimal adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 896-909
16. Reese JH, et al. Transitional cell carcinoma of the prostate in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *J Urol* 1992; 147: 92-95
17. Rioux-Leclercq N, et al. The utility of Ki-67 expression in the differential diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2005; 36: 531-535
18. Murali R, et al. Carcinoid tumors of the urinary tract and prostate. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1693-1706
19. Evans AJ, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of prostate: a clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 684-693
20. Borboroglu PG, et al. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol* 2001; 166: 866-870
21. Iczkowski KA, et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002; 59: 698-703
22. Cheville JC, et al. The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 633-640
23. Iczkowski KA, et al. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1489-1495
24. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 125-128
25. Epstein JI, et al. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228-1242
26. Shah RB, Zhou M. Prostate biopsy interpretation: An illustrated guide. DOI 10.1007/978-3-642-21369-4, Springer-Verlag, 2012
27. Bostwick DG, Meiers I. Diagnosis of Prostatic Carcinoma after therapy. *Review Arch Pathol Lab* 2007; 131: 360-371
28. Varma M, Jasani B. Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: Review of current literature. *Histopathol* 2005; 47: 1-16
29. Jiang Z, et al. Discovery and clinical application of a novel prostate cancer marker. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 275-289
30. Heidererich A, et al. Guidelines on prostate cancer. *EAU* 2011; 14-20
31. Amin M, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>

2.5. МОЛЕКУЛЯРНОПАТОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ*Драга Тончева, Милка Георгиева*

Простатният карцином (ПК) се разделя на спорадичен и наследствен. Около 5-10% от болните имат генетична предразположеност. Приема се, че болестта е с наследствен характер, ако отговаря най-малко на един от следните три критерия (Hopkins Criteria): (1) три или повече болни родственици от първа степен (баща, брат, син); (2) болни от три последователни поколения по майчина или бащина линия; (3) най-малко двама родственици с ранно начало на болестта ≤ 55 години.¹ Генетичните фактори остават неизяснени и все още няма описан и широко приет ген, „кандидат“ за диагностична и прогностична стойност.

„Кандидат“-локуси, скачени с наследствен ПК. *HPC1/RNASEL*. Локусът *HPC1* (наследствен простатен карцином 1) е позициониран върху хромозомен район 1q25.² Резултатите от анализи за скаченост на мутации в *HPC1* с ПК са противоречиви. Генът *RNASEL* кодира ендорибонуклеаза. Мутации в *RNASEL* се диагностицират при 6% от пациентите с наследствен колоректален карцином.

HPCX (наследствен простатен карцином X). Локусът е разположен върху хромозомен район Xq27-28 и е отговорен за 16% от наследствените форми на болестта. Изследванията показват положителна връзка на варианти от *HPCX* с риска за заболяване и агресивността на тумора.³

ELAC2/HPC2. Локусът е разположен върху хромозома 17. С мета-анализи са изследвани две герминативни мутации в *ELAC2/HPC2* за определяне на потенциалната им роля

в създаване на предразположеност към ПК, но данните не разкриват значима връзка.⁴ Картирани са и други „кандидат“-локуси: *PCAP* (1q42.2-43), *CAPB* (1p36), *HPC20* (20q13), *8p* (8p21-23), *8q* (8q24) и др.

„Кандидат“-гени, скачени с наследствен ПК. *BRCA1* и *BRCA2*-гени. Те са тумор-супресорни гени и мутации в тях създават предразположеност към различни тумори – карцином на гърда (у жени и мъже), яйчници и простата.⁵ Рискът за ПК е съществено увеличен при носители на *BRCA2*-мутации в сравнение с носители на *BRCA1*-мутации.⁶ Пациенти, носители на патогенни *BRCA2*-мутации, имат 5-25 пъти повишен относителен риск за ПК на възраст до 60 години и по-лоша прогноза в сравнение с пациенти без носителство. Относителният дял на *BRCA1/2* мутации за създаване на генетична предразположеност е сравнително малък.

HOXB13-ген. Локализиран е в 17q21-22 хромозомен район. При изследване на двеста гени в този „кандидат“-хромозомен район е открит рядък вариант на *HOXB13*-ген, силно свързан с ПК. В четири фамилии са открити 18 болни, носители на една и съща мутация (G84E). *HOXB13* играе роля в развитието на ПК, свързва се с андрогенния рецептор, но механизмът, чрез който допринася за патогенезата на ПК, остава неизвестен. *HOXB13* е първият ген с доказана патогенетична роля (1.4%), но клиничната полза от тестването за генни мутации остава неясна.⁷

Гени за поправка на ДНК-нарушения (*mismatch repair genes, MMR*). Резултати от изследване на хаплотипи от SNPs в три *MMR*-гени (*MLH1*, *MSH2* и *PMS2*) при случаи-контроли разкриват значение на генетичен вариант в *MLH1* като рисков фактор за развитие на ПК.⁸

KLF6-ген. Той е тумор-супресорен ген (Kruppel-like factor); соматични мутации в него са асоциирани с ПК⁶, но данните за корелации с наследствен карцином са противоречиви.⁹

AMACR-ген. Кодира ензим (алфа-метилацетил-CoA рацемаза), локализиран в пероксисоми и митохондрии и играе роля в метаболизма на мастни киселини с разклонени вериги. Няколко варианти на гена (M9V, G1157D, S291L и K277E) са асоциирани с наследствен, но не със спорадичен ПК.¹⁰

NBS1-ген. Играе роля за поправка на ДНК-нарушения и се включва в патогенезата на атаксия-телеангиектазия. Герминативни биалелни мутации в гена предразполагат към развитие на рядка автозомно-рецесивна малигненост (Nijmegen breakage syndrome) в детска възраст, която се характеризира с изоставане във физическото развитие, лицев дисморфизъм, имунен дефицит и предразположение към лимфом и левкемия. Мутацията се среща 16 пъти по-често в полска популация при фамилии с анамнеза за ПК в сравнение с контроли; не е открита в здрави членове на фамилии. Допуска се, че *NBS1* не допринасят съществено за развитие на ПК, тъй като честотата на мутантния алел е ниска.¹¹

CHEK2-ген. Характеризира се най-малко с четири герминативни мутации, които се свързват с предразположение към ПК при 7% от пациентите. Най-честа е missense мутация I157T и делеция на 5395-bp. По-нови изследвания показват, че унаследени мутации в гена играят второстепенна роля при наследствен ПК.¹²

PCA3-ген (DD3). PCA3 е некодиращ протеин ген, който е свръхекспесиран при 95% от простатните тумори и не се експесира в друга тъкан или тумор.⁶ Progen[®] PCA3 (Prostate Cancer gene 3) е единствен молекулярен тест, одобрен от FDA за определяне

на необходимост от повторна биопсия при suspectни пациенти с предшестваща негативна простатна биопсия. За разлика от серумния PSA, стойностите на PCA3 в урина са високоспецифични. Генетичното изследване включва: изолиране на РНК от експлирани клетки в урина след ректален масаж на простата и определяне активността на PCA3-гена с RT-PCR реакция. Създадена е и количествена оценка на PCA3 за определяне на вероятността за ПК при простатна биопсия (PCA3 mRNA/PSA mRNA x 1000). PCA3-експресията се нормализира чрез експресия на PSA, който служи за простатен структурен ген (housekeeping gene).^{13, 14} Резултатът от PCA3-оценката корелира с вероятността за позитивна биопсия. При стойност 35 се получава оптимален баланс между чувствителност и специфичност и затова е приет като средна стойност с най-голяма диагностична полза. Средната чувствителност и специфичност на уринния PCA3-тест са относително високи – 66% и 76% респективно срещу 30% специфичност за серумния PSA.¹⁵ Установена е корелация между PCA3 и обем на тумора: средният PCA3-резултат е достоверно по-нисък за малък туморен обем (< 0.5 cc). Увеличен PCA3-резултат се свързва с по-висока оценка по Gleason (над 7). PCA3 корелира и с екстракапсулна екстензия и с обема на тумора.¹⁶⁻¹⁹ PCA3-резултатът изпълнява критериите за полезен предиктор за малък туморен обем и неагресивен тумор, полезен е и за идентифициране на нискорискови тумори, но не може да различи малигнения потенциал. Клиничното приложение на PCA3-резултата е за откриване на ПК при пациенти, наблюдавани за простатит и увеличен простатен обем, с нормално или ниско ниво на PSA (< 4 ng/mL). Ефикасен е и за подбор на пациенти с нужда от бързо лечение, напр. хирургично или лъчелечение. Прогностичните свойства на теста са в процес на изследване.

TMPRSS2:ERG (T2-ERG). Делеция на 2.8 Mb геномна ДНК между *TMPRSS2* и *ERG* води до получаване на фузионен ген *TMPRSS2:ERG* при около 50% от пациентите с ПК. *ERG* е

ключов онкоген за простатен тумор.⁸ При клинични изследвания наличието му се свързва с ниска степен на туморна диференциация (грейдинг, G), но не корелира с по-висок риск от рецидив, метастази или летален изход. Прието е, че има роля при андроген-зависим туморен растеж и е разкрита връзка между статуса на *TMPRSS2:ERG* и степента на снижение на PSA при химионаивни пациенти, лекувани с *abiraterone*, което го прави предиктивен биомаркер.²⁰ За клинично приложение *TMPRSS2:ERG*-преустройството може да бъде открито в урина след масаж на простата. За откриване на ПК показва специфичност над 90% и позитивна предсказваща стойност – 94%. Може да предскаже и изхода от хормонална терапия; известно е, че *T2-ERG*-позитивни пациенти имат по-добро повлияване от адювантна андроген-подтискаща терапия, отколкото негативни.²¹

DeCODE ProstateCancer™ *тест*. Базиран е на 27 генетични варианти (SNPs), асоциирани с риск за развитие на ПК и доживотен риск. Според FDA използването на теста повдига два проблема: всеки вариант е самостоятелен рисков фактор и ефектът от комбинирането им остава неясен; тестът идентифицира около 15% от мъжете с два пъти по-висок и 5% – с три пъти по-висок риск за ПК в сравнение с общата популация, което не се приема за клинично значимо.


Митохондриална ДНК. Изследва се в биопсичен материал с *Mitomics* *тест* на фирма Mitomics. Изследването се предлага на лица със съмнение за ПК в случаи с негативна биопсия, повишен PSA, фамилна история или с резултати за HGPIN (високостепенна интраепителна неоплазия) и ASAP (дребноацинарна аденоматозна пролиферация).

Според FDA не е ясно дали този тест е по-добър от тест deCODE за клинични цели.

Сигнални пътища RAS/MAPK и PTEN/PI3K/AKT. Делеции на *PTEN* и активиране на *PI3K/AKT* сигналния път корелират с прогресия и метастазиране на ПК. При предклинични изследвания е доказано, че два сигнални пътя са свързани с процеса на туморно метастазиране. Активиране на *RAS/MAPK* пътя води до активиране на *PTEN/PI3K/AKT*. Двата сигнални пътя са добри лекарствени мишени за ефективно предотвратяване на развитие на метастази.²²

46 SNPs (единични нуклеотидни полиморфизми). Според проведени над петнайсет цялостни геномни асоциативни изследвания (GWAS анализ) те са асоциирани с риск за ПК.²³ Не е определена ролята им за функцията на гените и ефекта от терапия.

Циркулиращи туморни клетки (ЦТК). Те са друг биомаркер и се изолират от периферна кръв. Доказана е корелация между брой на ЦТК и преживяемост при кастрация-рефрактерен ПК (КРПК). Създаден е тест за определяне на броя на ЦТК (CellSearch System, Veridex, Raritan, NJ, USA), одобрен от FDA за оценка на КРПК и с доказана полза в клинични проучвания.^{24, 25} Рандомизирано фаза III проучване на *abiraterone acetate* плюс *prednisone* (COU-AA-301) доведе до одобрение от FDA на лекарството за тази индикация. Създаден е валидиран тест за *T2-ERG* в ЦТК, корелиращ с преживяемост. Значителна част от пациентите показват в ЦТК простатноспецифичен фузионен продукт *T2-ERG*.

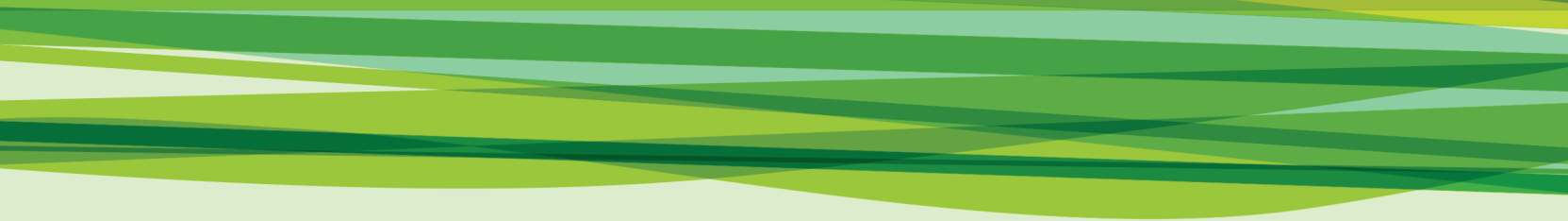
<p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ При пациенти със съмнение за простатен карцином с предшестваща негативна простатна биопсия се препоръчва ProgenSA® PCA3 тест за експресия на <i>PCA3</i>-ген като специфичен молекулен маркер за простатен карцином.
<p>C</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Мутации в <i>BRCA2</i>- и по-рядко в <i>BRCA1</i>-гени могат да се използват като маркери за повишен относителен риск за простатен карцином на възраст до 60 години. ■ За откриване на простатен карцином и за предсказване на ефекта от хормонотерапия се препоръчва изследване на <i>TMPRSS2:ERG</i>-статус. ■ За уточняване на клиничната диагноза на простатен карцином, за ранно откриване и за предсказване на малигнен потенциал се препоръчва въвеждане на комбиниран тест <i>PCA3:TMPRSS2-ERG</i>. ■ За предсказване на изход от лечение и оценка на преживяемост при кастрация-рефрактерен простатен карцином се препоръчва неинвазивно изследване на <i>TMPRSS2:ERG</i>-статус на циркулиращи туморни клетки.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Пациенти със съмнение за простатен карцином и с предшестваща негативна простатна биопсия могат да бъдат изследвани с <i>PCA3</i>-тест за определяне на необходимост от повторна биопсия. ■ Прилагането на комбиниран тест от маркери (<i>PCA3</i> и <i>TMPRSS2:ERG</i>) идеално предсказва пациенти за активно проследяване и идентифицира популация с агресивна болест, показана за хирургия или лъчелечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al.: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 50 (3): 797-802
2. Horwich A, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v129-133
3. Cunningham JM, et al. Genome linkage screen for prostate cancer susceptibility loci: results from the Mayo Clinic Familial Prostate Cancer Study. *Prostate* 2003; 57 (4): 335-346
4. Berry R, et al. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 2000; 67 (1): 82-91
5. Liede A, et al. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22 (4): 735-742
6. Agalliu I, et al. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (3): 1112-1120
7. Ewing CM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012; 366 (2): 141-149
8. Langeberg WJ, et al. Population-based study of the association of variants in mismatch repair genes with prostate cancer risk and outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19 (1): 258-264
9. Bar-Shira A, et al. Mutation screening and association study of the candidate prostate cancer susceptibility genes MSR1, PTEN, and KLF6. *Prostate* 2006; 66 (10): 1052-1060
10. Levin AM, et al. Sequence variation in alpha-methylacyl-CoA racemase and risk of early-onset and familial prostate cancer. *Prostate* 2007; 67 (14): 1507-1513
11. Hebbingr SJ, et al. Role of the Nijmegen breakage syndrome 1 gene in familia and sporadic prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (5): 935-938
12. Cybulski C, et al. A large germline deletion in the Chek2 kinase gene is associated with an increased risk of prostate cancer. *J Med Genet* 2006; 43 (11): 863-866
13. Roobol MJ, et al. Performance of prostate cancer antigen 3 (PCA3) and prostate-specific antigen in prescreened men: reproducibility and detection characteristics for prostate cancer patients with high PCA3 scores (100). *Eur Urol* 2010; 58: 893
14. Deras IL, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008; 179: 1587
15. van Gils MP, et al. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 939
16. Nakanishi H, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008; 179: 1804
17. Marks LS, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007; 69: 532
18. Whitman EJ, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol* 2008; 180: 1975
19. Auprich M, et al. Critical assessment of preoperative urinary prostate cancer antigen 3 on the accuracy of prostate cancer staging. *Eur Urol* 2011; 59: 96
20. Danila DC, et al. TMPRSS2-ERG status in circulating tumor cells as a predictive biomarker of sensitivity in castration-resistant prostate cancer patients treated with Abiraterone acetate. *Eur Urol* 2011 60: 897-904
21. Hessels D, et al. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5103
22. Mulholland DJ, et al. PTEN loss and RAS/MAPK activation cooperate to promote EMT and metastasis Initiated from prostate cancer stem/progenitor cells. *Cancer Res* 2012; 72(7): 1878-1889
23. Goh C, et al. Genetic variants associated with predisposition to prostate cancer and potential clinical implications. *J Int Med* 2012; 271: 353-365
24. Pal SK, et al. Beyond castration and chemotherapy: novel approaches to targeting androgen-driven pathways. *Maturitas* 2009; 64:61-66
25. Scher HI, et al. Circulating tumor cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol* 2009; 10: 233-239



3 Стадиране



3.1. TNM-СТАДИРАНЕ И ПРОГНОСТИЧНИ ГРУПИ

Лидия Петкова, Марин Георгиев

Простатният карцином (ПК) се стадира по Седма ревизия на TNM-класификацията на Американския съвместен комитет по рак (AJCC) и Международния съюз против рак (UICC) от 2010 г.^{1,2} Съдържа три категории: (1) Т-категория – първичен тумор, (2) N-категория – ангажиране на регионални лимфни възли, (3) M-категория – далечни метастази.

Стадирането допълнително включва подразделяне в четири прогностични групи за риск от извънпростатно разпространение (локално авансиране и/или далечно метастазирание). Използват се следните три показатели: (1) TNM-стадиране, (2) изходна стойност на серумен PSA, (3) оценка по *Gleason*.² Липсата на данни за PSA или на оценка по *Gleason* налага използване на наличните два показателя, но отсъствието и на двата прави прогностичното групиране невъзможно.²

ПЪРВИЧЕН ТУМОР (T)

T_x – не се открива първичен тумор;

T₀ – без доказателства за тумор;

T₁ – наличие на тумор, но без клинични или образни данни;

T_{1a} – тумор в простатен резектат $\leq 5\%$;

T_{1b} – тумор в простатен резектат $> 5\%$;

T_{1c} – тумор, открит с иглена биопсия по повод висок серумен PSA;

T₂ – тумор, достъпен за изследване, но неизлизащ извън границите на простата;

T_{2a} – тумор, заемащ половината или по-малко от един лоб;

T_{2b} – тумор, заемащ повече от половината от един лоб;

T_{2c} – тумор в двата лоба;

T₃ – тумор, прорастващ през простатна капсула;

T_{3a} – тумор, прорастващ през простатна капсула от едната или от двете страни;

T_{3b} – тумор, прорастващ в едното или двете семенни мехурчета;

T₄ – тумор, прорастващ в съседни структури.

РЕГИОНАЛНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ (N)

N_x – не се откриват регионални лимфни възли;

N₀ – без разпространение в регионални лимфни възли;

N₁ – наличие на метастази в регионални лимфни възли.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



ДАЛЕЧНИ МЕТАСТАЗИ (M)

Mx – не са търсени далечни метастази;

M0 – липсват далечни метастази;

M1 – наличие на далечни метастази;

M1a – далечни метастази в лимфни възли, отвъд регионални;

M1b – далечни метастази в кости;

M1c – метастази в други органи, независимо от кости.

TNM-ГРУПИРАНЕ В СТАДИИ

Стадий I: T1-2a N0

Стадий II: T2b-2c N0

Стадий III: T3 N0

Стадий IV: T4 N0

T_{всяко} N1

T_{всяко} N_{всяко} M1

ПРОГНОСТИЧНО ГРУПИРАНЕ (ПО ЕВРОПЕЙСКО ДРУЖЕСТВО ПО УРОЛОГИЯ, EAU 2012)³

Група I (нисък риск): T1-2a N0, PSA < 10 ng/mL, оценка по *Gleason 6*

Група II (среден риск): T2b-2c N0 или PSA < 10-20 ng/mL, или оценка по *Gleason 7*

Група III (висок риск): T3a N0 или PSA > 20 ng/mL, или оценка по *Gleason 8-10*

Група IV (много висок риск): T3b-4 N0 или Tвсяко N1.

A

Стадирането според Седма ревизия на TNM-класификацията на малигнени тумори от 2010 г. и прогностичното групиране на простатен карцином корелира с прогнозата и определя избора на лечение.



Всеки пациент с простатен карцином трябва задължително да се стадира според Седма ревизия на TNM-класификация на малигнени тумори от 2010 г. и прогностично да се стратифицира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Horwich A, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v129-133
2. Prostate. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-468
3. Heidenreich A, et al. Guidelines on Prostate cancer. European Association of Urology, 2012

3.2. ОЦЕНКА НА ОБЩО СЪСТОЯНИЕ (PS)

Красимир Койнов, Димитър Калев

Определяне на PS при простатен карцином (ПК) е опит за количествена оценка на дееспособността на пациента. Въз основа на стойността на PS се определя дали болният е показан за противотуморно лечение, дали е необходима корекция на дозата, какъв да е обемът на палиативни грижи, а в клинични изпитвания PS служи за мярка на качество на живот.

Най-често използвани международни скали за PS са тези на *Karnofsky*¹ и *ECOG/WHO*², а в детска възраст – скала на *Lansky*³.

СКАЛА НА KARNOFSKY

- 100% – нормално състояние, без оплаквания, без белези на болест
- 90% – възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест
- 80% – нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест
- 70% – може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд
- 60% – нуждае се от малко помощ, може да извършва по-голяма част от грижите за себе си
- 50% – нуждае се често от помощ, нуждае се често от медицински грижи

- 40% – неспособен, нуждае се от специални грижи и помощ
- 30% – крайно неспособен, показан за хоспитализация, но без риск за живот
- 20% – тежко болен, спешна нужда от хоспитализация, нуждае се от поддържащи мерки или лечение
- 10% – морибунден, бързо прогресиращи процеси на фатална болест
- 0% – смърт.

СКАЛА НА ECOG/WHO

- 0 – без симптоми (напълно активен, може да извършва всички дейности от преди разболяването без ограничения)
- 1 – със симптоми, но напълно амбулаторен (ограничения във физическата активност, но възможност за извършване на лека работа, например лека домашна дейност или работа в офис)
- 2 – със симптоми, < 50% от деня прекарва на легло (амбулаторен, възможност да се грижи изцяло за себе си, но невъзможност за каквато и да е трудова дейност)
- 3 – със симптоми, > 50% от деня прекарва на легло, но не е прикован към леглото (възможност само за ограничени грижи за себе си)
- 4 – прикован към леглото (напълно неспособен, невъзможност да се грижи за себе си, напълно прикован към леглото или стола)

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



■ 5 – смърт

Сравнение. Валидирано сравнение между скалите на *Karnofsky* и ECOG е проведено при голяма група пациенти⁴:

■ ECOG 0 е равно на *Karnofsky* 100; 90–100

■ ECOG 1 е равно на *Karnofsky* 80–90; 70–80

■ ECOG 2 е равно на *Karnofsky* 60–70; 50–60

■ ECOG 3 е равно на *Karnofsky* 40–50; 30–40

■ ECOG 4 е равно на *Karnofsky* 20–30; 10–20.

A

- Скалите за PS по *Karnofsky* и/или ECOG/ WHO се препоръчват за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневната дееспособност на болните.
- Количествената оценка на PS има прогностична и предиктивна стойност.



*При всички пациенти с простатен карцином се извършва задължителна оценка на PS по скалите на *Karnofsky* и/или ECOG/ WHO.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press 1949. Page 196
2. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655
3. Lansky SB, et al. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987; 60 (7): 1651-1656
4. Buccheri G, et al. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A (7): 1135-1141

3.3. ОЦЕНКА НА ОЧАКВАНА ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ЖИВОТ

Чавдар Славов, Александър Хинев

Дефиниция. Терминът *очаквана продължителност на живот* (ОПЖ) се дефинира с броя на годините, които човек предстои да изживее, ако преобладаващите тенденции по отношение на смъртността останат непроменени през остатъка от живота му.¹ Съществуват големи различия в ОПЖ в различни части на света и в различни периоди от развитието на човечеството.¹⁻⁷ В съвременната ера средната ОПЖ е 67.2 години.⁸ В България към датата на раждане ОПЖ е общо 73.6 години за цялото население. По този показател България се нарежда на 113-о място сред 220 страни в света. При мъже ОПЖ винаги е по-ниска спрямо тази при жени; за България тя е 69.9 спрямо 77.4 години.

Изчисляване на ОПЖ. Този показател е ключов при избора на терапевтичен метод при простатен карцином (ПК). Оценка е възможна при групи пациенти, но проста екстраполация при всеки отделен индивид не е съвсем точна. Отправна точка за изчисляване е равнището на смъртност в дадена възрастова група. Един от най-простите модели за изчисляване на смъртността в дадена възрастова група използва уравнението на *Gompertz*, въпреки че днес се прилагат и по-сложни методи.⁹ Най-често се използват таблиците за застраховка *живот* на Администрацията за обществено осигуряване на САЩ.¹⁰ Определена по този начин, ОПЖ се адаптира след това за всеки отделен случай: според това дали пациентът се намира в най-добрата или в най-лошата четвърт на физическо здраве, броят на оставащите години живот се увеличава или намалява съответно с 50%.¹¹ Така например, ОПЖ на един мъж на 65 години, живеещ в САЩ, е 16.05 години; ако клиницистът прецени, че той е в отлично здраве, към тази цифра се добавят още 8 години, а ако е в много лошо

здравословно състояние, тя се намалява с 8 години; за всички останали случаи тази цифра остава непроменена. По този начин препоръките за използване на един или друг лечебен метод биха могли чувствително да се променят според наличната коморбидност. Този метод може да се прилага само за лица, живеещи в САЩ. Тъй като ОПЖ в САЩ е по-висока от тази в България (78.4 срещу 73.6 години), за да се получи по-точна оценка, според нас е по-правилно изчислената по таблиците стойност да се намали с 5 години.

Избор на терапевтичен метод според ОПЖ. Европейското дружество по урология (EAU) определя ОПЖ като една от основните индикации за избор на терапевтичен метод при ПК.^{12, 13}

Изчаквателно наблюдение (*watchful waiting*). То е стандартен метод за пациенти в стадий cT1a и оценка по *Gleason* 6 и 7, които имат ОПЖ < 10 години. За по-млади пациенти с ОПЖ > 10 години е препоръчителна преоценка на стадия посредством PSA, трансректална ехоскопия (ТРЕС) и биопсии от простатния остатък. Изчаквателно наблюдение може да бъде подход към пациенти с високодиференциран и умеренодиференциран ПК в стадий T1b-2b и безсимптомни пациенти с ОПЖ под 10 години. Същото важи за добре информирани пациенти с високодиференциран ПК в стадий T1b-2b с ОПЖ между 10 и 15 години, локализиран тумор и ниска ОПЖ или възрастни индивиди с по-малко агресивни тумори. Отбелязват се обаче достоверно по-ниски показатели за карцином-специфична смъртност, обща смъртност и риск от системна и локална прогресия при радикална простатектомия (РП) спрямо пациенти с изчаквателно наблюдение. Методът е терапевтичен избор за пациенти с ПК в стадий cT3, оценка по *Gleason* 6 и 7 и ОПЖ < 10 години, неподходящи за локално лечение.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



Активно проследяване (active surveillance). Препоръчва се за пациенти с ПК в стадий cT1a и ОПЖ > 10 години; провежда се рестадиране с ТРЕС и простатна биопсия. Препоръчва се също и при пациенти в стадий cT1b-2b и ОПЖ < 10 години, както и за пациенти с ОПЖ > 10 години, след като са информирани за липсата на достатъчно данни относно преживяемостта след десетата година.

Радикална простатектомия. Индицирана е при пациенти с локализиран ПК с нисък и среден риск (cT1a-T2b, оценка по Gleason 7 и PSA < 20 ng/mL) и ОПЖ > 10 години. Тя е стандартен метод за стадий cT1a-2c и ОПЖ > 10 години (готови да приемат усложненията, свързани с лечението), както и за стадий T1a, ОПЖ > 15 години или оценка по Gleason 7. Терапевтичен избор е и за по-млади пациенти в стадий cT1a и дълга ОПЖ, особено ако туморът е с оценка по Gleason > 7; за подбрани случаи в стадий cT3a, PSA < 20 ng/mL, оценка по Gleason ≤ 8 и ОПЖ > 10 години, както и при стадий N+ M0 и ОПЖ > 10 години, като част от мултимодално лечение.

Лъчелечение. Терапевтичен избор за по-млади пациенти в стадий cT1a и с дълга ОПЖ, особено при оценка по Gleason > 7. Може да се приложи в стадий cT1a-2c и ОПЖ > 10 години (готови да приемат усложненията, свързани с лечението), при нискодиференциран ПК в стадий cT1a-2c и ОПЖ 5-10 години и в стадий cT3 с ОПЖ > 5-10 години (препоръчително е лъчелечение, комбинирано с хормонотерапия). Лъчелечението се явява терапевтичен избор за подбрани пациенти в стадий N+ M0 и ОПЖ > 10 години; задължително е комбинирано прилагане на адювантна андроген-подтискаща терапия за период от три години.

Криохирургична аблация и високочестотен фокусиран ултразвук. Локорегионален метод на лечение за пациенти, неподходящи за радикална хирургия или с ОПЖ < 10 години. Фокалното лечение на ПК все още се намира в начален етап на развитие и не може да се препоръчва като терапевтична алтернатива извън клинични проучвания.¹²

A

- Очакваната продължителност на живот се препоръчва като една от основните индикации, влизащи в съображение при избор на терапевтичен метод при простатен карцином.
- Радикална простатектомия се препоръчва при пациенти с локализиран простатен карцином с нисък и среден риск (cT1a-2b, оценка по Gleason 6-7 и PSA < 20 ng/mL) и очаквана продължителност на живот над 10 години.

B

- Изчаквателно наблюдение при простатен карцином се препоръчва:
 - при пациенти в стадий T1a, оценка по Gleason ≤ 7 и очаквана продължителност на живот под 10 години;

В

- при безсимптомни пациенти с високо- или умеренодиференциран простатен карцином в стадий T1b-2b и очаквана продължителност на живот под 10 години;
 - при информирани пациенти с високодиференциран простатен карцином в стадий T1b-2b и очаквана продължителност на живот между 10 и 15 години;
 - при пациенти в стадий cT1a, оценка по *Gleason* ≤ 7 и очаквана продължителност на живот под 10 години;
 - при пациенти с локализиран простатен карцином и ниска очаквана продължителност на живот или при възрастни пациенти с по-малко агресивни тумори;
 - при пациенти в стадий cT3, оценка по *Gleason* ≤ 7 и с очаквана продължителност на живот под 10 години, неподходящи за дефинитивно локално лечение.
- Активно проследяване при простатен карцином се препоръчва:
- при пациенти в стадий cT1b-2b и очаквана продължителност на живот под 10 години;
 - при пациенти с очаквана продължителност на живот над 10 години, информирани за липса на сигурни данни за преживяемост след десетата година;
 - при пациенти в стадий cT1a и очаквана продължителност на живот над 10 години; в тези случаи се препоръчва рестадиране с трансректална ехоскопия и простатна биопсия;
 - при по-млади пациенти с очаквана продължителност на живот над 10 години; в тези случаи се препоръчва рестадиране чрез мониториране на PSA, трансректална ехоскопия и биопсии от простатния остатък след трансуретрална резекция на простата.

В

■ **Радикална простатектомия при простатен карцином се препоръчва:**

- при пациенти в стадий cT1a-2c и очаквана продължителност на живот над 10 години;
- при по-млади пациенти в стадий cT1a, дълга очаквана продължителност на живот и оценка по *Gleason* > 7;
- при избрани пациенти в стадий cT3a, PSA < 20 ng/mL, оценка по *Gleason* ≤ 8 и очаквана продължителност на живот над 10 години;
- при избрани пациенти в стадий N+ M0 и очаквана продължителност на живот над 10 години.

■ **Дефинитивно лъчелечение при простатен карцином се препоръчва:**

- при пациенти в стадий cT1a-2c и очаквана продължителност на живот над 10 години;
- при по-млади пациенти в стадий cT1a, дълга очаквана продължителност на живот и оценка по *Gleason* > 7;
- при пациенти в стадий cT3 и очаквана продължителност на живот над 5-10 години;
- при пациенти в стадий cT1a-2c, оценка по *Gleason* ≥ 8 и очаквана продължителност на живот 5-10 години;
- при избрани пациенти в стадий N+ M0 и очаквана продължителност на живот над 10 години.

- **Експериментален локален метод за лечение при простатен карцином (криохирургична аблация или високочестотен фокусиран ултразвук) се препоръчва при пациенти, неподходящи за радикална хирургия или с очаквана продължителност на живот под 10 години.**



- При всеки пациент с простатен карцином се препоръчва задължителна оценка на очакваната продължителност на живот с оглед диференциран избор на терапевтично поведение.
- За оценката на очаквана продължителност на живот е препоръчително да се използват таблиците на Администрацията за обществено осигуряване на САЩ (www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html) (виж Приложение 1). Поради по-ниска средна преживяемост в България се препоръчва корекция на получения резултат съобразно статистическите данни за средна продължителност на живот при мъже за същия период.
- За адаптиране на очакваната продължителност на живот за всеки отделен случай се препоръчва клинична оценка на общото здравословно състояние: (1) ако пациентът е в най-добрата четвърт на физическо здраве (ECOG/WHO 0-1), броят на оставащите години живот се увеличава с 50%; (2) ако е в най-лошата четвърт на физическо здраве (ECOG/WHO 4), броят на оставащите години живот се намалява с 50%; (3) ако се намира в средните две четвърти на физическо здраве (ECOG/WHO 2-3), броят на оставащите години живот остава непроменен.

Приложение 1. Таблица за изчисляване на очаквана продължителност на живот при мъже.

В тази таблица ОПЖ за всяка определена възраст представлява средния брой години, които предстоят да изживеят мъжете от съответната възрастова група, ако преобла-

даващите тенденции по отношение на смъртността, дефинирани през 2007 г. в САЩ, останат непроменени през остатъка от живота им.

ОПЖ в САЩ е по-висока от тази в България (78.4 срещу 73.6) и изчислената стойност се намалява с 5 години.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



Възраст (години) (1)	Вероятност за фатален изход в продължение на 1 година (2)	Брой на пре- живели лица от 100 000 живородени (3)	Очаквана продължител- ност на живот (години) (4)
0	0.007379	100,000	75.38
1	0.000494	99,262	74.94
2	0.000317	99,213	73.98
3	0.000241	99,182	73.00
4	0.000200	99,158	72.02
5	0.000179	99,138	71.03
6	0.000166	99,120	70.04
7	0.000152	99,104	69.05
8	0.000133	99,089	68.06
9	0.000108	99,075	67.07
10	0.000089	99,065	66.08
11	0.000094	99,056	65.09

(1)	(2)	(3)	(4)
12	0.000145	99,047	64.09
13	0.000252	99,032	63.10
14	0.000401	99,007	62.12
15	0.000563	98,968	61.14
16	0.000719	98,912	60.18
17	0.000873	98,841	59.22
18	0.001017	98,754	58.27
19	0.001148	98,654	57.33
20	0.001285	98,541	56.40
21	0.001412	98,414	55.47
22	0.001493	98,275	54.54
23	0.001513	98,128	53.63
24	0.001487	97,980	52.71
25	0.001446	97,834	51.78
26	0.001412	97,693	50.86
27	0.001389	97,555	49.93

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



(1)	(2)	(3)	(4)
28	0.001388	97,419	49.00
29	0.001405	97,284	48.07
30	0.001428	97,147	47.13
31	0.001453	97,009	46.20
32	0.001487	96,868	45.27
33	0.001529	96,724	44.33
34	0.001584	96,576	43.40
35	0.001651	96,423	42.47
36	0.001737	96,264	41.54
37	0.001845	96,096	40.61
38	0.001979	95,919	39.68
39	0.002140	95,729	38.76
40	0.002323	95,525	37.84
41	0.002526	95,303	36.93
42	0.002750	95,062	36.02
43	0.002993	94,800	35.12

(1)	(2)	(3)	(4)
44	0.003257	94,517	34.22
45	0.003543	94,209	33.33
46	0.003856	93,875	32.45
47	0.004208	93,513	31.57
48	0.004603	93,120	30.71
49	0.005037	92,691	29.84
50	0.005512	92,224	28.99
51	0.006008	91,716	28.15
52	0.006500	91,165	27.32
53	0.006977	90,572	26.49
54	0.007456	89,940	25.68
55	0.007975	89,270	24.87
56	0.008551	88,558	24.06
57	0.009174	87,800	23.26
58	0.009848	86,995	22.48
59	0.010584	86,138	21.69

(1)	(2)	(3)	(4)
60	0.011407	85,227	20.92
61	0.012315	84,254	20.16
62	0.013289	83,217	19.40
63	0.014326	82,111	18.66
64	0.015453	80,935	17.92
65	0.016723	79,684	17.19
66	0.018154	78,351	16.48
67	0.019732	76,929	15.77
68	0.021468	75,411	15.08
69	0.023387	73,792	14.40
70	0.025579	72,066	13.73
71	0.028032	70,223	13.08
72	0.030665	68,254	12.44
73	0.033467	66,161	11.82
74	0.036519	63,947	11.21
75	0.040010	61,612	10.62

(1)	(2)	(3)	(4)
76	0.043987	59,147	10.04
77	0.048359	56,545	9.48
78	0.053140	53,811	8.94
79	0.058434	50,951	8.41
80	0.064457	47,974	7.90
81	0.071259	44,882	7.41
82	0.078741	41,683	6.94
83	0.086923	38,401	6.49
84	0.095935	35,063	6.06
85	0.105937	31,699	5.65
86	0.117063	28,341	5.26
87	0.129407	25,024	4.89
88	0.143015	21,785	4.55
89	0.157889	18,670	4.22
90	0.174013	15,722	3.92
91	0.191354	12,986	3.64

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД



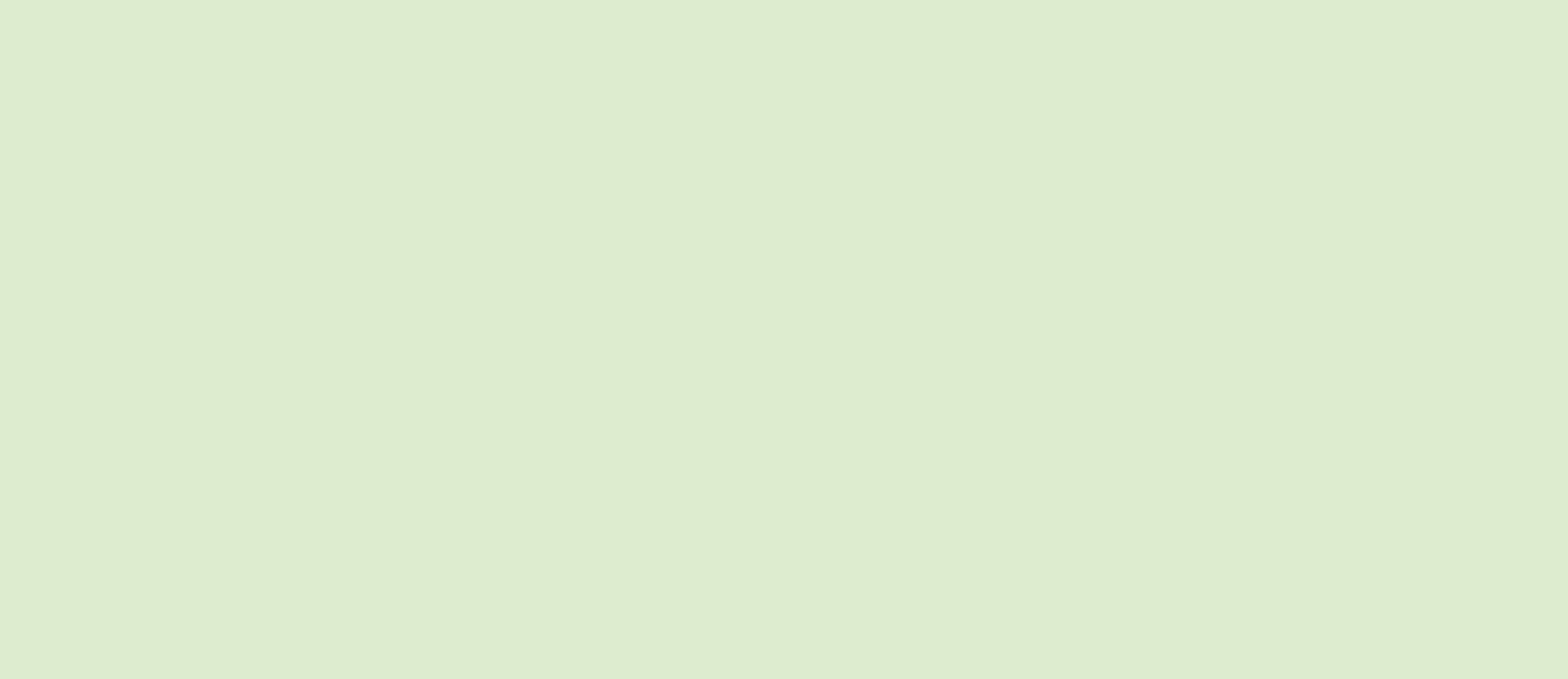
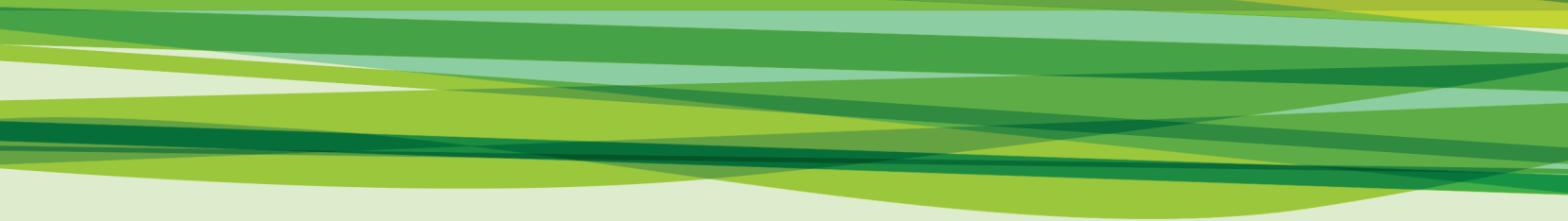
(1)	(2)	(3)	(4)
92	0.209867	10,501	3.38
93	0.229502	8,297	3.15
94	0.250198	6,393	2.93
95	0.270750	4,794	2.75
96	0.290814	3,496	2.58
97	0.310029	2,479	2.44
98	0.328021	1,711	2.30
99	0.344422	1,149	2.19
100	0.361644	754	2.07
101	0.379726	481	1.96
102	0.398712	298	1.85
103	0.418648	179	1.75
104	0.439580	104	1.66
105	0.461559	58	1.56

(1)	(2)	(3)	(4)
106	0.484637	31	1.47
107	0.508869	16	1.39
108	0.534312	8	1.30
109	0.561028	4	1.22
110	0.589079	2	1.15
111	0.618533	1	1.07
112	0.649460	0	1.00
113	0.681933	0	0.94
114	0.716029	0	0.87
115	0.751831	0	0.81
116	0.789422	0	0.75
117	0.828894	0	0.70
118	0.870338	0	0.64
119	0.913855	0	0.59

ЛИТЕРАТУРА

1. Santrock J. Life Expectancy. A Topical Approach to: Life-Span Development. New York, New York: The McGraw-Hill Companies, Inc. pp. 128-132, 2007.
2. Coale AJ, Banister J. Five decades of missing females in China. *Proc Amer Philos Soc* 1996; 140 (4): 421-450
3. United Nations. World Population Ageing 2009. Population Division, Dept. Econ. Soc. Affairs, United Nations, New York, 73 pp., 2010
4. Galor O, Omer M. The Neolithic Revolution and Contemporary Variations in Life Expectancy. Brown University Working Paper, 2007. Available on: www.brown.edu/Departments/Economics/Papers/2007/2007-14_paper.pdf.
5. Mortality. Britannica.com. Available on: www.britannica.com/EBchecked/topic/393100/mortality.
6. Time traveller's guide to Medieval Britain. Channel4.com. Available on: www.channel4.com/history/microsites/H/history/guide12/part06.html.
7. A millennium of health improvement. BBC News. 27 Dec 1998. Available on: news.bbc.co.uk/1/hi/health/241864.stm.
8. CIA. The World Factbook. Life expectancy at birth. Available on: www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2102rank.html
9. Mitteldorf J, Pepper J. How can evolutionary theory accommodate recent empirical results on organismal senescence? *Theory in Biosciences* 2007; 126 (1): 3-8
10. Social Security Administration. Period Life Table. 2001. Available on: www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html
11. Howard DH. Life expectancy and the value of early detection. *J Health Econ* 2005; 24: 891-906
12. Heidenreich A, et al. Guidelines on Prostate cancer. European Association of Urology, 2012
13. NCCN Guidelines on Prostate cancer, v. 4.2011. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2011

4 Хирургично поведение



4.1. РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ

Стоян Чакъров, Петър Панчев, Лидия Петкова

Цел на хирургичното лечение на простатния карцином (ПК) е ерадикация на болестта чрез отстраняване на простатната жлеза, което се постига чрез радикалната простатектомия (РП). Тя включва отстраняване на цялата простата от шийката на пикочния мехур до началото на мембранната уретра заедно с капсулата и покриващата я съединителна и мастна тъкан, премахване на семенните мехурчета и крайните части на семенпроводите и обвиващата ги мастна тъкан, както и отстраняване на лимфните възли и съдове в малкия таз. При първите радикални простатектомии, извършвани през 1905 г., е използван перинеалния достъп от *H. Young*.¹ По-късно, през 1949 г., *J. Mammelaar* и *T. Millin* прилагат ретропубичен достъп.² Модерната ера на РП започва през 1982 г. с предложената от *P. Walsh*³ ретропубична простатектомия, съхраняваща съдовонервните снопове, които имат отношение към континентността и еректилната функция. В последните 10-15 години широко разпространение получи и нискоинвазивната хирургична процедура – лапароскопска ретропубична простатектомия и лимфна дисекция. В началото на XXI век започна прилагане и на робот-асистираната ретропубична лапароскопска РП. В момента в много страни се използват всички изброени методи и достъпи за РП и независимо от окуражаващите резултати от нискоинвазивните и високотехнологичните методи, все още няма достатъчни доказателства, че някои от изброените подходи превъзхожда другите във функционално или онкологично отношение.

В България първите опити за ретропубича РП са правени в началото на 70-те години на XX век (1972-1973) от А. Червенаков и С. Чакъров. Модерната ретропубична РП е въведена от С. Чакъров⁴ през 1995 г. и получава разпространение като метод на избор. От края на XX век датират първите опити в ретропубичната лапароскопска РП, осъществени от Ц. Генадиев. На него принадлежат и първите робот-асистирани лапароскопски простатектомии.

Показания. Определянето на кандидатите за РП и изборът на подходящ метод са най-важните въпроси при подбора на начина за лечение на всеки отделен пациент. Не бива да се допускат компромисни решения, продиктувани от оперативни възможности, организационни или финансови съображения. Точният подход е оценка на риска от рецидив на болестта, нейното локално и далечно постоперативно разпространение, възможностите за биохимични рецидиви и развитие на метастатична болест. Оценката на този риск може да бъде предварително направена като се използват следните параметри: (1) стадий по международната TNM-класификация; (2) хистопатологично описание и оценка по *Gleason*; (3) ниво на PSA.

Степените на риск за прогресия според Европейското дружество по урология (EAU, 2012) могат да бъдат добра основа за оценка на риска, както следва: (1) нисък риск – локализиран ПК: сT1-T2a, оценка по *Gleason* 6 и PSA < 10 ng/mL; в много случаи такива тумори се определят като случайна находка при трансуретрална или открита простатектомия, като раковата тъкан не надвишава 5% от цялата отстранена маса; рандомизирани проучвания показват, че очакваната преживяемост при по-млади пациенти е над 15 години, а рискът от прогресия в първите пет години е само 5%⁵; РП е показана и препоръчителна – открита ретропубична нерв-съхраняваща, лапароскопска и робот-асистирана; (2) нисък риск – локализиран ПК:

cT1c-T2a; това са тумори, които се откриват чрез простатна биопсия поради повишени стойности на PSA, но са клинично не проявени; макар и незначителни, показват десетгодишна преживяемост от 35-55%; РП е показана и препоръчителна – открита ретропубична и лапароскопска; (3) среден риск – локализиран ПК: cT2b-T2c, оценка по Gleason 7 и PSA 10-20 ng/mL; това са клинично проявени тумори с палпиращи се лезии; поради данни за добра преживяемост (над 10 години)⁶, но и за възможност за прогресия при преживяемост над пет години, радикалната открита ретропубична простатектомия се предлага като стандартна процедура; (4) висок риск – локализиран ПК: cT3a, оценка по Gleason 8-10 и PSA > 20 ng/mL; няма единно мнение дали тази група пациенти трябва да се подлагат на радикална операция; решението трябва да се взема на базата на най-добрите клинични доказателства за това, че туморът не е фиксиран към стената на таза и не инфилтрира уретралния сфинктер; друго важно изискване е обемът на тумора да не е голям; не всички пациенти с висок риск имат задължително лоша прогноза⁷; (5) много висок риск – локализиран ПК: cT3b-T4, N0; това са тумори с много висок риск за прогресия и свързана с него смъртност; представляват голямо предизвикателство и РП може да се разглежда като първа стъпка от комбинирано лечение с много възможности; остава изискване за липса на фиксиране към тазовата стена или инфилтрация на уретралния сфинктер, както и за неголям размер на тумора; (6) много висок риск – локализиран ПК: T всяко и N1; досега се приемаше, че клинично доказани лимфни възли предвещават системна прогресия на болестта и пациентите незабавно отпаднаха от оперативното лечение; комбинацията от РП и адювантна хормонотерапия показва 10-годишно преживяване при 80% от болните⁸; трайните хистопатологични изследвания показват наличие на микроскопска инвазия в лимфните възли.⁹

Хирургично лечение. Независимо че в САЩ и някои европейски страни робот-асистираната и лапароскопската простатектомия постепенно изместват ретропубичната РП

като “златен стандарт” за България тя продължава да бъде най-сигурно средство за радикална ерадикация на ПК. При правилно поставени индикации и прецизно техническо изпълнение на операцията тя осигурява около 90% преживяемост без биохимичен рецидив и подобна карцином-специфична десетгодишна преживяемост.


1. Ретропубична РП. Техническото изпълнение на класическата ретропубична РП е описано и добре известно. Основно предимство на този метод е, че може да се използва при жлези с голям обем. Това най-често е необходимо, когато едновременно с карцинома е налице и напреднала доброкачествена хиперплазия.

2. Перинеална РП. Възможността за лапароскопска лимфна дисекция доведе до истински ренесанс за перинеалната РП. Предимствата ѝ се състоят в лесен достъп, добър контрол върху кръвоносните съдове, възможност за перфектно изпълнение на уретровезикалната анастомоза и по-малка травматичност. В днешно време се изпълнява в два етапа: на първия се извършва простатектомия, а в следствие се прави лапароскопска лимфна дисекция. Натоварена е с по-малка морбидност и намален болничен престой.

3. Лапароскопска РП. Тя е по-ниско инвазивна процедура в сравнение с откритите методи. Несъмнено е метод на бъдещето с очаквано бързо развитие. Недостатък е по-голямата продължителност на операцията. Проблем са и жлезите с по-голям обем. Утвърждаването ѝ в България е въпрос на време.

4. Лапароскопска робот-асистирана РП. В последните години все по-убедително се налага използването на работи за асистиране при лапароскопския метод за РП. Може би най-големият недостатък на метода е скъпата и трудно достъпна апаратура. Високотехнологичното устройство изисква също така специално обучение на екипа. Несъмнено методът има голямо бъдеще и налагането му като идеална стандартна процедура предстои.

A	<ul style="list-style-type: none"> ■ Радикална простатектомия се препоръчва при всички пациенти с нисък и среден риск (сT1a-2b и оценка по <i>Gleason</i> ≤ 7, и PSA ≤ 20 ng/ml) и очаквана продължителност на живот над 10 години.
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ Радикална простатектомия се препоръчва при следните групи подобрани пациенти: (1) в стадий T1a, очаквана продължителност на живот над 15 години или оценка по <i>Gleason</i> 7; (2) с висок риск и малък обем на локализиран простатен карцином (T3a или оценка по <i>Gleason</i> 8-10, или PSA > 20 ng/mL); (3) с много висок риск на локализиран простатен карцином (сT3b-4 N0 или Tвсяко N1) в контекста на мултимодално лечение.

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Пациентите с нисък риск (локализиран простатен карцином: сT1-T2a, оценка по <i>Gleason</i> 6 и PSA < 10 ng/mL) трябва да бъдат информирани за сходните данни за преживяемост при оперативно лечение и при изчаквателно наблюдение.</i> ■ <i>Пациентите с нисък риск трябва да бъдат предупредени за възможност от прогресия и разпространение на болестта и необходимост от операция.</i> ■ <i>Пациентите с висок риск (локалноавансирал простатен карцином: сT3a или оценка по <i>Gleason</i> 8-10, или PSA > 20 ng/mL) трябва да бъдат информирани както за някои добри резултати от радикалното оперативно лечение, така и за възможната необходимост от допълнително лечение – лъчелечение и/или хормонотерапия.</i> ■ <i>Пациентите с много висок риск (локалноавансирал простатен карцином: сT3b-T4 N0 и Tвсяко N1) трябва да бъдат информирани за необходимостта от комбинирана терапия, както и за възможност от прогресия на болестта.</i>
---	---

ЛИТЕРАТУРА

1. Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905; (16) 315-321
2. Mammelaar J. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949; 62 (3): 340-348
3. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1949; 128 (3): 492-497
4. Чакъров, С., и съавт. Радикална простатектомия с разширени показания – начален опит. Пети национален конгрес по урология с международно участие, София, 25-28 октомври 1995, Резюме, 74-75
5. Lowe BA, MB Listrom. Incidental carcinoma in the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988; 140 (6); 1340-1344
6. Schroder EH, et al. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *Eur Urol Series* 1992; 1: 18-23
7. Hull GV, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167 (2): 528-534
8. Messing EM, et al. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7 (6): 472-479
9. Schumacher MC, et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54 (2): 344-352

4.2. РАЗШИРЕНА ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ

Александър Хинев, Цветин Генадиев

Тазовата лимфна дисекция (ТЛД) е най-точният и сигурен метод, настоящият „златен стандарт“ за оценка на регионалните лимфни възли при простатен карцином (ПК). При сравняване на групи със и без ТЛД и с нисък риск за лимфни метастази (сT1-2a, PSA < 10 ng/mL и оценка по Gleason < 7) не се установяват сигнификантни разлики в биохимичната прогресия и петгодишното ниво на рецидиви.¹ Вероятността от биохимичен рецидив, симптоматична прогресия или карцином-свързана смърт прогресивно нарастват с всеки въввлечен лимфен възел.² В някои проучвания броят на отстранените лимфни възли корелира с времето до прогресия. В едно от изследванията с десетгодишно проследяване пациенти с ексцизия на поне четири лимфни възли (независимо позитивни или негативни) показват по-дълга десетгодишна карцином-специфична преживяемост в сравнение с тези без ТЛД.³

Засага в хирургичната практика липсва стандартен протокол за индикациите и обема на ТЛД. Използват се номограми, базирани се на предоперативни биохимични маркери и биопсии.⁴⁻⁸ Пациенти с ПК в стадий сT1-2a, PSA < 10 ng/mL и оценка по Gleason < 7 са с нисък риск (под 5%) за метастатични лимфни възли (МЛВ) и ТЛД не е необходима.⁸ Простатната жлеза се дренира не само в обтураторните и външно илиачните, но и във вътрешноилиачните и пресакралните лимфни възли. Разширената ТЛД отстранява лимфните възли в тези региони и увеличава общия брой на отстранените възли (средно двацет) в сравнение с ограничената ТЛД (средно осем-десет). При пациенти с PSA < 10 ng/mL и оценка по Gleason ≥ 7 се съобщава за ангажиране на 25% от регионалните лимфни възли.⁹ Около 19-35% от позитивните лимфни възли се откриват извън

традиционната площ за стандартна ТЛД.² В най-голямото проучване е установен оптимален праг от два метастатични лимфни възли с независима прогностична стойност за карцином-свързана преживяемост (КСП).¹⁰ Според препоръките на Европейското дружество по урология (EAU) разширена ТЛД е задължителна при локализиран ПК с умерен (> 5%) и висок риск (15-40%) за метастатични лимфни възли.¹¹ Ограничена ТЛД не трябва да се извършва, тъй като тя би пропуснала най-малко половината от МЛВ.⁸

Обем на ТЛД. Модифицирана (ограничена) ТЛД. Най-честата индикация е стадий сT1-2 N0 M0. Ограничава се до екстирпация само на обтураторните лимфни възли. Извършва се по изключение, когато: (1) са налице критериите на Epstein за клинично несигнификантен ПК¹² и (2) съществува много нисък (под 2%) риск за въвличане на тазови лимфни възли според предоперативните прогностични таблици и номограми.⁴⁻⁸

Стандартна ТЛД. Включва отстраняването на всички лимфни възли около външните илиачни съдове до бифуркацията на *a. iliaca comm.* плюс тези в обтураторната ямка.^{8,13}

Разширена ТЛД. Наложена е като „златен стандарт“ при ПК със среден, висок и много висок риск.^{11, 13-16} Включва последователно отстраняване и подреждане по групи на външноилиачните, обтураторните, вътрешноилиачните, общоилиачните (до пресечната точка на уретера) и пресакралните лимфни възли, разположени между двете общи илиачни артерии (общо девет групи лимфни възли). С такъв разширен обем на дисекция се изчистват 75% от потенциалните метастатични огнища.¹⁷ За да бъде репрезентативна, разширената ТЛД трябва да отстранява минимум двацет лимфни възли.¹⁸ В отделни случаи проксималните граници могат да достигнат до бифуркацията на аортата или до нивото на отделяне на *a. mesenterica inf.*, при което се отстраняват паракавалните, ин-

тераортокавалните и парааорталните лимфни възли. Такава свръхразширена ТЛД се прилага само при предоперативно доказани ретроперитонеални МЛВ (сM1a) и/или на макроскопски видими обширни поражения, с хистологично доказани интраоперативно МЛВ.¹⁶ Отделените лимфни възли се обработват в страни от операционната маса, преди да се изпратят за хистологично изследване: механично почистване от мастната тъкан; отделяне един от друг; описание на брой, големина и консистенция; раздельно фиксиране в неутрален формалин и поставяне в отделни контейнери, по райони.¹⁴

Хирургични подходи за ТЛД. *Класическа отворена ТЛД.* Може да се изпълни в модифициран, стандартен и разширен обем.^{13, 19} Извършва се посредством срединен разрез между пъпа и симфизата с дължина 7-10 cm. Работи се екстраперитонеално, последователно от двете страни, като се започва от външноилиачните лимфни възли. Препоръчително е щателно лигиране на лимфните съдове, като за целта се използват лигатури, а не клипси и в никакъв случай електрокаутер.

Миниинвазивна отворена ТЛД. Прилага се с диагностична цел, като стадираща процедура, когато не се последва от отворена ретропубична радикална простатектомия (РП), или когато се предпочита извършване на перинеална РП.²⁰ Дисекцията не се различава съществено от стандартната ТЛД. Разликата е в използването на по-малък кожен разрез (около 5 cm); дълги инструменти, но с къси работни рамена; екартьори с дълги и тесни браншове и инструменти, улесняващи налагането на хирургични възли дълбоко в оперативната рана. Препоръчително е използване на лапароскопска оптична камера.

Лапароскопска (робот-асистирана) ТЛД. Предшества отворената перинеална и лапароскопска РП.^{21, 22} Извършва се чрез трансперитонеален или екстраперитонеален дос-

търп. Трансперитонеалният е за предпочитане, когато ТЛД се извършва с диагностична цел или предшества перинеална РП. Екстраперитонеалният достъп се използва, когато трябва непосредствено след ТЛД да се извърши екстраперитонеална ендоскопска РП; предпочитан е, защото избягва потенциално нараняване на коремните органи и структури, но е по-труден поради липса на анатомични маркери и по-тясно пространство за работа; все още липсват убедителни доказателства за неговите предимства. Използването на един или друг достъп до голяма степен зависи от предпочитанията, опита и квалификацията на оператора.

Усложнения от ТЛД. Честотата им варира от 2% до 51%.^{14, 19-23} Разширената ТЛД води до сигнификантно увеличение на усложненията в сравнение с ограничената ТЛД (19.8% срещу 8.2%, $p < 0.001$).²⁴ Повечето автори не намират съществена разлика между отворената и лапароскопска техника.^{21, 22} Съобщава се за сигнификантно по-малка честота на лимфоцеле в групата с лапароскопски операции.²⁵

Потенциалните усложнения след ТЛД включват: остри хеморагии, чревна перфорация, дълбока венозна тромбоза, белодробна тромбоемболия, чревна непроходимост, увреда на обтураторен нерв, инфекция или дехисценция на оперативната рана, лимфоцеле, лимфедем на долни крайници, penis и скротум.^{14, 19-23} За снижение честотата на усложненията се препоръчва спазването на следните основни принципи: (1) да бъдат съхранени всички лимфни съдове в страни от външна илиачна артерия; (2) лимфните съдове да се лигират или да се клипсират с малки клипси; (3) малкият таз да се дренира с два тръбни дрена, докато дренажното съдържимо не намалее под 50 mL/дневно; (4) профилактичният нискомолекулярен хепарин да се инжектира в рамото, а не в корема или в бедрото.²⁶

В

- За избор на разширена тазова лимфна дисекция се препоръчва оценка на риска за позитивни регионални лимфни възли чрез номограма на *Briganti* (виж Приложение 1).
- При локализиран простатен карцином със среден и висок риск за позитивни регионални лимфни възли (над 5%) се препоръчва извършване на разширена тазова лимфна дисекция.
- За репрезентативност на разширената тазова лимфна дисекция се препоръчва отстраняване на най-малко двама лимфни възли.
- Тазова лимфна дисекция не се препоръчва при локализиран простатен карцином с нисък риск за позитивни регионални лимфни възли (под 5%), но може да се обсъжда по индивидуална преценка.



- *Извършването на радикална простатектомия трябва да се предшества от екипно обсъждане за необходимост от разширена тазова лимфна дисекция.*
- *Разширената тазова лимфна дисекция увеличава точността на стадиране и повлиява избора на адювантна терапия.*
- *Рискът от оперативни усложнения след разширена тазова лимфна дисекция трябва да бъде балансиран с вероятните терапевтични ползи и да се преценява за всеки отделен случай.*
- *Тазовата лимфна дисекция може да се извърши чрез отворена, лапароскопска и робот-асистирана техника.*

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

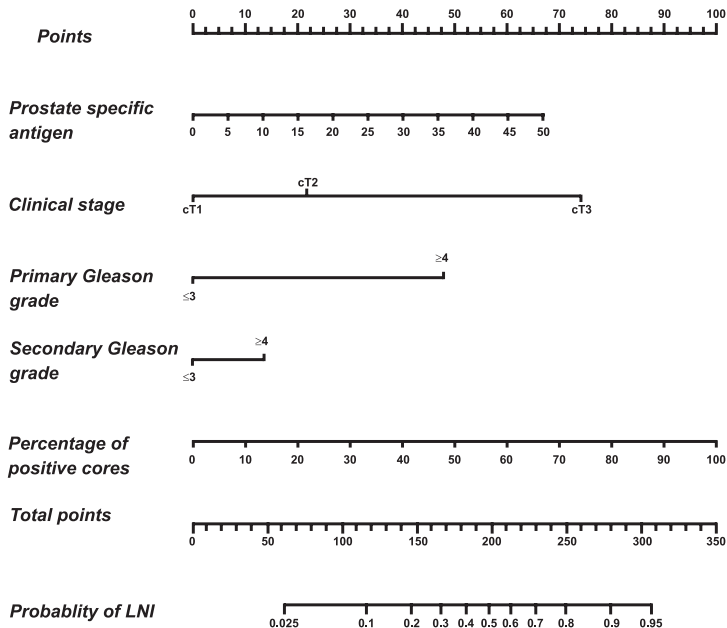
Клинично ръководство, основано на доказателства

НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД

MOPE 2012

Приложение 1. Номограма за оценка на риск от позитивни регионални лимфни възли (Briganti A, et al. Eur Urol 2011; 3: 480-487)

Номограмата предсказва вероятността за инвазия в лимфни възли (LNI) въз основа на предварителна стойност на PSA, клиничен стадий, първична и вторична оценка по Gleason и процент на позитивни биопсични цилиндри (Percentage of positive cores). Инструкция за ползване: от точката върху оста на PSA, съответстваща на предварителната му стойност, се издига вертикал към оста на точкуване (Points) и се определя броят на точките за PSA. Този процес се повтаря за всички останали променливи поотделно, точките се сумират и крайният сбор се отбелязва върху оста на точкуване. От тази точка се спуска вертикал към оста на вероятност за инвазия в лимфни възли (Probability of LNI) и се определя нейната стойност.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bhatta-Dhar N, et al. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology* 2004; 63: 528-531
2. Bader P, et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003; 169 (3): 849-854
3. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006; 68 (1): 121
4. Cagiannos I, et al. A pre-operative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170: 1798-1803
5. Hinev A, et al. Validation of preoperative nomograms predicting lymph node involvement in prostate cancer: a bi-institutional study. *Eur Urol* 2011; 60 (6): 1310-1311
6. Hinev AI, et al. Validation of pre- and postoperative nomograms used to predict the pathological stage and prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: a multi-institutional study. *J BUON* 2011; 16: 316-322
7. Makarov DV, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007; 69 (6): 1095-1101
8. Briganti A, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012; 61 (3): 480-487
9. Schumacher MC, et al. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA <10ng/mL undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006;50(2):272-279.
10. Briganti A, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009; 55 (2): 261-270
11. Heidenreich A et al. Guidelines on prostate cancer. EAU, 2012
12. Epstein JI, et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (Stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368-374
13. Хинев А. Тазова лимфна дисекция. В: Оперативна урология, Панчев П, Патрашков Т. София, „Арко“, 2006; 288-291.
14. Хинев А. Тазова лимфна дисекция и радикална простатектомия при рак на простатната жлеза. В. Търново, „Фабер“, 2012; 208
15. Hinev A, et al. Radioisotopic detection of sentinel lymph nodes in clinically localized high-risk prostate cancer. *J BUON* 2009; 14: 661-667
16. Hinev AI. Impact of extended pelvic lymph node dissection on oncological outcome of localized prostate cancer. AUA Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA, 25-30 April, 2009. Abstract No 1855. *J Urol* (Suppl.) 2009; 181 (4): 669
17. Mattei A, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008; 53 (1): 118-125
18. Weingärtner K, et al. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996; 156 (6): 1969-1971
19. Стратев С. Лимфна дисекция при рак на простатната жлеза. В: Лимфна дисекция при карцином на млечната жлеза, гастроинтестинални и урогенитални тракт, белия дроб и при малигнения меланом. Ред. Делийски Т, Горчев Г, Димитров В. 2ро изд., Плевен, ИК Фотон и АЯ, 2007; 345-369

20. Lezin SM, et al. Comparison of laparoscopic and minilaparotomy pelvic lymphadenectomy for prostate cancer staging in a community practice. *Urology* 1997; 49: 60-64
21. Генадиев Ц. Лапароскопска тазова лимфна дисекция при карцином на простатата. *Уронет* 2008; 7 (2): 5-14
22. Herrell DS, et al. Staging pelvic lymphadenectomy for localised carcinoma of the prostate: a comparison of 3 surgical techniques. *J Urol* 1997; 157: 1337-1339
23. Смилов Н, Киров Г, Лозев И и сътр. Усложнения при разширена тазова лимфна дисекция, извършена по повод на карцином на простатата или пикочния мехур. *Урология* 2010; 16 (3): 61-65
24. Briganti A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 50: 1006-1013
25. Solberg A, et al. Frequency of lymphocele after open and laparoscopic pelvic lymph-node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 218-221
26. Heidenreich A, et al. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 29-37

4.3. НЕРВ-СЪХРАНЯВАЩА ХИРУРГИЯ

Стоян Чакъров, Чавдар Славов, Александър Хинев

Запазването на симпатиковата и парасимпатиковата автономна инервация при радикална простатектомия (РП) е от голямо значение за запазване на сексуалната функция и функцията на долните пикочни пътища. Това се постига чрез нерв-съхраняваща хирургия (НСХ).¹

Индикации за НСХ. Основни индикации за двустранна НСХ са: (1) стадий cT1, при който туморът не се палпира; (2) стадий cT2 с благоприятни биопсични показатели: малък по обем тумор, разположен далеч от простатната капсула и съдовонервния сноп (СНС); наличие на един или малко на брой позитивни биопсични цилиндри от страна на увредата и др. В случай на неблагоприятни биопсични показатели (висок процент на туморни клетки в биопсичния материал или клинично подозрение за екстракапсуларен туморен растеж – cT3a), може да се приложи едностранно запазване на СНС, но при положение, че туморът остава ограничен само в един от лобовите и всички биопсии от контралатералната на тумора страна са отрицателни.

Методът не трябва да се прилага при стадий cT2c-T3, оценка по *Gleason* > 7 или повече от един биопсичен цилиндър с оценка по *Gleason* > 6 от ипсилатерална страна на тумора. При най-малко съмнение за резидуален тумор е задължително отстраняване на СНС. При предоперативно определяне на индикациите могат да се използват и международно валидирани номограми.²⁻⁴ Геффирното интраоперативно изследване също може да подпомогне решението.⁵

Принципи на НСХ. Запазването на нервите, отговорни за еректилната функция, е възможно при всяка оперативна техника (отворена ретропубична, отворена перинеална, лапароскоп-

ска или робот-асистирана).⁶⁻¹² Използването на лупи при отворени операции замества оптичната камера при лапароскопски операции и улеснява дисекцията на фините анатомични структури.⁶ Идентифицирането на аксесорни пудендални артерии позволява дисекцията и съхраняването им при РП, което в някои случаи играе ключова роля за запазването на еректилната функция на пациента.¹³ След осъществяване на сигурен контрол върху дорзалния венозен плексус се извършва т.нар. високо предно освобождаване на ендопелвичната фасция по *Nielsen et al.*¹⁴ Препоръчва се дисекцията да се извършва остро (с ножица или скалпел), а не по тъп начин, защото така по-лесно могат да се травмират и разкъсат нежните нервни окончания. Използването на термична или електрическа енергия в близост до СНС не се препоръчва. За хемостаза могат да се използват лигатури с 5/0 пролен или фини (3-5 mm) танталови клипси, а при прерязване на съдовите педикули – клипси тип hem-o-lok. При точно изпълнена НСХ перипростатните тъкани, съдържащи нервни разклонения от СНС, остават отстранени по пубопростатните лигаменти („воал на Афродита“).¹⁵ Най-рискови за увреждане на СНС са зоните около апикалната част и мембранозната уретра, около постеролатералния контур на простатата и върховете на семенните мехурчета. Задължително е осъществяване на херметична везикоуретрална анастомоза, тъй като екстравазацията на урина в следоперативния период води до фиброзиране на тъкани и до възпалителни усложнения, които могат да компрометират еректилната функция.

Радикална простатектомия с НСХ при локално авансирал простатен карцином (ПК). Използва се по-разширена ексцизия с цел да не се оставя резидуална туморна тъкан. Мехурната шийка се ексцизира, а задният лист на фасцията на *Denonvilliers* остава прикачен към простатата и се отстранява заедно с нея. Запазването на двата, а много често дори и на единия СНС, е невъзможно, тъй като резекционната линия минава значително по-настрани.

Рехабилитация за възстановяване на ерекtilна функция. По данни на Европейското дружество по урология (EAU) около 25-75% от мъжете, претърпели РП, страдат от ерекtilна дисфункция.¹⁶ Факторите, които водят до възстановяването ѝ, са: по-млада възраст, по-нисък клиничен и патологичен стадий, но най-вече използване на НСХ.¹⁷ Рехабилитацията продължава две и повече години. Ако до края на първата година след двустранна НСХ не се появят спонтанни ерекции, трябва да се търсят други причини от техническо или хирургично естество.¹⁸ Ранното лечение (непосредствено след сваляне на катетъра) с интракавернозни инжекции, фосфодиестеразен (PDE-5) инхибитор или комбинация от двата метода подпомага кавернозната оксигенация и предотвратява фиброзата на кавернозните тела.^{6, 12, 18-20} Уместен е стъпаловиден терапевтичен под-

ход с последователно включване на перорален PDE-5-инхибитор, вакуумно устройство с пристягащ пръстен, интрауретрални/интракавернозни агенти и имплантиране на пенилна протеза. Рехабилитационната програма включва редовно използване на малки дози *sildenafil* (25 mg)¹⁹ или *tadalafil* (5 mg)¹². Стимулацията с PDE-5-инхибитори продължава най-малко три месеца и в края на осмата седмица се прави първият *Viagra*[®]-тест. В зависимост от резултата се продължава със същата терапия или допълнително се включва друг PDE-5-инхибитор, докато се появят спонтанни ерекции, достатъчни за осъществяване на полов контакт. Продължителността на рехабилитацията е до два-найстия-осемнайстия месец.²⁰ Ако до края на първата година не се появят спонтанни нощни ерекции, лечението трябва да включи имплантиране на penis-протеза.⁶

В

При предоперативно потентни мъже с простатен карцином с нисък риск за извънкапсулно разпространение (T1c, оценка по Gleason < 7, PSA < 10 ng/mL или преценен като такъв по данни от таблиците на Partin*, или от други предоперативни номограми**), се препоръчва двустранна нерв-съхраняваща радикална простатектомия.

С

При предоперативно потентни мъже с простатен карцином в стадий T2a-3a, както и при подбрани пациенти в стадий T3b-4 се препоръчва едностранна нерв-съхраняваща радикална простатектомия.



- **Едностранна или двустранна нерв-съхраняваща оперативна техника може да бъде безопасно приложена при по-голяма част от мъжете, подложени на радикална простатектомия.**
- **Възстановяването на еректилната функция след радикална простатектомия е в зависимост от възраст, предоперативна еректилна функция, оперативна техника и адювантно лечение.**
- **Рехабилитацията на пениса и ранното възстановяване на ерекциите може да подобри възстановяването на еректилната функция на пациента в по-късен етап.**

Приложение 1. Номограми за on-line прогностична оценка на простатен карцином: URL-адреси за таблици на Partin и за Предлечебни номограми на MSKCC.

* <http://urology.jhu.edu/support/partinTables.php>

** <http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PreTreatment.aspx>

ЛИТЕРАТУРА

1. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8 (2): 133-139
2. Makarov DV, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007; 69 (6): 1095-1101
3. Graefen M, et al. A validated strategy for side specific prediction of organ confined prostate cancer: a tool to select for nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2001; 165 (3): 857-863
4. Ohori M, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 1844-1849
5. Eichelberg C, et al. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006; 49 (6): 1011-1016
6. Хинев А. Тазова лимфна дисекция и радикална простатектомия при рак на простатната жлеза. В. Търново, „Фабер“, 2012; 208
7. Хинев А. Ретропубична радикална простатектомия чрез антеграден достъп. *Урология* 1999; 5 (2): 59-63
8. Хинев А, и съвт. Лапароскопски операции в урологичната практика – 4-годишен опит. XXI Варненски урологични дни, Варна, 17-19 септември, 2009; Резюме, с. 9-10
9. Генадиев Ц, и съвт. Невросъхраняваща ендоскопска екстраперитонеална радикална простатектомия – нСЕЕРПЕ – оперативна техника и начални резултати. XXIII Варненски урологични дни, Варна, 15-17 септември 2011; Резюме, с. 5-6

10. Колев Н, и съавт. Робот-асистирана урологична хирургия – първи случаи в практиката. VII Национален конгрес по урология, София, 9-11 ноември 2011; Резюме, с. 45
11. Hinev A. Radical perineal prostatectomy. A Case Report. *Scripta Scientifica Medica* 2008; 40 (1): 67-69
12. Hinev A, et al. Open versus laparoscopic prostatectomy: comparison between two European urologic clinics. EAU 6th South Eastern European Meeting (SEEM), Istanbul, Turkey, 1-2 October, 2010. *Eur Urol Suppl* 2010; 9 (6): 560
13. Walz J, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2010; 57: 179-192
14. Nielsen ME, et al. High anterior release of the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2008; 180: 2557-2564
15. Menon M, et al. Vattikuti Institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results. *Eur Urol* 2007; 51: 648-658
16. Sanda MG, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 358: 1250-1261
17. Rabbani F, et al. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 164: 1929-1934
18. Montorsi F, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997; 158: 1408-1410
19. Bannowsky A, et al. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil. *BJU Int* 2008; 101: 1279-1283
20. Bannowsky A, et al. Erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy. Nocturnal early erection as a parameter of postoperative organic erectile integrity. *Urologe A* 2005; 44: 521-526

4.4. ЛОКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ

Марин Георгиев, Цветин Генадиев

Освен радикална простатектомия, лъчелечение и брахитерпия, криохирургията и високочестотният фокусиран ултразвук са избори, които все по-често влизат в съображение при лечение на локализиран простатен карцином (ПК).¹⁻⁴ И двата метода са разработени като минимално инвазивни процедури с цел добра клинична ефективност при минимална травма за пациента.

Криохирургия. Базира се на замразяващи техники, които индуцират клетъчна смърт посредством следните механизми: дехидратация с последваща денатурация на протеини; директна руптура на клетъчни мембрани; васкуларна стаза и микротромбози, водещи до нарушение на микроциркулацията и последваща исхемия; апоптоза.¹⁻⁴ Замразяването на простатата се осигурява посредством 12-15 криоигли, въведени под ултразвуков контрол. Поставят се термодатчици на ниво шийка на пикочен мехур и нервномускулен сноп; достига се до температура -40°C . Идеални кандидати са пациенти с локализиран ПК и тези, които са с минимално туморно разрастване извън простата.¹⁻³ Простатата не трябва да надхвърля обем от 40 mL; при по-големи жлези е необходимо предварително редуциране посредством хормонотерапия. Стойността на PSA не трябва да надхвърля 20 ng/mL, а оценката по *Gleason* да е задължително < 7 . Пациентите са кандидати за криоаблация при очаквана продължителност на живот над 10 години. Изключително важно е да са подробно информирани за факта, че няма солидни научни доказателства за дългосрочен ефект (10-15-годишно проследяване след криоаблация). Терапевтичните резултати на криохирургията се подобриха значително през последните години с въвеждане на трето поколение криосонди и апарати, но не са съпости-

ми с резултатите след радикална простатектомия.⁶⁻¹¹ Някои институции препоръчват стойност на PSA < 0.1 ng/mL като индикатор за терапевтичен ефект. Други обаче, като Американското общество по терапевтична радиология и онкология (ASTRO), поставят други критерии, изискващи минимум три последователни нива на PSA. Има значение също така и генерацията на използвания апарат; така например при второ поколение апарати PSA < 0.5 ng/mL се приема за успешно лечение, като резултатите при така поставения праг за петгодишно проследяване са 60% без биохимичен рецидив при нискорискови и 36% – при високорискови групи.^{6,7} При последни мета-анализи на 566 публикации, свързани с криохирургия, става ясно, че все още няма надеждни данни за истинска преживяемост и граници на PSA.¹² Така например при биопсии, последващи лечението, в 72-87% се установява липса на туморен процес, но резултатите са в рамките на краткосрочно проследяване. Все още няма данни за биопсични материали при трето поколение криохирургични апарати; при тях проследяването е все още много кратко – 12 месеца.⁶⁻¹³ Усложненията след криохирургия включват: еректилна дисфункция (в 80%, независимо от използвана апаратура),⁶⁻¹¹ инконтиненция (в около 4.4%), болки в тазово дъно (1.4%), ретенция на урина (2%), отпадане на тъкан от простата (3%), субвезикална обструкция, налагаща трансуретрална резекция (5%). Изследвания на качеството на живот след криохирургия показват възстановяване средно на 12-и месец след процедурата.¹⁴ По отношение на сексуалността е налице възстановяване в 37% на 36-и месец (значително по-малко случаи на увреждане след лъчелечение).¹⁵

Високочестотен фокусиран ултразвук. Представява фокусирани ултразвукови вълни, излъчвани от трансдусер и предизвикващи разрушаване на тъканта посредством механични и термални ефекти, известни като кавитация.¹⁶ Цел на процедурата е да се предизвика нагряване на малигнената тъкан до 65°C , при което се постига коагула-

ционна некроза. При обзор на 150 статии за високочестотен ултразвук на простата се установява липса на надеждни данни за преживяемост, тестове за проследяване, стойности на PSA за терапевтичен успех, рецидив или прогресия.¹² Все още няма приети обективни критерии за оценка на клинична ефективност; резултатите са ограничени, тъй като разполагаме с литературни данни от 1000 случая.¹²⁻¹⁷ В едно проучване авторите докладват сигнификантно намаление на PSA от 12 на 2.4 ng/mL¹⁸; независимо от това обаче, 50% от пациентите се представят с позитивни простатни биопсии по време

на проследяване. В друго проучване пълен терапевтичен отговор (PSA < 4 ng/mL и негативни биопсии) са намерени при 56% от пациентите.¹⁹ Ретенция на урина е едно от най-често срещаните усложнения при почти всички пациенти, налагащо катетеризация за срок от 12 до 35 дни.¹⁶⁻¹⁹ Стрес-инконтиненция се наблюдава в 12%. Последваща трансуретрална резекция или инцизия на мехурна шийка са сравнително чести. Постоперативна еректилна дисфункция се очаква в 55-70%.

C

Криоаблация на простатата е възможно алтернативно лечение на простатен карцином при пациенти с висок риск за провеждане на хирургия или с очаквана продължителност на живот под 10 години.

D

След дефинитивно лъчелечение и локална прогресия на болестта могат да се обсъждат алтернативни методи като криохирургия, високочестотен фокусиран ултразвук.



■ *Когато се предприема локално лечение на простатен карцином, от изключителна важност е пациентът да е добре информиран за очакваните резултати на базата на проведените проучвания.*

■ *Високочестотният фокусиран ултразвук все още се счита за лечение в експериментална фаза.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl* 2003; 49 (5): 397-407
2. Rees J, et al. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int* 2004; 93 (6): 710-714
3. Han KR, Belldgrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int* 2004; 93(1): 14-18
4. Beerlage HP, et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol* 2000; 37 (1): 2-13
5. Hull GW, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167 (2Pt1): 528-534

6. Long JP, et al. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001; 57 (3): 518-23
7. Donnelly BJ, et al. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five year results. *Urology* 2002; 60 (4): 645-649
8. Han K, et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicentre experience. *J Urol* 2003; 170 (4Pt1): 1126-1130
9. Bahn DK, et al. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002; 60 (2 Suppl 1): 3-11
10. Koppie TM, et al. The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: the University of California, San Francisco experience. *J Urol* 1999; 162 (2): 427-432
11. De La Taille A, et al. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 2000; 85 (3): 281-286
12. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer-a review. *Eur Urol* 2006; 50 (5): 927-934
13. Onik G, et al. Focal 'nerve-sparing' cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urology* 2002; 60 (1): 109-114
14. Robinson JW, et al. Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryosurgery. *Urology* 2002; 60 (2 Suppl 1): 12-18
15. Robinson JW, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes. *Cancer* 2009; 115 (20): 4695-4704
16. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003; 17(8): 667-672
17. Poissonnier L, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007; 51 (2): 381-387
18. Gelet A, et al. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999; 161 (1): 156-162
19. Thüroff S, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003; 17 (8): 673-677


4.5. ДВУСТРАННА ОРХИЕКТОМИЯ

Красимир Нейков, Иван Дечев

Хирургичната кастрация е „златен стандарт“ за андрогенна блокада (АБ) при простатен карцином (ПК), с която се сравняват всички други лечения. Приема се като най-добър подход при болни с авансирала (локална и/или метастатична) болест поради бързината на терапевтичния ефект.¹⁻³ Андрогенната блокада се постига чрез инхибиране на андрогенната продукция и на андрогенното действие. Хирургичното отстраняване води до значимо намаляване на нивото на серумния тестостерон и индуцира хипогонаден статус, въпреки че персистира много ниско тестостероново ниво (кастрационно). Стандартно кастрационно ниво е под 50 ng/dL (1.7 nmol/L). Напоследък някои автори определят като кастрационни стойностите под 20 ng/dL (0.68 nmol/L), базирайки се на модерни методи (химиолюминисценция) за измерване.³ Въпреки че кастрацията редуцира нивото на серумния тестостерон до 95%, поддържа се интрапростатен андрогенен стимул от конверсия на циркулиращи андрогени от адренален произход. Действието му може да бъде блокирано от допълнително прилагане на антиандрогени към хирургичната кастрация – концепция, позната като пълна (тотална или максимална) андрогенна блокада. Тя стимулира апоптоза на простатните клетки.^{3,4}

Двустранната орхиектомия, тотална или субкапсуларна (със запазване на tunica albuginea и епидидим), е проста и почти без усложнения хирургична процедура. Тя е най-бързият начин за постигане на кастрационно ниво (бързо и незабавно намалява серумния тестостерон до 90-95% за по-малко от 12 часа) и последваща ранна терапевтична полза. Субкапсуларната орхиектомия е еднакво ефективна с тоталната орхиектомия.^{3,4} Сериозните локални усложнения са редки и болестността е свързана главно със загубата на тестостеронова функция. Наблюдава се феномен, подобен на женска менопауза (андропауза), редица здравни проблеми и характерни симптоми като загуба на либидо и еректилна дисфункция, поява на горещи вълни (три месеца след начало на андрогенна блокада при 30-40% от пациентите), умора, остеопения, остеопороза, анемия, намаляване на мускулна маса, инсулинова резистентност, диабет, метаболитен синдром, затлъстяване (появява се рано – през първа година), сърдечносъдови нарушения (повишен риск от миокарден инфаркт), оток на млечни жлези (мастодиния при 5% от пациентите). Основен недостатък на орхиектомията е негативният психологичен ефект. Тя е необратима и изключва възможността за интермитиращо лечение.⁴ През последните години употребата на метода намалява поради откриване на болестта в по-ранен стадий и въвеждане на ефективна химическа кастрация.⁴

A	Двустранный орхиектомия се препоръчва като възможност, съизмерима с медикаментозната кастрация, в случаите с напреднал простатен карцином и коморбидност.
B	При пациенти с поява на симптоми за метастатична прогресия на простатен карцином се препоръчва обсъждане на двустранна орхиектомия, като андроген-подтискаща терапия с най-добро съотношение цена/полза.

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Двустранный орхиектомия не трябва да бъде отричана и ограничена като метод за андрогенна блокада при възрастни мъже, когато е подходяща. Изпълнението ѝ зависи не само от възрастта, но и от PS на пациента.</i> ■ <i>Ранните постоперативни усложнения след двустранна орхиектомия са свързани по-скоро с коморбидността, отколкото с възрастта.</i> ■ <i>Всеки пациент, лекуван за напреднал простатен карцином, задължително преживявя някои постоперативни проблеми, които повлияват неговия ежедневен живот; всеки трябва сам да определи кои от страничните ефекти са приемливи за него, когато се взема решение за избор на орхиектомия.</i>
---	--

ЛИТЕРАТУРА

1. Horwich A, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v129–133
2. Howick J, et al. The 2011 Oxford CEbm levels of evidence. Available on: www.cebm.net/index.aspx?o=5653
3. European Association of Urology Guidelines, 2012 edition.
4. Arbeitskreis für urologische onkologie. AUO-Manual (komplett). 3. Prostatakarzinom

4.6. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ СЛЕД ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Цветин Генадиев

Mador DR, et al. описват началото на съвременното лъчелечение на локален простатен карцином (ПК) през 1970 г.¹ При локална прогресия на болестта след перкутанно лъчелечение или брахитерапия може да се приложи т.нар. спасителна радикална простатектомия (РП). Тази оперативна техника се прилага от 1960 г., като при някои от случаите е извършвана и тазова екзентерация или радикална цистопростатектомия. Началният опит е свързан с продължително оперативно време, значителна кръвозагуба, лезия на ректум, продължителна уринарна инконтиненция.²⁻⁵

Изследването на PSA е основен диагностичен метод за проследяване на прогресията на ПК след извършен лечебен метод. Според Американската асоциация по терапевтична радиология и онкология (ASTRO) определение за биохимична прогресия след лъчелечение е измерване на три последователни повишени стойности на PSA.⁶ През 2006 г. консенсусна конференция на ASTRO приема определение за биохимична прогресия след лъчелечение с цел по-добро сравняване на определението с клиничните резултати: стойности на PSA над 2 ng/mL от най-ниската измерена стойност след лечението (т.нар. надир на PSA), независимо дали се провежда хормонотерапия.⁷

Препоръчителна стойност за надир на PSA след лъчелечение е 0.5 ng/mL. Съществуват клинични данни за зависимост между времето за удвояване на PSA (PSA doubling time) и прогресията на болестта след лъчелечение: удвояване за период от 13 месеца е показател за локална прогресия, а удвояването за 3 месеца – за далечни метастази.⁸

При клинични данни за локална прогресия след лъчелечение се извършва спасителна РП. Резултатите от операцията зависят от проведеното лъчелечение. Повече от 65% от пациентите след лъчелечение, проведено в миналото без съвременна лъчетерапевтична техника, имат висок процент на усложнения и кратък следоперативен лечебен ефект. Данните за спасителна РП от последните десет години са оптимистични.⁹ Публикувани са и случаи на цистопростатектомия или съхраняваща пикочния мехур деривация на урина поради инфилтрация и контрактура на мехурната шийка.¹⁰ *Stephenson et al.* публикуват резултати от 100 случая на спасителна РП след лъчелечение с незначителни хирургични усложнения и онкологични петгодишни резултати, сравними с първична РП.¹¹ Методът може да се извърши чрез лапароскопия или чрез робот-асистирана оперативна техника. Авторите съобщават за незначителни периоперативни усложнения и добри хирургични и онкологични постоперативни резултати.¹²⁻¹³

В	<ul style="list-style-type: none"> ■ След дефинитивно лъчелечение на простатен карцином се препоръчва задължително определяне на най-ниската стойност (надир) на PSA. Препоръчително е постигане на стойност на PSA под 0.5 ng/mL. ■ Като критерий за биохимична прогресия след лъчелечение се приемат стойности на PSA повече от 2 ng/mL над нивото, определено за надир.
С	<ul style="list-style-type: none"> ■ При биохимична прогресия след дефинитивно лъчелечение на простатен карцином се препоръчва спасителна радикална простатектомия при пациенти с незначителна коморбидност, очаквана продължителност на живот над 10 години и клинична T-категория преди лъчелечение < cT2, оценка по Gleason < 7 и PSA < 10 ng/mL, без образни данни за метастази след лъчелечение. ■ За доказване на локална прогресия след дефинитивно лъчелечение се препоръчва извършване на простатна биопсия най-рано 18 месеца след лъчелечението и само при пациенти, подходящи за спасителна радикална простатектомия.



Спасителната радикална простатектомия (класическа, лапароскопска или робот-асистирана) може да се извърши най-рано две години след дефинитивно лъчелечение при пациенти с очаквана продължителност на живот над 10 години, приемащи възможните усложнения от операцията.

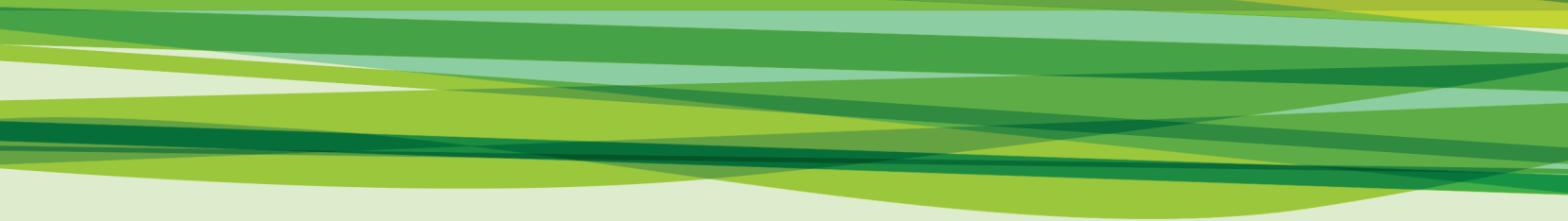
ЛИТЕРАТУРА

1. Mador DR, et al. Salvage surgery following radical radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1985; 133(1): 58-60.
2. Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, et al. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol*. 2005; 173: 1156-1160
3. Thompson IM, et al. Salvage radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1988; 61 (7): 1464-1466
4. Neerhut GJ, et al. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1988; 140 (3): 544-549
5. Rainwater LM, Zincke H. Radical prostatectomy after radiation therapy for cancer of the prostate: feasibility and prognosis. *J Urol* 1988; 140 (6): 1455-1459
6. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (5): 1035-1041

7. Roach III M, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (4): 965-974
8. Ray ME, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (4): 1140-1145
9. Heidenreich A, et al. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010; 57 (3): 437-443
10. Heidenreich A, et al. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy] *Urologe A* 2006; 45 (4): 474-481
11. Stephenson AJ, et al. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004; 172 (6 Pt1): 2239-2243
12. Ahallal Y, et al. Pilot study of salvage laparoscopic prostatectomy for the treatment of recurrent prostate cancer. *BJU Int.* 2011; 108 (5): 724-728
13. Eandi JA, et al. Robotic assisted laparoscopic salvage prostatectomy for radiation resistant prostate cancer. *J Urol* 2010; 183 (1): 133-137

5

Лъчелечение



5.1. ДЕФИНИТИВНО ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Татяна Хаджиева, Веселина Първанова

Перкутанно лъчелечение (ПКЛЛ). Мета-анализ на Шведския съвет за оценка на здравето върху 55 проспективни и 210 ретроспективни проучвания (152 614 болни)¹ и анализ от 2010 г. потвърждават, че засега липсват рандомизирани изследвания, сравняващи радикална простатектомия (РП) с дефинитивно ПКЛЛ, брахитерапия или активно проследяване при локализиран простатен карцином (ПК).² Съществуват обаче достатъчно проучвания, базирани на прогностични фактори (PSA < 10 ng/mL, оценка по Gleason 6, стадий ≤ T2b), доказващи, че дефинитивното ПКЛЛ осигурява дългосрочни резултати и качество на живот, сравними с РП.^{1,2} При определени групи болни десетгодишната преживяемост достига 100%.² Лъчелечението има предимства пред оперативния подход (по-ниска честота на кървене, анестезиологичен риск, уринарна инконтиненция и ерекtilни смущения).⁴ Основен недостатък е рецидив след ПКЛЛ, ограничаващ оперативните възможности. Противопоказанията включват улцерозен колит, тежки срastвания след коремни операции, възпалителни и предишни оперативни интервенции на ректум и пикочен мехур, тежки соматични, психични и инфекциозни болести.

“Златен стандарт” за ПКЛЛ е триизмерното конформално лъчелечение (3-ИПКЛЛ), но оптимизираната техника на модулираното по интензитет лъчелечение (МИЛЛ) пече-

ли превъзходство. Тези високотехнологични методи дават възможност за постигане на високи дози в тумора (74-85 Gy), характеризиращ се с особена лъчечувствителност (бавна пролиферация, ниско време на удвояване и нисък индекс на белязване с N1-тимидин), при запазено качество на живот и минимална лъчева токсичност в тазови органи.^{3,6} При дози 64-70 Gy всяка допълнителна дневна доза 1.8-2.0 Gy увеличава биохимичния контрол с 3% поради стръмна крива доза-ефект.⁷ Съществуват научни доказателства, че увеличаване на дозата над 72 Gy има безспорно предимство и при пациенти с нисък риск; доза от 70 Gy вече не се препоръчва от NCCN.¹⁴ Петгодишната преживяемост без биохимичен рецидив е различна за групите, облъчени с различни дози: < 70 Gy – 70%, 70-74.9 Gy – 81%, 75-79.9 Gy – 83% и ≥ 80 Gy – 89%.³⁻⁶ В групи с нисък и среден риск показателят е съотв. 98% и 85%, а осемгодишната преживяемост е респ. 85% и 76%.⁸ Високите технологии осигуряват локализиране на клиничния мишенен обем (КМО) с помощта на т.нар. лъчелечение, ръководено от образи (image guided radiotherapy – IGRT).³⁻⁶ Осемгодишни наблюдения след МИЛЛ показват лъчеви увреждания на ректум степен II – 1.6% и уретрални стриктури степен II и III – съотв. 9% и 3%. Ерекtilната дисфункция при потентни пациенти достига до 49%.⁸ Разликата между стомашночревна токсичност степен II след 3-ИПКЛЛ и МИЛЛ е респ. 13% и 5%, а урологичната токсичност при дози 81 Gy е 20%.⁹

Клиничният мишенен обем е различен в зависимост от категорията T и N. След резултати от проучвания RTOG-7706 и GETUC-01 профилактичното облъчване на лимфни басейни с дози 45-50 Gy е обявено за неефикасно.¹⁰⁻¹¹ Индикациите за облъчване на лимфни вериги се уточняват след разширена тазова лимфна дисекция (при риск за регионални лимфни метастази над 5%); не се препоръчва при pN0 и е показано при pN1 в комбинация с хормонотерапия. Не е уточнено предимство на лъчелечение с протони¹²

и тежки йони¹³ поради липсата на рандомизирани проучвания, сравняващи го с класическите линейни ускорители. Прилагането на стереотактично хипофракционирано лъчелечение (пет фракции) не се приема като стандартен метод поради липса на рандомизирани проучвания за високо ниво на доказателствена медицина.¹⁸⁻²¹

Лъчева токсичност. Анализира се в сравнителни проучвания между отделни лъчеви методи, РП с нерв-съхраняваща хирургия и стандартна РП. Лъчелечението води до по-ниска степен на еректилна дисфункция в сравнение с РП.¹⁻² Възможността за запазване на еректилна функция на първа година след брахитерапия е 76%, след брахитерапия плюс ПКЛЛ – 60%, след самостоятелно ПКЛЛ – 55%, след РП с нерв-съхраняваща хирургия – 34% и след стандартна РП – 25%.¹⁴ След втората година разликата между лъчелечение и РП се увеличава в полза на лъчелечението.¹⁹ Недостатък на ПКЛЛ е голямата

продължителност на лечебния курс (7-8 седмици). Най-модерен подход е проучване на предимството на лъчелечението с високи дневни фракции (2.5-3 Gy до 6.1-7 Gy) спрямо конвенционалното фракциониране на дозата с 1.8-2 Gy. Базират се на особената кинетика на ПК, характеризираща се с α/β отношение (1.2-2.2 Gy срещу 8-10 Gy при други карциноми). Сравненията обхващат различните техники: ПКЛЛ, стереотактично лъчелечение (SBRT) и брахитерапия.¹⁵⁻¹⁶ Отчита се сходна лъчева токсичност, но съкращаването на общото лечебно време (от 40 на 5-10 фракции) има значителни психологически, финансови и други предимства. Сравнителните данни върху стриктура на уретра показват, че след РП тя се наблюдава в 8%, след брахитерапия – 5% и е най-ниска при стереотактично лъчелечение – 3%.¹⁵⁻¹⁷ Някои школи използват номограми за оценка на риск от рецидив, за да определят пациентите с висок риск от лъчеви реакции.¹⁸⁻²⁰

А

При локалноавансирал простатен карцином (Т3-4N0M0) и/или висок и много висок риск, и добър PS се препоръчва дефинитивно перкутанно лъчелечение с облъчване на тазовите лимфни възли с едновременна андроген-подтискаща терапия (преди, по време на и до три години след лъчелечение).

В

- При пациенти с нисък или среден риск и очаквана продължителност на живот ≥ 10 години се препоръчва дефинитивно перкутанно лъчелечение или брахитерапия. Препоръчителна обща огнищна доза при нисък риск е 74 Gy и 3-D перкутанно лъчелечение; при среден и висок риск дозата се повишава до 80 Gy чрез модулирано по интензитет лъчелечение.
- При простатен карцином в стадий T1a-1c и висок риск се препоръчва дефинитивно перкутанно лъчелечение с облъчване на тазовите лимфни възли (самостоятелно или комбинирано с хормонотерапия).
- При пациенти със стадий T3 и очаквана продължителност на живот над 5-10 години се препоръчва самостоятелно дефинитивно перкутанно лъчелечение, ако има противопоказания за комбиниране с хормонотерапия.
- Не се препоръчва профилактично облъчване на лимфни басейни при болни с нисък риск. При образни данни за cN1 и/или при риск за ангажиране на тазови лимфни възли над 5% (таблици на *Partin*, виж *Раздел 4.3*) се препоръчва облъчване на лимфните басейни в малкия таз.
- При простатен карцином със среден и висок риск се препоръчва комбиниране на перкутанно лъчелечение (40-50 Gy) с брахитерапия с висока мощност на дозата (самостоятелно или в комбинация с хормонотерапия).

Д

При подбрани пациенти с нисък риск възможен терапевтичен избор е стереотактично хипофракционирано лъчелечение като най-високотехнологична и минимално инвазивна лъчева техника.



- При простатен карцином в България се практикува триизмерно конформално перкутанно лъчелечение със или без брахитерапия с временен имплант.
- В България все още няма възможност за хипофракционирано стереотактично перкутанно лъчелечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nilsson S, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43 (4): 316-81
2. Stattin P, et al. On behalf of the National Prostate Cancer Register (NPCR) of Sweden Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (13): 950-958
3. Kupelian P, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (2): 415-419
4. Kuban DA, et al. Long term results of the MD Anderson randomized dose escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70 (1): 67-74
5. Zietman AL, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294 (10): 1233-1239
6. Viani GA, et al. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74 (5): 1405-1418
7. King CR, Spiotto MT. Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2008; 71 (1): 23-27
8. Zelefsky MJ, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176 (4 PT 1): 1415-1419
9. Zelefsky MJ, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70 (4): 1124-1129
10. Asbell SO, et al. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77 06. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988; 15 (6): 1307-1316
11. Pommier P, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007; 25 (34): 5366-5373
12. Vargas C, et al. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70 (3): 744-751
13. Ishikawa H, et al. Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2006; 81 (1): 57-64
14. Galalae RM, et al. Long term outcome after elective irradiation on the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 200; 52 (1): 81-90
15. Robinson JW, et al. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (4): 1063-1068
16. Ritter MJ, et al. Hypofractionation for Prostate Cancer. *Cancer J* 2009; 15 (1): 1-6
17. Buyyounouski MK, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 1297-1304
18. Pearson S, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer. Institute for clinical and economic review. Final appraisal document. 11/27/2007
19. Madsen BL, et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1099-1105
20. King CR, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1043-1048
21. Първанова В., и съавт. Карцином на простатната жлеза – епидемиология, стадиране, молекулярни маркери. *Списание на Българско онкологично дружество* 2009; 4: 11-15
22. Първанова В., и съавт. Карцином на простатната жлеза – съвременни терапевтични подходи и проследяване. *Списание на Българско онкологично дружество* 2009; 4: 16-23
23. Нейков К., и съавт. Злокачествени новообразувания на отделителната и мъжката полова система. В: Диагностика, лечение и проследяване на болни със злокачествени новообразувания. Под ред. на И. Черноземски, С. Каранов, З. Валерианова, Авис-24, София, 2009, стр. 227-271

5.2. ТРАНСПЕРИНЕАЛНА БРАХИТЕРАПИЯ

Камен Недев, Цветин Генадиев


Брахитерапията (БТ) е метод за радикално лъчелечение на простатен карцином (ПК) посредством трансперинеално въвеждане на източник на радиация в жлезата или непосредствено до нея.¹ В зависимост от мощността на дозата съществува БТ с ниска мощност на дозата (БТНМД или постоянни импланти – зрънца) и с висока мощност на дозата (БТВМД или временни импланти).

Брахитерапия с ниска мощност на дозата. При болни с нисък и подобрени болни със среден риск методът осъществява отличен туморен контрол и висока степен на дългосрочна преживяемост, сравнима с ефективността от радикална простатектомия (РП) и перкутанно лъчелечение (ПКЛЛ).^{2,3} Методът е приет за оптимален избор на лечение на ПК с нисък риск.^{1,4} Липсват рандомизирани проучвания, пряко сравняващи БТ с други радикални лечебни методи. Много центрове докладват резултати за монотерапия с постоянни импланти след проследяване за период, вариращ от 36 до 144 месеца. Проучвания в САЩ и Европа съобщават за туморен контрол при пациенти с нисък риск след десетгодишно проследяване в 87-94% и при пациенти със среден риск след седемгодишно проследяване – в 70-95%.¹ Карцином-специфичната и общата преживяемост са респ. 95% и 85%.⁵ При болни с висок риск БТНМД се съчетава успешно с ПКЛЛ и адювантна хормонотерапия. Проучвания демонстрират биохимичен контрол след седемгодишно проследяване – 83%, а след тринайсетгодишно – 80%.^{6,7} За пациенти със стадий T1-2 N0 M0 честотата на биохимични рецидиви е подобна при БТНМД, съчетание с ПКЛЛ, ПКЛЛ с ескалиране на дозата и РП.¹¹ Честотата на остри реакции е в пряка зависимост от опита на екипа, техническата и софтуерна обезпеченост: ретенция – 1.5-22%, трансуретрална простатна резекция след имплантация – до 8.7% и инконтиненция – 0-19%.⁸ Късните урологични смущения са с честота до 20% и изразеността

им зависи от предлечбните симптоми. Предшестваща трансуретрална простатна резекция повишава вероятността за инконтиненция. Честотата на късна токсичност степен III е под 5%. Съвременни ретроспективни анализи при 5600 болни след БТНМД показват честота на урологични, гастроинтестинални и ерекtilни смущения съотв. в 33.8%, 21% и 16.7%.⁹

Брахитерапия с висока мощност на дозата. Радиобиологичната чувствителност на ПК към големи дневни фракции е основание за БТВМД с иридий 192 (¹⁹²Ir) след или преди ПКЛЛ. Рандомизирано проучване върху 5000 болни с висок риск показва, че съчетаването на метода с ПКЛЛ като свръхдозирание води до сигнификантно подобрение на биохимичния контрол, без разлика в токсичността.¹⁰ След десетгодишно проследяване се отчита отличен биохимичен контрол в групи с нисък, среден и висок риск – съотв. 93%, 82-92% и 62-74%.^{1, 12-14} Комбинираното лъчелечение се понася добре; тежки гастроинтестинални усложнения са под 1%, умерени – около 5%, леки до умерени урогенитални усложнения – 10%, уринна инконтиненция – около 4%.¹ Повечето изследователи докладват запазена ерекtilна функция при 65% от болните. Самостоятелната БТВМД с подходяща схема на фракциониране е обещаващ избор за радикално лечение на ПК с нисък риск и вероятност за локална болест над 80%. Поради липса на данни от дългосрочно проследяване и рандомизирани проучвания засега методът остава в проучвателна фаза.^{15,16} След петгодишно проследяване се отчита карцином-специфична преживяемост и туморен контрол в 100%, стресова инконтиненция и уретрални стриктури – под 5%, ерекtilна дисфункция – при 16%.¹⁷⁻¹⁹ Анализ на финансовата ефективност отчита брахитерапията като избор за лечение с най-добър икономически профил.²⁰ Приёмът на БТВМД се прилага като „спасителна“ терапия при локален рецидив след проведена ПКЛЛ, след лечение с постоянни импланти, а при подобрени болни – след РП.²¹ Води до по-незначителни следоперативни усложнения в сравнение с БТНМН с постоянни импланти.²² Липсва възможността за усложнения от мигриране на импланти.

B	<ul style="list-style-type: none"> ■ При простатен карцином в стадий cT1-2a, очаквана продължителност на живот над 5 години, оценка по <i>Gleason</i> < 7, PSA под 10 ng/mL, обем на жлеза под 50 mL, без предшестваща трансуретрална резекция на простата и международна оценка на простатни симптоми (IPSS) под 12 се препоръчва трансперинеална брахитерапия с постоянни импланти. Препоръчителна доза за планиран мишенен обем е 160 Gy за ¹²⁵I и 120 Gy за ¹⁰³Pd. ■ При болни с висок и среден риск се препоръчва свръхдозирание чрез брахитерапия с ниска мощност на дозата (110 Gy за ¹²⁵I и 90-100 Gy за ¹⁰³Pd) или брахитерапия с висока мощност на дозата с временни импланти (две фракции по 11 Gy, през 14 дни), съчетана с перкутанно лъчелечение за регионалните лимфни вериги (46-50 Gy/2 Gy/дневно) и комбинирана с хормонотерапия.
C	<p>При пациенти с нисък риск се препоръчва радикално лечение със самостоятелна брахитерапия с временни импланти. Препоръчителни са три фракции по 11 Gy през 14 дни.</p>
D	<p>При болни с локален рецидив след радикално лечение може да се приложи спасително лечение със самостоятелна брахитерапия с висока мощност на дозата.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>В България е налице опитен екип и апаратура за провеждане на брахитерапия с висока мощност на дозата.</i> ■ <i>Пациенти с малка или много голяма простатна жлеза, или с висока международна оценка на простатни симптоми (IPSS), или с предшестваща трансуретрална резекция на простата са трудни за имплантиране и вероятността за остра и късна токсичност е значима. Неoadjuвантна хормонотерапия би помогнала за редуциране на жлезата до подходящи размери.</i> ■ <i>Препоръчително е изключване на пречка от страна на пубисната кост посредством компютър-томография.</i>
---	---

ЛИТЕРАТУРА

1. Koukourakis G, et al. Brachytherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Adv Urol* 2009; 327: 945
2. Grimm P, et al. Advances in brachytherapy. *Rev Urol* 2004; 6 (4): S37-48
3. Moule RN, et al. Non-surgical treatment of localised prostate cancer. *Surg Oncol* 2009; 18 (3): 255-267
4. ICER. Management options for low-risk prostate cancer: a report on comparative effectiveness and value. Boston, MA: Institute for Clinical and Economic Review, 2010. Available at: www.icer-review.org/index.php/mgmtoptionlrpc.html.
5. Henry AM, et al. Outcomes Following Iodine-125 Monotherapy for localized prostate cancer: The results of leeds 10-year single-center brachytherapy experience *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (1): 50-56
6. Stock RG, et al. Changing the patterns of failure for high-risk prostate cancer patients by optimizing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (2): 389-394
7. Dattoli M, et al. Long-term prostate cancer control using palladium-103 brachytherapy and external beam radiotherapy in patients with a high likelihood of extracapsular cancer extension. *Urology* 2007; 69 (2): 334-337
8. Budäus L, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 61 (1): 112-127
9. Chen AB, et al. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24 (33): 5298-5304
10. Hoskin PJ, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 200; 84 (2): 114-120
11. Kupelian PA, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (1): 25-33
12. Demanes DJ, et al. High-dose rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5): 1306-1316.
13. Ghilezan M, et al. 10-Year results in 1577 intermediate/high risk prostate cancer patients treated with external beam RT (EBRT) and hypofractionated high dose rate (HDR) brachytherapy boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (3): S83-S84
14. Hasan Y, et al. Long-term outcome for high-dose-rate brachytherapy boosts treatment of prostate cancer. *Brachytherapy* 2007; 6 (2): 85
15. Martinez AA, et al. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favourable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 61-69
16. Yoshioka Y, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 675-681
17. Demanes DJ, et al. High-dose-rate monotherapy: Safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (5): 1286-1292
18. Ghilezan M, et al. High-doserate (HDR) brachytherapy (BT) in favorable risk prostate cancer patients is equivalent to low-dose-rate (LDR) BT in terms of 5-year clinical outcome. *Brachytherapy* 2006; 5 (2): 111
19. Grills IS, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004; 171 (3): 1098-1104
20. ICER. Management options for low-risk prostate cancer: a report on comparative effectiveness and value. Boston, MA: Institute for Clinical and Economic Review, 2010
21. Lee HK, et al. Salvage prostate brachytherapy for localized prostate cancer failure after external beam radiation therapy. *Brachytherapy* 2008; 7 (1): 17-21
22. Grills IS, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004; 171 (3): 1098-1104

5.3. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Татяна Хаджиева

Хирургични анализи при простатен карцином (ПК) показват, че след радикална простатектомия (РП) в стадий рТ3 съществува висок риск от R1 резекция, неблагоприятна хистология и тазови лимфни метастази, които водят до риск от рецидив в 20-70%.¹ Достоверни предиктивни фактори за биохимичен рецидив са рТ3, PSA ($p = 0.005$), оценка по *Gleason* ($p = 0.002$), R1 ($p < 0.001$). При рТ2р с R1 също има висок риск от рецидив.¹⁻³

Само едно проучване (SWOG 8794) върху 425 мъже с проследяване 12.6 години показва, че следоперативното лъчелечение (СОЛЛ) достоверно повишава преживяемостта без рецидив (36% срещу 12%, $p = 0.001$), десетгодишната обща преживяемост (74% срещу 66%, $p = 0.023$) и преживяемостта без метастази ($p = 0.016$).⁴⁻⁵ Това се отнася както за рТ2 с R1⁴, така и за рТ3 с R0-R1. Други две рандомизирани проучвания не доказват принос на лъчелечението за общата преживяемост. Изпитването EORTC анализира резултати на 1005 пациенти с рТ3а-в, R0-R1 след РП и демонстрира преживяемост без рецидив – 78% срещу 48% при непровели лъчелечение.⁶ Немското проучване на *Wiegel et al.* върху 268 болни с рТ3 и нисък PSA докладва, че СОЛЛ повишава преживяемост-

та без биохимичен рецидив до 72% в сравнение с контроли – 54% (HR = 0.53; 95% CI, 0.37-0.79) и при пациенти с неопределен PSA.⁷ И трите проучвания са проведени между 1986-1998 г. и използват ниски дози (60 Gy), с двуизмерно планиране, преди EORTC 22911 да препоръча поне 64 Gy в простатното ложе. В тях няма данни за подалния статус, което е важен фактор и селектира пациентите във високорискова група (със или без PSA над 2 ng/mL). В този смисъл данните могат да се интерпретират като ранна спасителна хирургия. Само в 5% е прилагана хормонотерапия.⁵⁻⁸ Категорията R1 е водещ негативен предиктивен фактор (разстояние под 10 mm на три места), комбиниран с персистиращ PSA.⁷ Само при стадий рN1 е доказан положителен ефект на хормонотерапията. За поддържане на добро качество на живот и избягване на урина инконтиненция и уретрална стеноза лъчелечението трябва да започне след пълно възстановяване след РП. Според *Widmark* и препоръки на ESMO наложителна е профилактика на гинекомастия при пациенти, получаващи над 6 mg *bicalutamide* чрез лъчелечение с единична фракция от 8 Gy с електрони или ортоволтно лъчение.¹⁰ Системен анализ на библиотеката *Cohrain* показва, че в при пациенти в стадий Т2с-Т3 N0-х и оценка по *Gleason* 6 включването на хормонотерапия преди и по време на лъчелечение подобрява общата преживяемост.¹¹

А

- При всички пациенти с неблагоприятни патоморфологични характеристики или постоперативен PSA > 0.2 ng/mL, без данни за метастатична болест и очаквана средна продължителност на живота над 5-8 години се препоръчва следоперативно лъчелечение.
- При локално авансирал простатен карцином (pT3a N0 M0, R1) и/или висок и много висок риск (pT3b-4 или N1) се препоръчва следоперативно лъчелечение с едновременна хормонотерапия, включващо перкутанно облъчване плюс тригодишна комбинирана андроген-подтискаща терапия.

В

- При локално авансирал простатен карцином с позитивен нодален статус (p/cN1 M0) се препоръчва следоперативно лъчелечение с едновременна хормонотерапия, включващо перкутанно облъчване (обща доза – 66 Gy) плюс тригодишна комбинирана андроген-подтискаща терапия.
- При пациенти с R1 резекция и pT3 и/или предоперативен PSA 10 ng/mL се препоръчва следоперативно лъчелечение със или без хормонотерапия.
- При локализиран простатен карцином (pT1c-2cN0M0) с R1 резекция се препоръчва следоперативно лъчелечение с краткосрочна комбинирана андроген-подтискаща терапия (два месеца преди, по време на и шест месеца след лъчелечение).
- При пациенти с много висок риск и pN1 (без тежка коморбидност) се препоръчва облъчване и на тазовите лимфни басейни с едновременна хормонотерапия.
- При продължителна хормонотерапия над шест месеца се обсъжда превенция на гинекомастия с профилактично лъчелечение на млечните жлези с една фракция от 8 Gy.



- **В България има възможност за едновременно лъчелечение с хормонотерапия, като се предпочита високотехнологично лъчелечение.**
- **Уместно е лъчелечението да започне 90 дни след радикална простатектомия.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Prostate Cancer Nomograms. Available on: www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm. Accessed October 19, 2010
2. Swindle P, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005; 174: 903–907
3. Pinto F, et al. Clinical and pathological characteristics of patients presenting with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer. *Urol Int* 2006; 76: 202-208
4. Thompson IM, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956-962
5. Thompson IM Jr., et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296: 2329-2335
6. Van der Kwast TH, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4178-4186
7. Wiegel T al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27(18): 2924-2930
8. Stephenson AJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004; 291: 1325-1332
9. Trock BJ, et al Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*.2008; 299 (23): 2760-2769
10. Widmark A, et al. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology* 2003; 61: 145–151
11. Kumar S, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 18 (4): CD006019

5.4. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ

Татяна Хаджиева

Между 27-53% от пациентите след радикална простатектомия (РП) или дефинитивно лъчелечение (ЛЛ) имат риск за рецидив в период от 10 години и 16-35% получават втора линия лечение до 5 години от първоначалното.¹⁻³ След установяване на биохимична прогресия следва изясняване дали тя се дължи на локален или системен рецидив. Диагностичният алгоритъм е зависим от предишното лечение. След всички рестадиращи изследвания е възможно да не се установи причина за повишаване на PSA, което може да предшества появата на клинично доловима болест в срок от 6-48 месеца и дори до 8 години.¹⁵

Биохимична прогресия след РП и наблюдение. Най-добрият начин за установяване на рецидив е чрез показателите PSA, време на удвояване на PSA и скорост на нарастване. Дефинирането на биохимична прогресия след РП е чрез стойности на PSA над 0.2 ng/mL, потвърдени от две последователни измервания.⁴ Установено е, че биопсията на везикоуретралната анастомоза под ехографски контрол не се препоръчва като рутинна практика. Извършват се редица изследвания за търсене на субстрат на биохимичния рецидив с образни методи – компютър-томография (КТ), магнитнорезонансна томография (МРТ) с ректална бобина, ендоректална МРТ, скинтиграфия на кости. Позитронноемисионната томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) със ¹⁴C холин все още не е стандартен метод и при PSA над 1 ng/mL открива лезии едва в 20-36%. Тя е с много ниска степен на информативност при пациенти с PSA < 1.0 ng/mL.⁵ Биопсия под контрол на ендоректална ехография в областта на везикоуретралната анастомоза се обсъжда само ако пациентът е кандидат за втора линия локално радикално спасително лечение (перкутанно

ЛЛ и брахитерапия). Съгласно препоръките на ASTRO рутинна биопсия на простата се препоръчва само ако предстои лечение чрез спасителна брахитерапия.^{6,7}


Методите и точното време на приложение на лечението на биохимичен рецидив продължават да се обсъждат без да има консенсус. След РП и наблюдение възможно поведение е: лъчелечение на ложето на простатата чрез т.нар. отложени, спасителни или втора линия перкутанно ЛЛ или брахитерапия; пълна андроген-подтискаща терапия (АПТ); интермитентна АПТ; комбинация от антиандрогени и 5-алфа-редуказни инхибитори; ранно включване на химиохормонотерапия; палиативно лъчелечение на костни метастази. Известните проучвания за следоперативно ЛЛ (EORTC-22911 и SWOG-S8794 ARO-96-02) са лекували и пациенти, при които PSA след РП не е достигнал стойностите < 0.2 ng/mL; в този смисъл те са провеждали спасително ЛЛ при биохимична прогресия.^{8,9} Данните за спасителното ЛЛ се базира основно на 15 ретроспективни проучвания за периода 2000-2010 г. върху 3200 болни. Само проучването на Troch от 2008 показва достоверна полза от спасително ЛЛ с 89% десетгодишна обща преживяемост. То документира трикратно повишаване на преживяемостта без прогресия (ПБП) след спасително ЛЛ в сравнение с тези без лечение ($p < 0.001$).¹⁰ Добавянето на хормонотерапия към ЛЛ не води до допълнително удължаване на преживяемостта ($p = 0.003$).¹⁰ Най-обширното ретроспективно проучване на Stephenson AJ, et al. върху 1500 болни показва, че след спасително ЛЛ четиригодишната ПБП се подобрява дори във високорискови групи (PSA ≥ 2 ng/mL, оценка по Gleason 8-10 и време на удвояване на PSA под ≤ 10 месеца).¹¹ Той обсъжда ефекта след различни стойности на биохимична прогресия и доказва, че болни с PSA < 0.5 ng/L имат шестгодишна ПБП в 48%, а при PSA > 1.5 ng/mL – само 18%. Необходимата доза 64-72 Gy се обсъжда само в едно ретроспективно проучване при

откриване на клинично изявен локален рецидив.¹² Счита се, че туморният обем при спасителна ЛЛ е десет пъти по-голям от този при следоперативно ЛЛ.¹² Макар от ретроспективни изследвания, данните сочат, че повечето пациенти с бавно повишаващ се PSA след РП имат локални рецидиви.^{10,11} Облъчването на ложето на простата (без тазови лимфни басейни) осигурява дългосрочен контрол, без допълнителна токсичност от разширено облъчване и от хормонална терапия. Спазването на препоръките на EORTC за клиничен мишенен обем (КМО) избягва излишното облъчване на нормалните тъкани и осигурява добро качество на живот.¹³ Ескалирането на дозата е доказало своята ефективност в проучвания за дефинитивно ЛЛ (виж *Раздел 5.1*). Според ASTRO трябва да се провежда спасително ЛЛ с доза поне 64 Gy, ако PSA е < 1.5 ng/mL.⁶ В контролните рамене на SWOG и EORTC интервалът за наблюдение след РП до спасително ЛЛ е съотв. 2 и 2.2 години.^{8,9} Мултиинституционално проучване на *Trabulsi et al.* върху ЛЛ непосредствено след РП и спасително ЛЛ показва предимството на непосредственото при rT3-4N0.¹⁴ При деветгодишно проследяване след РП се установява влияние на спасителното ЛЛ върху специфичната онкологична смъртност, ако е било проведено в рамките на две години от повишаването на PSA.¹⁰ Това показва, че болни с висок риск за далечно метастазиране могат да имат бавно прогресираща болест с нисък риск за развитие на летален карцином; те могат да имат полза от спасително ЛЛ¹⁰, но са необходими рандомизирани проучвания. Перкутанното ЛЛ и брахитерапията след рецидив (биохимичен или клиничен) подобряват лечебните резултати. Следоперативното ЛЛ води до петгодишна ПБП в 69-89% в сравнение със спасителното ЛЛ – 39-68%. Локалният контрол е 95% при следоперативно срещу 79-93% при спасително ЛЛ. При последното стойностите на

PSA са по-високи, което предполага по-голям туморен обем, изискващ по-високи дози.¹⁷ В критичен обзор през 2010 г. *Ghadjar P. et al.* анализират ползата и рисковете от следоперативно или отложено спасително ЛЛ¹⁶; изказва се твърдението, че ефективността на следоперативно ЛЛ след РП не може да се сравнява с тази на спасително ЛЛ. Пациенти с най-ранен израз на рецидив трябва да се включат в клинични проучвания. В ход са рандомизирани изпитвания, които сравняват ролята на двата вида ЛЛ – непосредствено следоперативно и отложено: RADICALS, провеждано от Medical Research Council (UK) и National Cancer Institute (Канада) върху 4000 болни¹⁷, GETUG-17 – върху 718 болни¹⁸ и RAVES, провеждано от Tasman Radiation Oncology Group върху 470 болни.¹⁹

Лъчелечение след биохимична прогресия след дефинитивно лъчелечение. Дефинира се чрез PSA надир плюс 2 ng/mL. Тази оценка следва да стане не по-рано от 18 месеца след ЛЛ. Болните с нарастващ и видим карцином на биопсия след лечение са кандидати за спасителна РП (виж *Раздел 4.6*) или брахитерапия. Съществена е ролята на МРТ за оценка на големината на рецидива и избягване на биопсия при предстояща РП. Пациентите с доказан локален рецидив след дефинитивно перкутанно ЛЛ имат индикации за спасителна брахитерапия с висока мощност на дозата при PSA под 10 ng/mL, време на удвояване на PSA над 9 месеца, очаквана продължителност на живот над 5 години, интервал до рецидива над 2 години след проведени редица изследвания (МРТ, КТ, костна скендиграфия, при обем на простата под 40 cc и биопсия на клиничния рецидив с оценка по *Gleason* под 7).²⁰

C	Пациенти с биохимичен рецидив след радикална простатектомия и/или наблюдение имат индикация за спасително перкутанно лъчелечение преди нивото на PSA да надвиши 0.5 ng/mL.
D	Спасителна брахитерапия с висока мощност на дозата може да се обсъжда след дефинитивно перкутанно лъчелечение при PSA под 10 ng/mL, време на удвояване на PSA над 9 месеца, очаквана продължителност на живот над пет години, интервал до рецидива без болест над 2 години, след адекватни образни изследвания, обем на простата под 40 cc и биопсия на клиничния рецидив с оценка по Gleason под 7.

	<ul style="list-style-type: none"> ■ При доказване на биохимична прогресия след лечение е необходимо строго индивидуално определяне на лечебното поведение. ■ Преди всички изследвания за откриване на клиничен субстрат след биохимична прогресия (магнитнорезонансна томография, компютър-томография и сцинтиграфия на кости) трябва да се изясни дали пациентът е кандидат за локално спасително лечение, за лечение на системна болест или за палиативно лечение. ■ В България има възможност за спасително (втора линия) перкутанно лъчелечение и брахитерапия с висока мощност на дозата, които следва да се извършват само чрез високотехнологични методи.
---	--

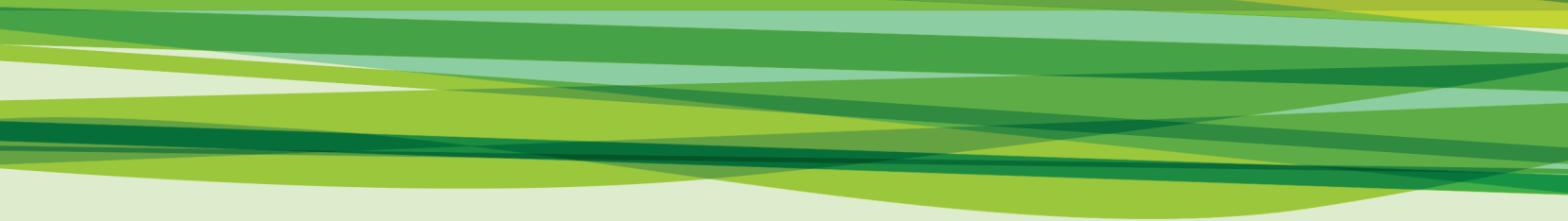
ЛИТЕРАТУРА

1. Grossfeld GD, et al. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the CaPSURE database. *J Urol* 1998; 160 (4):1398-1404
2. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7 (3): 211-216
3. Polascik TJ, et al. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162 (2): 293-306
4. Roach M, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965-974
5. Schilling D, et al. Histological verification of ¹¹C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102 (4): 446-451

6. Cox JD, et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate specific antigen levels after radical prostatectomy. ASTRO Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999; 17 (4): 1155-1163
7. Heidenreich A, et al. Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urology* 2008; 47 (11): 1441-1446
8. Van der Kwast TH, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4178-4186
9. Thompson IM, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956-962
10. Trock BJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*.2008; 299(23): 2760-2769
11. Stephenson AJ, et al. Predicting the outcome of salvage radiotherapy for suspected local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 1577A
12. Bernard JR, et al. Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3): 735-740
13. Poortmans P, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol*. 2007; 84 (2): 121-127
14. Trabulsi EJ, et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology* 2008; 72 (6): 1298-1302
15. Lange PH, et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141 (4): 873-879
16. Ghadjar P, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: indications and open questions. *Prostate Cancer* 2012; 2012: Article ID 963417
17. RADICALS <http://www.radicals-trial.org/>
18. GETUG-17 <http://www.onco-normand.org/fr/urologie/200-getug-17>
19. RAVES <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00860652>
20. Song PY. Salvage high dose rate brachytherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *PCRI Insights* 2008; 14 (3)

6

Системна лекарствена терапия



6**СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ****6.1. ХОРМОНОТЕРАПИЯ****6.1.1. Неoadювантна хормонотерапия преди радикална простатектомия***Жасмина Михайлова, Светлана Ганчева*

След проведено радикално лечение на простатен карцином (ПК) – простатектомия или лъчелечение – прогресия настъпва в около 15-40%. Приложението на андроген-подтискаща терапия преди радикалните методи на лечение цели да осигури ранен системен и локален контрол.¹ Четири фаза III клинични проучвания сравняват ползата от неoadювантна антиандрогенна терапия преди осъществяване на радикална простатектомия (РП) при пациенти с T1-3. След седемгодишен период на проследяване

липсва разлика в преживяемостта без прогресия и общата преживяемост между двете рамена.²⁻⁵ Само в едно проучване неoadювантната хормонотерапия води до значима редукция на локалните рецидиви при пациенти с T1-3.² Наскоро публикуван системен обзор и мета-анализ на резултати от рандомизирани фаза III клинични проучвания показват, че неoadювантният подход води до сигнификантно намаляване на броя на позитивните резекционни линии ($p < 0.00001$), ангажирането на простатна капсула ($p < 0.0001$) и лимфогенната дисеминация ($p < 0.02$). Обещаващи резултати са получени в рандомизирано фаза II клинично проучване, сравняващо неoadювантно приложение на комбинацията LHRH/*abiraterone acetate* за 12 и 24 седмици при пациенти с локализиран ПК и висок риск; резултатите показват достоверно по-висок процент на патологично потвърдени пълни ремисии (pCR) при 24-седмично приложение на комбинацията (34%) спрямо 12-седмичното (15%) ($p = 0.0894$).⁶ Въпреки осигурения локален контрол, андроген-подтискащата хормонотерапия преди РП не осигурява достоверно удължаване на общата преживяемост и преживяемостта без прогресия, включително и на биохимичната.⁷

A**Не се препоръчва неoadювантна хормонотерапия преди радикална простатектомия.***Самостоятелната хормонотерапия преди радикална простатектомия не удължава общата преживяемост и преживяемостта без прогресия, променя простатната морфология, поради което не трябва да се прилага.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Kent EC, et al. Neoadjuvant therapy for prostate cancer: an oncologist's perspective. *Rev Urol* 2003; 5 (Suppl 3): S28-S37
2. Schulman CC, et al. Four-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 706-713
3. Klotz LH, et al. CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36-month post-treatment PSA results. *Urology* 1999; 53: 757-763
4. Soloway MS, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002; 167: 112-116
5. Aus G, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year followup before radical prostatectomy. *BJU Int* 2002; 90: 561-566
6. Taplin M-E, et al. Effect of neoadjuvant abiraterone acetate (AA) plus leuprolide acetate (LHRHa) on PSA, pathological complete response (pCR), and near pCR in localized high-risk prostate cancer (LHRPC): Results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr 4521)
7. Shelley MD, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009; 35 (1): 9-17

6.1.2. Хормонотерапия при биохимична прогресия след лечение

Красимир Койнов

След проведено радикално лечение на простатен карцином (ПК), включващо радикална простатектомия (РП) или дефинитивно лъчелечение, съществува значителен риск от рецидив на болестта – 27-53% от болните развият в следващите десет години локален рецидив или далечни метастази.¹ Като прогресия на болестта до скоро се определяше наличието на локален рецидив, установен с дигитално ректално изследване или поява на далечни метастази. Понастоящем, въз основа на данни от клинично проучване на *Pound et al.*, прогресията се дефинира като покачване нивата на PSA.² Резултатите показват, че при всеки пациент, проследен повече от пет години, прогресията винаги е свързана с повишаване на стойностите на PSA. Биохимичната прогресия на ПК се дефинира по два критерия: (1) регистриране на стойности на PSA над 0.2 ng/mL след РП, потвърдени в две последователни измервания; (2) регистриране след надир от дефинитивно лъчелечение на стойности на PSA от 2 ng/mL.³⁻⁵ Развитие на далечни метастази след РП може да се предвиди с точност над 80% при скорост на повишаване на PSA под 1 година, време на удвояване на PSA – 4-6 месеца, оценка по *Gleason* 8-10 и стадий рТ3b рТх рN1. Съществуват данни, че ранната хормонотерапия може да отложи прогресията и да удължи преживяемостта.^{6,7}

Адювантна хормонотерапия след РП. Две рандомизирани клинични проучвания сравняват непосредствената (след поставяне на диагноза) спрямо отложената (при прогресия) хормонотерапия при ПК; данните показват, че ранна хормонотерапия може да отложи прогресията на болестта, но не винаги подобрява карцином-специфичната преживяемост.⁸ Само едно рандомизирано клинично проучване, включващо болни с пози-

тивни лимфни възли (N+), доказва полза за общата преживяемост след проведена ранна хормонотерапия.^{9,10} Наскоро публикувани данни на Mayo Clinic при средно проследяване от 10.3 години показват, че адювантната хормонотерапия при оперативно отстранен N+ ПК намалява риска от биохимична прогресия и локален рецидив, но не влияе сигнификантно на системната прогресия и карцином-специфичната преживяемост.¹¹

Следоперативна хормонотерапия за биохимична прогресия. Андроген-подтискаща терапия. Въпреки че пациенти със самостоятелна биохимична прогресия се третира често с андроген-подтискаща терапия, ползите от това лечение са все още несигурни. Данни от ретроспективно проучване върху 1352 болни показват липса на сигнификантна разлика по отношение времето до клинична поява на метастази с ранна (преди клинични метастази) спрямо отложена (след клинични метастази) андроген-подтискаща терапия. Все пак, при стратифициране по риск се оказва, че ранна андроген-подтискаща терапия отлага клиничната поява на метастази при болни с висок риск (оценка по *Gleason* > 7 и време на удвояване на PSA < 12 месеца), но не оказва ефект върху карцином-специфичната преживяемост.¹² Ретроспективно проучване на Mayo Clinic върху болни с висок риск показва слабо подобрение на карцином-специфичната преживяемост и преживяемостта без прогресия (съотв. 3% и 5%) и липса на ефект по отношение на общата преживяемост.¹³ Друго ретроспективно проучване, включващо 422 болни, показва, че при стриктно проследяване и приложение на отложена хормонотерапия могат да се получат отлични резултати по отношение на ефект и преживяемост.¹⁴ Все пак, цитираните проучвания са ретроспективни и не отчитат поносимост от продължителна андроген-подтискаща терапия, т.е. необходими са данни от проспективни, рандомизирани и с добър дизайн клинични проучвания, преди да се препоръча рутинно приложение на ранна хормонотерапия.

Антиандрогени. Антиандрогените са алтернатива на андроген-подтискащата терапия при биохимична прогресия, особено за млади и без съпътстващи заболявания мъже. Резултатите от проспективно, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване с адювантен *bicalutamide* 150 mg/дневно след РП при локално авансирал ПК показват сигнификантно снижение на риска от обективна прогресия при болни, получаващи *bicalutamide*; липсва обаче сигнификантна разлика между двете групи по отношение на общата преживяемост.¹⁵

Интермитентна андроген-подтискаща терапия. Представява алтернатива на пълната андрогенна блокада и се прилага с цел отлагане във времето на хормоналната резистентност, намаляване на страничните ефекти и редуциране на разходите от продължително лечение. Все още липсват данни от проспективни рандомизирани проучвания при пациенти със самостоятелна биохимична прогресия. Интерес представлява проучването на *Tunn et al.* върху 150 болни, провеждащи интермитентна андроген-подтискаща терапия; при среден период на наблюдение от 48 месеца и среден период на хормонална терапия от 26.6 месеца нито един пациент не е прогресирал с развитие на хормонална резистентност.¹⁶


Минимална андрогенна блокада. В някои проучвания се прилага комбиниране на *finasteride* с *flutamide* при болни с биохимична прогресия, тъй като и двата препарата

действат адитивно чрез блокиране на интрапростатното превръщане на тестостерон до дихидротестостерон, както и блокиране на интрацитоплазмения дихидротестостеронов рецептор.¹⁷ Публикуваните данни от проучване, включващо 73 болни, показват, че с тази комбинация е постигнат среден надир на PSA от 1.35 ng/mL под 6 месеца. Все пак, само 62% от пациентите са постигнали PSA надир от < 0.2 ng/mL. След среден период на наблюдение от 15 месеца нито един болен не е прогресирал. Необходими са данни от по-продължителни наблюдения, по-голям брой болни и провеждане на рандомизирани фаза III проучвания с по-нови антиандрогени.

Хормонотерапия след РП, комбинирана с лъчелечение или химиотерапия. Добавянето на хормонотерапия към спасително лъчелечение не е свързано с удължаване на карцином-специфичната преживяемост.¹⁸ В тази насока се очакват резултати от стартирали рандомизирани фаза III клинични проучвания. Понастоящем няма индикация за приложение на химиотерапия при болни само със самостоятелна биохимична прогресия.

Наблюдение. Наблюдение до развитие на клинично доловими метастази може да бъде добър вариант на поведение при болни с оценка по *Gleason* < 7, покачване на PSA под 2 години от операцията и време на удвояване на PSA под 10 месеца. При тези болни средният период до развитие на метастази ще бъде осем години, а средният период от метастазите до смъртта – още пет години.²

A	При самостоятелна биохимична прогресия след радикална простатектомия се препоръчва хормонотерапия с LHRH-агонист или орхиектомия, или <i>bicalutamide</i> 150 mg/дневно.
B	При наличие на биохимична прогресия, индицираща системна прогресия на болестта, се препоръчва приложение на ранна андроген-подтискаща терапия.

	<p>■ След проведено радикално лечение при всеки пациент с покачващи се стойности на PSA е необходимо да се дефинира наличие или отсъствие на биохимична прогресия на болестта въз основа на приетите критерии.</p> <p>■ При доказване на биохимична прогресия е необходимо индивидуално определяне на терапевтичното поведение при всеки пациент.</p>
---	---

ЛИТЕРАТУРА

1. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7 (3): 211-216
2. Pound CR, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281 (17): 1591-1597
3. Stephenson AJ, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3973-3978
4. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (5): 1035-1041
5. Horwich A, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v129-v133
6. Messing EM, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781-1788
7. Messing EM, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472-479
8. Studer UE, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1868-1876
9. Messing EM, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472-479

10. McLeod DG, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97: 247-254
11. Boorjian SA, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007; 178 (3 Part 1): 864-870
12. Moul JW, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141-1147
13. Siddiqui SA, et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008; 179: 1830-1837
14. Makarov DV, et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol* 2008; 179: 156-161
15. Moul JW. Treatment of PSA only recurrence of prostate cancer after prior local therapy. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 785-798
16. Tunn U, et al. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy-first results of a randomized prospective phase III clinical trial (AUO study AP06/95). *Eur Urol (Suppl)* 2003; 1: 24
17. Harding P, et al. Combination flutamide and finasteride in PSA-only recurrence after prior local prostate cancer therapy. *J Urol* 1998; 159 (Suppl): 130 (abstr)
18. Pearce A, et al. Effect of combined treatment with salvage radiotherapy plus androgen suppression on quality of life in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 78-83

6.1.3. Хормонотерапия при метастатична болест

Асен Дудов, Светлана Ганчева

Лекарствената андрогенна блокада (андроген-подтискаща терапия, АПТ) е основен стандарт в терапевтичното поведение при метастазирал простатен карцином (ПК). Около 90% от циркулиращите андрогени се произвеждат в тестиса и само 5-10% (андростендион, дихидроепиандростерон и дихидроепиандростерон сулфат) са резултат на адrenalна биосинтеза. Андрогенна супресия се осъществява чрез блокиране на основния източник – тестикални андрогени или чрез инхибиране на действието им на рецепторно ниво в простатната клетка. Кастрацията (оперативна или медикаментозна) е „златен стандарт“ в хормоналното лечение на ПК.^{1,2} Двустранната орхиектомия (тотална или субкапсуларна) бързо осигурява кастрационни нива (в рамките на около 12 часа), но е необратима и има негативно психологично въздействие.³ Синтетичните аналози на лутеинизиращия хормон рилизинг хормон (LHRH) осъществяват постоянна стимулация върху хипофизата и осигурява кастрационни нива за около 2-4 седмици.⁴ Транзиторното покачване на серумния тестостерон при начало приложение на LHRH-агонисти води до възникването на т.нар. феномен на „пламване“ (flare-up), който при симптоматични пациенти може да предизвика сериозни усложнения като засилен болков синдром, остра субвезикална обструкция, постренална бъбречна недостатъчност, кардиологични усложнения, свързани с хиперкоагулационен статус и др.⁵ В анализ на девет проучвания честотата на клинично изявен феномен на „пламване“ е 10.9%.⁶ За намаляването му се препоръчва комбиниране на LHRH-агонисти с антиандроген за период от 7-14 дни.⁷ И хирургичната, и медикаментозната кастрация водят до хипогонаден статус, въпреки че ниските нива на тестостерон, т.нар. кастрационни нива, пресистират. За стандартно кастрационно ниво се приема стойност на

тестостерон под 1.7 nmol/L (50 ng/dL).⁸ При част от пациентите (около 2-17%) LHRH-агонистът не води до кастрационно ниво, поради което се препоръчва редовно мониториране на тестостерона.⁹ Мета-анализ на 18 рандомизирани проучвания показва, че хирургична и медикаментозна кастрация са с напълно сравними ефективност както за време до прогресия, така и за обща преживяемост.¹⁰ Антиандрогените (стероидни и нестероидни) се конкурират на рецепторно ниво с андрогените; стероидните антиандрогени оказват и централен ефект върху хипофиза, снижавайки нивото на лутеинизиращия хормон (LH) и на фоликулостимулиращия хормон (FSH) със супресия на адrenalната активност.¹¹ Не се препоръчва монотерапия с антиандрогени (стероидни или нестероидни); в сравнение с кастрацията, самостоятелното им приложение води до достоверно по-ниска преживяемост.¹² Две проспективни рандомизирани проучвания сравняват *bicalutamide* (150 mg/дневно) с хирургична или медикаментозна кастрация при локално авансирал или метастазирал ПК: при метастатична болест кастрацията осигурява по-добра обща преживяемост, без значима разлика в средната преживяемост; при пациенти без метастази липсва разлика в средна и обща преживяемост.¹³ Ранната АПТ при метастатична болест води до симптоматичен контрол и удължава времето до прогресия, но липсват доказателства за удължаване на преживяемостта. В проучването MRC PCWG пациенти с локално авансирал и метастазирал ПК получават незабавна или отложена АПТ (хирургична или медикаментозна кастрация); при пациенти с отложено лечение два пъти по-често се регистрира висцерална дисеминация, патологични фрактури, субвезикална обструкция и гръбначномозъчна компресия.¹⁴

Максимална андрогенна блокада (МАБ). Резултатите от проведени до момента клинични проучвания, сравняващи ефективност на кастрация с МАБ, са противоречиви. Най-големият мета-анализ обхваща 27 рандомизирани проучвания; резултатите

показват тенденция към удължаване на общата преживяемост при пациенти с МАБ ($p = 0.11$).¹⁵ Комбинацията с нестероиден антиандроген достоверно снижава риска от смърт с 8% в сравнение с кастрация ($p = 0.005$) и подобрява петгодишната преживяемост с 2.9%, за разлика от комбинацията със стероиден антиандроген, където е налице достоверно увеличаване на риска от смърт с 13% ($p = 0.04$) и снижаване на петгодишната преживяемост с 2.8%. Засега липсва категорично становище за приложението на МАБ при метастатичен ПК.¹⁶⁻¹⁸

Интермитентна андрогенна блокада. Концепцията се базира на резултати от предклинични проучвания, които показват, че АПТ води до промяна във фенотипа на простатните стволови клетки от андроген-зависим към андроген-независим.¹⁹ Времето до поява на андрогенна независимост се увеличава трикратно при интермитентно приложение.²⁰ В момента са налични данни от 19 проучвания фаза II, а в един системен обзор се прави извода, че интермитентната АПТ е еднакво ефективна на непрекъснатата и редуцира честотата на нежелана токсичност.²¹ Резултатите от първото фаза III рандомизирано клинично проучване S9346/INT-0162, сравняващо постоянната с интермитентна АПТ при пациенти само с метастазирал ПК, показват, че при разпространена метастатична болест интермитентната е не по-малко ефективна от постоянната (HR = 0.96), но при минимална метастатична болест интермитентната АПТ е със значително по-ниска ефективност (HR = 1.23). Пациенти с минимална метастатична болест, получавали интермитентна АПТ, имат средна преживяемост с две години по-ниска, което превръща постоянната АПТ в препоръчителен терапевтичен подход.²²

Андрогенна независимост (хормонорезистентност). Продължителността на отговора към АПТ при метастатична болест е от 14 до 20 месеца, след което на-

стъпва прогресия.²³ Андрогенната независимост се медира от андроген-рецептор-независим и андроген-рецептор-зависим механизъм. Въпреки прогресия при кастрационни нива на тестостерон, част от пациентите отговарят на последваща хормонотерапия. Важно е да се разграничат кастрация-рефрактерния, но все още хормоночувствителен ПК (КРПК) и истинския хормонорезистентен ПК (ХРПК).²⁴ При прогресия на фона на АПТ възможните терапевтични избори включват: (1) добавяне на нестероиден антиандроген²⁵; (2) замяна на антиандроген²⁶; (3) естрогени²⁷; (4) инхибитори на адренална биосинтеза (*aminoglutethimide*, *ketoconazole* и кортикостероиди)²⁸; (5) спиране на антиандрогенната терапия (андрогенно оттегляне). Около 15-30% от пациентите показват отговор, който се дефинира като намаляване на стойностите на PSA $\geq 50\%$ и средна продължителност около четири месеца. Освен за *flutamide*, ефект от андрогенно отнемане е докладван за *bicalutamide* и *megestrol acetate*. Липсват доказателства за отговор към отнемане на антиандрогена след втора линия АПТ.¹⁸ Добавянето на *ketoconazole* към андрогенното отнемане води до достоверно по-висок биохимичен отговор (32% срещу 11%) и по-дълго време до биохимична прогресия (8.6 срещу 5.9 месеца), но не удължава преживяемостта.²⁹ Липсват доказателства от рандомизирани проучвания, че втора и последващи хормонални линии водят до удължаване на преживяемостта. За лечение на метастатичен ХРПК, третиран с *docetaxel*, се препоръчва андрогенсинтетазния инхибитор *abiraterone acetate*; в комбинация с *prednisolone* той води до достоверно удължаване на обща преживяемост (14.8 срещу 10.9 месеца, $p < 0.0001$) и преживяемост без прогресия (5.6 срещу 3.6 месеца, $p < 0.001$).³⁰ Резултатите от междинния анализ на фаза III клинично проучване COU-AA-302 за приложението на *abiraterone acetate* при метастатичен КРПК показаха статистически значимо

удължаване на преживяемостта без прогресия при химионаивни, асимптоматични или с умерено изразени симптоми пациенти. *Abiraterone acetate* в комбинация с *prednisolone* удължава времето до започване на химиотерапия от 16.8 на 25.2 месеца и времето до прогресия на PSA от 5.6 на 11.1 месеца.³¹ *Enzalutamide* е нов инхибитор на андроген-рецепторните сигнални пътища; във фаза III рандомизирано проучване при 800 пациенти, лекувани с *docetaxel* (AFFIRM), медикаментът води до

достойно удължаване на общата преживяемост от 13.6 на 18.4 месеца, удължаване на преживяемостта без прогресия от 2.9 на 8.3 месеца и подобряване на качеството на живот.³² При АПТ се наблюдава сериозна токсичност: топли вълни, гинекомастия, еректилна дисфункция, понижено либидо, загуба на костна плътност с висок риск от фрактури, затлъстяване, инсулинова резистентност, захарен диабет, хиперлипидемия, сърдечносъдови болести, депресия, когнитивна дисфункция и др.⁷

A	<ul style="list-style-type: none">■ За първа линия на лечение при метастатичен простатен карцином се препоръчва незабавно приложение на андроген-подтискаща терапия (медикаментозна или хирургична кастрация, които са с еднаква ефективност).■ Максимална андрогенна блокада (добавяне на нестероиден антиандроген към кастрацията) се препоръчва при пациенти, при които не са постигнати кастрационни нива на тестостерон.
B	<ul style="list-style-type: none">■ Препоръчва се началното приложение на LHRH-агонисти да се комбинира с антиандроген (най-малко за седемдневен период) с цел превенция на феномена на “пламване”.■ При разпространена метастатична болест може да се обсъжда интермитентна андроген-подтискаща терапия.■ При минимална метастатична болест интермитентната антиандроген-подтискаща терапия не се препоръчва.■ След прогресия при кастрация се препоръчва добавяне на антиандроген (<i>bicalutamide</i>, <i>flutamide</i>).
D	<p>Първа линия монотерапия с антиандрогени може да се обсъжда само при селектирани болни с контраиндикации за орхиектомия или с непоносимост към лекарствена кастрация.</p>



- **Първа линия лечение при метастатичен простатен карцином е незабавна медикаментозна или хирургична кастрация.**
- **За оценка на провежданото лечение е уместно редовно проследяване на нивото на тестостерон и PSA.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209-223
2. Silver RI, et al. Expression and regulation of steroid 5-a-reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994; 152 (2 Pt 1): 433-437
3. Desmond AD, et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Brit J Urol* 1988; 61 (2): 143-145
4. Limonta P, et al. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10 (4): 709-720
5. Schulze H, et al. Influence of different types of antiandrogens on LHRH analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990; 144: 934-941
6. Thompson et al. Sudden death due to disease flare with LHRH agonists therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990; 144: 1475-80
7. NCCN practice guidelines. v.4: 2011
8. Zolta A, et al Expert opinion on optimal testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2005; 4 (8): 37-41
9. Yri OE, et al. Failure to achieve castration levels in patient using Leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49: 54-58
10. Siedenfeld J, et al. Single therapy androgen suppression in man with advanced prostate cancer – a systemic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566-577
11. Anderson J, et al. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91 (5): 455-461
12. Tyrrell CJ, et al. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33 (5): 447-456
13. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Brit J Urol* 1997; 79 (2): 235-246
14. Klotz L, et al. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004; 93: 1177-1182
15. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491-1498
16. ESMO Clinical Practise guidelines, 2011
17. NCCN Practice guidelines, 2011
18. EAU Guidelines on prostate cancer, 2012
19. Gleave M, et al. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1998; 34(Suppl 3): 37-41
20. Akakura K, et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993; 71: 2782-2790

21. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010; 57: 49-59
22. Hussain M, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in hormone sensitive metastatic prostate cancer. Results from S9346/INT-0162, an international phase 3 trial Meeting: 2012 ASCO Annual Meeting Abstract No: 4
23. Growford ED et al. A controlled trial of Leuprolide with and without flutamide in prostate cancer. *N Engl J Med* 1989; 321: 419-424
24. Logothetis CJ, et al. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol* 1994; 21 (5): 620-629
25. Fossa SD, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001; 6 (1): 62-71
26. Suzuki H, et al. Nonsteroidal Antiandrogen Sequential Alternation for Prostate Cancer Study Group. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* 2008; 180 (3): 921-927
27. Oh WK, et al. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPES and diethylbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (18): 3705-3712
28. Scholz M, et al. Long-term outcome for men with androgen independent prostate cancer treated with Ketoconazole and hydrocortisone. *J Urol* 2005; 173: 1947-1952
29. Small EJ, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22 (6): 1025-1033
30. Danila DC, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel – treated castration resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (9): 1496-1501
31. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ASCO 2012, abstract LBA4518
32. Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer post docetaxel: Results from the phase III AFFIRM study, ASCO 2012, abstract LBA1

6.1.4. Системна терапия при кастрация-рефрактерен простатен карцином

Красимир Койнов, Жасмина Михайлова

Механизмите за андрогенна независимост на простатния карцином (ПК), означаваща като рефрактерност на кастрация, остават неясни.^{1,2} Приемаше се, че андрогенната блокада (АБ) дава възможност за растеж на андроген-независими клетки, които постепенно обхващат целия тумор. Днес водеща роля се преписва на промени в нормалната андрогенна сигнализация чрез два припокриващи се механизма, които са андроген-рецептор-независими и андроген-рецептор-зависими.³ Андроген-рецептор-независимите механизми са свързани с дерегулация на апоптозата чрез дерегулация на онкогени. Установени са високи нива на експресия на *bcl-2* с нарастваща честота на прогресия, а тумор-супресорният ген *p53* е по-често мутирал при андроген-независим ПК.⁴ Свърх-експресия на *bcl-2* и *p53* в тъканни материали корелира с агресивен ход на болестта.⁵ Предполага се участие на РТЕН-супресорен антиген. При андроген-независими тумори автокринното стимулиране може да придобие по-голямо значение. Допълнително е налице интрацелуларно повишаване на андрогени от *in situ* конверсия, което е вторично на интрацелуларни ензими, участващи в синтезата на интрацелуларен андроген.⁶ Андроген-рецептор-зависимите механизми обхващат лиганд-независимото активиране на андрогенните рецептори чрез тирозин-киназния активиращ път (IGF-1, KGF, EGF).

Дефиниция. Терминът *кастрация-резистентен простатен карцином* (КРПК) определя тумор, който не е напълно хормонално рефрактерен и може да се контролира с друг вид хормонотерапия. За дефинирането му се използват следните критерии: (1) кастрационни серумни нива на тестостерон (под 1.7 nmol/L, 50 ng/dL); (2) три последо-

вателни покачвания на серумен PSA през една седмица, показващи в две от изследванията увеличение спрямо най-ниската стойност с 50% и PSA над 2 ng/mL; (3) спиране на лечение с антиандроген за поне четири седмици при *flutamide* и за шест седмици при *bicalutamide*; (4) прогресия на PSA, независимо от последваща хормонотерапия.

Андрогенна блокада при КРПК. Задължително е да се докаже наличие на кастрационни нива на тестостерон (под 1.7 nmol/L, 50 ng/dL). Препоръката за продължаване на АБ с LHRH-агонист, въпреки прогресия на PSA, се основава на данни за достоверно по-ниска честота на преживяемостта при болни без пълна АБ.⁷ Резултати от други проучвания, обаче, показват маргинална полза от продължаване на приложението на синтетичните аналози на лутеинизиращия хормон рилизинг хормон (LHRH-агонисти). Засега се приема, че АБ трябва задължително да продължи при КРПК.

Вторична андрогенна блокада. При прогресия след АБ съществуват различни терапевтични избори.⁸

Синдром на оттегляне на антиандроген. Приблизително една трета от болните се повлияват с този подход (снижение на PSA под 50% със средна продължителност около четири месеца). Приёмът се приема за първо поведение при болни с прогресия на болестта.

Лечебни избори след начална АБ. С изключение на болни без кастрационни нива на тестостерон, трудно е да се предвиди кои болни ще се повлияят от вторична АБ. В най-голямата група с КРПК, при която е приложен с нестероидния антиандроген *bicalutamide* (150 mg/дневно), е получен отговор на PSA в 20% и палиативен ефект.⁹ Добавянето на *bicalutamide* или *flutamide* към АБ по време на прогресия на PSA води до снижение на маркера само при отделни болни.¹⁰

Алтернативни антиандрогени. Вторичната хормонотерапия с алтернативен антиандроген (замяна на *flutamide* с *bicalutamide* и обратно) след спиране на тоталната АБ поради прогресия води до спадане на PSA над 50% при 35.8% от популацията с продължителност над шест месеца.¹¹

Оттегляне на антиандроген с едновременно приложение на *ketoconazole*. Със средства, инхибиращи адреналната стероидогенеза (*aminoglutethimide*, *ketoconazole* и кортикостероиди), се постига отговор на PSA в около 25% за около 4 месеца. Едновременното приложение на *ketoconazole* и антиандрогенното оттегляне достоверно увеличава отговора на PSA (32% срещу 11%) и удължава времето до прогресия на PSA (8.6 срещу 5.9 месеца).¹²

Естрогени. В проучвания с *diethylstilbestrol* е постигнат отговор на PSA между 24% до 80% и двегодишна преживяемост в 63%. Около една трета от болните (31%) развиват дълбоки венозни тромбози, а 7% – миокарден инфаркт.

Имунотерапия. *Sipuleucel-T* получи регистрация за приложение като първа линия терапия при болни с асимптоматичен или минимално симптоматичен КРПК. Препаратът представлява активна клетъчна имунотерапия или вид лечебна противотуморна ваксина, състояща се от автоложни мононуклеарни клетки от периферна кръв, включващи антиген-представящи клетки. Последните се активират *ex vivo* с помощта на рекомбинантен фузионен протеин, състоящ се от простатен антиген и простатна кисела фосфатаза, свързани с гранулоцит-макрофаген колонистимулиращ фактор. Ефективността и поносимостта на препарата са изследвани в рандомизирано, двойно сляпо, контролирано, фаза III клинично проучване (ИМПАКТ),¹³ сравняващо *sipuleucel-T* спрямо плацебо. В групата болни със *sipuleucel-T* е наблюдавана 22% относителна редукция

на риска от смърт в сравнение с групата с плацебо ($p = 0.03$), т.е. 25.8 срещу 21.7 месеца. Тригодишната преживяемост за *sipuleucel-T* е 31.7%, а за плацебо – 23.0%. Не е установена разлика между двете групи по отношение на времето до прогресия.

Бъдеци избори. MDV3100 (*enzalutamide*) е нов антиандроген, блокиращ пренасяне на андрогенния рецептор до ядрото; резултати от фаза III клинично проучване AFFIRM показват достоверно удължаване на обща преживяемост (18.4 срещу 13.6 месеца, $p < 0.0001$) и преживяемост без прогресия (8.3 срещу 3.0 месеца, $p < 0.0001$) спрямо плацебо и редукция на относителен риск за смърт с 37%.¹⁴

Abiraterone acetate е инхибитор на CYP17; при КРПК той постига снижение на PSA над 50% при 85% от болни, непровеждали химиотерапия, при 50% – след *docetaxel* и при 33% – след *ketoconazole*.¹⁵⁻¹⁷ Две клинични проучвания фаза III (при химиорефрактерни болни и при непровеждали химиотерапия) отчитат достоверно подобрене на обща преживяемост (14.8 срещу 10.9 месеца).¹⁷ Проучването COU-AA-302¹⁸ с приложение на *abiraterone acetate* при пациенти, непровеждали химиотерапия, демонстрира сигнификантно подобрене на преживяемостта без прогресия (средна недостигната спрямо 8.3 месеца; $p < 0.0001$) и общата преживяемост (средна недостигната спрямо 27 месеца; $p = 0.0097$), както и отлагане във времето на употреба на опиати, начало на химиотерапия, влошаване на общото състояние и прогресията на PSA. Тези резултати предполагат, че е възможно да се промени естествения ход на болестта, като се удължи продължителността на хормоналната чувствителност на тумора и се отложи започването на химиотерапия.

Radium-223 (alpharadin) е фармацевтик, съдържащ нуклид, който отделя алфа-частици; лъчението е с къс пробег и не причинява увреждане на съседни тъкани, особено на

костния мозък. Съобщени са резултати от рандомизирано клинично проучване фаза III ALSYMPCA при 922 болни с костни метастази от КРПК; средната обща преживяемост за болните на *alpharadin* е 14.0 спрямо 11.2 месеца при плацебо. Времето до първото скелет-свързано събитие е 13.6 спрямо 8.4 месеца при плацебо. При 33% от болните на *alpharadin* е регистрирано нормализиране на стойностите на алкална фосфатаза, докато при тези на плацебо това е наблюдавано само в 1%. Добрите резултати предполагат, че *alpharadin* ще се утвърди като стандартно лечение за болни с костни метастази от КРПК.

Цитотоксична терапия при КРПК. При първа линия средства за избор е *docetaxel*, който единствен достоверно удължава средната обща преживяемост. Комбинация на *mitoxantrone* с кортикостероид подобрява качеството на живот, но не повлиява PSA, нито преживяемостта.

Време за започване на химиотерапия. Този показател варира при КРПК. При симптоматични болни се препоръчва лечението да започне веднага и циклите да се прилагат на всеки три седмици. При пациенти без симптоми изборът се обсъжда индивидуално. Описани са три неблагоприятни рискови фактори: ниво на PSA > 114 ng/ml, време за удвояване на PSA (PSA-DT) < 55 дни или наличие на висцерални метастази. По-добро дефиниране на предиктивни рискови фактори е осъществено в проучването TAX 327: (1) висцерални метастази, (2) болка, (3) анемия (Hb < 130 g/l), (4) прогресия от костна скintiграфия и (5) предхождащо лечение с *estramustin* преди *docetaxel*. Стратифицират се три рискови групи с нисък (0-1 фактора), среден (2 фактора) и висок риск (3-4 фактора), определящи различна продължителност на средна обща преживяемост (съотв. 25.7, 18.7 и 12.8 месеца).¹⁸ Две независими проучвания твърдят, че по-добра преживяемост се открива при серумни нива на C-реактивен протеин под 8 mg/L.

Комбинирана терапия с *estramustine*. Най-проучена е комбинацията на *estramustine* с *vinblastine*, която достоверно удължава времето до прогресия и снижава PSA под 50% спрямо самостоятелен *estramustine*. Един мета-анализ установява, че добавянето на *estramustine* към химиотерапия удължава времето до прогресия на PSA и общата преживяемост.

Платинови производни. Приложени самостоятелно, *cisplatin* и *carboplatin* показват ефективност, но не са възприети за стандартно поведение при КРПК.

„Спасителна“ химиотерапия. Методът е обект на много клинични проучвания; най-ефективно е приложението на *cabazitaxel*²⁰, интермитентна втора линия с *docetaxel*²¹ и потенциална таргетна терапия.²² Рандомизирано фаза III проучване сравнява ефективността на *cabazitaxel* плюс *prednisone* спрямо *mitoxantrone* плюс *prednisone* при КРПК, прогресирал след или по време на *docetaxel*-базирана химиотерапия.²⁰ В групата с *cabazitaxel* резултатите показват достоверно по-висока обща преживяемост (15.1 срещу 12.7 месеца, $p < 0.0001$), преживяемост без прогресия (2.8 срещу 1.4 месеца, $p < 0.0001$), обективен отговор (14.4% срещу 4.4%, $p < 0.005$) и отговор на PSA (39.2% срещу 17.8%, $p < 0.0002$).

Терапевтична последователност при КРПК. През последните години бе постигнат значителен напредък в лечението на КРПК с въвеждането на нови лекарствени препарати, удължаващи общата преживяемост. През 2004 г. комбинацията *docetaxel/prednisone* за първи път показва сигнификантно по-добра обща преживяемост.¹⁹ През 2011 и 2012 г. бяха регистрирани препаратите *sipuleucel-T*, *cabazitaxel/prednisone* и *abiraterone/prednisone*.¹³⁻¹⁷ Още два нови лекарствени препарата – *radium-223* и *enzalutamide* показват удължаване на преживяемостта във фаза III клинични проучвания и очакват регистрация през тази година.^{14, 23} Следователно понастоящем шест нови лекарствени препарата са в състояние

да удължат преживяемостта на болните с КРПК. Индикациите за приложението им се различават в зависимост от това дали е прилаган *docetaxel* или не. Така например, имунотерапията с *sipuleucel-T* е показана при болни с асимптоматична или минимално симптоматична болест. *Cabazitaxel* и *abiraterone acetate* са показани за приложение след проведено лечение с *docetaxel*. В проучванията с *enzalutamide* необходимо условие е предхождащо приложение на *docetaxel*. В проучването с *radium-223* повечето пациенти са с предхождащо лечение с *docetaxel*, но са включени и болни, неподходящи или отказали лечение с *docetaxel*.²³ Логичният за момента вариант на терапевтична последователност включва първоначално приложение на *sipuleucel-T*, последвано при прогресия от *docetaxel* и при следваща прогресия – лечение с *cabazitaxel/prednisolone* и/или *abiraterone/prednisone*.

Друг вариант е приложение на *abiraterone/prednisone* преди *docetaxel*. На този етап липсват научно обосновани сравнителни данни и затова все още не съществува възприета парадигма за оптимална последователност. При определяне на терапевтичното поведение е необходимо да се вземат предвид редица фактори: предпочитания на пациента, преведено до момента лечение и получен ефект, общо състояние, скорост на прогресия на болестта, разпространение и обем на тумора, коморбидност, поносимост на пациента към предхождащи терапии, лекарствена токсичност, невроендокринен статус, настоящи симптоми, възможност за включване в клинични проучвания, съдействие на пациента, местоживеене и разходи за лечение.

A

- При метастатичен кастрация-рефрактерен простатен карцином като средство на избор се препоръчва първа линия химиотерапия с *docetaxel* (75 mg/m² през три седмици), комбинирана с кортикостероиди.
- При метастатичен кастрация-рефрактерен простатен карцином със симптоматични костни метастази се препоръчва химиотерапия с *docetaxel* или *mitoxantrone*, комбинирана с кортикостероиди.
- При пациенти с добър PS и метастатичен кастрация-рефрактерен простатен карцином се препоръчва обсъждане на имунотерапия със *sipuleucel-T*.
- При метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином, прогресирал след първа линия химиотерапия с *docetaxel*, се препоръчва втора линия с *cabazitaxel* (при липса на противопоказания) или с *abiraterone acetate*.
- При метастатичен кастрация-рефрактерен простатен карцином с добър терапевтичен отговор от предишно лечение с *docetaxel* и време до прогресия над шест месеца се препоръчва обсъждане на втора линия със същия цитостатик.

В

При метастатичен кастрация-рефрактерен простатен карцином не се препоръчва започване на химиотерапия, ако не са налице серумни нива на тестостерон под 1.7 nmol/L и PSA над 2 ng/mL.



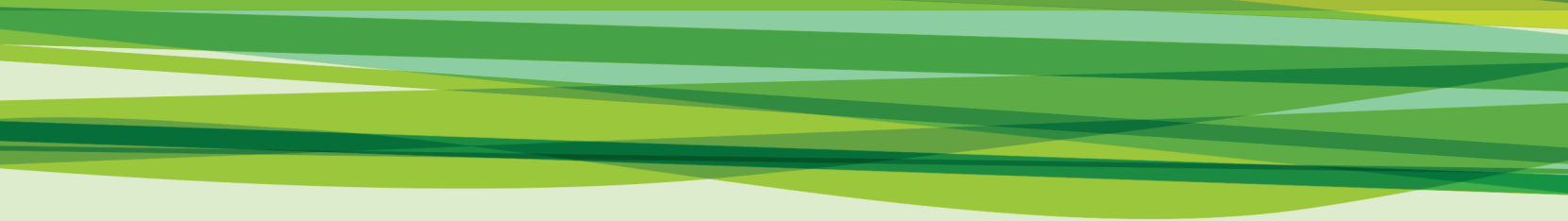
- *Понастоящем при метастатичен кастрация-рефрактерен простатен карцином съществуват няколко терапевтични възможности, удължаващи общата преживяемост.*
- *Одобрените регулаторни терапевтични подходи при метастатичен кастрация-рефрактерен простатен карцином са sipuleucel-T, cabazitaxel и abiraterone acetate.*
- *Оптималната последователност на терапевтичните подходи при болни с метастатичен кастрация-рефрактерен простатен карцином не е стандартизирана.*
- *За последователността на прилаганите терапевтични подходи значение имат предпочитанията на пациента, настоящите симптоми, туморния отговор към предхождаща терапия, разпространението на прогресиращата болест, PS и коморбидността.*
- *Потенциалните ползи и очакваната токсичност от предстоящата химиотерапия трябва задължително да се обсъждат с болния.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Chi KN, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009; 56 (4): 594-605
2. Attard G, et al. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009; 16 (6): 458-462
3. Schröder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008; 53 (6): 1129-1137
4. Haldar S, et al. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997; 57 (2): 229-233
5. Bauer JJ, et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 156 (4): 1511-1516
6. Stanbrough M, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66 (5): 2815-2825

- Manni A, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988; 6 (9): 1456-1466
- Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. *Urology* 2003; 62 (Suppl 1): 87-94
- Kucuk O, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001; 58 (1): 53-58
- Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer (published erratum of serious dosage error appears in *Oncology* (Huntingt) 1993 Jun;7(6):2). *Oncology* 1993; 7 (5): 17-24, 27; discussion 27-9
- Suzuki H, et al. Nonsteroidal antiandrogen sequential alternation for Prostate Cancer Study Group. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* 2008; 180 (3): 921-927
- Small EJ, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22 (6): 1025-1033
- Kantoff P.W. et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *New Engl J Med* 2010; 363 (5): 411-423
- Scher HI, et al. Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer post docetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (5 suppl): LBA1
- Ryan CJ, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28 (9): 1481-1488
- Danila DC, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (9): 1496-1501
- De Bono JS, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364 (21): 1995-2005
- Charles J. Ryan, et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naive patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2012;30(15S): Abstract 4.
- Tannock IF, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351 (15): 1502-1512
- Sartor AO, et al. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). 2010 Genitourinary Cancers Symposium, abstract #9
- Ohlmann C, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2006; 5 (2): 93, abstract #289
- Lara PN Jr, et al. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004; 3 (3): 165-173
- Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate cancer (CRPC): a phase III randomized trial (ALSYMPCA). *Eur J Cancer.* 2011;47 (suppl 2).

7 Комбинирани терапевтични подходи



7.1. ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ С ПРЕДВАРИТЕЛНА, ЕДНОВРЕМЕННА И ДОПЪЛНИТЕЛНА ХОРМОНОТЕРАПИЯ

Камен Недев, Димитър Калев

Хормоналната чувствителност на простатния карцином (ПК) дава основание за комбиниране на андрогенна блокада (АБ) с дефинитивно лъчелечение при радикално лечение на локално авансирал тумор (Т3-4 N0 M0) при болни с висок и селектирани болни със среден риск.¹ Целта е да се стерилизират потенциални микрометастази и да се намали обемът на тумора, което е предпоставка за постигане на висока лечебна доза при намален риск от увреда на съседни критични органи. Наблюдаваният апоптотичен ефект на допълнителната хормонотерапия най-вероятно участва активно в процеса на превръщане на сублеталните (едноверижни) хромозомни аберации в летални.²

Дефинитивно лъчелечение с предварителна и едновременна хормонотерапия. Обсъжда се при тумори сТ3 и голям обем. Приносът от хормонотерапия преди лъчелечение е доказан в проучване RTOG86-10 с десетгодишно наблюдение на 471 болни с локално авансирал ПК (Т2-4 N0 M0), лекувани с комбинирана АБ (КАБ) с *eulexine*, 250 mg три пъти дневно и *goserelin*, 3.6 mg на всеки 4 седмици, два месеца преди и по време на радикално облъчване (45 Gy за малък таз и 20-25 Gy свръхдозирани за тумора). Въпреки липса на предимство за обща преживяемост (43% срещу 34%, $p =$

0.12), изпитването показва сигнификантна разлика в полза на КАБ за десетгодишна карцином-свързана смъртност (23% срещу 36%, $p = 0.01$), преживяемост без прогресия (11% срещу 3%, $p = 0.0001$) и биохимичен рецидив (60% срещу 80%, $p = 0.0001$).³ Проучването TROG 96.01 рандомизира пациенти за самостоятелно лъчелечение (66 Gy/33 фракции), сравнявайки ги с лъчелечение с едновременна хормонотерапия (тримесечна КАБ с *goserelin* и *flutamide*, стартираща два месеца преди лъчелечение, или шестмесечна КАБ, стартираща пет месеца преди лъчелечение). След проследяване от 10.6 години резултатите показват предимство на комбинирания подход: тримесечното лъчелечение с едновременна хормонотерапия достоверно снижава кумулативната честота на прогресия на PSA ($p = 0.003$), локалната прогресия ($p = 0.0005$) и преживяемостта без събития ($p = 0.0001$). Шестмесечното едновременно приложение на хормонотерапия води до по-значимо снижение на прогресията на PSA ($p < 0.0001$), локална прогресия ($p = 0.0001$) и преживяемост без събития ($p < 0.0001$), намалявайки допълнително показателите *далечна прогресия* ($p = 0.001$), *карцином-специфична смъртност* ($p = 0.0008$) и всяка друга причина за смъртност ($p = 0.0008$).⁴ В една ретроспективна серия на MSKCC се анализират пациенти с висок риск, получаващи хормонотерапия три месеца преди и по време на лъчелечение с повишена доза до 86.4 Gy. Регистрира се изключително висок дял на пет- и десетгодишна обща преживяемост, съответно 91% и 65% и на карцином-специфична преживяемост – 83%.⁵ В многоцентрово, рандомизирано, фаза III проучване ISRCTN01534787 след десетгодишно проследяване се доказва предимство на комбинирането на дефинитивно лъчелечение с АБ, което намалява на половина карцином-специфичната смъртност (11.9% срещу 23.9%, 95% CI: 4.9-19.1) и общата смъртност (29.6% срещу 39.4%, 95% CI: 0.8-18%).⁶

Дефинитивно лъчелечение с предварителна, едновременна и дългосрочна допълнителна хормонотерапия. Проучване EORTC 22863 сравнява болни с висок риск, провеждащи самостоятелно дефинитивно лъчелечение срещу лъчелечение плюс КАБ (преди, по време и до 36 месеца след облъчване). Проучването отчита достоверно предимство на дългосрочната комбинация като след шестдесет и шестмесечно проследяване общата преживяемост е 78% срещу 62% ($p = 0.001$) в полза на комбинацията, след десетгодишно проследяване остава достоверно по-висока (58.1% срещу 39.8%, $p < 0.0001$) заедно с преживяемостта без прогресия (47.7% срещу 22.7%, $p < 0.0001$). Отчита се десетгодишна карцином-свързана смъртност в 11.1% срещу 31% ($p < 0.0001$).⁷ В проучване EORTC 22961 краткосрочната комбинация не показва достоверна еквивалентна ефективност

спрямо дългосрочната допълнителна хормонотерапия (обща преживяемост – 80.5% срещу 85.3%, HR = 1.43; CI 1.04-1.98).⁸ Трето проучване RTOG 92-02 сравнява краткосрочна КАБ (два месеца преди и по време на дефинитивно лъчелечение) с лъчелечение, последвано от двегодишна адювантна хормонотерапия; след единадесетгодишно проследяване резултатите показват предимство на дългосрочната двегодишна КАБ по отношение на биохимичен контрол, време до поява на далечни метастази, локален контрол и карцином-специфична преживяемост. В непланирани субгрупови анализи адювантната КАБ показва достоверно по-добра обща преживяемост при болни с оценка по Gleason 8-10 (45% срещу 32%, $p = 0.006$).⁹

A	При локално авансирал простатен карцином (T3-4 N0 M0) и/или висок риск, и добър PS се препоръчва дефинитивното перкутанно лъчелечение плюс предварителна, едновременна и допълнителна андроген-подтискаща терапия до три години.
B	<ul style="list-style-type: none"> ■ При локално авансирал простатен карцином с позитивен нодален статус (c/pN1 M0) се препоръчва следоперативно лъчелечение с едновременна хормонотерапия, включващо перкутанно облъчване (обща огнищна доза – 70 Gy) плюс тригодишна комбинирана андроген-подтискаща терапия. ■ При простатен карцином със среден риск се препоръчва лъчелечение с кратък курс едновременна андроген-подтискаща терапия за 4-6 месеца – преди, по време на и след провеждането му.



- При простатен карцином с нисък риск не се препоръчва комбиниране на лъчелечение с хормонотерапия.
- Медикаментозна кастрация с LHRH-агонист трябва да се комбинира с поне седмдневен прием на антиандроген за профилактика на синдрома на “пламване”.
- Изборът на дефинитивно и следоперативно лъчелечение с едновременна хормонотерапия е мултимодален подход и задължително трябва да се обсъжда от мултидисциплинарен екип.
- За провеждане на перкутанно лъчелечение се предпочитат техники с триизмерно конформално и модулирано по интензитета лъчелечение.
- При болни, провеждащи продължително лечение с bicalutamide, е желателно профилактично облъчване на млечните жлези с еднократна доза 8-10 Gy през първия месец от лечението.

ЛИТЕРАТУРА

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002; 168 (1): 9-12
2. Joon DL, et al. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumours to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (5): 1071-1077
3. Roach M, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 585-591
4. Denham J W, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomized trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: (5): 451-459
5. Zelefsky MJ, et al. Long term outcome following three-dimensional conformal/intensity modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53 (6): 1172-1179
6. Widmark A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial *The Lancet* 2009; 373: 301-308
7. Bolla M, et al. Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy; a phase III EORTC study. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72 (1 Suppl 1): S30-S31
8. Bolla M, et al. EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360 (24): 2516-25127
9. Horwitz EM, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15): 2497-504
10. Lawton CA, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2005; 23 (4): 800-807

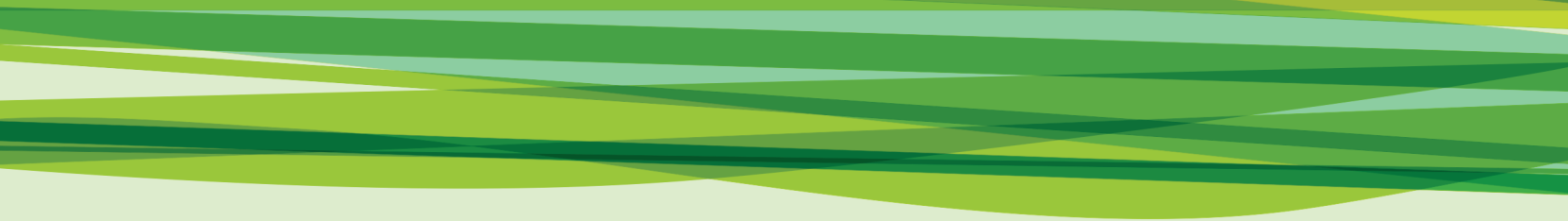
■ **7.2. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ С ЕДНОВРЕМЕННА
ХОРМОНОТЕРАПИЯ**

Виж Раздели

■ **5.3. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ**

■ **5.4. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ СЛЕД
ЛЕЧЕНИЕ**

8 Отсрочено лечение



8.1. ОТСРОЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛИЗИРАН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ (T1-2 N0 M0)

Марин Георгиев, Красимир Койнов

Честотата на малък, локализиран и добре диференциран простатен карцином (ПК) се увеличава, главно в резултат на скрининг с PSA и периодични простатни биопсии.¹⁻³ Затова много мъже с локализиран ПК не биха имали полза от провеждане на радикално лечение. С цел предотвратяване на свръхлечение са въведени две консервативни стратегии на поведение: изчаквателно наблюдение (watchful waiting) и активно проследяване (active surveillance). Изчаквателното наблюдение е изчакване на прогресия на болестта, след което започва провеждане на палиативно лечение. Активното проследяване е решение да не се започва незабавно лечение; болният се следи активно и при установяване на рискови фактори за прогресия (кратко време за удвояване на PSA, влошени хистопатологични фактори при повторна биопсия и др.) се започва лечение с цел излекуване.

Изчаквателно наблюдение. Обосновано е въз основа на често наблюдаваната бавна прогресия на болестта при възрастни мъже с висока честота на коморбидност и висока смъртност по други причини.⁴ Подходът може да се приема като възможно поведение при болни с локализиран ПК и кратка очаквана продължителност на живот

или при възрастни мъже със слабо агресивен тумор. Няколко проучвания показват честота на десетгодишна болест-специфична преживяемост от 82% до 87%^{5, 6-10} и до 80-95% при T1-2 и оценка по Gleason под 7.¹¹ В други три проучвания петнайсетгодишната болест-специфична преживяемост е била съотв. 80%, 79% и 58%^{7, 9, 10}, като в две от тях се докладва и двайсетгодишна преживяемост, съотв. 57% и 32%.^{7, 9} Честотата на показателя зависи от степента на туморна диференциация (G).⁵ Три клинични проучвания проследяват болни, рандомизирани за изчаквателно наблюдение или радикална простатектомия (РП).^{12, 13} Резултатите на Скандинавската група за простатен карцином показват достоверно снижение на карцином-специфична смъртност, обща смъртност и риск за метастази и локален рецидив при РП спрямо болни с изчаквателно наблюдение.¹³ Липсват данни, сравняващи изчаквателно наблюдение с лъчелечение. Съществува противоречива информация за сравнение с хормонотерапия.

Активно проследяване. Цел на подхода е да ограничи свръхлечението на пациенти с локализиран ПК с нисък риск, без да се отхвърля бъдещо радикално лечение, както е при изчаквателно наблюдение. Данните са от незавършили рандомизирани проучвания с наблюдение по-малко от десет години. На практика активно проследяване може да се предложи само на селектирана нискорискова популация, тъй като при някои мъже с ранен ПК съществува значителен риск от прогресия. Проучвания на *Johansson et al.* потвърждават, че пациенти с очаквана продължителност на живот над 10 години имат по-висока честота на смъртност при липса на радикално лечение.¹⁵ *Klotz et al.* докладват междинни резултати от десетгодишно проследяване при болни в стадий cT1c-2a, PSA < 10 ng/mL и оценка по Gleason 6: отчита се болест-специфична преживяемост в 97.2%, а 30% от пациентите са подложени на радикално лечение поради повишаване на риска от прогресия или по тяхно желание.¹⁶ Засега подходът на активно

проследяване означава въздържане от всякакво противотуморно лечение за пациенти над 70-годишна възраст, докато за по-млади представлява отлагане на лечението с години. Самото проследяване включва периодично дигитално ректално изследване, PSA и ежегодни простатни биопсии. Критерии за включване на активно лечение са неуточнени, но най-често се използват: (1) време на удвояване на PSA (PSAdt) с гранична

стойност между ≤ 2 и ≤ 4 години (критерият е дискутабилен поради слаба корелация на PSAdt с хистологичната прогресия на тумора); (2) прогресия на оценката по *Gleason* над 7 по време на периодични простатни биопсии през интервали от 1-4 години; (4) по желание на пациента.

В

- Тактика на изчаквателно наблюдение се препоръчва като възможно поведение при локализиран простатен карцином с нисък риск и кратка очаквана продължителност на живот.
- Тактика на активно проследяване се препоръчва при простатен карцином с най-нисък риск от прогресия: cT1-2a, PSA < 10 ng/mL, оценка по *Gleason* 6 (поне десет биопсични цилиндри), под две положителни биопсии, минимално туморно ангажиране на биопсичен материал (под 50% от биопсичния цилиндър).
- За провеждане на активно проследяване се препоръчват периодично повтарящи се простатни биопсии, дигитално ректално изследване и проследяване на PSA.
- При болни на активно проследяване се обсъжда преминаване към радикално лечение, ако при повтарящи се простатни биопсии се установи прогресия в степента на туморна диференциация или по желание на пациента.
- При простатен карцином с нисък риск изчаквателното наблюдение не се предпочита пред радикална простатектомия.



- **Тактиките на изчаквателно наблюдение и активно проследяване трябва да се имат предвид при определяне на терапевтично поведение с оглед предотвратяване свръхлечение на болни с локализиран простатен карцином.**
- **Тактиките на изчаквателно наблюдение и активно проследяване изискват от медицинския персонал стриктно спазване на правилата за проследяване на болните.**
- **Задължително потенциалните ползи и рискове от отсроченото лечение трябва да се обсъждат с болния.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer: fact and figures 2011. *America cancer society*. 2011
2. Haas GP, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008; 15 (1): 3866-3871
3. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56 (2): 106-130
4. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008; 102 (1): 10-14
5. Chodak GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330 (4): 242-248
6. Sandblom G, et al. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2000; 56 (3): 442-447
7. Johansson JE, et al. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *The Lancet* 1989; 1 (8642): 799-803
8. Bill-Axelsson A, et al. for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (19): 1977-1984
9. Adolfsson J, et al. The 20-yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol* 2007; 52 (4): 1028-1035
10. Jonsson E, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40 (4): 265-271
11. Lu-Yao GL, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009; 302 (11): 1202-1209
12. Lundgren R, et al. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy Versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicentre study with 15 years of followup. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995; 153 (5): 1580-1586
13. Bill-Axelsson, et al. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* 364;18 nejm.org May 5, 2011:1708-1717
14. Wilt TJ. The VA/NCI/AHRQ CSP#407: Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT): main results from a randomized trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting in men with clinically localized prostate cancer. Plenary presentation at: *American Urological Association Annual Meeting* 2011; Washington, DC, USA. Late Breaking abstracts
15. Johansson JE, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291 (22): 2713-2719
16. Klotz L, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (1): 126-131

**8.2. ОТСРОЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛ
ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ (Т3-4 N0 M0)***Марин Георгиев, Красимир Койнов*

Научната литература за отложено лечение при локално авансирал простатен карцином (ПК) е твърде оскъдна. Липсват рандомизирани проучвания, които да сравняват подхода с по-агресивни терапии, като лъчелечение или хирургия, със или без хормонотерапия. Повечето случаи с локално авансирал ПК, прогресирал след отлагане на лечение, са кандидати за хормонотерапия. Резултати от нерандомизирани проучвания показват, че хормонотерапията може без риск да се отложи до прогресиране на болестта, тъй като не се отчита полза по отношение на преживяемост между болни, провели незабавна орхектомия, и тези с отложено лечение.^{1,2} В рандомизирано фаза III проучване (EORTC 30981) болни с ПК в стадий T0-4 N0-2 M0 получават андрогенна блокада веднага или при настъпване на симптоматична прогресия, или сериозни усложнения; след среден период на наблюдение от 7.8 години относителният риск на обща преживяемостта е 1.25 в полза на незабавно започнато лечение; времето от рандомизация до прогресия на хор-

монорезистентната болест и карцином-специфичната преживяемост не се различават достоверно. Средното време до започване на отложено лечение е 7 години; в тази група са починали 25.6% от болните без да са имали нужда от лечение. Авторите заключават, че незабавното лечение постига малко, но достоверно удължаване на обща преживяемост, без да променя карцином-свързаната смъртност и преживяемост без симптоми.^{2,4} При сравняване на ранно с отложено лечение в голямо рандомизирано проучване на Medical Research Council (MRC) се регистрира предимство на ранното лечение по отношение на преживяемост.⁵ Сравняване на *bicalutamide* (150 mg/дневно) с плацебо при локално авансирал ПК показва, че преживяемостта без прогресия е по-добра при ранно лечение.⁶ В друго проучване са проследени за 169 месеца безсимптомни болни с високо или умерено диференциран ПК в стадий T3 M0: пет- и десетгодишната карцином-специфична преживяемост е съответно 90% и 74%, а вероятността да не се приложи лечение на пета и десета година е съответно 40% и 30%. Авторите заключават, че наблюдателното изчакване може да бъде лечебна тактика за отделни болни с добре диференцирани тумори и очаквана продължителност на живот под 10 години.⁷

В

Отсрочено лечение при локално авансирал простатен карцином се препоръчва като възможно поведение при безсимптомни пациенти с оценка по *Gleason* ≤ 7 , кратка очаквана продължителност на живот, *PSA* < 50 ng/mL и време на удвояване на *PSA* > 12 месеца.

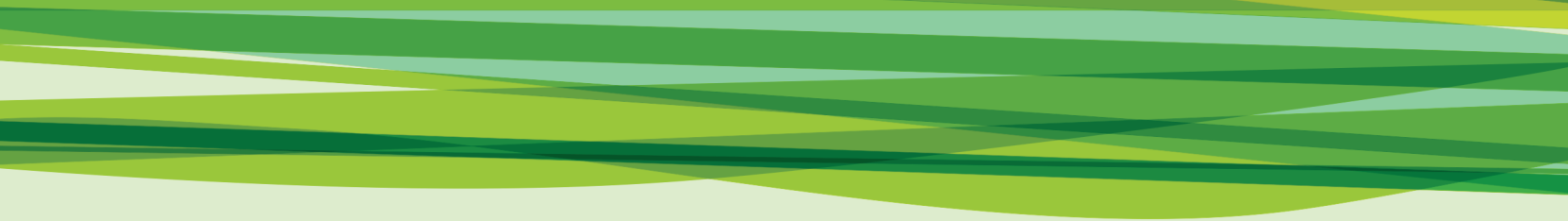


- **Отсрочено лечение при локално авансирал простатен карцином е възможен терапевтичен избор при отделни пациенти.**
- **При вземане на решение за отсрочено лечение при локално авансирал простатен карцином е необходима стриктна преценка на всички характеристики, свързани с болния, болестта и възможно алтернативно лечение.**
- **Отсроченото лечение при пациенти с локално авансирал простатен карцином изисква изключително детайлно проследяване.**
- **Задължително трябва да се обсъдят с болния потенциалните ползи и рискове от отсроченото лечение.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Rana A, et al. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994; 74 (5): 637-641
2. Parker MC, et al. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985; 57 (6): 724-728
3. Studer UE, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006; 24 (12): 1868-1876
4. Studer UE, et al. EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008; 53 (5): 941-949
5. [No authors listed] The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79 (2): 235-246
6. Wirth MP, et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004; 172 (5Pt1): 1865-1870
7. Adolfsson J, et al. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term followup. *J Urol* 1999; 161 (2): 505-508

9 Най-добри поддържащи грижи



9.1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

Асен Дудов, Светлана Ганчева, Красимир Нейков

Болков синдром, отпадналост, загуба на тегло, субвезикална обструкция, лимфедем, анемия, гръбначномозъчна компресия са най-честите симптоми на авансиралия простатен карцином (ПК).¹

Метастатична костна болка. Дисеминация в скелета се намира при около 90% от пациентите с метастатична болест и съпътстващият болков синдром сигнификантно повлиява качеството на живот, нарушавайки нормалните физиологични процеси като хранене, сън и ежедневна активност. Обезболяващата терапия се провежда в съответствие на тристъпалния подход на Световната здравна организация (WHO) и титриране на дозата по най-подходящ начин за постигане на максимален обезболяващ ефект при минимална токсичност.² Невропатичната болка при метастази в прешлени на гръбначния стълб често изисква добавянето на адюванти като *gabapentin*, *amitriptyline* и стероиди. Другите терапевтични подходи включват приложението на бифосфонати, перкутанно лъчелечение и метаболитна радионуклидна терапия. Палиативното перкутанно лъчелечение повлиява болковия синдром при 80-90% от пациентите и сигнификантно редуцира риска от фрактури. Метаболитната терапия със *strontium-89* и *samarium-153* се препоръчва при множествени костни метастази и трудно контро-

лиран болков синдром. Контраиндицирани са пациенти с изчерпан костномозъчен резерв (предпождащо миелосупресивно лечение или инфилтрация на костен мозък), неадекватна бъбречна функция, инконтиненция и постоянен катетър. Радионуклидната терапия води до контрол на болковия синдром до 70% от пациентите, но поради риска от миелосупресия е необходима стриктна преценка по отношение на бъдещите терапевтични подходи.³ Бифосфонатите, като част от комплексно лечение на пациенти със скелетна дисеминация, сигнификантно редуцират скелет-свързаните събития, включително и болковия синдром.^{4,5}

Гръбначномозъчна компресия. Това е едно от спешните състояние в онкологията, което се среща в 1-12% от пациентите с метастазирал ПК.⁶ Важно е своевременното разпознаване на най-характерните симптоми – болка, слабост, сетивни и сфинктерни нарушения. Неврологичният статус и продължителността на неврологичния дефицит преди лъчелечение е основен предиктор за степента на възстановяване на неврологичната дисфункция. Препоръчват се високи дози кортикостероиди и последващо лъчелечение или оперативно лечение в зависимост от PS и прогноза. Декомпресивна хирургична интервенция в съчетание с постоперативно лъчелечение е с по-висока ефективност и е предпочитан подход в сравнение със самостоятелно лъчелечение.⁷

Лимфедем на долни крайници. Често се демонстрира с едем на скротум и penis. Развива се при наличие на уголемени лимфни възли или туморни формации в малкия таз, както и при обструкция на долна куха вена. Състоянието води до болков синдром, предразполага към инфекциозни усложнения, свързано е със значителен дискомфорт, сигнификантно повлиява нормалната физическа активност и влошава качеството на живот.⁸ Лимфедемът почти не се повлиява от медикаментозно лечение, а широко

прилаганата диуретична терапия има ниска ефективност. Препоръчат се: мануален лимфен дренаж, грижи за кожата, своевременно лечение на целулита и стентирание на долна куха вена, ако е възможно. Венозните тромбози са нерядко допълнително усложнение, което налага приложение на антикоагулантна терапия.⁹

Анорексия и загуба на тегло. Често са срещани при пациенти с авсирала болест. Редица проучвания показват, че *megestrol acetate* е подходящ за симптоматично лечение на анорексия, води до повишаване на апетита и телесното тегло и намалява общата отпадност. Дозата в този случай може да надвишава до 3-5 пъти антинеопластичната и да достигне до 480-800 mg/дневно, като ефектът обикновено настъпва след една-две седмици. Кортикостероидите (*dexamethasone*) имат антиеметичен и аналгетичен ефект, но слаба и краткотрайна ефективност за повишаване на апетита и телесното тегло.¹⁰

Анемичен синдром. Среща се при около 30% от пациентите с костни метастази към момента на диагнозата и има комплексна етиология: хронична болест, непълноценно хранене, специфично лечение като андроген-подтискаща терапия, химиотерапия и лъчелечение, хематурия и костномозъчна инфилтрация вследствие на метастатична инвазия. Терапевтичният подход включва периодични хемотрансфузии при пациенти с изчерпан костномозъчен резерв и лечение на подлежащата патология. Използването на еритропоеза-стимулиращи агенти и железен препарат се осъществява според общоприетите правила.¹¹

Непълна ретенция на урина. При установяване на остатъчна урина в над 100 mL и особено над 200 mL при болни с ПК, които не са подходящи за радикално лечение и в момента провеждат палиативно лечение, е наложително да се обсъди въпросът за

трансуретрална резекция на простатата (ТУРП). При остатъчна урина повече от две трети от нормалния капацитет на пикочния мехур съществува реална опасност от настъпване на хронична бъбречна недостатъчност. За разлика от доброкачествената простатна хиперплазия, всички структури, които се повлияват позитивно от алфа-адренергични блокери при ПК, нямат никакъв положителен ефект върху степента на обструкция, причинена от туморната маса. Затова единствено средство е или постоянен дренаж на урина с един от описаните методи, или извършване на ТУРП при наличие на подходящи индикации. Особеното при ТУРП на болни с авсирал ПК е, че анатомичните белези и граници са неясни (мехурна шийка и простатно ложе), а нерядко и външният уретрален сфинктер е ригиден и фиксиран от прорастнали туморни маси.¹²

Пълна ретенция на урина. Простатният карцином често води до увеличено количество на остатъчна урина или до пълна уринна ретенция. Симптомите се развиват постепенно или внезапно: при преглед се установяват данни за *globus vesicalis*, а пикочният мехур се опипва като гладка туморна формация. Диагнозата се поставя по данни от анамнезата (липса на спонтанна микция при постоянни позиви за уриниране), от физикалния преглед и ехографското изследване. Лечението включва поставяне на постоянен трансуретрален катетър. В някои случаи това може да е невъзможно и се налага супрапубичен дренаж на урината с троакар или цистофикс. При слаби болни поставянето на супрапубичен дренаж не е проблем; при пациенти със затлъстяване понякога не може добре да се палира пикочния мехур, което налага поставянето на супрапубичен дренаж да стане под ехографски контрол за избягване на усложнения.

Уретрална обструкция с олигоанурия. Уретралната обструкция е чест симптом при локално авсирала болест и се дължи на директно прорастване на ПК под тригонуна

на пикочния мехур или в резултат на външно притискане от увеличени лимфни възли. Симптомите варират от азотемия или хидронефроза до болки в лумбалната област и сепсис. При пациенти с двустранна обструкция на уретерите и азотемия преживяемостта е значително ограничена. Хормонотерапията дава резултат при около 85% от пациентите.¹³ Лъчелечението води до ефект при около 70%.¹⁴ Други избори са: перкутанна нефростомия под ехографски контрол или отворена нефростомия с Петцеров катетър, уретерални стентове, трансуретероуретеростомията с налагане на нефростома от едната страна и оформяне на кожни уретеростоми.

Инконтиненция на урина. Според определението на Международната асоциация по континентност, уринарната инконтиненция е неволево изпускане на урина, което може да се обективизира и представлява социален и хигиенен проблем. Тя е симптом, а не болест. Наблюдава се при авансирал ПК и данни за обструкция на долни пикочни пътища (ischuria paradoxa, рефлексна инконтиненция), метастази в гръбначен мозък (специално в областта на S2-4) и при напреднал карцином (императивна инконтиненция). Отчасти симптоматиката може да се дължи и на възпалителни промени в и около туморната формация (лъчелечение, cyclophosphamide, бактериурия). Медикаментозното лечение (със или без дренаж на урина) включва: антимиускаринови средства (oxybutine, tropsium chloride), калциеви антагонисти (terodiline, nifedipin), алфа-адренергични стимуланти (gutrone), антихолинергични средства (vesicare), трициклични антидепресанти (amitriptyline).

Хематурия. При авансирал ПК се среща сравнително рядко, преобладава след проведено лъчелечение и инфилтрация на дъното на пикочния мехур. Поради ниска диуреза при обилно кървене често се образуват съсиреци в пикочния мехур, които могат да

предизвикат обструкция с невъзможност за спонтанна микция. Болните се оплакват от императивни позиви за уриниране, тежест супрапубично и невъзможност за микция. Физикалният преглед дава възможност да се установи globus vesicalis, който се потвърждава с ехографско изследване. Профузната хематурия и хемотампонадата изискват спешна оперативна намеса. Консервативните мерки включват: кръвоспиращи, промивки със студен разтвор на NaCl 0.9% след предварителна евакуация на съсиреци, приложение на локални промивки с epsilon aminocaproic acid (ЕАС), инстилации с 1-7% формалин под анестезия, промивки с 0.5% сребърен нитрат. Кървенето от долни пикочни пътища с хемотампонада е спешно състояние, което изисква аспирация на съсиреците с последващо обилно промиване на кухината на пикочния мехур със стерил физиологичен разтвор и поставяне на трипътен фолиев катетър. Желателно е провеждане на цистоскопия и при установяване на кървящ ПК и създаване условия за рецидив на състоянието е необходимо да се извърши по спешност електрокоагулация със или без резекция на формацията. Преценката за това зависи от общото състояние на болния, интензивността на хематурията, локалния статус и наличието на ендouroлогична апаратура. При липса на такава се предприема оперативна интервенция на отворен пикочен мехур, като се извършва електрорезекция и коагулация или лигиране на двете aa. iliacae int. За избягване на крампи на седалищната мускулатура след лигиране на общия ѝ ствол може да се извърши избирателно лигиране на ствола на a. iliaca int. от страната на тумора и само на предния ѝ клон от контралатералната страна. Едновременно с това се отклонява пътя на урината от пикочния мехур, което само по себе си може да доведе до преустановяване на кървенето. Нито един от тези хирургични методи не дава гаранция за незабавно преодоляване на хематурията. Положителен ефект обикновено се наблюдава през първите 2-3 дни.

А	<ul style="list-style-type: none"> ■ За лекарствено обезболяване и контрол на карциномна болка се препоръчва общоприетия тристъпален подход на Световната здравна организация (WHO). ■ При пациенти с неврологични симптоми от компресия на гръбначен мозък се препоръчва провеждане по спешност на спинална хирургия или декомпресивно лъчелечение.
В	<ul style="list-style-type: none"> ■ При метастатична костна болка се препоръчва перкутанно лъчелечение и метаболитна радионуклидна терапия. ■ При анорексия и загуба на тегло се препоръчва приложението на <i>megestrol acetate</i> и/или <i>dexamethasone</i>.



Качеството на живот и контролът на симптоми при пациенти с простатен карцином са важен елемент от цялостната терапевтична стратегия, която следва да се обсъжда от мултидисциплинарен екип.

ЛИТЕРАТУРА

- National Institute for Clinical Excellence (2002) Improving Outcomes in Urological Cancers Manual. NICE: UK.
- World Health Organisation (1996) Cancer Pain Relief, 2nd edn. Geneva: WHO
- Iscoe NA. Prostate cancer.10. Palliative care. *CMAJ* 1999; 160: 365-371
- Mannix K, et al. Using bisphosphonates to control the pain of bone metastases: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliative Medicine* 2000; 14: 455-461
- Porter AT, et al. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 805-813
- Tazi H, et al. Spinal cord compression in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 527-532
- Patchell RA, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *The Lancet* 2005; 366: 643-648
- Modolin M, et al. Surgical treatment of lymphoedema of the penis and scrotum. *Clinics* 2006; 61: 289-294
- Mortimer PS, Badger C. Lymphoedema (2005). In Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (eds) Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd edn. Oxford: Oxford University, 645.10
- Fainsinger R. Pharmacological approach to cancer anorexia and cachexia. In: Bruera E, Higginson L, editors. Cachexia-anorexia in cancer patients. Oxford: Oxford University Press; 1996. P. 128-140
- Thompson JC et al. Prostate cancer: palliative care and pain relief. *British Medical Bulletin* 2007; 83: 341-354
- Kuban DA, et al. The effect of TURP on prognosis in prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13 (11): 1653-1659
- Michigan S, Catalona WJ. Ureteral obstruction from prostatic carcinoma: response to endocrine and radiation therapy. *J Urol* 1977; 118: 733-738
- Megalli MR, et al. External radiotherapy: ureteral obstruction secondary to locally invasive prostatic cancer. *Urology* 1974; 3: 562-564

9.2. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КОСТНИ МЕТАСТАЗИ И ТЕХНИ УСЛОЖНЕНИЯ


Красимир Койнов, Димитър Калев

Повечето болни с костни метастази от простатен карцином (ПК) имат болков синдром. В тези случаи е ефективно перкутанно лъчелечение, приложено дори и в една фракция.^{1,2} Радиоизотопите *strontium-89* и *samarium-153* могат да обезболят напълно или частично до 70% от болните, но не трябва да се прилагат твърде късно, когато болката вече е непоносима. Ранното приложение обаче може да предизвика миелосупресия, която да затрудни последваща химиотерапия.³ Използването на *samarium-153* за консолидираща терапия след постигнат ефект с *docetaxel* може да помогне при начални болезнени костни метастази.⁴ Палиативното лечение с *radium-223* показва обещаващи резултати при болезнени костни метастази. Резултати от рандомизирано фаза III проучване за приложение на *radium-223 (alpharadin)* при мъже с кастрация-рефрактерен ПК (КРПК) и симптоматични костни метастази, неподходящи за лечение с *docetaxel* или прогресирали след лечение с него, показват достоверно по-дълга преживяемост спрямо плацебо (14.0 срещу 11.2 месеца).⁵

Често костните метастази водят до усложнения, включващи костна болка, деформация на прешлени, патологични фрактури и гръбначномозъчна компресия. Остеопорозата също може да причини фрактури, поради което е необходимо провеждане на протективно лечение. Циментирането е ефективен подход при болезнени фрактури, подобряващ едновременно болката и качеството на живот.⁶ Препоръчват се и възможностите на стандартната палиативна хирургия, която може да бъде ефективна при лечение на остеобластни метастази.^{7,8} Гръбначномозъчната компресия е спешно състояние и трябва да се диагностицира рано. При съмнение се прилагат високи дози кортикостероиди, провежда се магнитнорезонансна томография и се планира консул-

тация с неврохирург за оперативна декомпресия. При отказ от оперативна интервенция лечение на избор е перкутанно лъчелечение със или без системна терапия.

Бифосфонатите се използват за инхибиране на остеокласт-обусловена костна резорбция при КРПК с цел ефективно лечение на скелет-свързани събития и обезболяване. В едно фаза III клинично проучване върху болни с КРПК е сравнен ефектът на *zoledronic acid* (8 mg или 4 mg на 3 седмици в продължение на 15 последователни месеца) с плацебо. На 15 и 24 месеца от проследяването болните, получавали 4 mg *zoledronic acid*, имат достоверно по-малко скелет-свързани събития (44% срещу 33%, $p = 0.021$) и по-малко патологични фрактури (13.1% срещу 22.1%, $p = 0.015$); времето до първото скелет-свързано събитие е по-дълго в групата със *zoledronic acid* и това води до подобряване на качеството на живот.⁹ Бифосфонатите се препоръчват при КРПК за предотвратяване на скелетни усложнения, въпреки че схемата на приложението им все още не е уточнена; приема се приложение на всеки три-четири седмици. Трябва да се има на предвид развитие на некроза на челюстта, особено при рискови болни (след травми, дентална хирургия или инфекция).¹⁰ Бифосфонатите са високо ефективни за редуция на костната болка, но този ефект е проучван само в малки отворени проучвания. Те имат добър профил на безопасност, което ги прави идеални за палиативно лечение на КРПК. *Denosumab* е напълно човешко моноклонално антияло, насочено срещу RANKL (ключов медиатор за функциониране, активиране и преживяемост на остеокласти). Ефективността и поносимостта на медикамента са сравнени със *zoledronic acid* в проучване фаза III при метастатичен КРПК.¹⁴ Отчитат се достоверно по-добри резултати с *denosumab* по отношение отлагането или предотвратяването на скелет-свързани събития (патологична фрактура, лъчетерапия, хирургия за кости или гръбначномозъчна компресия), по-дълго време до първа поява на скелет-свързано събитие (20.7 срещу 17.1 месеца, $p = 0.008$) и удължено време до първо и последващи скелет-свързани събития ($p = 0.008$).

А	<ul style="list-style-type: none"> ■ При костни метастази от простатен карцином се препоръчва лечение с <i>denosumab</i> или бифосфонати (<i>zoledronic acid</i>) за предотвратяване и отлагане на скелет-свързани събития. ■ При пациенти с неврологични симптоми от компресия на гръбначен мозък се препоръчва провеждане по спешност на спинална хирургия или декомпресивно лъчелечение.
В	<p>За контрол на болезнени костни метастази от простатен карцином се препоръчва приложение на палиативно лечение, включващо радионуклиди, перкутанно лъчелечение и адекватна аналгетична терапия.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ■ При болни със симптоматични костни метастази задължително трябва да се провежда адекватно лечение с цел контрол на болката и подобряване на качеството на живот. ■ Болните със симптоматични и генерализирани костни метастази трябва да бъдат информирани, че по-нататъшното лечение няма да удължи живота им.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dy SM, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008; 26 (23): 3879-3885
2. Hartsell WF, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97 (11): 798-804
3. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun* 2007; 28 (8): 623-630
4. Laplanche A, et al. A phase II trial of docetaxel and samarium in patients with bone metastases from castration-refractory prostate cancer (CRPC). Abstract. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): #5122
5. Parker C, et al. Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate cancer: A phase III randomized trial (ALSYMPCA). ECCO-ESMO 2011; abstract 1LBA
6. Frankel BM, et al. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. *Spine J* 2007; 7 (5): 575-582
7. Dutka J, Sosin P. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003; 5 (3): 276-283
8. Frankel BM, et al. Segmental polymethyl methacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery* 2007; 61 (3): 531-537; discussion 537-538

9. Saad F, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 2002; 94 (19): 1458-1468
10. Aapro M, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19 (3): 420-432
11. Diel IJ, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64 (3): 198-207
12. Heidenreich A, et al. UH The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001; 165 (1): 136-140
13. Heidenreich A, et al. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5 (3): 231-235
14. Fizazi K, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet* 2011; 377 (9768): 813-822

9.3. ПАЛИАТИВНА МЕТАБОЛИТНА РАДИОНУКЛИДНА ТЕРАПИЯ И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

Ирена Костадинова, Татяна Хаджиева

Принципът на метаболитната радионуклидна терапия (МРТ) за лечение на болезнени костни метастази е постигане на терапевтичен ефект чрез приложение на радиофармацевтици, който специфично се натрупват в патологично променени костни структури (първични, метастатични тумори и техни рецидиви), пропорционално на метаболитната им активност.¹ Лекарят, прилагащ МРТ за лечение на болков синдром от костни метастази при пациенти с простатен карцином (ПК), трябва да е добре информиран за терапевтичния план.

Клинично изявени метастази са налице при 50% от болните, което налага симптоматично лечение, особено при кастрация-рефрактерен ПК (КРПК). По литературни данни МРТ постига частичен или пълен ефект при средно 70-90%, пълно обезболяване е налице при 20-30% от пациентите.^{2,3} По правило се прилага, когато е налице болков синдром при повече от едно огнище. Особено е подходяща, когато другите противоболкови средства са вече неефективни и целта е не само контрол на болката, но и повишаване на качеството на живот, намаляване до спиране на наркотичните медикаменти, повишаване на физическата и психичната активност, намаляване на броя на хоспитализациите.²

Strontium-89 (Metastron). Той е първият радиофармацевтик, приложен с отличен ефект през 1941 г. за облекчаване на болков синдром при ПК.⁴ Задължително условие е липса на миелосупресия (левкоцити > 2.4 G/L, тромбоцити > 400 G/L). Ефект се постига

при 80% от пациентите със средна продължителност 3-6 месеца, който започва между седми и четиринадесети ден след прилагането. Като краен резултат е налице значително намаление на прилаганите аналгетични препарати, забавяне или липса на поява на нови метастази, а в единични случаи и пълно изчезване на известни огнища. Терапията може да се повтори не по-рано от три месеца или след изчерпване на ефекта от предхождащата доза. Противопоказанията са гръбначномозъчна компресия, патологична фрактура на гръбначен стълб или директна туморна инвазия на носеща става. В такива случаи се препоръчва лъчелечение. Комбинираното използване на *doxorubicin* с една доза *strontium-89* доказва в рандомизирано фаза II проучване повишаване на общата преживяемост в сравнение само с *doxorubicin*.⁵

32-Phosphorus. Има по-малко терапевтично приложение поради по-чест миелотоксичен ефект (до 20% от болните), но е значително по-евтин и също толкова ефективен по отношение на повлияване на болков синдром.

Маркирани фосфонати (rhenium-186-HEDP, samarium-153-EDTMP). Ефектът им започва по-рано, но е по-краткотраен. Добавената гама-емисия към терапевтични бета-лъчи позволява провеждане на костно сканиране за онагледяване на разпределението на радиомаркера и прогнозиране на ефекта. Поради прилагани по-високи активности се препоръчва стационарно лечение поне за 24 часа, за разлика от другите радиофармацевтици, с които терапията може да се проведе амбулаторно.

Radium-223 (Alfaradin). Рандомизирани фаза II и III проучвания доказват голямото предимство на този нов радионуклид, който е алфа-лъчител, има по-висока биологична ефективност от бета-лъчителите, дължаща се на прекъсване на двойната верига на ДНК,

с малък пробег от порядъка на 2-10 диаметър на клетката, което е свързано с ниска хематологична токсичност.⁶ Резултатите от проучването ALSYMPCA върху 809 болни показват повишаване на общата преживяемост – 11.2 срещу 14.0 месеца ($p = 0.001$).⁷ Страничните ефекти включват гадене и диария, но без хематологична токсичност, което прави препаратът подходящ при хормонорефрактерни пациенти, провеждащи химиотерапия.^{6,7}

Перкутанно лъчелечение. То е метод на избор при болни с единични или множествени костни метастази, свързани с болков синдром. Облъчването може да се извърши с всяка

налична апаратура, но в последните години все по-често се използват високотехнологични методики поради по-висока ефективност и значително по-ниска степен на лъчеви реакции. Прилагат се различни схеми на фракциониране (от 20 по 2 Gy до 8-10 Gy еднократно). Прилагането на еднократна фракция от 8 Gy има еквивалентен ефект на облъчване с повече фракции, особено за постигане на незабавно обезболяване.⁸⁻¹⁰ Използването на повече фракции осигурява по-дълготрайно обезболяващо действие с достоверно по-ниска честотата на скелетни усложнения и по-висок ефект на рекалцификация.¹⁰

A

- При болезнени костни метастази от простатен карцином се препоръчва перкутанно лъчелечение в една фракция, еднакво ефективно с облъчване с повече фракции.
- За контрол на болезнени костни метастази от простатен карцином се препоръчва своевременна метаболитна терапия с радионуклид.



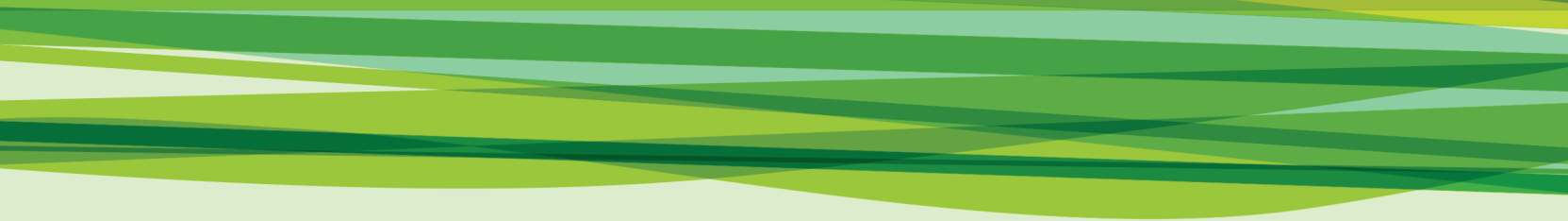
- *Най-добрите поддържащи грижи изискват мултидисциплинарен подход и съвместно участие на медицински онколози, лъчетерапевти, нуклеарни медици, уролози, медицински сестри, психолози и социални работници.*
- *При застрашаваща патологична фрактура се препоръчва стабилизираща хирургия преди провеждането на палиативно перкутанно лъчелечение.*

ЛИТЕРАТУРА

1. McEwan A, et al. Unsealed source therapy of painful bone metastases. *Semin NM* 1997; 27: 509-524
2. McEwan A, et al. Palliation of bone pain, in "Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment", Churchill Livingstone, ed. by P. Ell and S. Gambhir, 2004, 407-420
3. Kostadinova I, et al. Our experience in the application of ^{89}Sr and ^{32}P in patients with bone metastases. *Eur J NM* 2005; 31 (2): 480
4. Костадинова И. Терапевтични нуклеарномедицински методи. В „Основи на нуклеарната медицина“, Мед. физк., София, 2006, 222-232
5. Tu SM, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: A randomised phase II trial. *Lancet* 2001; 357: 336-341
6. Nilsson S, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: A randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 587-594
7. C Parker, et al. Overall survival benefit and safety profile of radium-223 chloride (Alpharadin), a first-in-class alpha-pharmaceutical: Results from a phase III randomized trial (ALSYMPCA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl 5; abstr 8)
8. Lutz S, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases. An ASTRO Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79 (4): 965-976
9. Hoskin PJ, et al. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 2003; 68 (2): 175-180
10. McQuay HJ, et al. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 3: Art No.: CD001793



10 Последващо наблюдение



10.1. МОНИТОРИРАНЕ НА PSA И ТЕСТОСТЕРОН*Красимир Койнов, Марин Георгиев*

Мониторирание на PSA след радикално лечение. Приемът е основа на проследяване след проведено лечение на простатен карцином (ПК) с цел излекуване. Покачващи се стойности на PSA почти винаги предхождат клинична прогресия на болестта, понякога дори с много години.¹ Нивата на PSA, определящи прогресия, са различни за болни, провели радикална простатектомия (РП) и лъчелечение. След РП две последователни стойности на PSA от 0.2 ng/mL или повече се считат за рецидив³, докато прогресия след дефинитивно лъчелечение се приема при покачване на PSA с 2 ng/mL над най-ниските стойности (надир), измерени след провеждането му.⁴

Мониторирание на PSA след РП. След успешна РП се очаква в рамките на шест седмици да не се откриват стойности на PSA.⁵ Наличие на постоянно повишени нива показва, че е останала тъкан, продуцираща PSA. Приема се, че това е остатъчен тумор, дължащ се или на неоткрити микрометастази, или на резидуална тъкан в малък таз, най-вероятно позитивни резекционни линии. Бързо покачващи се нива на PSA (висока скорост, късо време на удвояване) показват развитие на далечни метастази, докато бавното и незначително покачване говори за локален рецидив. Времето до покачване на стойностите на PSA, както и туморната диференциация, са важни предиктивни фактори,

разграничаващи настъпване на локален или системен рецидив.^{6,7} Много рядко локален рецидив и далечни метастази могат да се развият при нулеви нива на PSA, най-вече при неблагоприятен хистологичен вариант (недиференциран карцином).^{8,9} На практика при благоприятна патология (< pT3, pN0, оценка по Gleason < 8) измерването на PSA е единствен тест за проследяване на болни, провели РП.

Мониторирание на PSA след дефинитивно лъчелечение. След този лечебен подход нивото на PSA спада по-бавно. Достигането на най-ниско ниво под 0.5 ng/mL се счита за благоприятен фактор¹⁰, но това може да настъпи за три и повече години. Покачване с повече от 2 ng/mL от най-ниското достигнато ниво е критерий за биохимичен рецидив на болестта.⁴ Времето на удвояване на PSA след лъчелечение корелира с вида на прогресия: болни с локална прогресия имат време на удвояване от 13 месеца срещу 3 месеца при системна прогресия (далечни метастази).¹¹ Проследяването трябва да е по-често през първите години, когато рискът от рецидив е най-висок. Препоръчва се измерване на PSA на 3-ти, 6-и и 12-и месец след РП или лъчелечение, през 6 месеца за втора и трета година и след това – веднъж годишно. Характеристики на болния или на тумора могат да наложат промяна в този алгоритъм; например при висок риск от рецидив се налагат по-кратки срокове на наблюдение.

Мониторирание на PSA след хормонотерапия. Използва се за проследяване на метастатичен ПК. Началните стойности могат да корелират с разпространението на метастатичната болест, въпреки че някои слабо диференцирани тумори не секретират PSA. Днес стойностите на PSA се използват за предсказване на продължителност на отговора към хормонотерапия (начална стойност преди лечение или снижение през първите 3-6 месеца). Разбира се, стойностите на PSA не могат да се използват самос-

тоятелно за определяне продължителността на лечебния отговор.¹² След започване на хормонотерапия при новодиагностициран ПК промените на PSA могат да служат за определяне на преживяемостта. Болни с най-ниски абсолютни стойности ($< 0.2 \text{ ng/mL}$) показват най-добра преживяемост в сравнение със стойности от $0.2\text{-}4.0 \text{ ng/mL}$ или $> 4.0 \text{ ng/mL}$.¹³ Важен също е и отговорът на PSA при болни, получаващи хормонотерапия по повод биохимичен рецидив след проведено радикално лечение; болни с най-добър отговор показват най-висока преживяемост.¹⁴ След началното повлияване от хормонотерапия пациентите трябва да бъдат периодично проследявани за прогресия; при стадий M1 тя се очаква след среден период на лечение от 12-18 месеца. Периодично проследяване на безсимптомни болни осигурява по-ранно установяване на биохимична прогресия, тъй като покачването на PSA предхожда появата на клинични симптоми с няколко месеца. Разбира се, нивото на PSA не е абсолютен маркер за прогресия и не трябва да се използва като единствен тест.

Мониторирание на тестостерон. При повечето болни с ПК, получаващи агонист на лутеинизиращ хормон-рилизинг хормон (LHRH), серумните стойности на тестостерон

спадат до и под т.нар. кастрационни нива (0.68 nmol/L , 20 ng/dL). При около 13-38% от болните обаче този ефект не се постига, а при 2-17% нивата на тестостерона дори не спадат под 1.7 nmol/L (50 ng/dL).¹⁵⁻¹⁷ Дори при продължително лечение и повторно прилагане на LHRH-агонист в 24% могат да се регистрират повишени нива на тестостерон над 1.7 nmol/L (50 ng/dL).^{16,18}

Следователно мониторирането на тестостерон и PSA трябва да бъде част от клинично проследяване по време на лечение с LHRH-агонисти. Не е дефиниран интервал на извършване; желателно е първото изследване да е един месец след началото на лечение, за да се определи спада преди втора апликация; след това на 6-и месец може да се изследва за оценка на ефективността на лечението и за потвърждение на постигнати кастрационни нива. Ако тези нива не се поддържат, трябва да се обсъди прилагането на друг LHRH-агонист или извършване на хирургична орхиектомия. При болни с покачващи се нива на PSA и/или клинични симптоми за прогресия винаги трябва да се изследва и ниво на тестостерон, за да се потвърди рефрактерност към кастрация.

В

- За рутинно проследяване на безсимптомен простатен карцином след радикално лечение се препоръчва анамнеза, дигитално ректално изследване и серумен PSA.
- За рутинно проследяване на простатен карцином, третиран с хормонотерапия, се препоръчва оценка на отговор и поносимост към лечение с дигитално ректално изследване, серумен PSA и тестостерон.



- *Задължително при всички болни, провели радикално лечение за простатен карцином, следва проследяване, включващо изследване на PSA.*
- *Проследяването трябва да се провежда на 3-ти и 6-и месец, след това – на 6 месеца до три години, след което – веднъж годишно.*
- *След радикална простатектомия серумни нива на PSA над 0.2 ng/mL трябва да се свържат с наличие на резидуален тумор или рецидив на болестта.*
- *След дефинитивно лъчелечение покачването на PSA с повече от 2 ng/mL над най-ниските нива след провеждането му трябва да се приеме за най-сигурен признак за персистираща или прогресираща болест.*
- *Болни, получаващи хормонотерапия, трябва да се проследяват задължително с изследване на серумен PSA и тестостерон и внимателен анализ на симптомите с цел оценка на отговор и поносимост към лечение.*
- *При болни, провеждащи хормонотерапия, проследяването трябва да бъде индивидуализирано според симптоми, прогностични фактори и вид на лечение.*
- *Болни в стадий M0 с добър терапевтичен отговор трябва да се проследяват през 6 месеца с анамнеза, дигитално ректално изследване и серумен PSA.*
- *Болни в стадий M1 с добър терапевтичен отговор трябва да се проследяват през 3 до 6 месеца с анамнеза, дигитално ректално изследване и серумен PSA, допълнени с пълна кръвна картина, серумен креатинин и алкална фосфатаза. Серумният тестостерон задължително трябва да се изследва, особено през първата година на проследяване.*
- *При болни с прогресия задължително трябва да се изследват нивата на тестостерон, за да се определи дали наистина се касае за кастрация-рефрактерен простатен карцином.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Han M, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28 (3) 555-565
2. Boccon-Gibod L, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004; 58 (4): 382-390
3. Stephenson AJ, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3973-3978
4. Roach III M, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (4): 965-974
5. Stamey TA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989; 141 (5): 1076-1083
6. Partin AW, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994; 43 (5): 649-659
7. Trapasso JG, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152 (5 Pt 2): 1821-1825
8. Oefelein MG, et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995; 154 (6): 2128-2131
9. Leibman BD, et al. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995; 76 (12): 2530-2534
10. Ray ME, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (4): 1140-1150
11. Hancock SL, et al. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995; 154 (4): 1412-1417
12. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993; 20 (4): 749-756
13. Hussain M, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3984-3990
14. Stewart AJ, et al. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005; 23 (27): 6556-6560
15. Tombal B, Berges R. Corrigendum to: How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard®? [Eur Urol Suppl 4/8 (2005) 30-6]. *Eur Urol* 2006; 49 (5): 937
16. Morote J, et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2006; 77 (2): 135-138
17. Yri OE, et al. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49 (1): 54-58; discussion 58.
18. Sharifi R, Browneller R. Leuprolide Study Group. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 2002; 168 (3): 1001-1004

10.2. ПРЕВЕНЦИЯ НА ЗАГУБА НА КОСТНА МАСА ПРИ ХОРМОНОТЕРАПИЯ

Димитър Калев, Красимир Койнов

Андроген-подтискащата терапия (АПТ) при простатен карцином (ПК) увеличава риска от неметастатични костни фрактури вследствие на повишен костен обмен и намалена костна минерална плътност. При дългогодишна АПТ относителният риск от фрактури достига до 45%.¹ Фрактурите на бедрена кост при мъже корелират със значителен риск от смърт.² Протективно действие оказват физически упражнения, прием на калций и витамин D. Монотерапия с *bicalutamide* (150 mg/дневно) също упражнява протективно действие, базирайки се на резултати от малко проспективно рандомизирано проучване, сравняващо антиандрогена с медикаментозна кастрация.³

Бифосфонати. Представители на тази група (*ramidronate*, *aledronate* или *zoledronate*) увеличават костната минерална плътност на бедрена кост и гръбначен стълб до 7% в рамките на една година. Оптималното приложение на *zoledronate* все още не е уточнено; едно клинично проучване препоръчва приложение веднъж на три седмици⁴, докато друго постига същите резултати веднъж годишно.⁵ Оптималният режим е от значение поради риск от некроза на челюст, която е зависима от доза и продължителност на приложение на медикамента.⁶ Изходните стойности на костната минерална плътност (КМП) могат да послужат при определяне схема на приложение: при остеопороза

трябва да бъде поне веднъж на три месеца, тъй като годишното приложение вероятно ще има слаб протективен ефект.⁷ Демонстрира се достоверно удължаване на преживяемостта при ПК, третиран с орален *clodronate* спрямо плацебо; след десетгодишно проследяване се наблюдава абсолютно увеличаване на преживяемостта с 8% и удължена обща преживяемост (22% срещу 14%).⁸ Ползата за преживяемостта е наблюдавана само в групата със стадий M1, но не и със стадий M0.

Denosumab. Лекарството е човешко моноклонално антитяло, насочено срещу RANKL (ключов медиатор за функциониране, активиране и преживяемост на остеокласти). В проспективна фаза III проучване са анализирани 1468 болни с неметастатичен ПК, третиран с АПТ, лекувани с *denosumab* (60 mg подкожно всеки 6 месеца) или плацебо.⁹ Отчита се нарастване на КМП с 5.6% при третиране с *denosumab* и снижение с 1% при плацебо, а честотата на вертебрални фрактури е достоверно по-ниска (1.5% срещу 3.9%, $p = 0.006$). Ефектът от приложеното лечение е независим от възраст, продължителност или вид на АПТ, изходни стойности на КМП и телесно тегло. Доказано е и отлагане на поява на костни метастази при неметастатичен ПК в ретроспективно проучване, включващо 1432 болни.¹⁰ *Denosumab* (120 mg на 4 седмици) увеличава преживяемостта без костни метастази с 4.2 месеца спрямо плацебо, но се съпътства с по-висока честота на странични явления (некроза на челюст и хиперкалциемия). Липсва повлияване на общата преживяемост (43.9 срещу 44.8 месеца).

A

При дългосрочна хормонотерапия на простатен карцином се препоръчва редовно приложение на *denosumab* (60 mg подкожно на всеки шест месеца) или бифосфонати (*zoledronic acid* – 5 mg венозно два пъти годишно) с цел превенция на загуба на костна маса и редукция на риска от неметастатични фрактури.



- *Преди започване на дългосрочна андроген-подтискаща терапия трябва да се извърши оценка на костна минерална плътност посредством остеодензитометрия.*
- *Ниската изходна костна минерална плътност (Т-оценка > -2.5) е показател за висок риск от неметастатични фрактури и налага превантивна терапия с бифосфонат или RANKL-инхибитор.*
- *Пациентите с андроген-подтискаща терапия трябва да бъдат насърчавани към промени в начина на живот: повишена физическа активност, спиране на пушене, намаляване на консумация на алкохол и нормализиране на индекса на телесна маса (BMI).*

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith MR, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175 (1): 136-139; discussion 139
2. Cree M, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48 (3): 283-288
3. Sieber PR, et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171 (6 Pt 1): 2272-2276
4. Smith MR, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169 (6): 2008-2012
5. Michaelson MD, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (9): 1038-1042
6. Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7 (6): 508-5014
7. Wadhwa VK, et al. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2010; 105 (8): 1082-1088
8. Dearnaley DP, et al. Survival benefit with oral sodium clodronate in metastatic but not localised prostate cancer: long-term results of MRC PR04 & PR05. 2009 ASCO meeting, Orlando, FL, Genitourinary Cancers Symposium, abstract 6.
9. Smith MR, et al. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (8): 745-755
10. Smith MR, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2012; 379 (9810): 39-46

© Александър Хинев, Анелия Клисарова, Асен Дудов, Валентин Иванов, Веселина Първанова, Галина Кирова, Димитър Калев, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Жасмина Михайлова, Иван Дечев, Ирена Костадинова, Камен Недев, Красимир Койнов, Красимир Нейков, Лидия Петкова, Марин Георгиев, Милен Караиванов, Милка Георгиева, Павел Бочев, Петър Генов, Петър Панчев, Савелина Поповска, Светлана Ганчева, Светлана Христова, Стоян Чакърров, Татяна Хаджиева, Цветин Генадиев, Чавдар Славов – *автори, 2012*

© Димитър Калев – *редактор, 2012*

© Арт Трейсър ООД – *издател, 2012*

© www.more-conference.com – *официален сайт, МОРЕ 2012*

ISBN 978-954-92957-6-4



**ПОВЕДЕНИЕ ПРИ
ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**
клинично ръководство, основано на доказателства

Редактор: *Димитър Калев*
Стилистична редакция: *Ася Консулова*
Графично оформление и компютърен дизайн: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД
Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2012



GlaxoSmithKline
Oncology

