

УЧЕБНА КНИГА

текстове за продължаващо
медицинско обучение

2012

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ



НАУЧНА ПРОГРАМА
ТРЕТА НАЦИОНАЛНА
КОНФЕРЕНЦИЯ

11–13 октомври 2012, Варна



КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ



УЧЕБНА КНИГА 2012

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

*Под редакцията на
доц. д-р Димитър КАЛЕВ, д.м.*



АРТ ТРЕЙСЪР

Варна, 2012

**БЪЛГАРСКО
ОНКОЛОГИЧНО
ДРУЖЕСТВО**



**МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ
ВАРНА**



**УМБАЛ
"СВ. МАРИНА"
ВАРНА**

*МОРЕ 2012 благодари на GSK
за подкрепата в издаването на тази учебна книга.*

© Александър Хинев, Ангел Георгиев, Анелия Клисарова, Асен Дудов, Валентин Иванов, Васил Василев, Веселина Първанова, Галина Кирова, Димитър Орманов, Добромира Петкова, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Жасмина Михайлова, Иван Дечев, Ирена Костадинова, Камен Недев, Красимир Койнов, Красимир Нейков, Лидия Петкова, Марин Георгиев, Мила Петрова, Милка Георгиева, Павел Бочев, Петър Панчев, Радослав Гергов, Светлана Ганчева, Светлана Христова, Стоян Чакъров, Татяна Хаджиева, Цветин Геннадиев, Чавдар Славов, Явор Семерджиев, Victor Griffin – автори, 2012

© Димитър Калев – съставител и редактор, 2012

© АРТ ТРЕЙСЪР – издател, 2012

ISBN 978-954-92957-3-3

www.more-conference.com® – официален сайт на МОРЕ 2012

ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е органична част от работата на Националния експертен борд за поведение при простатен карцином, *МОРЕ 2012*. Замислена е като сборник от статии в стил *State of the Art*. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва 20 статии върху диагностика, стадиране и лечение на пациенти с простатен карцином. Всички авторски текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с прецизно дефинирани степени на препоръчителност.

При първи прочит съдържанието на статиите може да прозвучи елитарно и академично, неприложимо в специфичните условия на българската онкология. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюнктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Третата национална конференция МОРЕ 2012 е работена и се публикува паралелно с *Националното ръководство за клинично поведение при простатен карцином* и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската урологична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

Доц. д-р Димитър Калев
Председател на Организационен комитет МОРЕ 2012

СЪДЪРЖАНИЕ

**ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕН АНТИГЕН:
МЯСТО В СЪВРЕМЕННАТА
ДИАГНОСТИКА И СКРИНИРАНЕ НА
ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**
доц. д-р Лидия Петкова, д.м.

*проф. д-р Ирена Костадинова, д.м.н.
д-р Павел Бочев, д.м.
проф. д-р Елена Пиперкова, д.м.н.
проф. д-р Анелия Клисарова, д.м.н.*

9

69

**РЕДУКЦИЯ НА РИСК ОТ ПРОСТАТЕН
КАРЦИНОМ**
доц. д-р Иван Дечев, д.м.

**ПРИНЦИП НА ОТСРОЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ
ПРИ ЛОКАЛИЗИРАН ПРОСТАТЕН
КАРЦИНОМ – НАЧИН НА УПОТРЕБА**
*доц. д-р Цветин Генадиев, д.м.
доц. д-р Марин Георгиев, д.м.*

17

77

**ПАТОМОРФОЛОГИЧНА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОСТАТЕН
КАРЦИНОМ: НАСТОЯЩИ
СТАНДАРТИ ЗА ДИАГНОСТИКА,
ОЦЕНКА И СТАДИРАНЕ**
доц. д-р Светлана Христова, д.м.

**РИСК-БАЗИРАН ИЗБОР НА
РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ**
проф. д-р Чавдар Славов, д.м.н.

27

85

**ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ С КЛИНИЧНО
ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**
*проф. д-р Драга Тончева, д.б.н.
Милка Георгиева, д.б.н.2*

**ЛАПАРОСКОПСКА И РОБОТ-
АСИСТИРАНА РАДИКАЛНА
ПРОСТАТЕКТОМИЯ**
доц. д-р Цветин Генадиев, д.м.

43

95

**ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – ОБРАЗНИ
МЕТОДИ В ПОЛЗА НА КЛИНИЦИСТА**
*доц. д-р Галина Кирова, д.м.
д-р Валентин Иванов*

**ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ
ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – РИСК-
БАЗИРАН ПОДХОД**
доц. д-р Александър Хинев, д.м.

55

101

**РОЛЯ НА ПОЗИТРОННОЕМИСИОН-
НАТА ТОМОГРАФИЯ С КОМПЮТЪР-
ТОМОГРАФИЯ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ
НА СТАДИРАНЕТО И ТЕРАПИЯТА
ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**

**НЕВРОСЪХРАНЯВАЩА ХИРУРГИЯ
ПРИ ПРОСТАТЕН
КАРЦИНОМ: ТРАДИЦИИ И ПРОГРЕС**
проф. д-р Стоян Чакъров, д.м.н.

127

127

**ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕН АНТИГЕН:
МЯСТО В СЪВРЕМЕННАТА ДИАГНОСТИКА
И СКРИНИРАНЕ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**

доц. д-р Лидия Петкова, д.м.

Клиника по урология, УМБАЛ *Света Анна* – Варна

ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕН АНТИГЕН: МЯСТО В СЪВРЕМЕННАТА ДИАГНОСТИКА И СКРИНИРАНЕ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Лидия Петкова, д.м.

Клиника по урология, УМБАЛ Света Анна – Варна

ОБЗОР

Голямата честота на простатния карцином (ПК), трайната тенденция за увеличаване на броя на новооткритите случаи и намаляването на карцином-свързаната смъртност повишават интереса към биохимичните маркери. Такъв маркер е простатоспецифичният антиген (PSA), който е органоспецифичен и показва характерни промени, свързани с развитие на карцинома и малигнената му характеристика. Служи за клинично стадиране и е особено ценен маркер в хода на лечението. Прилага се в комплекс с останалите методи за ранна диагноза, особено при пациенти от рисковите групи. Не бива да се пренебрегва, че той не е специфичен за болестта и може да доведе до свърхдиагностика и повишаване на броя на излишните биопсии.

Увод

Простатният карцином (ПК) е най-честата злокачествена болест на органите на пикочополовата система и втори по честота след карцинома на кожата при мъже, като изпреварва белодробния и колоректалния карцином. Годишно в Европа се регистрират около 190000 новооткрити случаи и повече от 50000 са починали от ПК. По данни на националния раков регистър през 2009 г. в България са регистрирани 20857 болни с ПК, като само през последната година новооткритите са 3345 случая.

Като причина за смъртност от онкологични болести ПК е на второ място след белодробния карцином. Въпреки увеличаващия се брой на регистрирани и новоот-

крити случаи, тенденцията е за намаляване на смъртността както в САЩ, така и в Европа – 3.8 % за последните години. Според база данни на Световната здравна организация (СЗО) само България, Румъния и Русия правят изключение в тази тенденция. У нас по последни данни смъртността от ПК е 10.17/100000 мъже.

Растящата честота на новооткрити случаи и високата смъртност в България провокират засилен интерес към ранна диагноза, изработване на точни критерии за скрининг на мъже над 50-годишна възраст, особено тези в рисковите групи. Съществен момент в този процес е уточняване ролята на простатоспецифичния антиген (PSA) като маркер за диагностика и контрол на болестта.

Място на PSA за диагноза и скрининг на простатен карцином

Множеството генетични лезии на епителните клетки, характерни за развиващ се карцином в простатната жлеза, са свързани със синтеза на различни протеини, които могат да бъдат полезни като биохимични маркери. Такъв маркер е простатоспецифичният антиген (PSA). Първоначално е открит в семенна течност през 70-те години на XX век от *Albun et al.*, в пречистен вид е получен от *Sansabangh* (1978), а през 1977 г. е установено от *Wamo et al.*, че има простатен произход. След изолирането му в серум през 1987 г. PSA се използва широко в клиничната практика за диагноза, стадиране и контрол на лечението при ПК.

Простатоспецифичният антиген е каликреиноподобна протеаза, която се отделя от епителните клетки от простатната жлезна тъкан. Това го прави органоспецифичен, но не и специфичен за болестта. Може да бъде увеличен и при други простатни лезии – простатит, доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), съдови оклузии в простатната тъкан и др. Въпреки това, доказателствата от клиничните проучвания, че PSA се увеличава при развитие на ПК, корелирайки със степен на злокачественост, стадий, наличие на резистентност към хормонална терапия и преживяемост, го правят в настоящо време ценен туморен маркер. *Lepor et al.* доказват, че 1 g простатна тъкан при наличие на ДПХ секретира 0.35 ng/ml PSA, докато при карцином тя нараства десет пъти – 3.5 ng/ml. Този факт може да обясни защо при малък обем на туморна лезия серумните нива на PSA могат да са нормални и обратно – при 50% от мъжете с ДПХ е налице хроничен простатит, при който нивото на PSA може да бъде значително повишено. Ето защо подчертаваме, че повишените нива на PSA не винаги се дължат на неопластичен процес.

Съществуват множество методи за изследване на PSA, но международни стандарти няма.² Нивото на PSA е динамичен показател и когато то нараства във времето, нараства и вероятността от наличие на ПК. В САЩ неотдавна е проведено профилактично проучване, при което се установява, че при немалко мъже с нормален PSA се доказва ПК (*ниво на доказателственаост 2A*).³

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%

Тези данни потвърждават факта, че съществуват клинично не проявени 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 карцином, но с клинично значение (*ниво на доказателственаост 3*). Като повишаващи специфичността на PSA се сочат следните показатели: 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.

Клиничната значимост на PSA значително нараства при определяне на различните му форми, като тяхното съотношение съответства на характера на патологичния процес, протичащ в простатната жлеза и

ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕН АНТИГЕН ЗА ДИАГНОСТИКА И СТАДИРАНЕ

може да послужи за диференциална диагноза на ДПХ и ПК, както препоръчва Американската урологична асоциация.

В серума PSA се намира в две форми: свободна и свързана. Свободната е приблизително 10% от нивата на серумния антиген, а голямата част (90%) е свързана с алфа-1-антихимотрипсин. При ПК се увеличават нивата на свързания PSA и намаляват тези на свободния при общо повишени нива на маркера.

Въпреки изразената си тъканна специфичност, PSA, освен в простатата, се открива и в други тъкани: неоплазми на слюнчеви жлези, яйчникови тератоми и др. Простатоспецифичният антиген се продуцира и от периуретрални жлези (както при мъжа, така и при жената) и при 70% от туморите на гърда, но е известно, че значителна експресия се наблюдава само при ПК и карцином на гърда.

Диагностиката на ПК се подобри значително след въвеждане на PSA като специфичен маркер.³ Той по-скоро служи като прогностичен маркер, а отклоненията при дигитално ректално изследване (ДРИ) и трансректална ехография (ТРЕГ) са с по-висока стойност при поставяне на диагноза.

Съотношение на свободен и общ PSA (с/оPSA). Този показател е най-често прилаганият в клиничната практика за диференциална диагноза на ДПХ и ПК. При липса на находка при ДРИ той определя риска от развитие на 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 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, сравнени със самостоятелно тестване на PSA, не дават допълнителна информация.⁸⁻¹¹ Системен анализ 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} При оптимални серумни нива на PSA (0-4 ng/ml) и негативно ДРИ е допустимо наличие на клинично значим ПК. 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 месеца¹³.

Маркер PSA-3. Това е некодирани мРНК и се изследва в седимент на урината след масаж на простата. Предимството на този маркер е, че притежава по-голяма чувствителност и специфичност. Нивото на PSA-3 не зависи от обема на простатата или от наличието на 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 простатата.^{14, 15}

Алгоритъм за диференциална диагноза между доброкачествена простатна хиперплазия и простатен карцином

При промени от ДРИ със съмнение за ПК, независимо от нивата на PSA се препоръчва извършване на ТРЕГ плюс простатна

биопсия. При нормална находка от ДРИ и PSA над нормата се препоръчва определяне на свободния PSA; при стойности < 15% се препоръчва ТРЕГ плюс простатна биопсия, а при стойности > 15% – повторно изследване след 6 месеца. При нормална находка от ДРИ и нормални стойности на PSA се препоръчва лечение на ДПХ.

Стадиране на простатен карцином и PSA

Първичното клинично стадиране на ПК с определяне на локалното разпространение е водещ момент при преценка за терапевтично поведение и подбор на болни, подходящи за радикално лечение. В комплекса от методи за клинично стадиране особено място е отредено на PSA. Високите нива на PSA обикновено отговарят на по-напреднал стадий на туморния процес. Практиката обаче показва, че при някои пациенти този маркер не позволява достоверно да се предположи патоморфологичния стадий. Фактът, че PSA се произвежда както от доброкачествени, така и от злокачествени клетки на простатната жлеза, обяснява защо няма пряка корелация между нивата му в кръвта и клиничния стадий. Използването на комбинацията от ниво на PSA, оценка по Gleason при биопсия и клиничен T-стадий дава по-добри резултати при прогнозиране на патологичен pT-стадий, отколкото всеки от параметрите, преценен поотделно.

Възможността за прогнозиране на T-стадия на базата на молекулярните форми на PSA не е доказана. Проучванията показват, че нивата на свободния PSA не доказват достоверно вътрекапсулен карцином в общата популация, но в групата с нормална находка при дигиталното ректално изследване и общ PSA 4.1-10 ng/ml този показател позволява достатъчно достоверно диагностициране на тумор с благоприятна прог-

ноза. Общият PSA и PSA-АНТ (свързан с антихимотрипсин) позволяват по-точно определяне на следоперативния pT, но това не оправдава заместването на PSA с PSA-АНТ в номограмите на *Partin*.

Отдавна е известна необходимостта от надежден серумен маркер за по-точно определяне на стадия на ПК. В настоящо време като такъв се определя PSA. Установено е, че PSA > 100 ng/ml преди лечение е единствен достоверен критерий за метастазиране и в 100% е прогностично значим. Правени са проучвания за определяне корелацията между нивата на PSA и резултатите от костната сцинтиграфия при първична диагноза на ПК; установено е, че при пациенти с нисък и среден риск и нива на PSA < 20 ng/ml е излишно п-рореждане на костна сцинтиграфия. При пациенти с безсимптомно протичащ ПК и PSA < 20 ng/ml вероятността за метастази от образните изследвания е 1%.⁷

Заклучение

За оценка на риска от прогресия и смъртност от ПК се препоръчва тримесечно проследяване на показателите *скорост на нарастване (PSAv)* и *време на удвояване (PSAdt)* на PSA. За диференциране на ПК от ДПХ при стойности на PSA между 4 и 10 ng/ml се препоръчва изследване на съотношението свободен/общ PSA; при резултат под 0.10 се препоръчва 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

ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕН АНТИГЕН ЗА ДИАГНОСТИКА И СТАДИРАНЕ

4. Carter HB, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 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. Recurrent Fusion of *TMPRSS2* and ETS Transcription Factor Genes in Prostate Cancer. *Science* 2005; 310 (5748): 644-648

РЕДУКЦИЯ НА РИСК ОТ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Иван Дечев, д.м.

Катедра по урология, Медицински университет – Пловдив

РЕДУКЦИЯ НА РИСК ОТ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Иван Дечев, д.м.

Катедра по урология, Медицински университет – Пловдив

ОБЗОР

Изхождайки от факта, че простатният карцином (ПК) е значим медикосоциален проблем, статията привежда данни от големи световни проучвания, включващи системни прегледи или мета-анализи, докладващи факторите, влияещи върху риска за ПК и постигнатите консенсуси на Европейската асоциация по урология (EAU), 2012. Резултатите от приведените проучвания са подробно обсъдени с оглед стратифициране на рисковите фактори по групи в зависимост от значимостта им за развитие и прогресия на ПК. Цели се чрез дискутирането им да се проучат възможностите за неговата превенция. Подбрани са данни, които имат важно практическо и научно значение. Самостоятелна, твърде разнообразна и противоречива по характера си област на смесен интерес формира прилагането на 5-алфа-редуктазните инхибитори за редукция на риска, като достоверно се изтъква необходимостта и ползата от приложението им. Обсъжда се отделно и въпросът за естроген-рецепторните модулатори в съвременен аспект.

Увод

Простатният карцином (ПК) е най-често диагностицираният карцином и втората по честота причина за карцином-свързана смъртност при мъжете в световен мащаб, което го определя като значим медикосоциален проблем. Перспективата за предотвратяване или редуциране на риска от ПК доскоро изглеждаше пресилено понятие, но днес тази мечта се превръща в по-малко обезсърчителна и по-реална в резултат на постигнатите значителни и задълбочени успехи в познанието за биологичното и клинично поведение на този бич на нашето време. Ето защо сега имаме всички основания да смятаме, че тази цел е в рамките на нашите възможности.

Според значимостта си рисковите фактори за развитието на ПК се стратифицират в две основни групи – фактори, повишаващи риска и фактори, намаляващи риска: всяка от тези групи условно се разделя на три подгрупи – облигатни, вероятни и предполагаеми.¹ Същевременно рисковите фактори са с различна стойност в зависимост от възрастта, етническия произход и фамилеността. Профилактичните мероприятия са насочени към ограничаване на факторите, повишаващи риска и клинично обхващане на застрашени групи от мъжката популация, формирани на базата на наличие на рискови фактори. Засилен научен интерес и обект на интензивни проучвания са различни фактори за редуциране на риска от ПК.

Фактори на околната среда

Факторите на околната среда (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 за развитие на клинично изявен ПК, не са добре проучени и са в процес на изучаване. Има данни, че екзогенните фактори повлияват риска от прогресия на латентния ПК към клинично изявен.^{2,3} Епидемиологични и популационно-базирани проучвания от последните години определят диетата като решаващ фактор за развитие на ПК. Увеличен калориен прием, висок индекс на телесна маса (body mass index, BMI) и повишен прием на мазнини (предимно животински) се асоциират с повишен риск, като се установява отчетлива аналогия с колоректалния и белодробен карцином. Например азиатските мъже имат риск от развитие на ПК в 2%, а при емигриране в САЩ този риск се увеличава драматично повече от пет пъти; отговорът е намерен в промяната на начина на хранене – изчезване на някои хранителни субстанции като соя, цитрусови плодове, зеленчуци (особено домати, съдържащи ликопени, мощни антиоксиданти и сериозни протектори за развитие на ПК) и зелен чай. Проучванията показват достоверно снижаване на относителния риск при увеличен прием на домати (до 0.81%; 95% CI 0.71- 0.92).² Счита се, че диетичните рискови фактори (лоша диета с хамбургери, пържено месо и липса на броколи и моркови) отключват серия от специфични генетични промени с условия за мутагенеза. Предполагаеми рискови фактори, повишаващи риска за ПК, 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.⁴

Генетични фактори

Напоследък вниманието беше насочено върху генетичния риск за повишена склонност към развитие на ПК и начините за редуцирането му. Показано беше, че лошата диета отключва каскада от специфични генетични промени – единични или серия от мутации в гените, променящи ДНК; тези мутирали гени могат да станат онкогени, т.е. експресирайки се в клетките, да притежават малигнен потенциал. Понастоящем е доказана ролята и на други важни играчи в онкогенезата – тумор-супресорни гени, които контролират клетъчното делене и предпазват от развитие на тумори. Като правило, няколко онкогени трябва да бъдат активирани и няколко мутации трябва да са налице, за да може нормална клетка да се трансформира в ракова. Простатната канцерогенеза е обобщено название на взаимно свързани етапи на единен прогресиращ болестен процес, участие в който имат активирани онкогени, мутации в тумор-супресорните гени, грешки в ДНК-репликацията, активиране на тъканни растежни фактори и др. Това, заедно с изчерпването на антиоксидантните възможности на организма, повишава вероятността за ДНК-мутагенеза и за отключване на веригата дисплазия-метаплазия-аденокарцином.

Ензимът glutathione-S-transferase-п (GST-п, произнасян “пи”) има решаваща роля в развитието на ПК (означаван като *генетичен пожарогасител* или *ензим – чистач за клетките*). Той предпазва клетката чрез превръщане на свободните радикали в безвредни водноразтворими продукти и осигурява токсично почистване на клетъчно ниво; наличен е в нормални клетки, но почти липсва в тъкани от ПК и простатна

РЕДУКЦИЯ НА РИСК ОТ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

интраепителна неоплазия (PIN). Това научно откритие е изключително важно, защото доказва връзката между ранното и очевидно систематично унищожаване на GST-п ензима и повишения риск за развитие на ПК.³

Въоръжени с тази информация, учените търсят нови начини за поддържане на този ензим в клетката и алтернативни начини за детоксикация на свободните радикали, генерирани от клетъчния метаболизъм.^{3, 5} Резултатите от някои проучвания доказват, че мъже, приемащи броколи или тофу (и двете 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.* (2012) заключават, че по-високи нива на селен (над 170 ng/ml) се асоциират с по-нисък шанс за развитие на ПК. Наличната информация обаче не е достатъчно убедителна за препоръчване на допълнителен прием на селен за понижаване на риска, което пък, от друга страна, може да доведе до повишен риск от диабет (дори по-труден за контрол).⁶

През 1992 г. *W. Isaacs et al.* чрез редица фамилни проучвания намират безспорна връзка между фамилна анамнеза за ПК и риск за развитието му, характеризирайки този отделен феномен като наследствен ПК (НРС). Съвсем наскоро същите автори дефинират т.нар. *НРС-1 дефектен ген*. Счита се, че отключващ фактор е потискане на *GSTP1* гена, който кодира GST-п-ензима. Клиничната характеристика на тези дефектни гени включва проява на карцином в млада възраст (над 40 години) с честота около 10%.

Най-общо казано, фамилните фактори са важни за определяне на риска от развитие на клинично изявен ПК, а екзогенните фактори могат съществено да повлияят този риск. Недостатъчна е наличната ин-

формация за влиянието на екзогенните рискови фактори (диета, хранителни дабавки, витамини и минерали) върху мъже с фамилна анамнеза за ПК.

Aspirin и Cox-2-инхибитори

Едни от добре проучените агенти, редуциращи риска от развитие на ПК, са *aspirin* и другите нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), мощни инхибитори на циклогеназата (COX) ключов ензим, отговорен за синтеза на простагландините. Те блокират действието на канцерогените върху клетката преди развитието на карцином. Идентифицирани са два изоензима – COX-1 и COX-2. Многобройни съобщения докладват за свръхекспресия на изоформата COX-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 COX-2 изоформата в карциногенезата и туморната прогресия се дължи на намаляване на апоптозата, увеличаване на ангиогенезата и агресивността на тумора и снижаване на имунитета. В повечето случаи тези разнообразни механизми навярно си взаимодействат и последствията от супресията на COX-2 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 COX-2 между малигнени (карцином или PIN) простатни тъкани, което означава, че вероятността за редукция на риска е малка. Повишена експресия на COX-2 е наблюдавана само при пролиферативна възпалителна атрофия на простатата, която от съвременна гледна точка се разглежда като прекурсор на ПК.^{7, 8} Допълнителни механизми за антиканцерогенен ефект на *aspirin* и други НСПВС са индуциране на апоптоза чрез COX-независим път, инхибиция на NF β -фактор и хиперрегулация на тумор-супресорните гени.^{7, 9}

Редица проучвания (обсервационни, кохортни, епидемиологични, случай-контрола) насочено оценяват потенциалната им роля (по-специално на *aspirin*) за редуция на риска от ПК. Резултатите от различните проучвания (най-малко 24 проучвания с 37000 участници) са хетерогенни (особено за кохортните проучвания) и не дават ясни заключения, но в по-голяма част от тях се намира умерена редуция на риска от ПК с 10% и промяна на съотношението на по-малко агресивни към по-агресивни тумори при мъже, редовно приемащи *aspirin*. Индивиди, приемащи редовно *aspirin*, имат по-чести медицински контакти и последващо тестване на простатоспецифичен антиген (PSA) може да диагностицира ПК.⁹

5-алфа-редуктазни инхибитори (5-АРИ)

Указанията за използване на 5-АРИ за превенция на ПК са дискутирани и неотдавна публикувани. Тези дискусии са аргументирани от резултатите на две големи проучвания – Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) и Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), показващи общо снижение на релативния риск с 23-25%. Основание за това е, че 5-АРИ, използвани главно за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), блокират вътреклетъчната конверсия на тестостерона в дихидротестостерон (ДХТ), катализирана от ензима 5-алфа-редуктаза (5-АР), и така те могат да редуцират риска и да повлияят честотата на ПК (чрез намаляване на интрапростатните нива на ДХТ). Приема се, че ДХТ е основният вътреклетъчен андроген, отговорен за нарастването на простатата, развитието и прогресията на ДПХ. Познати са две изоформи на ензима 5-АР – тип 1 и тип 2. Простатната експресия на 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 на ензима 5-АР. Серумната концентрация на PSA остава най-широко валидирания маркер за риск от ПК.^{7,10}

Резултатите от PCPT (мултицентрично двойно сляпо проспективно проучване), оценяващо ефекта на *finasteride* (Proscar, MSD, USA) като превантивно средство за ПК срещу плацебо, показват, че *finasteride* редуцира риска с 25%, но от доказаните карциноми 27% са с оценка по *Gleason* 7-10.¹⁰ Проучването REDUCE (четиригодишно двойно сляпо плацебо контролирано мултицентрично проучване за оценка ефекта на 0.5 mg *dutasteride* (Avodart, GSK, UK) дневно за редуция на риска от ПК) при 8231 рандомизирани мъже на възраст от 50 до 75 години с повишен риск от ПК (изходни стойности на PSA между 2.5 ng/ml и 10 ng/ml при мъжете на възраст от 50 до 60 години, или 3 ng/ml и 10 ng/ml при мъжете на възраст над 60 години) показва по-висока честота на ПК с оценка по *Gleason* 8-10 при групата на *dutasteride* (n = 29) в сравнение с плацебо (предимно трансректална ултразвуково контролирана биопсия по протокола на проучването, с предшестваща негативна биопсия, средно 10 тъканни цилиндри) (n = 19, p = 0.15). Болшинството от установените чрез биопсии карциноми (70%) са диагностицирани като нискостепенни (оценка по *Gleason* 5-6). Процентът на участниците, диагностицирани с оценка по *Gleason* 8-10, се запазва в течение на периодите от време в проучването (години 1-2, n = 17, и години 3-4, n = 12) в групата на *dutasteride* (0.5% във всеки период от време), докато при плацебо групата процентът на участниците с оценка по *Gleason* 8-10 е по-нисък през години 3-4 (n = 1), отколкото през години 1-2 (n = 18) (съотв. 0.1% срещу 0.5%, p = 0.003). Няма разлика в честотата на оценката по *Gleason*

РЕДУКЦИЯ НА РИСК ОТ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

7-10 (съотв. 220 и 233, $p = 0.81$). Мъжете в групата на *dutasteride* показват както по-нисък процент на високостепенна PIN (3.7% срещу 6%; достоверна редукция на релативния риск с 39.2%; $p < 0.001$), така и по-нисък процент на атипична дребноацинарна пролиферация (ASAP) (3.8% срещу 4.9%; редукция на релативния риск 21.2%; $p = 0.04$). Патологичната степен на диференциация (G) е по-точна при мъже, приемащи *dutasteride* – в 58.2% той е потвърден след радикална простатектомия.¹¹⁻¹³ 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*.

Повишението на PSA от началната стойност е строг предиктор за карцином.^{11, 13, 14} Чрез доказаните с биопсия или простатна хирургия карциноми в двете групи се отчита достоверна редукция на релативния риск с 22.8% ($p < 0.001$) с *dutasteride*.¹⁵ Според данните от проучването се стига до заключението, че двойният 5-АРИ *dutasteride* редуцира релативния риск в 23% и честотата на ПК (очевидно с оценка по Gleason 5-6), доказан с простатна биопсия при мъже с повишен риск (повишаващ се PSA и предхождаща негативна биопсия). *Dutasteride* може да повиши надеждността на PSA за диагностициране на клинично значимия ПК чрез супресия на PSA-синтезата от доброкачествената простатна тъкан и неагресивните простатни карциноми. Изказва се и хипотеза, според която 5-АРИ могат да маскират диагнозата на ПК чрез супресия на PSA-синтезата при мъже с редовен скрининг за ПК.^{10, 15} Тези данни и данните от РСРТ поддържат хипотезата, че главният ефект на *dutasteride* е намаляване на простатните тумори или инхибиция на туморния растеж. *Serfling et al.* (2007) прогнозира повишаване с 11-17% на верифицирането

на карцином от биопсични материали при мъже, лекувани с *dutasteride*, в сравнение с плацебо, приемайки, че той не редуцира туморния обем, но редуцира простатния обем с 25%.¹⁰ Въз основа на приведените данни може да се заключи, че при мъже с повишен риск за ПК *dutasteride* редуцира риска за ПК и прекурсорни лезии и може да се обсъжда като лечебна възможност.^{14, 15}

В друго четиригодишно проучване Combat (Combination of Avodart 0.5 mg and Tamsulosin 0.4 mg) за лечение на ДПХ при 4844 мъже, където по протокол няма задължителни биопсии и всички диагнози са базирани на биопсии извън протокола (при наличие на клинични индикации), не се отчита разлика в честотата на високостепенните карциноми за *dutasteride* и плацебо (детекция на ПК – 2.4% срещу 3.9%).^{12, 13} Понастоящем не е ясно дали има причинноследствена връзка между *dutasteride* и високостепенния ПК, както и връзка с продължителността му на употреба. Ето защо мъжете, приемащи *dutasteride*, трябва да бъдат редовно оценявани за риск от ПК, включително с изследване на PSA. Рискът от развитие на високостепенни карциноми, докато се приемат тези лекарства (5-АРИ), е неопределен. След шестмесечно лечение *dutasteride* води до намаляване на серумните нива на PSA с приблизително 50% и тази тенденция се запазва в хода на лечението (правило за удвояване на PSA при мъже, приемащи 5-АРИ). Всяко потвърдено повишаване спрямо най-ниското ниво (nadir) на PSA по време на лечение с 5-АРИ може да е белег за наличие на ПК (особено високостепенен карцином) или за неповлияване и трябва да се оценява внимателно, дори в случай, че такива стойности са все още в рамките на нормалните за мъже, приемащи 5-АРИ. При интерпретиране на стойностите на PSA за пациент, който приема *dutasteride*, за сравнение трябва да се потърсят предишни стойности на PSA и

подходът трябва да бъде различен от този, използван за общата популация. Лечение с *dutasteride* не пречи на използването на PSA като помощно средство в диагностиката на ПК след установяването на нова изходна стойност.^{10, 14, 15} Според указанията на ASCO/AUA (2012) 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.^{10, 16}

Анализът на данните от двете проучвания на FDA на САЩ от декември 2010 г. обобщава, че използването на 5-АРИ за превенция на ПК първо, намалява честотата само на нискостепенни (оценка по *Gleason* ≤ 6) и увеличава риска от високостепенни карциноми (оценка по *Gleason* 8-10) в групата, приемаща 5-АРИ, и второ, потвърждава, че относително редуцира средно с 25% общата честота на ПК и сигнификантно повишава честотата на високостепенните карциноми. И двете проучвания са проведени при мъже с риск за ПК, без обаче диагнозата да е налична при включване в проучването. Ревизията на биопсичните препарати по модифицираната оценка по *Gleason* (използвана в PCPT, но несъобщена официално в REDUCE) показва абсолютно повишение на туморите с оценка по *Gleason* 8-10 с 0.5% при лечение с *dutasteride* и подобно абсолютно увеличение с 0.7% при прием на *finasteride*. Тези данни внушават, че един на всеки 150-200 мъже ще развие високостепенен ПК при продължително лечение с 5-АРИ. Възможно обяснение за това е фактът, че 5-АРИ редуцират серумните нива на PSA и простатния обем, което довежда до повишена детекция на високостепенни ПК.

Получените резултати показват, че редукцията на риска от ПК и с двата меди-

камента е ограничена до тумори с оценка по *Gleason* ≤ 6 . Ето защо ние подкрепяме твърдението на авторите за съществуващ оправдан компромис при използването на 5-АРИ за предотвратяване на ПК, за да се избегнат потенциално нискостепенни карциноми. *Finasteride* и *dutasteride* нямат благоприятен превантивен ефект при здрави мъже. Тези резултати са важни, тъй като означават, че на пациентите са необходими изследвания за изключване на урологични болести и ПК, протичащ с клинична маска на БПХ преди започване на лечение.

Накратко: използването на 5-АРИ редуцира свръхдиагнозата и свръхлечението на ПК, подобрява ползата от PSA за откриване на агресивни тумори и профилактира прогресията на БПХ. По-ефективни са при високорискови популации и за 6 месеца намаляват средно с 50% стойностите на PSA.

Естроген-рецепторни модулатори

Дълго преди откриване на естрогенните рецептори (ERs) беше добре известно, че естрогените имат безусловен ефект върху простатата. През 1941 г. *Charles Huggins* (един от пионерите на концепцията за хормоналния растеж на простатата и по-точно за ролята на естрогените за развитието и функционирането ѝ) съобщава, че оралните естрогени при ПК имат същия ефект както кастрацията. Така започва ерата на хормоналното лечение на ПК. Механизмът на действие на естрогените включва повишаваща инактивация на андрогени, депресия на гонадотропни агенти и депресия на интерстициални клетки на тестиса. *Huggins* лансира идеята и за директно действие върху простатния епител, но засега тя не е проверена. За три десетилетия (до 1960 г.) естрогените бяха основното лечение на ПК. Днес вече се използва т.нар. естроген-ре-

РЕДУКЦИЯ НА РИСК ОТ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

цепторна селективна терапия чрез ER β - и DHT-метаболити.

Рецепторите ER α се експресират в простатната строма, а ER β преимуществено се експресират от простатния епител и основната им роля е ограничаване на клетъчната пролиферация. При липсата им, пролиферацията на простатния епител се задържа и апоптозата е подтисната. 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 притежават противотуморен ефект в ранните стадии на развитие на ПК.¹⁷

Заклучение

От направения обзор става ясно, че мониториране на PSA се налага редовно при мъже, приемащи 5-АРИ; всяко повишение от изходните стойности изисква потвърждение и по-нататъшни изследвания. Семейните лекари и специалистите уролози, предписващи 5-АРИ на мъже, подложени на PSA-скрининг, трябва да знаят, че тези медикаменти редуцират стойностите на маркера и всяко повишение над най-ниската стойност може да сигнализира за наличие на ПК. Не се препоръчва използване на 5-АРИ при здрави мъже за редукция на риска.

Налични са значителни доказателства, че облигатни фактори, снижаващи риска от ПК, са консумацията на плодове и зеленчуци (особено домати) и употребата на витамини С, А и Е; фактори, повишаващи риска от ПК, са нарастваща възраст, етнически произход, дисплазия, PIN и генетични фактори. Фамилната анамнеза е вероятен рисков фактор за повишен риск от простатен карцином. Предполагаеми фактори, снижа-

ващи риска от ПК, включват употреба на каротиноиди, зелен чай, *aspirin* и нестероидни противовъзпалителни средства, храни, съдържащи селен. За редукция на риска се препоръчва и физическа активност, редукция на консумацията на мазнини, поддържане на нормален индекс на телесна маса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритми за лечение на онкологични заболявания. Българско хирургично дружество. СБАЛО. София, 2009
2. European Association of Urology Guidelines, 2012 edition
3. Kuzmanov A, et al. Basal cell subpopulation as putative human prostate carcinoma stem cells. *Fol Histochem Cytobiol* 2007; 45 (2): 75-80
4. Abbay A, et al. Physical activity and prostate cancer risk reduction: does race matter? *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl 5, abstr 235)
5. Yegnasubramanian S, et al. Epigenetic gene silencing in prostate cancer. In: Pestell RG, Nevalainen MT, eds. Prostate Cancer: Signaling Network, Genetics and New Treatment Strategies. Totowa: Humana Press; 2008: 17-52
6. Hurst R, et al. Selenium and prostate cancer: systemic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (1): 111-122
7. 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
8. Karaivanov M, et al. Quantitative immunohistochemical detection of the molecular expression patterns in proliferative inflammatory atrophy. *J Mol Hist* 2006; 38 (1): 1-11
9. Bosetti C, et al. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol* 2012; 23: 1403-1415
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
 14. 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 the REDUCE study. *J Urol* 2011; 185: 126-131
 15. Gerald I, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192-11202
 16. 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
 17. 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

////////////////////////////////////

**ПАТОМОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА
ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ:
НАСТОЯЩИ СТАНДАРТИ ЗА ДИАГНОСТИКА,
ОЦЕНКА И СТАДИРАНЕ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Светлана Христова, д.м.

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ *Александровска* – София

ПАТОМОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ: НАСТОЯЩИ СТАНДАРТИ ЗА ДИАГНОСТИКА, ОЦЕНКА И СТАДИРАНЕ

доц. д-р Светлана Христова, д.м.

Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ Александровска – София

ОБЗОР

Морфологичната диагностика на простатния карцином (ПК) включва изследване на биопсични материали от трансуретрална резекция, тру-кът биопсия (ТКБ) и радикална простатектомия (РП) с дисекция на регионалните лимфни възли. По локализация ПК произхожда от епитела на ацинарните структури и по-често се диагностицира върху трансректални биопсии, вкл. тънкоиглени за цитологична верификация. Съвременната диагностика се базира основно на трансректална иглена биопсия, осигуряваща добиване на материал от различните отдели на жлезата и определяне на последващото клинично поведение. Трансуретралната резекция може да верифицира само тумори, произхождащи от големите канали на жлезата или авансирал ПК. Всеки хистологично доказан карцином подлежи на определяне на хистологичния вариант, оценка по Gleason и стадиране по pTNM. Част от прекурсорните промени в жлезните структури, вкл. атипична пролиферация, интраепителна неоплазия, атрофични или хиперпластични промени и минимален (микроинвазивен) карцином, изискват допълнително изследване чрез имунохистохимична верификация на нормални или туморни епителни клетки и жлезни структури. Имунофенотипизацията, без да бъде абсолютизирана, понастоящем изисква диагностика с простатоспецифични маркери (PSA, PAPPSMA), базалноклетъчни маркери (HMWCK, p63 или Ck5/6) в комбинация с AMACR. Диагнозата се поставя в съответствие с морфологичната характеристика. Патоморфологичната оценка на клетъчните и тъканни промени след проведена терапия е от основно значение за прогнозата и предвиждане на хода на болестта.

Увод

От втората половина на XX век патоморфологичната диагностика на простатния карцином (ПК) премина-

ва през различни етапи на клинкобиопсични изследвания, включващи многообразен спектър на цитологична или хистологична верификация. Първоначално диагностиката е базирана на цитологично изследване на

секрет от простатната жлеза, след масаж и/или трансректална тънкоиглена аспирационна биопсия.^{1, 2} Тази методология е свързана с ограничените хирургични методи и е съобразно ранните стандарти за лечение на този вид карцином. В края на XX и началото на XI век се въвеждат новите медицински технологии, включващи тру-кът биопсия (ТКБ), извършвана под ехографски контрол и радикална простатектомия (РП) с регионална лимфна дисекция. Новите методи за диагностика на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), прекурсорни лезии и ПК днес са задължителна част от диагностичния процес.

Епидемиология и локализация на основните хистологични варианти

Простатният карцином основно произхожда от ацинарния епител (ацинарен аденокарцином).^{3, 8} В минимален процент (0.2-0.8%) се развива от епитела на каналите (дуктален аденокарцином), който по-често е комбиниран с ацинарен карциномен компонент. Повечето от клинично палпируемите карциноми са локализирани предимно в задните/заднолатералните зони на жлезата, но и тумори от преходната анатомична зона могат да се разпространят към периферията ѝ. В над 85% от случаите се касае за мултифокален аденокарцином. Карциномите, диагностицирани върху материали от трансуретрална резекция на простатата (ТУР), основно са с локализация в преходната зона, както и 15-25% от непалпируемите тумори, хистологично верифицирани при ТКБ. Независимо от първоначалната локализация, големите по размери туморни формации могат да ангажират и централните отдели.

Плоскоклетъчен карцином. По честота представлява по-малко от 0.6%. Би могъл да води своето начало от парауретралните жлези или простатните ацини, с най-вероятен произход от базалния епител. В научната литература

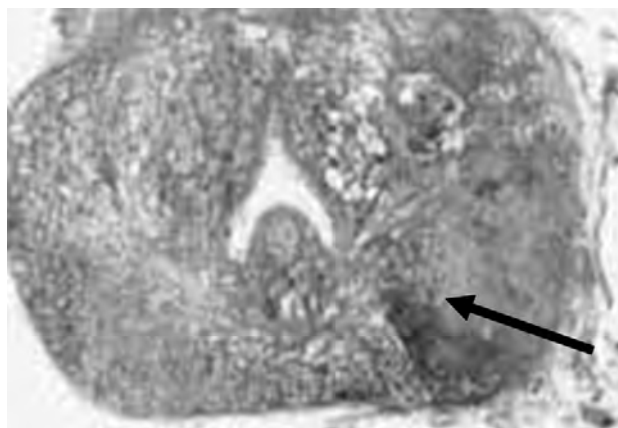
са публикувани около 70 случая, с единични данни за комбинация с шистозомиаза.

Аденосквамозен карцином. Той е още по-рядък вариант на ПК. Клинични проучвания доказват, че в над 50% се развиват след проведена антихормонална или лъчетерапия. Тези хистологични варианти са по-често диагностицирани върху ТУРП и са локализирани в парауретралните или преходната зони.

Базалноклетъчен карцином. Изключително рядко ПК води началото си от базалния епител с предполагаем произход от епителните стволови клетки и се развива на базата на базалноклетъчна хиперплазия.

Патоморфологична характеристика на простатния карцином

Макроскопското разпознаване на карцинома при оценка на материали от трансуретрални биопсии и РП, особено при минимален или малък по размери тумор, е изключително трудно. При авансирани карциноми полетата могат да бъдат идентифицирани като недобре отграничени, сивкави или жълтеникави плътни участъци. За улесняване на диагностиката и верификация на карциномното огнище е препоръчително да бъдат изследвани цялостни хистологични срезове на жлезата (Фиг. 1).^{3, 4, 8}

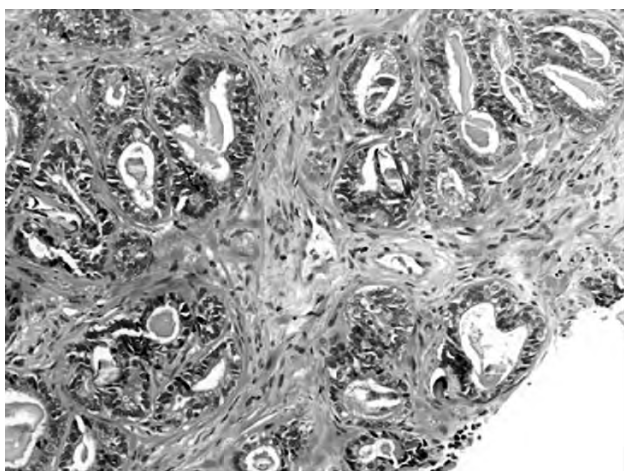


Фигура 1. Цялостен хистологичен срез на простатата с наличен карцином.³

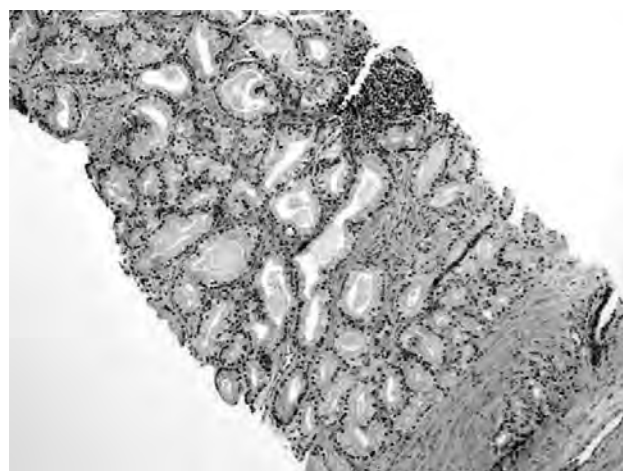
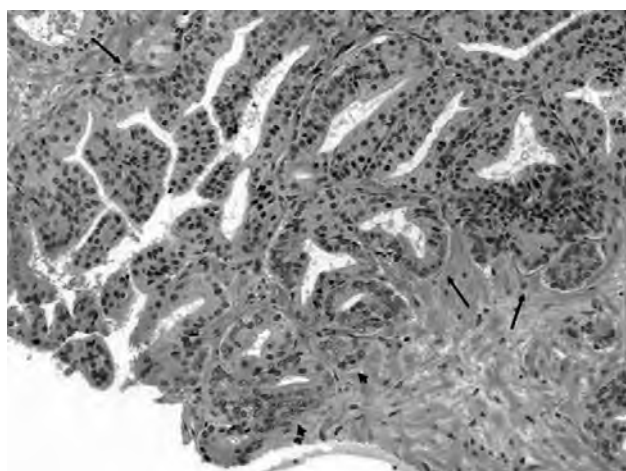
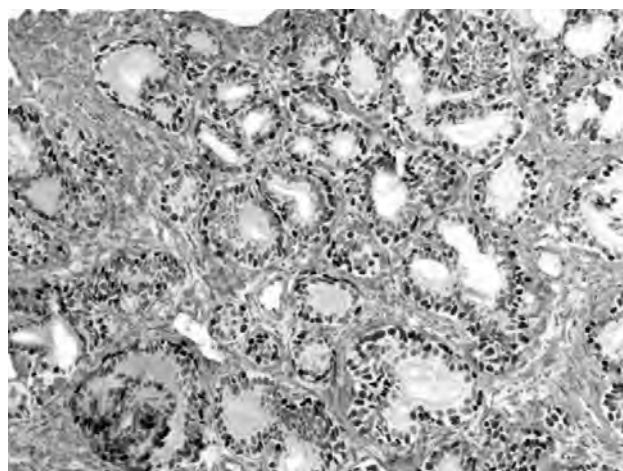
Прекурсорни лезии и минимален карцином

Хистологична характеристика и имунохистохимична (ИХХ) диференциална диагноза. Множество промени в хистологичната архитектура на жлезата може да създадат диагностични затруднения и фалшиво позитивен резултат за карцином. Тук се включват: парциална атрофия и постатрофична хиперплазия, базалноклетъчна хиперплазия, аденоза, вкл. склерозираща аденоза, огнища на муцинозна хиперплазия и други (Фиг. 2). Малки огнища на

атипични жлези и клетъчен плеоморфизъм, обозначавани като атипична жлезна пролиферация (ASAP), установени върху ТКБ, имат важно клинично значение и определят вероятна наличност на карцином в околни структури (Фиг. 3). В различни проучвания честотата на риска за наличен карцином при ASAP варира от 17% до 70% (средно 42%).^{5,6} Морфологично се установяват малки по размери (до 0.4 mm в диаметър) фокуси, изградени от по-малко от 24 ацинарни структури, чиито клетки съдържат по-големи ядра, в част от които се наблюдават и нуклеоли. Грешки в насока на хипердиаг-



Фигура 2. Базалноклетъчна хиперплазия с позитивна имунохистохимична реакция за p63 в ядрата на базалните клетки.



Фигура 3. Тру-кът биопсия: огнища на атипична жлезна пролиферация, изискващи диференциална диагноза с минимален аденокарцином.

ностика могат да бъдат свързани с неправилна фиксация, размачкване на материала (ТКБ), дебели микротомни парафинови срезове или интензивно оцветяване с хематоксилин. По правило ядрената хиперхроматизация е по-характерна за ASAP, отколкото за минимален карцином. Имунохистохимичната верификация и диагностика се извършва в контекста и водещото значение на хистологичната находка. Възможно е в жлезните структури при атипична хиперплазия да се установи само огнищна експресия на високомолекулен цитокератин (HMWCK) и p63. Описани са находки с негативна реакция на α -methylacyl coenzyme A racemase (AMACR) при минимален карцином и огнищна позитивност при аденоза.^{5,7}

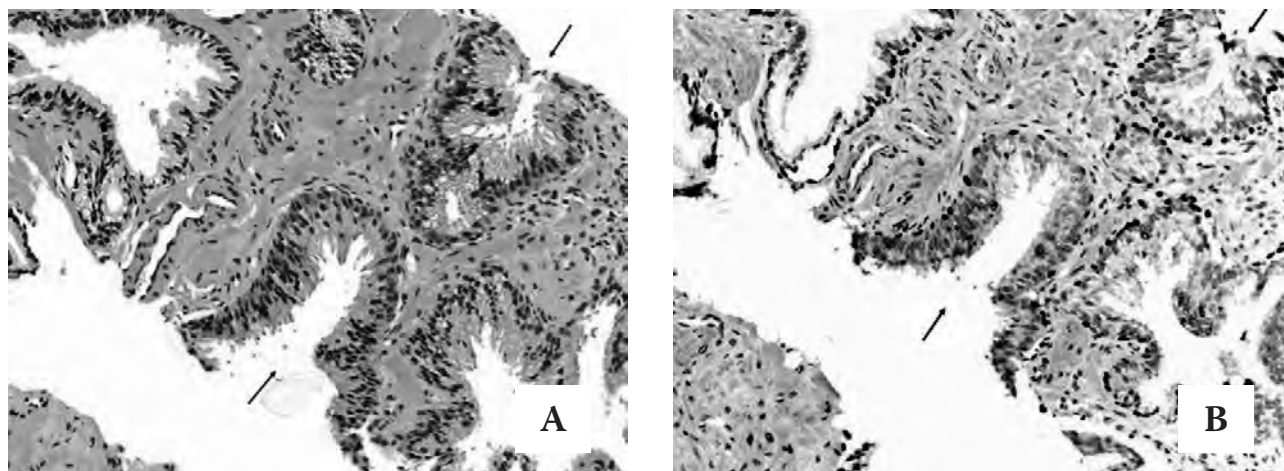
Структурни хистологични промени под формата на интрадуктална или смесена дуктално-ацинарна дисплазия се обединяват в понятието *простатна интраепителна неоплазия (PIN)*. Касае се за мултицентрични лезии, първоначално класифицирани в три степени на базата на клетъчни пролиферации, с нарушена стратификация, увеличено ядрено-цитоплазмено съотношение, плеоморфизъм, промяна в структурата на ядрения хроматин и по-

ява на видими нуклеоли. Понастоящем се разделя в две степени: нискостепенна PIN (равнозначно на I и II степен) и високостепенна PIN (III степен), чието разграничаване се базира само на промените в ядрената и нуклеоларна морфология. Този тип хистологични находки задължително изискват имунохистохимична диференциална диагноза с минимален карцином (Фиг. 4-5).^{3,5,8}

Морфологичната структура на PIN е разнообразна и включва микропапиларен, крибриформен, атрофичен, инвертен и други типове, определени на клетъчно ниво, вкл. и вариант, изграден от пенести клетки.^{5,8}

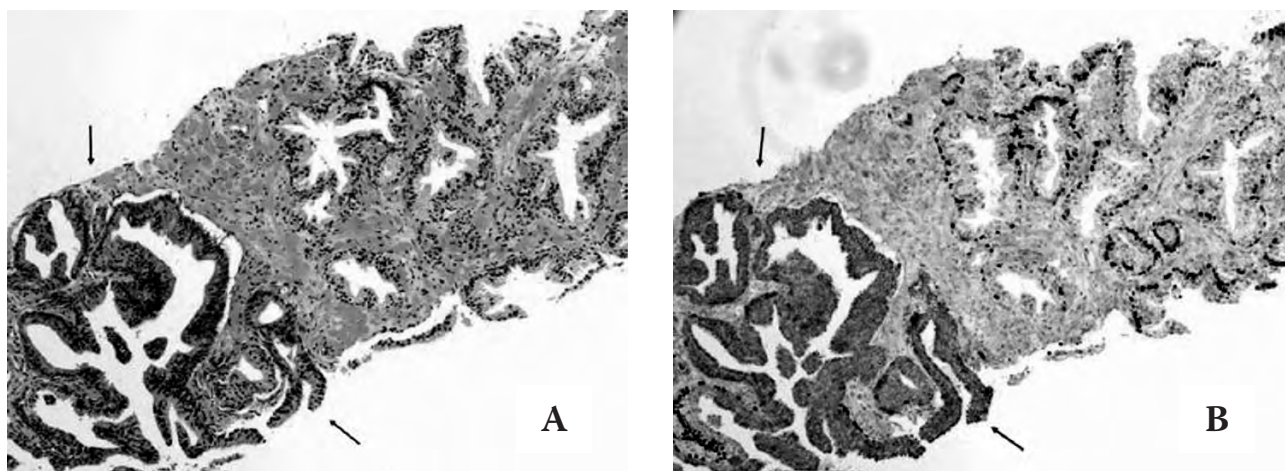
Хистологични варианти на простатния карцином

Аденокарцином от периферните канали и ацини. Хистологичното му устройство е много разнообразно и варира от анапластични тумори до високо диференцирани неоплазми, трудно различими от ненеопластични жлези.^{3,5,8} По правило е изграден от средни по размери или дребни жлезни и крибриформени структури, както и от дифузна инфилтрация от индивидуални туморни клетки. Жлезите са покрити от един



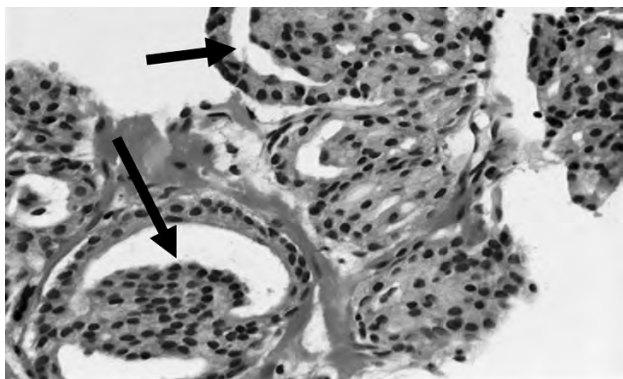
Фигура 4. Нискостепенна интраепителна неоплазия (PIN I-II). А. Увеличени по размери, стратифицирани ядра, разположени на различни нива спрямо базалната мембрана. Б. Наличие на p63 позитивни базални клетки.

ПАТОМОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ



Фигура 5. Високостепенна интраепителна неоплазия (PIN III). А. Върху препарата, оцветен по Н&Е, огнището е по-интензивно оцветено в сравнение с нормалните жлези. Б. Преобладаваща част от епителните клетки показват позитивност за АМАСR.

слой клетки, чиито ядра са локализирани в близост до базалната мембрана. Като важна допълнителна характеристика се приема наличието на т.нар. гломерулоидни структури, представляващи интралуминални клетъчни пролиферации (Фиг. 6). Туморните жлези са разположени в хипер- или хипоцелуларна строма с отлагане на базофилна субстанция (т.нар. муцинозна фиброплазия или колагенозни микронодули). Заедно с перинеуралната туморна инфилтрация, тези хистологични белези са основни морфологични критерии в диагностиката на ПК. Макар по-рядко в сравнение с ДПХ, могат да се наблюдават калцификати в лумена на туморни жлези и/или в стромата.



Фигура 6. Ацинарен карцином – гломерулоидни структури.

На базата на тази основна хистологична структура се наблюдават множество допълнителни варианти:

1. *Пенестоклетъчен аденокарцином (foamy-gland)*. Туморните жлези са изградени от кубични или цилиндрични клетки с широки, вакуолозирани цитоплазми, съдържащи липиди или празни вакуоли. Ядрата са малки, хиперхромни, без видими нуклеоли. Това придава сивожълтеникав цвят на тумора и мекоеластична консистенция. Преобладаващо се оценява по *Gleason* в ниски степени (6-7), но често има агресивен биологичен ход.

2. *Аденокарцином с атрофични белези (атрофичен вариант)*. Туморното огнище наподобява доброкачествена атрофия. За разлика от конвенционалния вариант, клетките са с оскъдни цитоплазми, големи ядра и видими нуклеоли. Липсва дезмопластична стромна реакция. Оценка по *Gleason*: 3 + 3 = 6.

3. *Псевдохиперпластичен аденокарцином*. На малко микроскопско увеличение наподобява хиперпластични жлези с интралуминални папиларни пролиферации и *corpora amyloacea*. Диагнозата се основава на малигнените клетъчни характеристики: големи ядра и нуклеоли, митози, интралуми-

нални кристалоиди и наличие на PIN. Оценка по *Gleason*: 3 + 3 = 6.

4. *Онкоцитен вариант*. Рядко срещан вариант. Туморните клетки са големи, с широки гранулирани и еозинофилин цитоплазми, с големи овални хиперхромни ядра. Имунохистохимично се установява PSA-позитивност.

5. *Лимфоепителиома-подобен карцином*. Нискодиференциран вариант, представен от синцитиален растеж на PSA-позитивни туморни клетки и изразена лимфоцитарна инфилтрация.

6. *Саркоматоиден вариант (карциносарком)*. Рядък вариант с все още неуточнена хистогенеза и наименование. Изграден е от жлезен компонент и малигнена пролиферация на вретеновидни клетки с огнища на хетероложна или хомоложна мезенхимна диференциация. Не се оценява по *Gleason*.

7. *Муцинозен (колоиден) и пръстеновидно клетъчен (вакуолен) карцином*. Изключително рядък вариант. Морфологично не се отличава от подобни тумори с друга органна локализация, което изисква прецизна диференциална диагноза с инфилтрация от съседни органи. За разлика от муцинозния карцином на пикочния мехур, при първична простатна локализация рядко се откриват муцин-позитивни клетки тип *пръстен с камък*. Пръстеновидно клетъчен (вакуолен) карцином се диагностицира при налична компонента в над 25% от туморната маса и оценката по *Gleason* е 5. Настоящем се препоръчва наименованието *вакуолен*, тъй като туморните клетки не съдържат муцин и хистохимично са PAS/алциан негативни.

Аденокарцином от големите („първични“) канали.

1. *Дуктален аденокарцином*. Води началото си от епитела на големите дилатирани канали и се характеризира с папиларни и/или крибриформни структури от псев-

достратифицирани цилиндрични клетки, понякога със светлоклетъчен (мезонефроиден) вид. Той е по-агресивен от ацинарния карцином и обикновено се открива в напреднал клиничен стадий. Препоръчителната оценка по *Gleason* е 4, а при налични некрози – 5.

2. *Първичен уротелен (преходно клетъчен) карцином*. Представлява под 2% от ПК. Диагнозата се поставя след корелация с клиничната находка за изключване на простатно разпространение от тумор, локализиран в пикочния мехур. Простатоспецифичните имунохистохимични маркери (PSA и PAP) са негативни.

Други хистологични варианти.
Невроендокринни тумори. В около 10% от класическите аденокарциноми може да се наблюдава невроендокринна диференциация. Като първични невроендокринни неоплазми в простата са описани типичен/атипичен карциноид, дребноклетъчен карцином и едроклетъчен невроендокринен карцином.^{9,10}

Плоскоклетъчен карцином. Произхожда от периуретралните жлези или от ацините, най-вероятно от базалните им клетки. Диагнозата *първичен плоскоклетъчен карцином* се поставя само при липса на жлезна компонента и трябва да се разграничава от огнища на плоскоклетъчна метаплазия, наблюдавани в зоните на инфаркти или след хормонална терапия. При комбинация с жлезен карциномен компонент се определя *аденоквамозен карцином*. Клетките в жлезните структури експресират PSA и простатоспецифична кисела фосфатаза (PAP), а сквамозните – HMWCK.

Аденоид-кистичен базалноклетъчен карцином. Морфологично е подобен на съответния вариант, развиващ се в слюнчените жлези. Характеризира се с мултинуларен и крибриформен строеж, фибромиксоидна строма. Оцветяванията за PSA и PAP са негативни или само огнищно позитивни.

Базалоиден (базалноклетъчен) карцином. Води началото си от простатните базални клетки и морфологично наподобява сходни тумори, локализираи в кожата и аналния канал. Изключително рядък и високоагресивен тумор. Диференциалната диагноза с аденоидния базалноклетъчен вариант се базира на интензивната експресия на bcl2 и високия Ki-67 индекс.

Имунохистохимичен фенотип на простатната жлеза. ^{3, 8, 11-13}

Простатоспецифични маркери. *Простатоспецифичен антиген (PSA).* Открит е през 1979 г. Локализиран е в цитоплазмите на епителните клетки в нормалните и туморни жлези. Ултраструктурно се установява в ендоплазматичния ретикулум, везикули, вакуоли и жлезни лумени. Липсва в базалните клетки, епитела на семенните мехурчета, еякулаторните канали и уротела. Намира приложение за диференциална диагноза при метастатичен ПК или екстрапростатни неоплазми, инфилтриращи жлезата. За целите на имунохистохимията се използват моно- или поликлонални антители. Има данни за хетерогенност на интратуморната експресия в зависимост от степента на диференциация (редуциране на нивата на PSA при по-ниско диференцираните аденокарциноми).¹⁴ Имунохистохимичната специфичност на този антиген не е абсолютна, тъй като PSA-подобна реактивност е установена в нормални жлезни структури и аденокарциноми на слюнчените жлези, при някои карциноми на гърдата и различни нормални тъкани.

Простатоспецифична кисела фосфатаза (PAP). Локализирана е в лизозомите и има значително по-ниска специфичност от PSA, особено когато се използват моноклонални антители. За диагностика е рав-

нозначна на PSA, със значение при PSA-негативни тумори. Имунореактивност за PAP е установена в някои екстрапростатни тъкани – клетки на Лангерхансовите острови в панкреаса, хепатоцити, епителни клетки на бъбречни тубули, париетални клетки на стомашната лигавица и неутрофилни левкоцити. В единични случаи PAP-позитивност се доказва в невроендокринни тумори на панкреаса и карциноиди на гастроинтестиналния тракт, карциноми на гърдата, уротелен аденокарцином, анален клоакогенен карцином, неоплазми на слюнчените жлези у мъже и зрял тератом.

Простатоспецифичен мембранен антиген (PSMA). Той е мембранен гликопротеин, който се установява при всички типове на простатен аденокарцином. С най-висока интензивност се експресира в епитела на доброкачествени жлези с прогресивна редукция от високостепенен PIN до аденокарцином.

Хормонални рецепторни маркери. *Андрогенен рецептор (AR).* Представлява андроген-свързващ протеинов комплекс, локализиран в ядрата на епителните и базални клетки на жлезите и стромата. Има роля на транскрипционен фактор и промотор на клетъчната пролиферация. Различен процент от клетките на нелекувани инвазивни аденокарциноми са позитивни за AR.

Естрогенен рецептор и HER2-протеин. Доказват се в част от аденокарциномите.

Понастоящем определянето на хормоналния рецепторен статус е без прогностично и предиктивно значение за рутинната клинична практика.

Епителни маркери (цитокератини). *Високомолекулен цитокератин (HMWCK).* Маркира се с моноклонално анти тяло 34 β E12 (цитокератин 903) в базалните клетки на нормални или хиперпластични простатни жлези. Основното приложение е за верифициране на неяс-

ни при оцветяване с H&E огнища и за диференциална диагноза между атипични пролиферации, минимален карцином и начален инвазивен карцином. Тъй като ацинарният базален слой може да е частично представен или дори да липсва в някои доброкачествени структури, имунохистохимичната оценка не трябва да се абсолютизира. Диагнозата се поставя в съответствие с морфологичната характеристика и в комбинация с други маркери, тъй като при микроинвазивен карцином и PIN е възможно наличие на остатъчен базален слой. Диагностични грешки могат да бъдат свързани и с факта, че се установява позитивност при аденокарциноми, произхождащи от дукталния епител или понякога и в самите туморни клетки.

Нискомолекулни цитокератини (LMWCK). Туморните клетки по правило са реактивни за LMWCK. Те са преобладаващо негативни за Ck7 и Ck20, чието използване има ограничено приложение с изключение за диференциална диагноза с уротелен карцином (позитивен).

P63. Този маркер е с диагностично значение, подобно на HMWCK, и има предимство за верификация на Ck34βE12-негативни клетки. Представява ядрен протеин, кодиран от ген, локализиран в 3q27-29. В простатата негов изотип се доказва в базалните клетки и има отношение към регулиране на клетъчния растеж. Не се препоръчва неговото използване при материали от ТУРП поради възможни оцветителни артефакти, свързани с увреждане на тъканите от електроножа.

AMACR (P504S). Доказва се чрез моно- и поликлонални антитела срещу интрацитоплазмен протеин рацемаза, кодиран от mRNA. Маркира над 80% от простатните аденокарциноми. Ниски нива на експресия се установяват при някои от хистологичните субтипове: пенестокле-

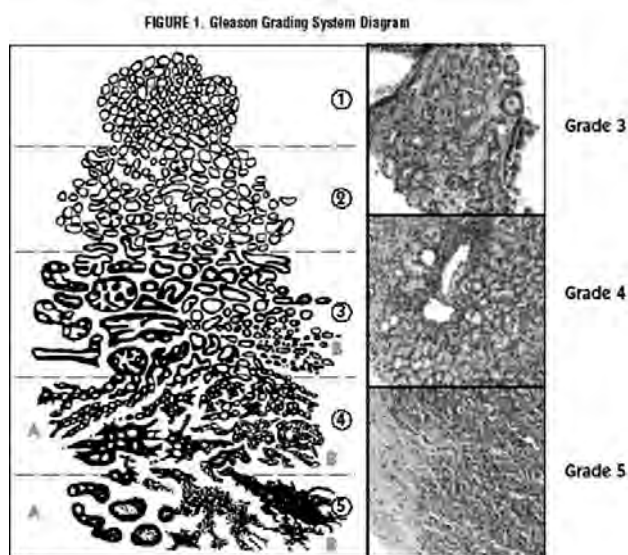
тъчен, атрофичен, псевдохиперпластичен, както и при конвенционален аденокарцином след терапия. Маркерът AMACR не е абсолютно специфичен за ПК, наличен е в 12% от огнищата на нодуларна хиперплазия, в атрофични жлези, в над 90% от високостепенна PIN и в 17.5% от ASAP.¹⁵ Експресира се и при други неоплазми, вкл. уротелен и колоректален карцином. При ПК се оценява комплексно според морфологията и при паралелно имунохистохимично изследване с базалноклетъчни маркери.

Хистологична оценка по Gleason

Степенуването на ПК е от основно значение за определянето на индивидуалната биологична агресивност и прогноза на болестта.^{5, 8, 16, 17} Основно използваната схема за степенуване е тази, предложена през 1974 г. от *Donald F. Gleason*, включена в класификациите на Световната здравна организация от 1993 г. Оригиналната схема на *D. Gleason* се базира на оценка и интерпретация на микроскопската характеристика върху биопсични материали. Основният критерий е туморната архитектура – форма, размери и диференциация на жлезните структури, оценявана в пет степени (точки). Точковата оценка (*Gleason score*, *GS*) не е равнозначна на сбора по *Gleason*. Биопсичната оценка по *Gleason* варира от 2 до 10 и представлява сума от точковата оценка на преобладаващата хистологична структура плюс втората по честота морфологична находка (*Фиг. 7*).¹⁶

При оценка по *Gleason* 1 туморът е изграден от плътно разположени една до друга, почти еднакви по размери и форма жлези, оформящи добре отграничени нодули, без инфилтрация в околните структури. Почесто се среща в преходната зона, но винаги

ПАТОМОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ



Фигура 7. Схема на хистологичната оценка по Gleason (GS).

е минимален компонент от туморния обем и не се включва в оценката.

Хистологичната характеристика на оценка по Gleason 2 се базира на наличие на кръгли или овални жлезни структури, по-големи по размери в сравнение с оценка по Gleason 3.

Най-често се наблюдава оценка по Gleason 3, представен от различни по размери и форма туморни жлези, по-често дребни, големи или неправилни, с изострени (ангуларни) крайща. Жлезите са с оформени лумени и се разполагат сред добре представена строма. Установява се инфилтрация към и между околни доброкачествени жлези.

Недобре оформени, сливащи се или крибриформни жлези се класифицират с оценка по Gleason 4.

Оценка по Gleason 5 се определя при липса на жлезни лумени и налични некохезивни, туморни клетъчни пролиферации или единични клетки, инфилтриращи стромата.

Настояща концепция за оценка по Gleason. (1) при биопсични материали

стадирането започва с оценка по Gleason 3; (2) наличие на няколко туморни жлези, локализирани между нормални жлезни структури, се категоризира с 3 точки; (3) всички карциноми с крибриформен строеж се определят с оценка по Gleason 4 или 5 (при налични некрози); (4) наличие на групи от жлези с недобре видими лумени поради тангенциален микротомен срез не се оценяват на фона на компонент с оценка по Gleason 4; (5) преобладаващият процент на оценка по Gleason 4 при сбор $4 + 3 = 7$ има важно прогностично значение, сравнено с $3 + 4 = 7$; (6) при дебелоиглена биопсия с наличен карцином се изисква индивидуално степенуване върху всеки биопсичен цилиндър, което корелира с находката при РП; (7) при дебелоиглена биопсия всяка находка, съответваща на висока оценка по Gleason, трябва да се отразява в хистологичния отговор; (8) при високодиференцирани карциноми с голям туморен обем наличието на огнища с характеристика на нискодиференциран тумор (оценка по Gleason 5) в размер $\leq 5\%$ не се оценява; (9) оценка по Gleason 5 задължително се отбелязва като трета оценка върху материали от дебелоиглена биопсия, свързано с прогностичното му значение; (10) повечето от вариантите на конвенционалния ПК се категоризират с оценка по Gleason 4 или 5.

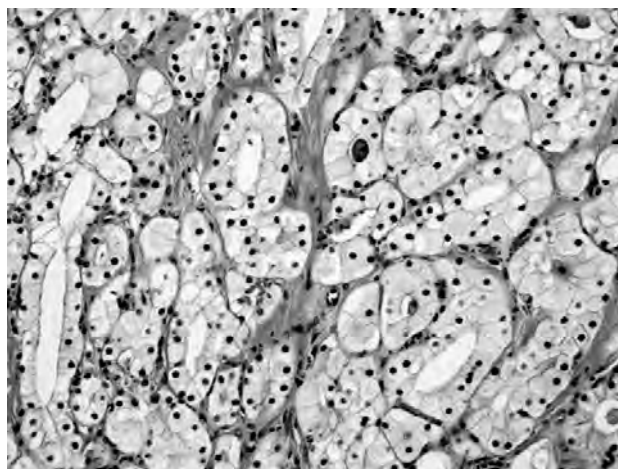
Значение на хистологичната оценка по Gleason. Свързано е с определянето на индивидуалната прогноза и терапевтичния подход. Оценката по Gleason е определяща в насока на допълнителни клинични и морфологични прогностични фактори, вкл. биохимични нива на PSA, патологично стадиране, предвиждане на метастази и летален край. Той е независим предиктивен морфологичен фактор при пациенти с проведена предоперативна или адювантна хормонална терапия.

Хистологични и имунохистохимични характеристики на простатния карцином, свързани с проведена терапия

При различните видове консервативно лечение се наблюдават морфологични промени във всички структури на жлезата – нормални или неопластични (Табл. 1).^{3, 5, 18}

Хормонотерапия. Действието на терапевтичните препарати е свързано с активиране на апоптозата посредством фрагментация на туморната ДНК и инхибиране на клетъчния растеж. Може да доведе до значителни хистологични промени в туморната архитектура чрез увеличаване на стромата и редуциране на жлезната компонента. На клетъчно ниво се установява пикноза на ядрата и уголемяване на цитоплазмите, които са широки с ксантоматозен вид. Налични са клетки в апоптоза (Фиг. 8). Често се наблюдава десквамация на туморните клетки към лумена на жлезите. Имунохистохимичният профил по принцип е непроменен (Табл. 2). Оценката по *Gleason* е артефактно увеличена в сравнение с изходната.

Лъчелечение. Независимо от начина на провеждане (вкл. импланти), този вид лечение предизвиква уплътняване на консистенцията и намаляване обема на жлезата. Стромата е увеличена, с хиалинизация, особено подчертано при имплантационно лъчелечение. Спрямо изходния тумор структурните промени са свързани със загуба на жлезната архитектура, а клетъчните са представени от поява на широки, светли или вакуолизирани цитоплазми и изразен ядрен полиморфизъм. Макар и парадоксално, в сравнение с туморното огнище, по-изразени („атипични“) клетъчни алтерации се наблюдават



Фигура 8. Простатен карцином след андроген-потискаща терапия. Клетките са с широки, светли цитоплазми и малки ядра с плътен хроматинов строеж; не се виждат нуклеоли.

в околните нормални структури. Имунохистохимично туморните клетки остават позитивни за PAP и PSA (Табл. 2). Независимо от наличието на различни схеми, оценяващи лъчелечебния ефект, понастоящем не е приет стандарт, приложим в рутинната клинична практика.

Криотерапия (криоаблация). Без да има системни проучвания, този вид терапия при контролни ДБ показва липса на високостепенен PIN, липса или изразена редукция на карциномния компонент в 7-23%, 70% възстановяване на нормалната жлезна структура, вкл. дуктална и ацинарна регенерация, базалноклетъчна хиперплазия, плоскоклетъчна и уротелна метаплазия, стромални кръвоизливи и фиброза с хиалинизация. Имунохистохимичната характеристика на резидуален тумор е без промяна.

Хипертермия (ултразвукова, микровълнова, балонна и лазертерапия). В зависимост от метода и продължителността на лечение, всички видове хипертермия предизвикват добре ограничена хеморагична коагулационна некроза, бързо трансформираща се в грануляционна тъкан.

ПАТОМОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Таблица 1. Хистологични промени в нормални и туморни клетки според вида терапия.

Хистологична находка при:	Андроген-потискаща терапия	Лъчелечение	Криотерапия	Хипертермия
---------------------------	----------------------------	-------------	-------------	-------------

Промени в нормалната хистологична структура на простатата

Ацинарни жлезни структури и строма	Атрофия	Атрофия с увеличаване на стромалната компонента	Ацинарна регенерация; в стромата – кръвоизливи, фиброза с хиалинизация; коагулационна некроза с последващо хронично възпаление	Добре отграничени хеморагични некрози с последващо разрастване на грануляционна тъкан
Клетъчни промени в секреторните клетки	Намаляване размера на ядрата с кондензация на хроматина, неясни нуклеоли; до умерено вакуолизирана, грануларна или светла (PAS+) цитоплазма	Цитоплазмена деструкция; некроза	Не се установяват в огнището с пълен терапевтичен ефект	Не се установяват в огнището с пълен терапевтичен ефект
Базални клетки	Хиперплазия, цитоплазмена вакуолизация	Пролиферативни промени	Хиперплазия в граничните зони	Хиперплазия в граничните зони
PIN	Регресия с увеличаване на стромалния компонент	Без промяна	Не се установява в огнището с пълен терапевтичен ефект	Не се установява в огнището с пълен терапевтичен ефект

Промени в хистологична структура при аденокарцином

Оценка по Gleason	Увеличение	-	-	-
Клетъчни промени	Цитоплазмена вакуолизация; пикноза и хиперхромазия на ядрата	Диагностичната оценка включва описание на хистологичната архитектура: остатъчен инфилтративен растеж, периневрална ивазия, интралуминални кристалоиди и муциозна секреция, липса на corpora amylacea	Не се установяват в огнището с пълен терапевтичен ефект	Не се установяват в огнището с пълен терапевтичен ефект

Таблица 2. Промени в основните имунохистохимични параметри в тумора след лечение.

Имунохистохимичен маркер	Андроген-потискаща терапия	Лъчелечение
Нива на PSA	(+) в туморните клетки; редукция след тримесечна терапия	(+) в туморните клетки според продължителността на терапията
Нива на PAP	(+) в туморните клетки; редукция след тримесечна терапия	(+) в туморните клетки според продължителността на терапията
Racemase	(+) в туморните клетки; редукция след тримесечна терапия	(+) в туморните клетки според продължителността на терапията

Заклучение

Прецизната морфологична диагностика на ПК е мултидисциплинарен проблем, изискващ създаването на екипи от уролози и патолози. Патологоантомичната оценка се базира на пълни клинични данни, вкл. метода на добиване на материала, нива на серумния PSA, проведена терапия, маркиране на резекционни линии и нива на дисекция на регионалните лимфни възли при РП. Задължителните параметри при морфологичното изследване на ПК включват: (1) макроскопско и хистологично описание с определяне на биопсичния обем при материали от ТУРП и радикална оперативна интервенция; (2) индивидуално описание и стадиране на наличен карцином при дебелоиглена биопсия според анатомичната локализация; (3) определяне на процента на туморния обем спрямо общия от изследвания биопсичен материал; (4) стадиране по pT или pTN, вкл. с изследване на резекционни линии и околни структури при простатектомия; (5) имунохистохимична верификация на подозрителни или неясни жлезни пролиферации.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004; 162-208
4. DiGiuseppe JA, et al. Increasing incidence of minimal residual cancer in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:174-178
5. Shah R, Zhou M. Prostate biopsy interpretation: An illustrated guide. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012
6. Abouassaly R, et al. Risk of prostate cancer after diagnosis of atypical glands suspicious for carcinoma on saturation and traditional biopsies. *J Urol* 2008; 180: 911-914
7. Bostwick DG, Meiers I. Atypical small acinar proliferation in the prostate. Clinical significance in 2006. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 952-957
8. Rosai J. Prostate and seminal vesicles in Rosai and Akerman's Surgical Pathology, 9th ed., IRAC Press, 2011
9. Freschi M, et al Primary and pure neuroendocrine tumor of the prostate. *Eur Urol* 2004; 45: 166-170

ПАТОМОРФОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

10. Yao JL, et al. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 705-712
11. Varma M, Jasani B. Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: Review of current literature. *Histopathol* 2005; 47: 1-16
12. Jiang Z, et al. Discovery and clinical application of a novel prostate cancer marker. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 275-289
13. Rubin M, et al. Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA* 2002; 287: 1662-1670
14. Goldstein NS. Immunophenotypic characterization of 225 prostate adenocarcinomas with intermediate or high Gleason scores. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 471-477
15. Yang XJ, et al. Expression of alpha-Methylacyl-CoA racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *Am J SurgPathol* 2002; 26: 921-925
16. O'Dowd GJ, et al. The Gleason score: A significant biologic manifestation of prostate cancer aggressiveness on biopsy. *PCRI Insights* 2001; 4:1
17. Tabesh A, et al. Miltifeature prostate cancer diagnosis and Gleason grading of histological images. *IEEE transactions on medical imaging* 2007; 26: 1366-1378
18. Bostwick DG, Meiers I. Diagnosis of prostatic carcinoma after therapy. Review. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 360-371

ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ С КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ ЗА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Драга Тончева, д.б.н.¹

Милка Георгиева, д.б.н.²

¹Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София

²Лаборатория по молекулярна патология, УМБАЛ *Св. Марина* – Варна

ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ С КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ ЗА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Драга Тончева, д.б.н.¹

Милка Георгиева, д.б.н.²

¹Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София

²Лаборатория по молекулярна патология, УМБАЛ Св. Марина – Варна

ОБЗОР

Молекулярната диагностика е неразделна част от рутинната клинична практика при пациенти с белодробен, колоректален и карцином на гърда. За разлика от тях, при простатния карцином (ПК) молекулярни маркери все още не се използват така рутинно в настоящите клинични алгоритми. През последното десетилетие са разкрити в детайли много генетични промени, включени в прогресията на ПК. В основата на молекулярните механизми лежат промени в активността на гени от два основни сигнални пътя: андроген зависим (AR) и андроген-независим. Засега има два истински специфични маркера за простатен карцином – PCA3 некодиращата РНК и TMPRSS2:ERG фузионният ген. Комбинираното изследване на PCA3 и T2-ERG значително подобрява клиничната диагноза на ПК. Друг биомаркер в процес на клинично приложение са циркулиращите туморни клетки. Разгледани са и нови потенциални прогностични фактори, тумор-супресорни гени, онкогени, като p53, p27, PTEN и др., последни данни от геномни анализи, както и няколко маркера като потенциални таргети за терапия на ПК.

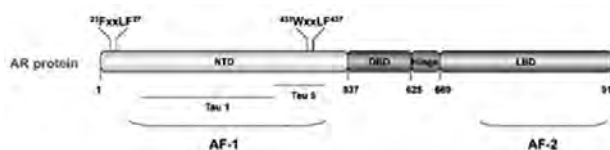
Увод

В основата на молекулярните механизми за развитие на простатен карцином (ПК) лежат промени в активността на гени от два основни сигнални пътя: андроген-рецепторната (AR) и PI3K мрежа.¹

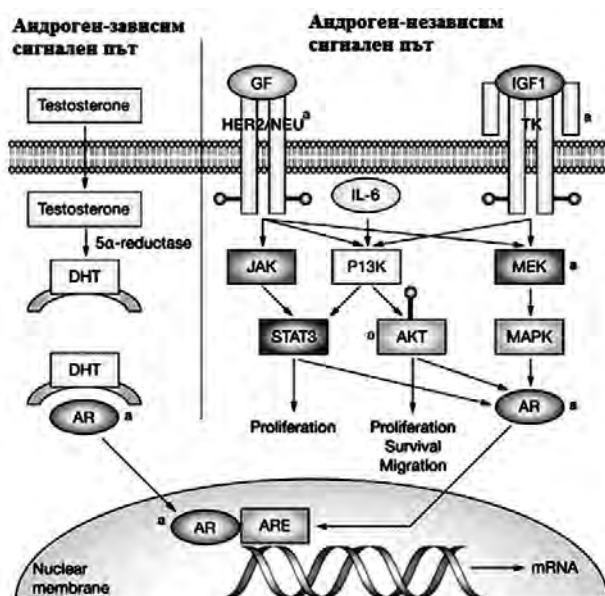
Андрогенни рецептори

Андрогенните рецептори играят важна роля за нормалното развитие на простатната жлеза, за възникването на ПК и за

прогресията му към андроген-независима болест. AR-генът е локализиран в X хромозомата (Xq11-12) и съдържа 8 екзона. Неговият генен продукт представлява протеин, изпълняващ функция на ядрен транскрипционен фактор (Фиг. 1).



Фигура 1. Схема на AR-протеин (по Lonergan PE, Tindall DJ, 2011²).



Фигура 2. Молекулярни пътища за активиране на AR-рецепторите (Lattouf Jean-Baptiste, et al.³).

Андроген-зависим път

При андроген-зависимия път DHT-лигандът се свързва с AR-рецептора (Фиг. 2). Това води до димеризиране, активиране и транспортиране на AR в клетъчното ядро, където той се свързва със специфични сегменти (ARE) в промоторните или енхансерните райони на таргетните гени. При ПК доменът *LBD* най-често е засегнат от точкови мутации.

Досега са идентифицирани над 200 AR корегулаторни протеина, като например SRC1, TIF2, SRC3, p300, ARA24 и др. Те имат специфични и противоположни функции – активираща и репресивна – и се групират в четири основни групи: молекулярни шаперони, хистонови модификатори, координатори на транскрипцията и ДНК-структурни модификатори.

Алтернативен AR-сигнален път – андроген-независим

Литературните данни показват, че андрогенните рецептори са високо активни

при 20-30% от случаите на кастрация-рефрактерен ПК (КРПК). Един от механизмите за висока генна експресия е *AR*-амплификация. Регулираните гени на *AR* (включително и простатоспецифичният, *PSA*) също са активирани. При 10% от *CRPC* *AR*-генът съдържа соматични мутации. Активиране на *AR* в отсъствие на DHT може да се дължи и на екстрацелуларни пептидни сигнали (лиганди на рецептора) като интелевкин, епидермален растежен фактор (EGF) и инсулиноподобен растежен фактор (IGF) (Фиг. 2).

В зависимост от клетъчния тип могат да бъдат активирани и други пътища на MAPK (митоген-активиращата протеин киназа) и на P13K.

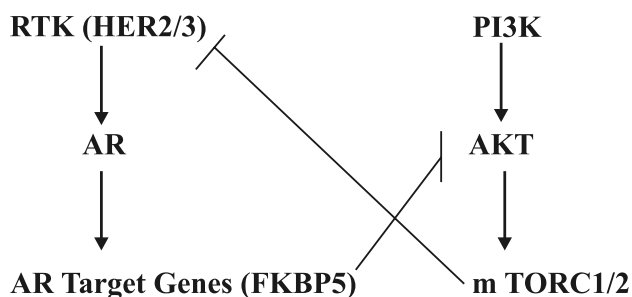
MAPK-сигнален път

Тази каскада има отношение към различни карциноми, включително и ПК. Той се активира от различни екстрацелуларни лиганди. MAPK въздейства върху много мишени (*SRC* и *ERK-p42/44* extracellular-signal-regulated kinases). Киназата *SRC* фосфорилира и активира *AR*, който се транспортира в ядрото и се свързва с ДНК в отсъствието на андроген. Киназата *ERK-p42/44* е друг важен ефектор на MAPK-сигналния път.

P13K-сигнален път

Играе централна роля в развитието на различни злокачествени новообразувания, включително и на ПК. P13K/AKT/mTOR е негативно регулиран от *PTEN*-тумор-супресорен ген (Фиг. 3). Около 40% от първичния и 70% от метастатичните ПК имат геномни промени, представени от загуба на *PTEN*. Делецията на *PTEN* е често събитие при прогресия.

Молекулярните механизми на участие на *PTEN* в развитието на КРПК са в процес на изясняване.^{4,5} Туморите с кастрация-ре-



Фигура 3. Взаимовръзки между сигналните пътища на AR и PI3K.

фрактерен фенотип и загуба на *PTEN* имат активен PI3K-сигнален път и неактивен AR-път. Загубата на AR се отразява с намалена регулация на андроген-чувствителния ген *FKBP5* и предпазва AKT от инхибиторното действие на RHLPP. По този механизъм на кастрация-рефрактерност се избягва остта андроген/AR. От друга страна, загуба или потискане на AR активира AKT чрез потискане на скелетен протеин FKBP5 и фосфата за RHLPP.

Проучванията доказват, че терапията на ПК става по-ефективна, ако едновременно се атакуват двата пътя – AR и *PTEN/PI3K*. Оpoznavането на участниците във възникването на тази резистентност ще допринесе за разработване на нови терапевтични стратегии.

N-кадхерин

Тази адхезионна молекула е с повишена експресия в първични и метастатични тумори с КРПК. Моноклонални антитела срещу ектодомена на N-кадхерин намаляват разпространението, адхезията и инвазията на туморните клетки на простатата *in vitro*. *In vivo* тези антитела забавят растежа на множество CRPC ксенографти от КРПК, блокират местната инвазия и метастази. N-кадхерин-специфични антитела значително отлагат времето до поява на кастрация-рефрактерност и намаляват както AKT

серин-треонин киназната активност, така и секрецията на серумния интерлевкин-8 (IL-8). Тези данни показват, че N-кадхерин е основна причина за ПК, метастази и кастрация-рефрактерност.⁶

Наследствен простатен карцином

Простатният карцином 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.⁷ Генетичните фактори остават неизяснени и все още няма описан и широко приет, „кандидат“ ген с диагностична и прогностична стойност.

„Кандидат“ гени за наследствен ПК.

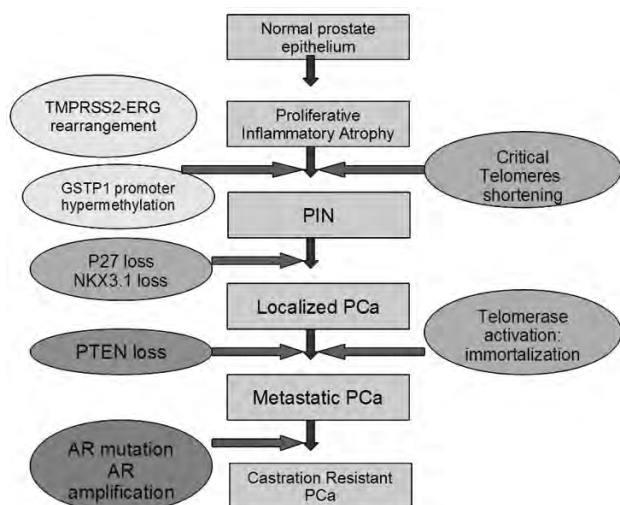
„Кандидат“ гени, скачени с наследствен ПК, са *BRCA1* и *BRCA2*-гени. Те са тумор-супресорни гени и мутации в тях създават предразположеност към различни тумори – карцином на гърда (у жени и мъже), яйчници и простата.¹⁰ Рискът за ПК е съществено увеличен при носители на *BRCA2*-мутации в сравнение с носители на *BRCA1*-мутации.¹¹ 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.

Въпреки проведените асоциативни изследвания на лица от фамилии с наследствен ПК, все още няма описан и широко приет „кандидат“ ген с диагностична и прогностична стойност.¹⁰

Генетични тестове с диагностична, прогностична и предиктивна стойност

Молекулярната диагностика вече е неразделна част от рутинната клинична практика при пациенти с белодробен, колоректален и карцином на гърда. За разлика от тях, при ПК молекулярни маркери все още не се използват така рутинно в настоящите клинични алгоритми. В последното десетилетие са разкрити в детайли много генетични промени, включени в прогресията на ПК (Фиг. 4).¹¹

РСА3-ген (DD3). *РСА3* е некодираща РНК и най-специфичният клинично приложим маркер за ПК досега. *РСА3*-РНК-експресията е ограничена само в простатата, т.е. не се експресира в друга тъкан или тумор. Свързана експресира се в 95% от простатни тумори в сравнение с нормална тъкан и доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ). Измерена е около 66-70 пъти по-висока експресия в тъкан от ПК, отколкото в нормална тъкан. Фактът, че няколко туморни клетки на фона на нормални клетки мо-



Фигура 4. Молекулярни промени, свързани с онкогенезата и прогресията на ПК.

Легенда: AR – андрогенен рецептор, PIN – простатна интраепителна неоплазия.

гат да бъдат открити с PCR, даде повод за създаването на тест за *РСА3* в урина. Тъй като туморни клетки с високи нива на *РСА3* се отделят от простатата в урината, маркерът може да се измерва и в урина след масаж на простата (дигитално ректално изследване).¹² Наличен в търговската мрежа е тестът PROGENSA® *РСА3* (Prostate Cancer gene 3), който количествено отчита експресия на *РСА3* в урина и простатна течност чрез транскрипционно-медирана амплификация (ТМА). Той е единственият молекулярен тест, одобрен от FDA, за определяне на необходимостта от повторна биопсия при пациенти с негативна предшествваща тру-кът биопсия (ТКБ). Средните чувствителност и специфичност на *РСА3*-теста, определен в урина, са относително високи (респективно 66% и 76%), в сравнение със серумния PSA (30% специфичност). Генетичното изследване включва изолиране на РНК от ексфолиирани клетки в урината след ректален масаж на простата и определяне на активността на *РСА3* гена с RT-PCR реакция.

Създадена е и количествена оценка на *РСА3* за определяне на вероятността за ПК при ТКБ (*РСА3* mRNA/PSA mRNA x 1000). Резултатът от *РСА3*-оценката корелира с вероятността за позитивна биопсия. При *РСА3* резултат – 35 се получава оптимален баланс между чувствителност и специфичност и затова е приет като средна стойност с най-голяма диагностична полза.

Установена е корелация между *РСА3*-резултата и обема на тумора. Средният *РСА3*-резултат е достоверно по-нисък за малък туморен обем (< 0.5 cc). Увеличен *РСА3*-резултат се свързва с по-висока оценка по Gleason (над 7). Изследването на *РСА3* покрива критериите за полезен предиктор за малък туморен обем и неагресивен тумор, полезен е и за идентифициране на нискорискови тумори, но не може да различи ма-

ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ С КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ ЗА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

лигнения потенциал.¹³ Клиничното приложение на *PCA3*-теста е за откриване на ПК при пациенти, наблюдавани за простатит и увеличен простатен обем, и с нормално или ниско ниво на PSA (< 4 ng/ml). Ефикасен е и за селекция на пациенти с нужда от бързо лечение, напр. хирургично или лъчетерапия. Въпреки някои ограничения, този тест дава възможност за вземане на решение за биопсия, позволява избягването на излишни биопсии и помага за скрининг на пациенти с неспецифични причини за увеличен PSA.¹⁴ Прогностичните стойности на теста са в процес на изследване.

TMPRSS2:ERG (T2-ERG). Откритието на Tomlins *SE, et al.* на повтарящо се хромозомно преустройство в повече от половината от анализирани случаи се счита за едно от най-значимите в биологията на солидните тумори, предвид широкото разпространение на ПК. То води до сливане (фузия) на андроген-зависимите промоторни елементи на *TMPRSS2*-гена (21q22) с един от трите члена на групата транскрипционни фактори ETS (*ERG*, *ETV1* и *ETV4*), локализирани на хромозомни бандове респ. 21q22, 7p21 и 17q21.^{15, 16} Генни сливания на два различни транскрипта стават в резултат на хромозомни транслокации или делеции на сегменти от генома и вече се считат за ранни събития в онкогенезата. Генни промени, включващи андроген-регулираните *TMPRSS2* и *ETS*-гени, кодиращи транскрипционни фактори, са открити в пациенти с ПК. Част от *TMPRSS2*-гена се слива с *ERG*-гена и се получава фузионен ген *TMPRSS2:ERG*. Основният механизъм на генната фузия е загубата на 2.8 Mb геномна ДНК между *TMPRSS2* и *ERG*. Сливането се установява при около 50% от пациентите с ПК.

Фузионният ген *ERG* е ключов онкоген за простатен тумор; при клинични изследвания наличието му се свързва с ниска степен на заболяване, но не и с по-висок риск

за рецидив, метастази или летален изход. Прието е, че има роля при андроген-зависимия туморен растеж и е разкрита връзка между статуса на *TMPRSS2:ERG* и степента на намаление на PSA при хемонаивни пациенти, лекувани с *abiraterone*, което го прави предиктивен биомаркер за чувствителност към този медикамент.¹⁷ Преустройството на *TMPRSS2:ERG* се изследва в експлодирани клетки в урина след масаж на простатата. Тестът е специфичен за ПК (над 90%) и показва позитивна предиктивна стойност (94%). Поради високата му специфичност, фузионният статус при *T2-ERG*-позитивни пациенти много скоро ще служи като важен клиничен биомаркер за установяване на наличие или липса на ПК. От друга страна, *T2-ERG*-статусът може да предскаже и изхода от хормонална терапия. Известно е, че *T2-ERG*-позитивни пациенти имат по-добро повлияване от адювантна андроген-потискаща терапия, отколкото пациенти с негативен статус на фузионния ген. Съществуват противоречиви данни за връзката между *T2-ERG* и клиничния изход: фузионният транскрипт корелира с по-авансирал клиничен стадий, висока оценка по *Gleason* или с метастатичен и летален ПК. Други изследвания показват липса на зависимост между *T2-ERG* и клиничния изход при пациенти, лекувани с радикална простатектомия (ПЕ). Установена е корелация между агресивен тумор, метастази и увеличен брой копия на *T2-ERG* в 21 хромозома. Идентифицирани са две групи пациенти с различна прогноза, базирана на липса или наличие на *T2-ERG* фузия.^{18, 19}

В близко бъдеще се очаква появата на нова терапия за пациенти, позитивни за *T2-ERG*, основана на блокирането на тази транслокация.²⁰ Достъпни са вече анти-*ERG* моноклонални антитела за имунохистохимична оценка на експресията на *ERG* протеина, като заместващ метод за детекция на

TMPRSS2-ERG-сливането чрез FISH. Показана е силна корелация между свръхекспресията на *ERG*, измерена с имунохистохимия, и фузионния му статус с 86% чувствителност и специфичност. Имунохистохимията предлага точна, лесна и евтина алтернатива за оценка на статуса на *ERG*-фузията при ПК на проби от ТКБ и РП.^{21, 22}

Комбинирани (мултиплексни) тестове. Комбинираното изследване на *PCSA3* и *T2-ERG* значително подобрява клиничната диагноза на ПК. Предвид туморната хетерогенност, прилагането на мултиплексен тест е важна и необходима стъпка за ранно откриване на ПК и за предсказване на малигнения му потенциал. Провежда се проспективно клинично проучване върху комбинация от двата теста; предварителните изводи сочат, че тези маркери ще предсказват пациенти за активно наблюдение и ще селектират агресивна болест, показана за незабавна хирургия или лъчелечение. Въпреки че непрекъснато се изследват и разработват нови кандидат биомаркери, само тези два са истински специфични – *PCSA3*-некодиращата РНК и *TMPRSS2:ERG*-фузионният ген.²³

Протеомно профилиране. Чрез него се анализират малки промени в тъкани, серум и урина. Установено е, че *miR-128* е негативен регулатор на инвазията на клетки от ПК при туморна прогресия.²⁴

Циркулиращи туморни клетки (ЦТК)

Те са друг биомаркер и се изолират от периферна кръв. Доказана е корелация между брой на ЦТК и преживяемост при КРПК. Създаден е тест за определяне броя на ЦТК (CellSearch System, Veridex, Raritan, NJ, USA), одобрен от FDA и с доказана полза в клинични проучвания. 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-простатоспецифичен фузионен продукт *T2-ERG*. Този маркер дава възможност за предсказване и мониторинг на отговора към терапия при КРПК.²⁵

Нови потенциални прогностични фактори

Използваните понастоящем молекулярни маркери за ПК са категоризирани като прогностични фактори категория III от Колежа на американските патолози (College of American Pathologists Consensus Category III Prognostic Factors)²⁶, което значи, че все още са необходими допълнителни изследвания, за да е сигурна прогностичната им полза преди провеждане на по-нататъшни клинични проучвания. Факторите от категория I се считат с доказана полза за клиничната практика и включват предоперативен PSA, TNM-стадий, оценка по *Gleason* и резекционни линии. Факторите от категория II са сериозно изследвани, но подлежат на статистически проучвания и включват параметри като туморен обем, хистологичен тип, и анализ за ДНК-плоидност.

Широкият набор от молекулярно-базирани маркери за ПК включва пролиферационен индекс (*Ki-67*), ядрена морфометрия, тумор-супресорни гени (*p53*, *p21*, *p27*, *NKX3.1*, *PTEN* и *Rb*), онкогени (*Bcl2*, *c-myc*, *EZH2*, и *HER2*), адхезионни молекули (*CD44*, Е-кадхерин), *PI3K/AKT/mTOR* сигналния път^{27, 28}, регулатори на апоптозата (*STGFb1*), статус на андрогенните рецептори, невроендокринни маркери за диференциация и експресия на маркери, специфични за простатна тъкан (*PSA*, простатоспецифична алкална фосфатаза и простатоспецифичен мембранен антиген).²⁹

Тумор-супресорни гени и онкогени.

Има сериозни доказателства, подкрепящи ролята на *p53* експресията за прогнозата при ПК. Много изследвания на проби от ПК потвърждават прогностичното значение на *p53*, независимо от степен на малигненост, стадий и статус на резекционни линии.^{30, 31} Резултатите от тези изследвания показват, че оценката на *p53* може да стане клинично използваем параметър при проби от простатектомии, след като се проведат големи проспективни проучвания за стандартизиране на изчисленията и методите за имунохистохимия. Повечето изследвания на друг тумор-супресорен ген – *p27*, инхибитор на клетъчния цикъл, също потвърждават корелация с прогресия след простатектомия.^{32, 33} Няколко нови изследвания демонстрират важната роля на *PTEN/PI3K/mTOR*-сигналния път при клетъчния растеж, пролиферация и онкогенеза на ПК.³⁴⁻³⁷ Негативен регулатор на този сигнален път е *PTEN* (фосфатаза и тензин хомолог). Загуба на активността на *PTEN*-тумор-супресорния ген и произтичащата от това активация на *mTOR*-сигналния път се свързва с лоша прогноза при ПК. Сигналният път *mTOR* също е потенциален таргет за терапия на ПК и няколко рапамицинови аналози вече се изпитват като терапевтични агенти.^{27, 38}

Геномни данни. В едно елегантно изследване за профилиране на генна експресия чрез cDNA микроарейс, съдържащи 26000 гена, *Lapointe et al.* идентифицират три подкласа простатни тумори чрез различни схеми на генна експресия.³⁹ Напреднали и с висока степен на малигненост тумори, както и тумори, свързани с рецидивирание, са неравномерно представени в два от три подтипа, един от които включва в повечето случаи лимфни метастази. При два сурогатни гена е доказана различна експресия сред туморните подгрупи чрез имунохистохимия; това са *MUC1*, високо експ-

ресиран в подгрупи с агресивен характер, и *AZGP1*, високо експресиран в благоприятната подгрупа. И двата са силни предиктори за туморен рецидив, независимо от степен на диференциация, стадий и предоперативни нива на PSA.

Това изследване показва, че простатните тумори могат да бъдат класифицирани според техните схеми на генна експресия; тези туморни подгрупи могат да дадат основа на подобрена прогноза и терапевтична стратификация. *Lapointe et al.*⁴⁰ допълват резултатите си от генната експресия с търсене на промени в броя копия с арейс-сравнителна геномна хибридизация. Идентифицирани са повтарящи се аберации в броя копия, отговарящи на три прогностично различни групи ПК: (1) делеции в 5q21 и 6q15, свързани с благоприятен изход; (2) 8p21 (*NKX3-1*) и 21q22 (резултат *TMPRSS2-ERG*-фузия) делеции; (3) увеличение в 8q24 (*MYC*) и 16p13, и загуба в 10q23 (*PTEN*) и 16q23 групи, корелиращи с метастатична болест и агресивен изход.

В един нов цялостно-геномен анализ *Taylor et al.* показват как детайлното изследване на генома може да повлияе на разбирането за болестта и терапевтичната стратегия.⁴¹ С оценка на броя ДНК-копия, експресия на РНК и фокусирано ресеквениране на екзоните при 218 простатни карцинома е идентифицирана ролята на ядрения рецепторен коактиватор *NCOA2* като нов онкоген в 11% от случаите на ПК.

TMPRSS2:ERG-сливането корелира с нова простатноспецифична делеция в хромозомен банд 3p14, което включва *FOXP1*, *RYBP* и *SHQ1*-гените като потенциални кооперативни тумор-супресори. Определени са и групи с нисък и висок риск за заболяването, извън тези, постигнати с оценка по *Gleason*, чрез данни от брой ДНК-копия.

Няколко маркери се изследват като потенциални таргети за терапия на ПК:

тирозин-киназни рецептори, напр. EGFR, ангиогенезни таргети (VEGF, PI3K/AKT/mTOR), ендотелинови рецептори и протатноспецифичен мембранен антиген.¹¹

Геномните изследвания показват, че ПК се развива чрез лимитиран брой алтернативни генетични пътища. Произтичащите от това генетични подтипове предоставят нови рамки за изследване на туморната биология и обясняват частично клиничното разнообразие на болестта.

ЛИТЕРАТУРА

- Hieronimus Haley & Sawyers Charles L. Traversing the genomic landscape of prostate cancer from diagnosis to death. *Nature Genetics* 2012; 44 (6): 613-614
- Lonerган PE, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J Carcinog* 2011; 10: 20
- Lattouf JB, et al. Mechanisms of Disease: the role of heat-shock protein 90 in genitourinary malignancy. *Nature Clinical Practice Urology* 2006; 3: 590-601
- Brett S, et al. Reciprocal Feedback Regulation of PI3K and Androgen Receptor Signaling in PTEN-Deficient Prostate Cancer. *Cancer Cell* 2011; 19: 575-586
- Mulholland DJ, et al. Cell autonomous role of PTEN in regulating castration-resistant prostate cancer growth. *Cancer Cell* 2011; 19(6): 792-804
- Tanaka H, et al. Monoclonal antibody targeting of N-cadherin inhibits prostate cancer growth, metastasis and castration resistance. *Nature Medicine* 2010; 16 (12): 1414-1421
- Carter BS, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 50 (3): 797-802
- 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
- Agalliu I, et al. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (3): 1112-1120
- Horwich A, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v129-133
- Netto GN, et al. Emerging critical role of molecular testing in diagnostic genitourinary pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 372-390
- 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
- Haese A, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008; 54: 1081
- Auprich M, et al. External validation of urinary PCA3-based nomograms to individually predict prostate biopsy outcome. *Eur Urol* 2010; 58: 727
- Tomlins SA, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005; 310: 644-648
- Tomlins SA, et al. TMPRSS2:ETV4 gene fusions define a third molecular subtype of prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3396-3400
- 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
- FitzGerald LM, et al. Association of TMPRSS2-ERG gene fusion with clinical characteristics and outcomes: results from a population based study of prostate cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 230
- Demichelis F, et al. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene* 2007; 26: 4596-4599
- Attard G, et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 2912-2922
- Park K, et al. Antibody-based detection of ERG rearrangement-positive prostate cancer. *Neoplasia* 2010; 12: 590-598
- Chaux A, et al. Immunohistochemistry for ERG expression as a surrogate for TMPRSS2-ERG fusion detection in prostatic adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1014-1020
- Laxman B, et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 645
- Khan AP, et al. Quantitative proteomic profiling of prostate cancer reveals a role for miR-128 in prostate cancer. *Mol Cell Proteomics* 2010; 9: 298-301
- 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
- Bostwick DG, et al. Prognostic factors in prostate cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 995-1000

ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ С КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ ЗА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

27. Armstrong AJ, et al. A pharmacodynamic study of rapamycin in men with intermediate- to high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3057-3066
28. Kremer CL, et al. Expression of mTOR signaling pathway markers in prostate cancer progression. *Prostate* 2006; 66: 1203-1212
29. Sanchez D, et al. Androgen receptor mutations are associated with Gleason score in localized prostate cancer. *BJU Int* 2006; 98: 1320-1325
30. Osman I, et al. Inactivation of the p53 pathway in prostate cancer: Impact on tumor progression. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2082-2088
31. Kuczyk MA, et al. The prognostic value of p53 for long-term and recurrence-free survival following radical prostatectomy. *Eur J Cancer* 1998; 34: 679-686
32. Vis AN, et al. Value of tissue markers p27(kip1), MIB1, and CD44s for the pre-operative prediction of tumour features in screen-detected prostate cancer. *J Pathol* 2002; 197: 148-154
33. Cheng L, et al. The cell cycle inhibitors p21WAF1 and p27KIP1 are associated with survival in patients treated by salvage prostatectomy after radiation therapy. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1896-1899
34. Wu Y, et al. Androgen receptor-mTOR crosstalk is regulated by testosterone availability: Implication for prostate cancer cell survival. *Anticancer Res* 2010; 30: 3895-3901
35. Bismar TA, et al. PTEN genomic deletion is an early event associated with ERG gene rearrangements in prostate cancer. *BJU Int* 2011; 107 (3): 477-485
36. Han B, et al. Fluorescence in situ hybridization study shows association of PTEN deletion with ERG rearrangement during prostate cancer progression. *Mod Pathol* 2009; 22: 1083-1093
37. King JC, et al. Cooperativity of TMPRSS2-ERG with PI3-kinase pathway activation in prostate oncogenesis. *Nat Genet* 2009; 41: 524-526
38. Sarker D, et al. Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4799-4805
39. Lapointe J, et al. Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 811-816
40. Lapointe J, et al. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of prostate tumorigenesis. *Cancer Res* 2007; 67: 8504-8510
41. Taylor BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 2010; 18: 11-22

////////////////////////////////////

**ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ –
ОБРАЗНИ МЕТОДИ В ПОЛЗА НА КЛИНИЦИСТА**

////////////////////////////////////

доц. д-р Галина Кирова, д.м.

д-р Валентин Иванов

Клиника по образна диагностика
Токуда Болница, София

ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – ОБРАЗНИ МЕТОДИ В ПОЛЗА НА КЛИНИЦИСТА

доц. д-р Галина Кирова, д.м.

д-р Валентин Иванов

Клиника по образна диагностика
Токуда Болница, София

ОБЗОР

Ролята на образната диагностика при съмнение или доказан простатен карцином (ПК) е основна във всички етапи – от ранното установяване, през стадирането и регистрирането на отговора на проведената терапия с оглед избягване на ненужно лечение при пациенти, определени като носители на нисък риск. Някои от образните методи рутинно се прилагат при насочване на биопсичните процедури и по време на провеждане на фокална терапия.

Статията обобщава ролята на образната диагностика при пациенти с ПК, като набляга на как и кога да се използват различните методи в зависимост от клиничната ситуация.

Простатният карцином (ПК) е най-честата малигнена болест при мъжете, която има непредвидим клиничен ход и различна степен на малигненост, определящи и прогнозата. Установява се чрез дигитално ректално изследване, трансректално ултразвуково изследване или много често след установяване на повишени стойности на простатоспецифичния антиген (PSA).

Резултатите от редица рандомизирани проучвания показват, че при голям брой пациенти с доказан ПК смъртта не е пряко свързана с онкологичната болест, докато при други болестта протича фудроянтно и води до висока смъртност. Тези факти поставят фундаментални въпроси, свързани с определянето на степента на малигненост и отношението ѝ към терапевтичния процес.¹⁻³

Трудностите при диагностициране на болестите на простатната жлеза и липсата на специфични критерии за категорично диференциране на туморната тъкан от околните структури поставят необходимост от образен метод с висока тъканна чувствителност при изобразяване. Това би помогнало не само при разграничаване на патологично променения участък с оглед насочване за биопсия, но и при определяне границите, локалното стадиране на процеса и проследяването на резултатите след проведено лечение.

Трансабдоминалното ултразвуково изследване няма стойност при оценка на простатната жлеза. Ниската пропускателна способност и ниската резолюция не позволяват повече от оценка на големината на жлезата

и отношението ѝ към съседно разположения пикочен мехур. Първи метод на избор обикновено е трансректалното ултразвуково изследване с високочестотен трансдюсер, комбинирано с мануално изследване. При клинични съмнения за наличие на ПК се пристъпва към трансректално биопсиране, което следва зоналната анатомия на жлезата – по три проби от всяка зона (основа, средна част и апекс, ляво и дясно). Този подход осигурява диагнозата в около 25% от пациентите с нива на PSA между 4 и 20 ng/ml.⁴ Повторната биопсия при пациенти с високи нива на PSA и негативен първи резултат е доказателствена в още 20% от пациентите.^{5,6}

Компютър-томографското (КТ) изследване на малкия таз е широко разпространено в процеса на диагностициране и стадиране на ПК, но показва ниска чувствителност и специфичност. Ниската тъканна разделителна способност на метода не позволява отграничаване и характеризиране на формации, разположени в паренхимата на жлезата.

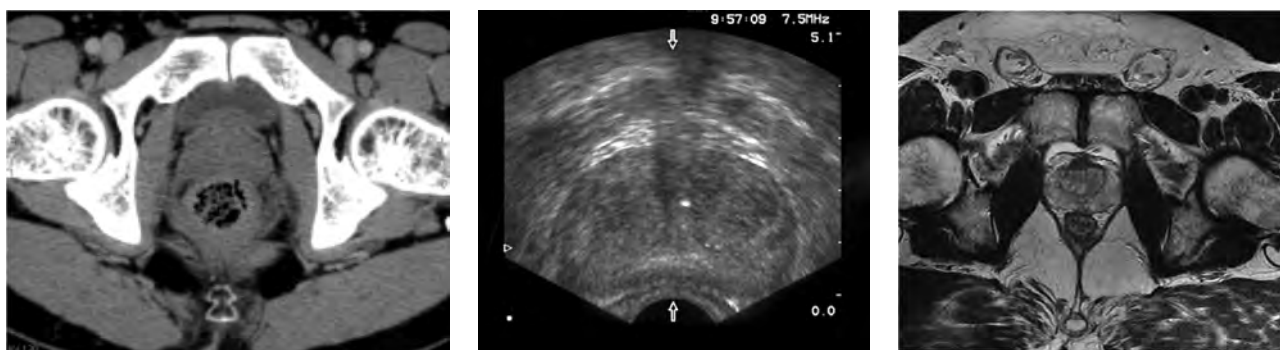
Понастоящем магнитнорезонансната томография (МРТ) е метод на избор, който,

приложен адекватно, отговаря на важните за клинициста въпроси като наличие, разположение, големина, степен на ангажиране на съседни структури и евентуалното наличие на рецидив след проведена терапия.⁷

Локализация на туморния процес

Първата стъпка в процеса на диагностициране и стадиране на болеста е локализирането на туморния процес. Структурата на простатната жлеза е симетрична вляво и дясно за трите основни зони – централна, периферна и транзиторна. Всяка от тях, в зависимост от използвания образен метод, има своята тъканна характеристика, представена с хипо/хиперехогенен сигнал при ултразвук и респективно – хипо/хиперденсен сигнал при МРТ. Това ясно диференциране позволява относително лесно демаркиране на зоните на патологичен сигнал на фона на нормалната анатомия (Фиг. 1А, Б, В).

При ултразвуково изследването класическият образ на ПК се представя като хипоехогенен участък на фона на перифер-



Фигура 1. Нормален КТ, ултразвук и МРТ образ на простатната жлеза. А. При КТ образът на простатната жлеза се представя с относително хомогенна, мекотъканна плътност. Относително точно могат да бъдат определени размерите. По-ниска е специфичността при опита да се диференцира налична туморна формация или степента ѝ на ангажиране на отделните анатомични репери в жлезата или капсулата. Б. Ендоректалната ехография показва по-висока тъканна резолюция, като диференцира централната и апикална зони от периферните, които показват относително по-висока ехогенност. Капсулата се представя като фин аехогенен вал по периферията. В. МРТ позволява с голяма точност да се изобрази зоналната анатомия на жлезата – glandуларна централна част и относително по-еднородна и по-високосигнална в Т2 времената периферна част. Ясно се представят отношенията към ректум, леваторни мускули, основа на пикочен мехур и двете семенни мехурчета.



Фигура 2. Ултразвуков образ на простатен карцином при 72-годишен мъж с ниво на PSA – 25 ng/l. Базално двустранно и асиметрично се отграничават две елипсоидни зони с относително по-ниска ехогенност от нормалната и с относително по-висока ехогенност на периферните зони.

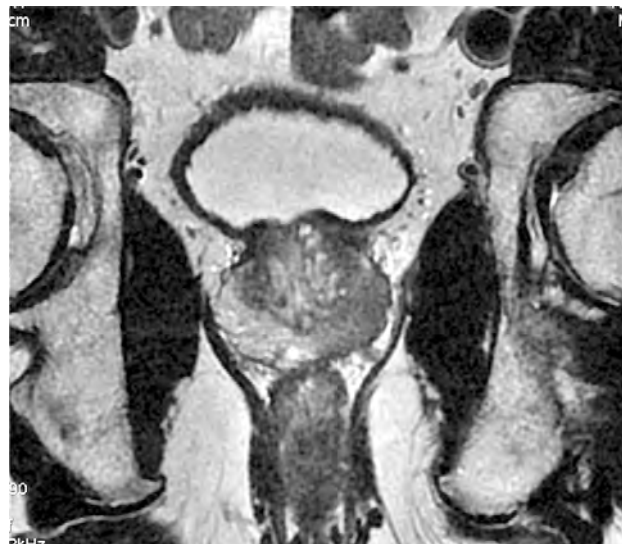
на високосигнална зона на жлезата (Фиг. 2). В действителност посредством трансректалното ултразвуково изследване се изобразяват само около 60% от наличните тумори; чувствителността и специфичността на метода не са достатъчно високи, за да се предприеме биопсиране само на suspectната зона, като се избегне систематичния подход.⁸ Комбинирана с дигитално ректално изследване, трансректалната ехография повишава чувствителността за откриване на стадий Т3, поради което препоръката е те винаги да се прилагат симултанно.^{9, 10}

В последните години, благодарение на развитието на техниката, все по-широко навлиза т.нар. триизмерна ултразвукова диагностика, при която има възможност за изобразяване на цялата жлеза; съобщава се точност на диагностика до 90%.

Благодарение на високата си тъканна разделителна способност МРТ позволява детайлно зонално изобразяване на простатната жлеза, семенните мехурчета, перипростатната мастна тъкан, ректалното и параректално пространства (Фиг. 1В).

Морфологичното изследване се основава предимно на Т2-натоварените секвенции, които осигуряват достатъчно ясен образ на нормалната анатомия на жлезата. Простатният карцином обикновено се представя като област с относително по-нисък сигнал на фона на високия такъв от периферните и апикални зони (Фиг. 3). Трябва обаче да се има предвид, че редица състояния с доброкачествен характер (простатити, интрапростатни хеморагии, цикатрикси) също могат да доведат до подобна промяна на сигналния интензитет и да създадат диференциално-диагностични затруднения. Това определя и относително ниската специфичност на морфологичната МРТ, съобщавана между 54-82% и варираща по чувствителност – 46-96%.^{11, 12}

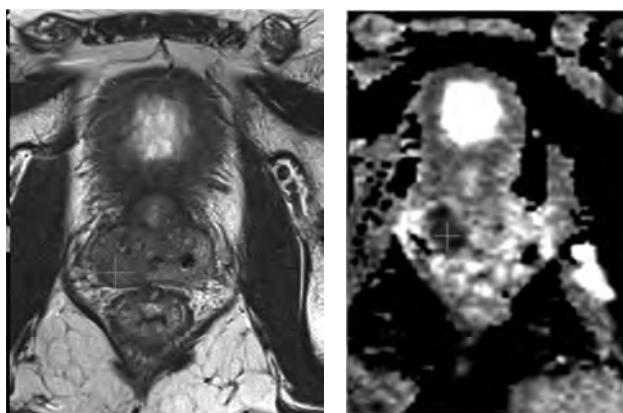
Като подвид на стандартната МРТ е магнитният резонанс с ендоректална бобина; той позволява още по-детайлно зонално характеризиране на процесите. Сравнено с



Фигура 3. МРТ на простатен карцином при 68-годишен пациент с ниво на PSA – 42 ng/l. Вляво периферната зона е почти изцяло ангажирана от туморен процес, представен с относително по-нисък сигнал на фона на високия сигнал на перипростатната мастна тъкан. Не е нарушена целостта на простатната капсула. Запазен е сигналът от перипростатната мастна тъкан.

трансректалното изследване и ендоректалното ехографско изследване, ендоректалната МРТ има значително по-висока специфичност при локалното T-стадиране.

Относително новата дифузионна магнитнорезонансна техника позволява измерване на равномерното движение (дифузията) на водните молекули в различните тъкани. Обективно това движение се преценява посредством величина, наречена *apparent diffusion coefficient* (ADC). Дифузионното магнитнорезонансно изследване позволява както качествена, така и количествена оценка, отразяваща промените в клетъчната плътност и степента на нарушение на интегритета на клетъчната мембрана.¹³ Нормалната простатна жлеза се представя с липсващ сигнал на дифузионно натоварените образи. Поради повишената клетъчна плътност ПК показва рестрикция на дифузията на водните молекули, което се представя като зона с висок сигнал при T2-образите или с понижени стойности на ADC и с нисък сигнал на ADC-образите (Фиг. 4А, Б). *Lim et al.* съобщават за чувстви-

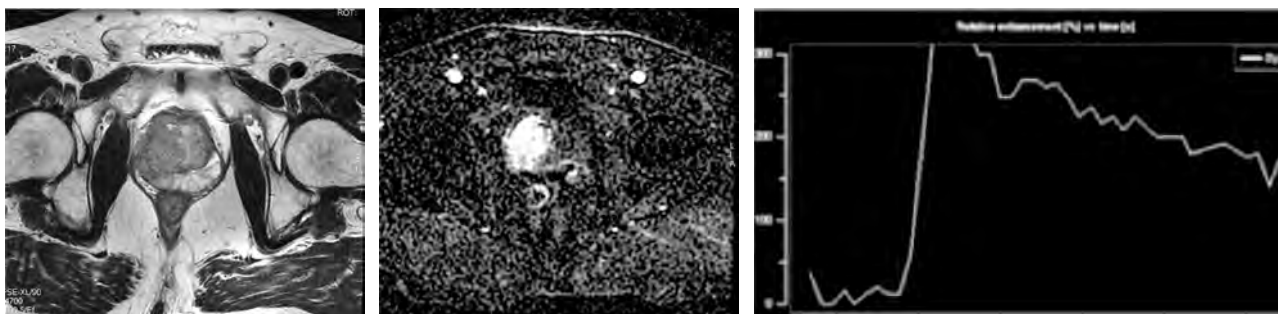


Фигура 4. Дифузионен образ на простатна жлеза. А. Пациент с хистологично доказан простатен карцином и оценка по Gleason 7, при който в периферната базална част на простатната жлеза се намира формация, деформираща очертанията и представяща се с относително по-нисък сигнален интензитет. Б. На ADC образите от дифузионното изследване тази зона се представя с нисък сигнал.

телност – 78-88% и специфичност – 88-89% на метода при пациенти с различна степен на малигненост в сравнение със стандартната T2-техника на изследване (чувствителност – 67-74%, специфичност – 77-79%).¹⁴

Друга специфична магнитнорезонансна техника е т.нар. динамично магнитнорезонансно контрастно изследване (DCE-MRI), която след аплициране на гадолиневи хелати сканира многократно обекта и позволява проследяване на кривата на поглъщане на контрастната материя (Фиг. 5А, Б, В). Посредством нея може да се направи оценка на ангиогенезата на туморната тъкан, която в зависимост от гъстотата на малките съдове показва различни съотношения между скорост на поглъщане и оттичане на контраста. Принципно туморната тъкан показва различна крива на поглъщане от тази на здрава простатна жлеза, дължаща се на различния обем на интерстициално пространство. Така стойностите на средното транзитно време, силата на кръвотока, пропускливостта на мембраните и интерстициалният обем са по-високи при туморната тъкан в сравнение със здравата.¹⁵⁻¹⁸ Комбинираната стандартна динамична контрастна МРТ и дифузионна техника е по-чувствителна и при определяне на локалната инвазия по посока на семенните мехурчета и нервносъдовия сноп. Разпространението на нискосигналната зона извън очертанията на простатната капсула, заличаването на нормалния семенновезикален тъгъл и нарушената архитектура на glandularната тъкан на семенното мехурче са общоприети белези за инвазия.

При диагностициране на ПК не на последно място се използва и магнитнорезонансната спектроскопия, при която се замерват метаболитните нива на холин, креатин, цитрат и някои полиамини. Нормалната простатна жлеза продуцира относително високи нива на цитрати и полиамини. При ПК



Фигура 5. Динамично магнитнорезонансно изследване на простатна жлеза. А. Конвенционален T2-натоварен образ на пациент със системно установявани ниски стойности на PSA и авансирал простатен карцином, представящ се като обширна нискосигнална зона в десните базални и централни периферни зони. Б. Перфузионен образ при същия пациент, регистриран на 30 sec след аплициране на контрастна материя, демонстриращ високостепенно повишаване на интензитета в сравнение с останалата простатна тъкан. В. Крива плътност-време в споменатата зона.

нивата на цитратите и полиамините намаляват, като се повишават тези на холина с увеличаване на съотношението холин/цитрат.^{19,}

²⁰ Редица относително малки проучвания показват обещаващи резултати от магнитнорезонансните спектроскопски изследвания при локализиране и оценка на агресивността на тумора. Те противоречат на заключението от мултисистемното проучване, организирано от American College of Radiology Imaging Network, което констатира, че методът, комбиниран с морфологично магнитнорезонансно изследване на простатната жлеза, не променя резултатите при първоначална локализация на ПК в сравнение с резултати, получени само от морфологично изследване.²¹

Понастоящем магнитнорезонансната спектроскопия намира широко приложение при стадиране, при изясняване на пациенти с високи стойности на PSA и негативна трансректална бопсия, при планиране на лъчелечение и активно проследяване на пациентите с предполагаем нискоактивен ПК.

Всяка от изброените магнитнорезонансни техники на изследване може да се прилага поотделно или в различни комбинации при т.нар. мултипараметрично магнитнорезонансно изследване, при което вече специфичността (95%) и чувствителността (80%) на метода се повишават значително.^{22, 23}

Определяне на туморния обем

Измерването на туморния обем е от изключителна важност при определяне вида на терапевтичния процес. Докато при обикновеното морфологично магнитнорезонансно изследване корелацията с патологичния препарат показва големи вариации²⁴, то при мултипараметричното магнитнорезонансно изследване прецизността е значително по-голяма.²⁵ Сега се смята, че добре подбраният магнитнорезонансен протокол позволява оценка на “сигурните” оперативни граници с голяма точност.

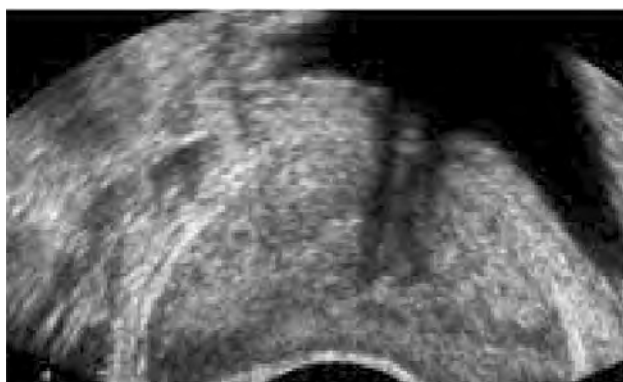
Туморна агресивност

Туморната агресивност понастоящем се оценява по *Gleason*, като се смята, че има основна прогностична стойност за пациенти с ПК. За съжаление, независимо от големия брой биопсии, които по правило се вземат от простатната жлеза, все още съществува несъответствие между резултатите от биопсичния материал и крайния хистопатологичен материал. Това поставя все по-високи изисквания към образните методи, като основното предизвикателство е желанието за предоперативна оценка на метаболизма и биологичните характеристики на тумора.^{26, 27}

Образни методи при насочване на биопсия

В приблизително 85% от пациентите ПК показва белези на мултифокалност, което налага прецизно насочване на биопсията и вземане на достатъчен брой системни проби от таргетните зони. Независимо от тази практика, повечето от проучванията показват тенденция към недооценяване на агресивността при летални тумори и обратно – хипердиагностика при потенциално неагресивни тумори.

Биопсия под трансректален ултразвуков контрол. Трансректалната ехография е един от методите на избор при насочване на биопсията на простатната жлеза. На нея се разчита предимно като метод, проследяващ движението на иглата в реално време. С годините практиката показва, че методът е относително евтин и лесно приложим. Основен недостатък остава невъзможността му да отграничи точно патологичните от непроменените зони в паренхимата на простатната жлеза, в резултат на което биопсиите се насочват повече на случаен систематичен принцип, отколкото прицелно към туморната тъкан (Фиг. 6).



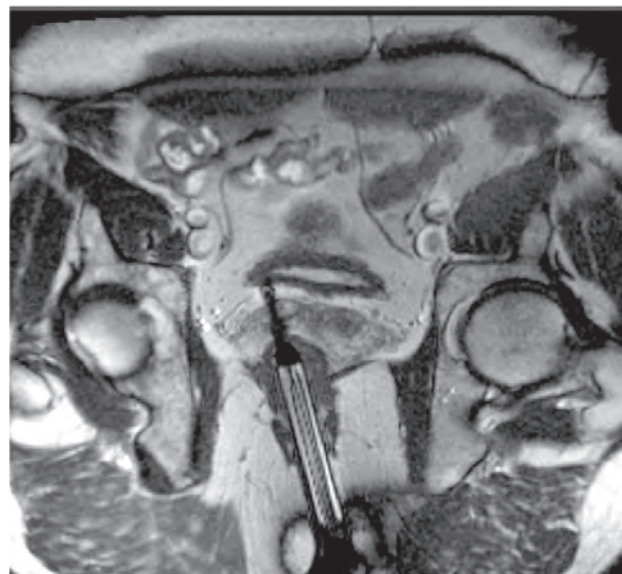
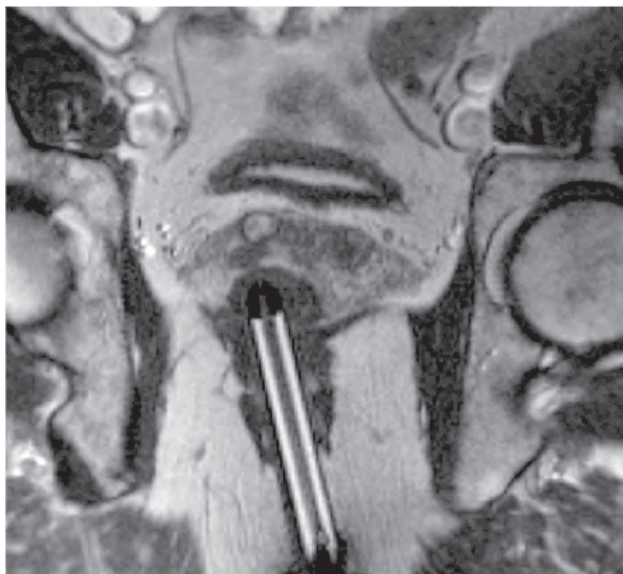
Фигура 6. Биопсия под трансректален ултразвуков контрол. Ясно се проследява хода на иглата като анехогенна "пътечка" в централната част на простатната жлеза. В дясната периферна зона се визуализира елипсовиден участък с по-нисък ехографски сигнал, суспектен за простатен карцином.

В последните години техниката се допълва от контрастно усилен ехография, чиято цел е да демаркира зоните в жлезата с повишена микроваскуларна плътност. Зоните с неоангиогенеза в паренхимата на жлезата са неразличими като структура при нативното ултразвуково изследване, но се демаркират ясно след венозно аплициране на контрастни материи.²⁸

Биопсия под трансректален магнитно-резонансен контрол. Изследването с МРТ се използва все по-широко като метод за насочване на биопсичните и мониториране на аблационните процедури при пациенти с ПК.^{29,30} Техниката не се прилага рутинно поради необходимост от специализирана апаратура за биопсиране в условията на високо магнитно поле (Фиг. 7А, Б).

Магнитно-резонансна навигация под ултразвуков контрол със сливане на образите. Техниките, основани на сливане на образите от различни методи, стават все по-широко приложими. Те позволяват директно интегриране на образи с възможност за навигиране в реално време и онлайн деформация по време на интервенционалната процедура.^{31,32} На този принцип се основава и софтуерният продукт с наименование MrBot (URobotics), позволяващ трансперинеално въвеждане на различни по рода си водачи под МРТ-контрол. По този начин, в зависимост от нуждите, може да се извърши биопсия, термална аблация или брахитерапия.

Магнитно-резонансна навигация при термална аблация. Термалната аблация при лечение на ПК води със себе си редица проблеми, най-значимият от които е контролът на локалната температура, което определя и крайната ефективност на метода. Това създава необходимост от въвеждане на метод, позволяващ непрекъснат интраоперативен контрол на температурата. Магнитно-резонансната томография има уни-



Фигура 7 А, Б. Биопсия под трансректален магнитнорезонансен контрол, при който с висока точност се проследява както движението на иглата, така и таргетната зона за биопсиране.

кална възможност да оценява промените в температурата в паренхимата на простатната жлеза по време на аблационната процедура. Така оценката на степента на загряване на тумора и на околните тъкани позволява разграничаването им и преценката на границите на деструкция. *Chen et al.* измерват температурата в простатната жлеза със специални тъканни термометри по време на микровълнова термоаблация и я сравняват с тази, оценена с МРТ, като получават линейна зависимост между двете стойности.³³

Определяне на N-стадий

Своевременното откриване на пациенти с ПК води до намаляване броя на тези с дисеминация на болестта. Независимо от този факт, установяването на статуса на регионалните лимфни възли остава неизменна част от стадирането на процеса.

Недостатъците на позитронноемисионната томография с компютър-томография (ПЕТ-КТ) при нодално стадиране на ПК (различна степен на акумулация на радиофармацевтика и силно повлияване на качеството на образа от отделянето му в

пикочния мехур) определят широкото разпространение на КТ и МРТ. Недостатъкът и на двата морфологични метода се основава на размера като единствен критерий, който е недостоверен поради голям процент на подценяване или хипердиагностика. Контрастната МРТ с аплициране на лимфотропни наночастици (USPIO) позволява отграничаване на туморно ангажираните лимфни възли без резултатът да се основава на размера им.³⁴

Определяне на M-стадий

Редица изследвания показват добра корелация между вероятността за наличие на далечни метастази и клиничните променливи, като ниво на PSA, T-стадий на първичния тумор, оценка по *Gleason* и честотата на позитивни простатни биопсии. Тези отношения показват, че редовното изследване за търсене на далечни метастази не е показано при болни с нисък риск.³⁵ Най-честите далечни метастази при ПК се откриват в костите. Рутинен метод на избор за проследяване на пациенти и ранно откриване на костни метастатични лезии



Фигура 8А, Б, В. Костни метастази при пациент с простатен карцином. МРТ изследване в T1, T2-натоварени времена и секвенция, основана на потискане на сигнала от мастната тъкан. Методът позволява изобразяване както на зоните на променен сигнал от заместването на нормалния костен мозък от туморния процес, така и настъпилите усложнения като патологична фрактура, ангулация на гръбначния стълб и спинална копресия.

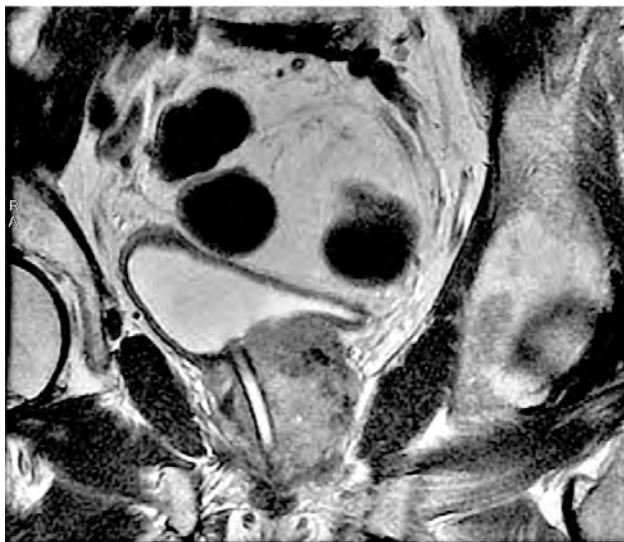
е костната скитиграфия. Методът притежава висока чувствителност и относително ниска специфичност. В последно време все по-широко приложение намира целотелесната МРТ при проследяване на пациенти с ПК (Фиг. 8А, Б, В).^{36, 37}

Оценка на ефект от проведено лечение

Повишаването на PSA е най-честият индикатор за възникване на рецидив на ПК след проведена терапия. В тези случаи мануалното изследване на простатната жлеза е с ниска стойност. Като първи метод на избор е трансректалното ултразвуково изследване с евентуална ултразвук-насо-

чена биопсия. Ако туморната маса обаче е достатъчно малка, биопсичната процедура остава със съмнителен ефект. В тези случаи МРТ показва своите възможности; тя е показана при съмнение за рецидив след проведени фокална аблация, лъчелечение или тотална простатектомия. Някои автори дори изтъкват възможност за изобразяване на рецидивни туморни формации преди повишаване на стойностите на PSA.³⁸⁻⁴⁰

Признаците, доказващи рецидив след проведено лъчелечение, са подобни на тези при първоначално установяване на тумора и се основават на промяна в сигналния интензитет от туморната формация на фона на сигнала от простатната тъкан (нормална зонална анатомия) (Фиг. 9А, Б).⁴¹



Фигура 9. Рецидив при пациент след тотална простатектомия. А. В ложето на оперативно отстранената простатна жлеза се изобразява туморна формация с неправилна форма, концентрично обхващаща уретрата, маркирана с въведен катетер. Б. Вижда се и метастатична преустройство на сакрума.

Активно проследяване на пациенти с простатен карцином

Както беше споменато в началото на статията, голям брой пациенти развиват биологично слабо активен тумор (малък туморен обем, ниски стойности на PSA, ниска оценка по *Gleason*), който не налага агресивно лечение. С оглед избягване на усложненията от такова лечение пациентите, преценени като стабилни, подлежат на активно проследяване. Подобен подход се избира и при възрастни пациенти и такива с придружаващи заболявания, неподлежащи на активно и агресивно лечение.

Заклучение

Основна цел на образните изследвания при пациенти с ПК е прецизното характеризирание на туморния процес като локализация, степен на ангажираност на съседни структури, функционална и молекулярна характеристика в различните стадии на протичане на болестта. Към момента

няма единен консенсус, касещ най-добрия метод/протокол за изследване при пациенти с ПК. Препоръките са за индивидуален подход на базата на съвременните данни за специфичност и чувствителност на отделните методи в различните клинични ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bill-Axelsson A, et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4: Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1144-54
2. Johansson JE, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 2713-2719
3. Schröder FH, et al. ERSPC Investigators: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-1328
4. Keetch DW, et al. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994; 151: 1571-1574
5. Roehrborn CG, et al. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996; 47: 347-352

6. Presti JC, et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163: 163-166
7. Lawrentschuk N, Lindner U. Recent advances in magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Medicine Reports* 2010; 2: 86
8. Lee F, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989; 170: 609-615
9. Mitterberger M, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU* 2007; 100: 47-50
10. Rorvik J, et al. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994; 73: 65-69
11. Kirkham AP, et al. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006; 50: 1163-1174
12. Engelbrecht MR, et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002; 12: 2294-2302
13. Sato C, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 258-262
14. Lim HK, et al. Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection – a multireader study. *Radiology* 2009; 250: 145-151
15. Buckley DL, et al. Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging – initial experience. *Radiology* 2004; 233: 709-715
16. Delorme S, Knopp MV. Non-invasive vascular imaging: assessing tumour vascularity. *Eur Radiol* 1998; 8: 517-527
17. Engelbrecht MR, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 229: 248-254
18. Kim JK, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 639-646
19. Haider MA, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 323-328
20. 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
21. Weinreb JC, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy – results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology* 2009; 251: 122-133
22. Turkbey B, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection – histopathologic correlation. *Radiology* 2010; 255: 89-99
23. Haider MA, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 323-328
24. Jager GJ, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 845-852
25. Groenendaal G, et al. Validation of functional imaging with pathology for tumor delineation in the prostate. *Radiother Oncol* 2010; 94: 145-150
26. Giusti S, et al. Peripheral zone prostate cancer. Pre-treatment evaluation with MR and 3D (1)H MR spectroscopic imaging: correlation with pathologic findings. *Abdom Imaging* 2010; 35: 757-763
27. Zakian KL, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005; 234: 804-814
28. Halpern EJ, et al. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 2005; 104: 2373-2383
29. Raz O, et al. Realtime magnetic resonance imaging-guided focal laser therapy in patients with low-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2010; 58: 173-177
30. Ménard C, et al. MRI-guided HDR prostate brachytherapy in standard 1.5T scanner. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1414-1423
31. Tokuda J, et al. Software strategy for robotic transperineal prostate therapy in closed-bore MRI. *Med Image Comput Assist Interv* 2008; 11: 701-709
32. Barnes AS, et al. Magnetic resonance spectroscopy-guided transperineal prostate biopsy and brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Urology* 2005; 66: 1319
33. Chen JC, et al. Prostate cancer: MR imaging and thermometry during microwave thermal ablation-initial experience. *Radiology* 2000; 214: 290-297
34. Saksena MA, et al. Lymphotropic nanoparticle enhanced MR imaging (LNMRI) technique for lymph node imaging. *Eur J Radiol* 2006; 58: 367-374
35. Aus G, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 48: 546-551

ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – ОБРАЗНИ МЕТОДИ В ПОЛЗА НА КЛИНИЦИСТА

36. 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
37. 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
38. Kim CK, et al. Prostate MR imaging at 3T using a phased-arrayed coil in predicting locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: preliminary experience. *Abdom Imaging* 2010; 35: 246-252
39. Westphalen AC, et al. Locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: diagnostic performance of 1.5-T endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for detection. *Radiology* 2010; 256: 485-492
40. Arumainayagam N, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting recurrent prostate cancer after radiotherapy. *BJU Int* 2010; 106: 991-997
41. 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

////////////////////////////////////

**РОЛЯ НА ПОЗИТРОННОЕМИСИОННАТА
ТОМОГРАФИЯ С КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ
ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА СТАДИРАНЕТО
И ТЕРАПИЯТА ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

проф. д-р Ирена Костадинова, д.м.н.¹

д-р Павел Бочев, д.м.²

проф. д-р Елена Пиперкова, д.м.н.³

проф. д-р Анелия Клисарева, д.м.н.²

¹Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ *Александровска* – София

²Отделение по нуклеарна медицина, УМБАЛ *Св. Марина* – Варна

³Клиника по нуклеарна медицина, СБАЛО – София

РОЛЯ НА ПОЗИТРОННОЕМИСИОННАТА ТОМОГРАФИЯ С КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА СТАДИРАНЕТО И ТЕРАПИЯТА ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Ирена Костадинова, д.м.н.¹

д-р Павел Бочев, д.м.²

проф. д-р Елена Пиперкова, д.м.н.³

проф. д-р Анелия Клисарова, д.м.н.²

¹Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ Александровска – София

²Отделение по нуклеарна медицина, УМБАЛ Св. Марина – Варна

³Клиника по нуклеарна медицина, СБАЛО – София

ОБЗОР

С помощта на новия хибриден образен метод позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) е възможно комбинирано функционално и анатомоморфологично изображение на изследвания орган. При простатен карцином (ПК) основното приложение на ПЕТ/КТ е при подпомагане на първичното стадиране, рестадиране (специално при повишени стойности на простатоспецифичния антиген, PSA), оценка на активността на болестта в резидуални туморни маси, както и мониториране на провежданата терапия. Общоприето е становището, че изследването се прилага при пациенти с биохимичен рецидив като допълнителен образен метод към магнитнорезонансната томография (МРТ) и компютърната томография (КТ), когато находката е неясна или несигурна.

Основният радиофармацевтик за ПЕТ/КТ е дезоксиглюкоза-FDG, белязана с ¹⁸F (¹⁸F-FDG), която отразява увеличения глюкозен метаболизъм на туморните клетки. При ПК туморните клетки натрупват слабо маркираната глюкоза и по този начин той рядко може да се визуализира, с изключение на агресивни форми, които са със значително повишен метаболизъм. С по-големи надежди се посреща новият радиофармацевтик ¹¹C (¹⁸F)-холин, като включването му в туморните клетки е свързано с повишен фосфолипиден синтез и активност на холин-киназата. Въпреки че доста проучвания демонстрират натрупване в първичния ПК, той трудно може със сигурност да се диференцира от доброкачествена хиперплазия, но натрупването му би могло да насочи биопсията. Напоследък нараства ролята

на този радиофармацевтик в N-стадирането (при неясни и несигурни находки от други образни методи), при определяне стадия на болестта, при PSA \geq 2-4 ng/ml, при съмнение за рецидив и при проследяване ефекта от проведената терапия.

Предлаганият напоследък позитронен радиофармацевтик ^{18}F -натриев флуорид отразява повишения кръвоток и метаболизъм и се позитивира както при остеолитични, така и при остеосклеротични метастази. Изследването е с много висока чувствителност, но и с висока цена.

ПЕТ/КТ е метод на избор при необходимост от планиране на лъчелечение с оглед получаване на оптимален ефект чрез максимално обхващане и облъчване на метаболитноактивните туморни огнища и съхранение на здравите тъкани.

С помощта на новия хибриден образен метод позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) е възможно комбинирано функционално и анатомоморфологично изображение на изследвания орган. Поради получената ценна диагностична информация той се наложи като най-бързо развиващият се образен метод от световен мащаб.

При простатен карцином (ПК) основното приложение на ПЕТ/КТ е при подпомагане на първичното стадиране, рестадиране (специално при повишени стойности на простатоспецифичния антиген, PSA), оценка на активността на болестта в резидуални туморни маси, както и мониториране на провежданата терапия.¹ Общоприето е становището, че изследването се прилага при пациенти с биохимичен рецидив като допълнителен образен метод към магнитнорезонансната томография (МРТ) и компютърната томография (КТ), когато наодката е неясна или несигурна.

Основният радиофармацевтик за ПЕТ/КТ е дезоксиглюкоза-FDG, белязана с ^{18}F (^{18}F -FDG), която отразява увеличения глюкозен метаболизъм на туморните клетки. При малка група карциноми, какъвто е простатният, туморните клетки слабо натрупват маркираната глюкоза и по този

начин той рядко може да се визуализира, с изключение на агресивните форми, които са със значително повишен метаболизъм.² При оценка на резултата често се явяват трудности при разграничаване на евентуална активност на тумора в простата или съседни лимфни възли от тази в пикочен мехур. Така понастоящем ^{18}F -FDG-ПЕТ не се прилага като рутинен тест за визуализация на метастази и рецидиви от ПК, но би могъл да се използва при определени пациенти с по-агресивни форми (около 30% от случаите) и с повишаващи се нива на PSA. Налице са данни за корелация на натрупването на FDG с туморната диференциация (по-висока при недиференцирани варианти), както и с по-високи нива на PSA, но без съществено влияние върху терапевтичния подход.³

С по-големи надежди се посреща новият радиофармацевтик ^{11}C (^{18}F)-холин, като включването му в туморните клетки е свързано с повишен фосфолипиден синтез и активност на холин-киназата. Въпреки че доста проучвания демонстрират натрупване в първичния ПК, той трудно може със сигурност да се диференцира от доброкачествена хиперплазия (чувствителност – 87%, специфичност – 62%) (Фиг. 1). В резултат на това при T-стадиране изследването не може да се препоръча за рутинна клинична диаг-



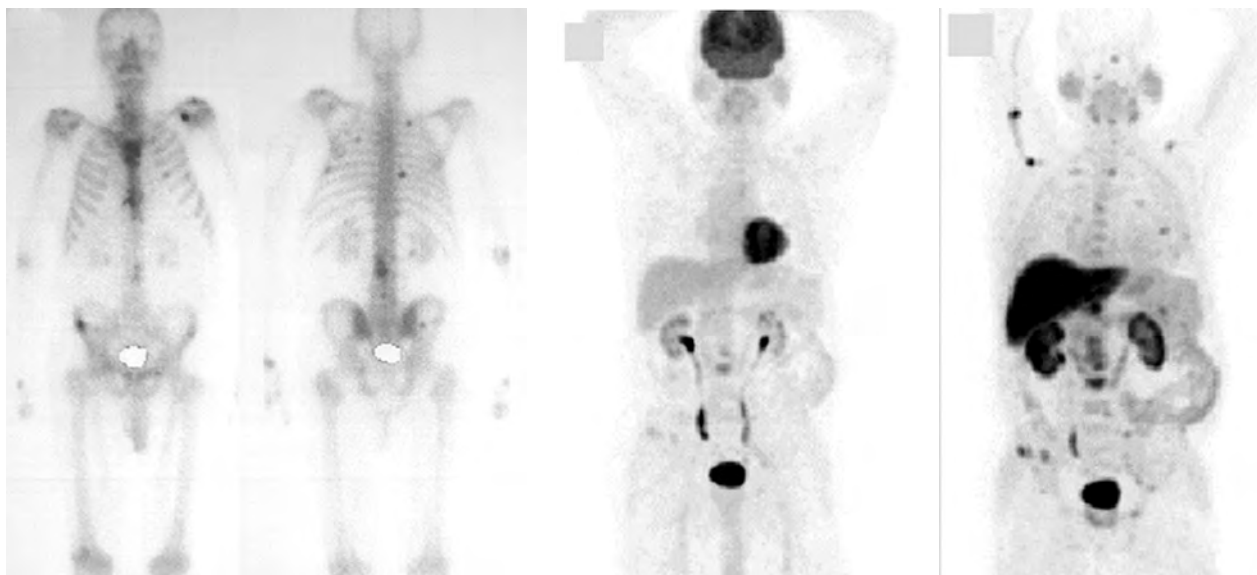
Фигура 1. Мъж на 66 години с доказан простатен карцином (оценка по Gleason 7, PSA – 7.8 ng/ml). Хибридният ^{18}F -холин ПЕТ/КТ образ показва повишено натрупване на радиомаркера в дясна апикална част на простата.

ностика.^{2, 4, 5} Ролята на този радиофармацевтик в N-стадирането напоследък нараства, въпреки невъзможността за откриване на микрометастази под 5 mm. Понякога е налице и неспецифично фалшиво позитивно натрупване в ингвинални и хилусни лимфни възли, което затруднява интерпретацията. Независимо от това ^{11}C (^{18}F)-холин ПЕТ/КТ засега дава по-добри резултати при детекция на лимфни метастази от другите образни методи, а негативният скен (липса на натрупване в лимфни възли) е свързан с по-добра прогноза.⁶

Все по-мощно се проучва и се утвърждава ролята на ^{11}C (^{18}F)-холин ПЕТ/КТ при пациенти с биохимичен рецидив (при препоръчителни стойности на PSA над 2-4 ng/ml): установено е, че при PSA под 1ng/ml рецидивът се визуализира при не повече от 25% от случаите, а при стойности над 4 ng/ml – при над 75% (Фиг. 2).² Първоначални данни сочат известно предимство пред останалите образни техники, като чувствителността на метода явно е в пряка зависимост от стойностите на PSA (Фиг. 3А, Б, В).⁷ Така изследваните пациенти могат да се селектират в зависимост от стойностите на туморния маркер, да се подбират тези с



Фигура 2. Мъж на 71 години с доказан простатен карцином (оценка по Gleason 7, PSA – 4.7 ng/ml). ПЕТ/КТ с ^{18}F -холин показва повишено натрупване на радиофармацевтика в областта на простатата (крива стрелка), илиачни лимфни възли вдясно (крива стрелка) и две костни метастази (права стрелка), съответно в лява ишиадична кост и лява ключица.



Фигура 3. А. Мъж на 70 години с доказан простатен карцином и болки в гърба, който е изпратен за първоначално стадиране. Костната сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MDP показва няколко фокуса на повишен костен метаболизъм, суспектни за метастази. Б. ^{18}F -FDG-ПЕТ показва леко повишено натрупване на радиомаркера в гръбначния стълб и илиачните кости. В. За разлика от костната и ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ, ПЕТ-изследването с ^{18}F -холин показва значително повече области на повишено натрупване в метастатичните зони и е с по-висока чувствителност и точност по отношение на определянето на стадия на болестта.

нарастващи стойности, по този начин да се намалят неиндицираните пациенти и да се снижат фалшиво негативните резултати.⁸

Друго възможно приложение на ^{11}C (^{18}F)-холин ПЕТ-КТ е при насочване на биопсия, когато дигиталното ректално изследване или ултразвук не са локализирали тумора. Установено е, че чувствителността на изследването е по-висока от интравеналното ултразвуково изследване и достига до 81% при лезии над 5 mm.⁹

За изобразяване на костни метастази при първично стадиране или рестадиране целотелесната костна сцинтиграфия е „златен стандарт“ за ранно откриване (в редица случаи преди клиничната им проява или радиологично визуализиране) или при наличие на костна болка и нормални серумни нива на PSA. Предлаганият напоследък позитронен радиофармацевтик ^{18}F -натриев флуорид се фиксира към хидроксиапа-

танните кристали на костта, отразявайки повишения кръвоток и метаболизъм, и се позитивира както при остеолитични, така и при остеосклеротични метастази.¹⁰ В мета-анализ се отчита много висока чувствителност при костни метастази от различни първични туморни локализации в сравнение с целотелесна или томографска костна сцинтиграфия, при сходна специфичност и значително по-висока цена.¹¹ 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, базирани на доказателства.¹¹

Методът на ПЕТ/КТ с изброените радиофармацевтици може да се приложи при необходимост за планиране на лъчелечение с оглед максимално обхващане и облъчване на метаболитно активни туморни огнища и съхранение на здравите тъкани, както и при проследяване ефекта от другите видове терапии.

Заклучение

Провеждането на ПЕТ/КТ с ^{18}F (^{11}C)-холин се препоръчва при неясни и несигурни находки от други образни методи за определяне на стадия на болестта, ако $\text{PSA} \geq 2\text{-}4 \text{ ng/ml}$, при съмнение за рецидив и при проследяване ефекта от проведената терапия.

Провеждането на ПЕТ/КТ с ^{18}F -FDG би могло да се препоръча при несигурна и неясна находка от други образни методи (вкл. хибридни) при пациенти с биохимичен рецидив и по-агресивна форма с оглед определяне на по-нататъшния терапевтичен подход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barrington S., M. Maisey, R. Wahl, Atlas of Clinical PET, II ed., Hodder Arnold, 2006, 294-295
2. Weckesser M, K. Juergens. Prostatic carcinoma, in PET-CT hybrid imaging, Thieme, New York, 2010, 169-177
3. 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. *Nucl Med* 2008; 49 (12): 1928-1935
4. 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
5. Schiavina R, et al. 11C-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
6. Giovacchini G, et al. 11C-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
7. Castellucci P, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009; 50 (9): 1394-1400
8. Heidenreich A, et al. EAU guidelines on prostate cancer 2012. Available on: www.uroweb.org
9. Martorana G, et al. 11I-choline PET-CT for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol* 2006; 176 (3): 954-960
10. Segall G, et al. SNM Practice Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans. *JNM* 2010; 11: 1813-1820
11. 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

////////////////////////////////////

**ПРИНЦИП НА ОТСРОЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ
ПРИ ЛОКАЛИЗИРАН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ –
НАЧИН НА УПОТРЕБА**

////////////////////////////////////

доц. д-р Цветин Генадиев, д.м.¹

доц. д-р Марин Георгиев, д.м.²

¹Клиника по урология, УМБАЛ *Д-р Георги Странски* – Плевен

²Катедра по урология, УМБАЛ *Александровска* – София

ПРИНЦИП НА ОТСРОЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛИЗИРАН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – НАЧИН НА УПОТРЕБА

доц. д-р Цветин Генадиев, д.м.¹

доц. д-р Марин Георгиев, д.м.²

¹Клиника по урология, УМБАЛ Д-р Георги Странски – Плевен

²Катедра по урология, УМБАЛ Александровска – София

ОБЗОР

Статията е литературен обзор на доказателствата за стратегията на отсроченото лечение при простатен карцином (ПК). Състои се от два вида консервативно поведение – изчаквателно наблюдение и активно проследяване. Изчаквателното наблюдение е възможност за пациенти с начален карцином и кратка очаквана продължителност на живот или при възрастни мъже с начален ПК. Активното проследяване има за цел да предпази пациентите с локализиран начален ПК от свръхлечение. Изчаквателното наблюдение включва контролни измервания на простатоспецифичен антиген (PSA) и дигитално ректално изследване, докато при активното проследяване се мониторира времето за удвояване на PSA и ежегодно се извършва простатна биопсия и оценка на хистологичния резултат по Gleason. Правят се изводи за мястото на отсроченото лечение, сравнено с хирургия и/или лъчелечение.

Увод

Простатният карцином (ПК) се диагностицира в различен стадий на болестта. Изборът на лечение се определя от стадия, риска за прогресия и от очакваната продължителност на живот на пациента. Определянето на риска от прогресия на болестта се извършва от стойността на общия простатоспецифичен антиген (PSA) и резултата от простатната биопсия, оценена по Gleason. Преди започване на лечение пациентът може да бъде подложен на изчаквателно наблюдение или активно про-

следяване. Това консервативно поведение има за цел да предпази пациентите с ПК от потенциалните странични ефекти на радикалното лечение.

Диагноза на простатен карцином и определяне на риск за прогресия на болестта

Основните диагностични методи при ПК са PSA, дигитално ректално изследване на простатата (ДРИ) и хистологична оценка

по Gleason на простатна биопсия. На базата на тези диагностични методи се определя рисковата група за прогресия на болестта. Според National Comprehensive Cancer Network 2012¹ се определят следните рискови групи: (1) много нисък риск – T1, оценка по Gleason ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml, по-малко от три позитивни материала от биопсията с до 50% ангажиране от карцином; (2) нисък риск – T1-2a, оценка по Gleason 2-6, PSA < 10 ng/ml; (3) среден – T2b-2c или оценка по Gleason 7 или PSA 10-20 ng/ml; (4) висок риск – T3a или оценка по Gleason 8-10 или PSA > 20 ng/ml; (4) много висок: (a) локално авансирал – T3b-T4 – T4 N0, всяка стойност на PSA, всяка оценка по Gleason; T_{всяко} N1, всяка стойност на PSA, всяка оценка по Gleason; (b) метастатичен – T_{всяко} N1 M1, всяка стойност на PSA, всяка оценка по Gleason.

Определяне на очаквана продължителност на живот

Очакваната продължителност на живот е от значение за избора на лечение и момента на неговото прилагане. Съществуват таблици според възраст на големи групи мъже, които посочват предполагаема очаквана продължителност на живот, както и вероятна смъртност в следващата една година. Данните могат да послужат за избор на поведение, но трябва да бъдат съпоставени към всеки отделен случай от практиката. Например, според Social Security Administration Tables (www.ssa.gov) за очаквана продължителност на живот на мъже на 50-годишна възраст е определен срок от 28.99 години, за 60-годишна – 20.92, за 70-годишна – 11.21 години.²

Определянето на риска за прогресия на болестта и определянето на очакваната продължителност на живот могат да бъдат основа за решение за отсрочено лечение.

Пациентите с отсрочено лечение се подлагат на изчаквателно наблюдение (watchful waiting) или активно проследяване (active surveillance). В подкрепа на това могат да се изтъкнат факти, които показват голяма разлика между новооткрити случаи на ПК и карциномна смъртност. Други данни сочат 60-70% скрит ПК на аутопсични материали от мъже, починали по друга причина.³ По правило ПК се диагностицира при 15-20% от мъжете през живота им, но само 3% от тях имат карцином-свързан риск за живота си.⁴ В ерата на PSA и усъвършенстваната техника на простатна биопсия, нараства броят на случаи с начален карцином с нисък риск от прогресия на болестта и смъртност от нея. Тези факти са основа на т.нар. отсрочено лечение, с което се предпазва пациента от рисковете на свръхлечение. Стратегията на отсроченото лечение се състои в двата вида консервативно поведение – изчаквателно наблюдение и активно проследяване. Изчаквателното наблюдение е метод, приложен преди ерата на PSA, и се състои в наблюдение на пациента до поява на симптоми на болестта и локална или системна прогресия. Нарича се още *отложено лечение* или *лечение на симптоми*. Активното проследяване или активното мониториране е консервативно поведение, което се състои в решение да не се лекува пациента веднага след установяване на диагнозата, а след извършване на определени действия, доказващи прогресия на болестта; такива са времето за удвояване на PSA и хистологичен резултат от повторна биопсия; трябва да са извършени в срокове и последователност така, че да осигурят избор на навременен и ефективен за пациента лечебен метод. Двата подхода следва да бъдат прилагани при пациенти с начален ПК и нисък риск от прогресия на болестта или при пациенти с тежки придружаващи заболявания и кратка очаквана продължителност на живот.

Изчаквателно наблюдение

Концепцията на изчаквателно наблюдение е изградена върху това, че ПК често прогресира бавно и се диагностицира при възрастни мъже с коморбидност.⁵ Изчаквателното наблюдение е възможност за пациенти с начален карцином и кратка очаквана продължителност на живот или при възрастни мъже с начален ПК.

Съвременни проучвания имат за цел изводи за период без данни за прогресия на болестта и период на преживяемост на пациентите. Автори от Database of the National Cancer Institute in the USA анализират 25-годишен период и съобщават за онкологична преживяемост – 80-95% при стадий T1-T2, оценка по Gleason < 7.⁶ Други проучвания съобщават за 57% при T1 и 32% при T2 за 20-годишен период.⁷⁻⁸

Прогнозата за прогресия на болестта се извършва както според хистологичните степени на диференциация, така и според оценката по Gleason. Chodak et al. публикуват данни от шест нерандомизирани проучвания според хистологичната степен на карцинома. При степен първа и втора (G1-2) десетгодишна преживяемост е 87%, като след десетата година се увеличава риска от метастазиране (Табл. 1).⁹

Значението на хистологичната степен се потвърждава и от данни от проучвания върху оценката по Gleason: рискът от смъртност от ПК е много висок при оценка по Gleason 7-10, среден – при оценка по Gleason 6 и нисък – при оценка по Gleason 2-5.¹⁰⁻¹²

Съществуват три рандомизирани проучвания върху изчаквателно наблюдение и радикална простатектомия (РП) – едното проучване е преди ерата на PSA, второто е по нейното време, а третото не е завършило. Между 1989 г. и 1999 г. Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) рандомизира 695 пациента в клиничен стадий T1-2 спрямо изчаквателно наблюдение и РП. Това проучване започва по време на PSA-скрининг, но само 5% от мъжете са диагностицирани с него. След 12.8-годишно наблюдение е направено заключение, че РП значително снижава смъртността от карцином, общата смъртност, прогресията на риска от метастази, както и локалната прогресия в сравнение с тези с изчаквателното наблюдение (Табл. 2).¹³

PIVOT е текущо контролирано, рандомизирано, мултицентрично клинично проучване, сравняващо РП с изчаквателно наблюдение при пациенти в стадий T1-T2. Проучени

Таблица 1. Данни при отсрочено лечение при локализиран ПК според хистологична степен и процент на 5- и 10-годишна преживяемост

Хистологична степен (G)	5 години (%)	10 години (%)
Болест-специфична преживяемост		
G1	98 (96-99)	87 (81-91)
G2	97 (93-98)	87 (80-92)
G3	67 (51-79)	34 (19-50)
Преживяемост без метастази		
G1	93 (90-95)	81 (75-86)
G2	84 (79-89)	58 (49-66)
G3	51 (36-64)	26 (13-41)

Таблица 2. Резултати от SPCG-4 за 15-годишен период на проследяване (средно 12.8 години).

	Радикална простатектомия (n = 347) (%)	Изчаквателно наблюдение (n = 348) (%)	Относителен риск (95% CI)	p-value
Смъртност от карцинома	14.6	20.7	0.62	0.01
Метастатична прогресия	21.7	33.4	0.59 (0.45-0.79)	< 0.001
Локална прогресия	21.5	49.3	0.34 (0.26-0.45)	

са 731 пациента на средна възраст 67 години за периода 1994-2002 г. Средната стойност на PSA е 10.2 ng/ml. Цел на проучването е определяне на общата смъртност. В хода на проучването не се доказват предимства във връзка с общата преживяемост, но се появяват резултати, показващи по-добра обща преживяемост и по-дълъг период до поява на прогресия при пациенти със среден и висок риск и такива с PSA над 10 ng/ml, подложени на РП. Очакваните окончателни резултати ще формулират изводи от проучването.¹⁴

Сравнителни проучвания върху хормонотерапия и изчаквателно наблюдение показват противоречиви данни. Проучвания, сравняващи изчаквателно наблюдение и лечение с *bicalutamide* (150 mg дневно) при пациенти с начален ПК, показват повишена смъртност при хормонотерапия в сравнение с плацебо.¹⁵ Други данни сочат скромни предимства на веднага приложената андроген-потискаща терапия пред отсроченото лечение.¹⁶

Не съществуват данни, сравняващи предимства на изчаквателното наблюдение и дефинитивното лъчелечение.

Активно проследяване

Активното проследяване има за цел да предпази пациентите с локализиран начален ПК от свръхлечение. Днес съществуват недостатъчно доказани данни за предимствата на активното проследяване пред радикално-

то лечение. Едно незавършено рандомизирано клинично проучване е единственото, от което се очакват изводи за предимствата на подхода. Поради това активното проследяване се препоръчва при строго селектирани пациенти с нисък риск от прогресия на болестта. Това се потвърждава и от резултати на други автори, които изтъкват по-висока смъртност при очаквана продължителност на живот над 10 години, подложени на активно проследяване без радикално лечение. Посочен е висок риск от карцином-свързана смъртност при мъже с очаквана продължителност на живот над 15 години, с умерено и добре високодиференциран ПК.¹⁷

Критериите за подбор на пациенти за активно проследяване все още не са добре определени. Основните методи са дигитално ректално изследване, PSA, време за удвояване на PSA и ежегодна простатна биопсия. За подбор на пациенти, подходящи за активно проследяване, повечето автори приемат следните критерии¹⁸: (1) клинично ограничен простатен карцином (T1-T2); (2) оценка по *Gleason* < 7 (при повечето автори); (3) PSA < 10-15 ng/mL.

Критериите за методите на активно проследяване също не са добре дефинирани.⁹ Повечето автори приемат следните критерии: (2) време за удвояване на PSA за 2 до 4 годишен период; (2) прогресия на оценката по *Gleason* > 7 от повторни биоп-

сии на интервал от 1 до 4 години; (3) изразена молба от пациента за радикално лечение поради опасения от прогресия на болестта, която засяга около 10% от болните.¹⁹

Данните от различни проучвания за активно проследяване при локализиран карцином сочат, че при добре подбрани пациенти с много нисък риск се наблюдава много рядко прогресиране на болестта и ниска карцином-свързана смъртност, като само малък процент се подлага на радикално лечение.²¹ Извършването на повторни простатни биопсии може да бъде причина за трудно съхраняване на парапростатните нерви при невросъхраняваща РП.

За потвърждаване на ролята на активното проследяване са необходими допълнителни данни от клинични проучвания.

Заклучение

Простатният карцином засяга предимно мъже над 50-годишна възраст. Диагностиката му се извършва чрез PSA, дигитално ректално изследване и простатна биопсия. Диагностичните методи класифицират пациента в рискови групи за прогресия на болестта и определят избора на поведение. След определяне на рисковата група и на очакваната продължителност на живот на пациента може да бъде предприето отсрочено лечение. То се състои в изчаквателно наблюдение или активно проследяване. Изчаквателното наблюдение включва контролни измервания на PSA и дигитално ректално изследване, докато при активното проследяване се мониторира времето за удвояване на PSA и ежегодно се извършва простатна биопсия и оценка на хистологичния резултат по Gleason. И двата метода са ефективни при добре подбрани пациенти, много нисък риск от прогресия на болестта и възраст над 70 години.

Очакват се резултати от допълнителни проучвания за определяне на критериите и очакваните резултати от отсроченото лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Comprehensive Cancer Network 2012
2. Social Security Administration tables. Available on: www.ssa.gov
3. Haas GP, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008; 15 (1): 3866-3871
4. Jemal A, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 56 (2): 106-130
5. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008; 102 (1): 10-14
6. Lu-Yao GL, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009; 302 (11): 1202-1209
7. Johansson JE, et al. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989; 1 (8642): 799-803
8. 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
9. Chodak GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330 (4): 242-248
10. Albertsen PC, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (11): 975-980
11. Albertsen P, et al. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999; 162 (2): 439-444
12. Iversen P, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004; 172 (5Pt1): 1871-1876
13. Droz JP, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73 (1): 68-91
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; May 14-19, 2011; Washington, DC, USA. Late Breaking abstracts

15. Wirth MP, et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg 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
16. 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
17. Johansson JE, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291 (22): 2713-2719
18. Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011; 29 (27): 3669-3676
19. Van den Bergh RC, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009; 55 (1): 1-8
20. 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
21. Soloway MS, et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010; 58 (6): 831-835

**РИСК–БАЗИРАН ИЗБОР
НА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ**

проф. д-р Чавдар Славов, д.м.н.

Клиника по урология, УМБАЛ *Александровска* – София

РИСК–БАЗИРАН ИЗБОР НА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ

проф. д-р Чавдар Славов, д.м.н.

Клиника по урология, УМБАЛ Александровска – София

ОБЗОР

Простатният карцином (ПК) е най-честата неоплазма при мъже и заема важно място сред карцином-свързаните причини за смъртност. Радикалната простатектомия (РП), като “златен стандарт” при лечение на тази болест, крие и редица рискове от последствия и усложнения. Тези рискове се базират на редица обективни фактори и се групират в четири основни направления: (1) риск при подбор на пациенти; (2) риск при избор на оперативна техника; (3) риск от усложнения по време и след операция; (4) риск от прогресия на болестта. Изборът на пациенти за РП се базира на редица проучвания и според риска се класифицира в четири групи: нисък, среден, висок и много висок. Разгледани са и са сравнени рисковете във всяка отделна група. Изборът на метод за РП се базира на три основни подхода: отворена супрапубична, лапароскопска, робот-асистирана. Направен е анализ на предимствата и недостатъците на методите. Най-чести усложнения след РП са: (1) уринна инконтиненция от 15.4% до 70% и (2) развитие на еректилна дисфункция – 29-100%. Въпреки съществуващите рискове, РП редуцира карцином-свързаната смъртност с 50%.

Увод

Простатният карцином (ПК) е един от най-важните медицински проблеми сред мъжкото население на планетата. Той е най-разпространената неоплазма на урогениталната система с честота 214 случая на 1000 мъже¹ и е на второ място като причина за смърт при мъже.² За 2011 г. в света са регистрирани над 903000 нови случая и повече от 258000 са починали. Ето защо ПК е едно сериозно предизвикателство пред медицинската наука и практика както в посока на ранна диагностика и стадиране, така и в избора на най-подходящ метод за лечение и рехабилитация.

Риск-базиран подход към радикална простатектомия

Хирургическото лечение на ПК, т.нар. радикална простатектомия (РП), включва в себе си отстраняване на простатната жлеза между шийката на пикочния мехур и мембранозната уретра, заедно с двете семенни мехурчета и част от околните тъкани с оглед постигане на т.нар. негативна резекционна граница. Най-често тази операция е съпроводена от двустранна ограничена или пълна тазова лимфна дисекция. Понастоящем операцията се извършва посредством три подхода: (1) отворена (ретропубична

или перинеална простатектомия; (2) лапароскопска и (3) робот-асистирана лапароскопска простатектомия.

Това е една от най-сложните операции в урологията поради риска от редица последиствия и усложнения. Рисковете, свързани с РП, могат да се подредят в няколко групи: (1) риск при подбор на пациенти; (2) риск при избор на оперативна техника; (3) риск от усложнения по време на операция; (4) риск от следоперативни усложнения и (5) риск от прогресия на болестта.

Риск при избор на пациенти. Наред с оценката на общото състояние (пърформанс статус) на пациентите, най-съществен момент е изборът на РП да бъде съобразен в максимална степен със стадия на болестта и очакваната продължителност на живот. Ето защо изборът на РП като метод на лечение е риск-базиран и като прогностичен фактор в клиничната практика е възприета четиристепенна класификация. Всеки пациент с доказан ПК се оценява според резултатите от: (1) изследване на простатоспецифичен антиген (PSA), съответно на съотношението свободен/общ PSA; (2) патологоанатомично стадиране от най-малко осем тру-кът биопсични цилиндри; (3) образни методи за диагностика (магнитнорезонансна томография, компютър-томография); (4) радиоизотопно изследване на кости с ^{99m}Tc (фосфатни комплекси); (5) изследвания на други органи и системи.

Съобразно резултатите от тези изследвания изборът на РП като метод на лечение е базиран в четири прогностични групи: нисък, среден, висок и много висок риск на локализиран ПК.

Радикална простатектомия при локализиран простатен карцином с нисък риск (стадий T1-2a, оценка по Gleason до 6, PSA < 10 ng/ml). В рандомизирани проучвания е доказано, че мъже под 65-годишна възраст са с по-добра преживяемост

(над 9 години) и по-малък риск от метастази в сравнение с тези, които са на отсрочено лечение с изчаквателно наблюдение.³

Стадий T1a-1b. Счита се, че стадий T1a е случайна хистологична находка (5% от простатната тъкан) и най-често се открива в материали след трансуретрална простатектомия (ТУРП) или отворена аденомектомия. T1b се приема при наличие на ракови клетки в повече от 5% от изследваната тъкан.⁴ Рискът от прогресия при нелекувани пациенти с T1a в първите пет години е 5%, като в следващите 10-13 години този процент рязко се повишава до 50%.⁵ В стадий T1b прогресия се отчита още в първите пет години, поради което се препоръчва по-агресивно поведение – РП с очаквана преживяемост над 10 години.⁶ Неясно е, обаче, защо в ерата на PSA тези особености остават валидни в клиничната практика. Прогностичният модел в тези случаи коренно се промени след въвеждане на PSA-теста и понастоящем той е единственият валидиращ показател за наличие на резидуален карцином след операция по повод на доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ). Използването на PSA-тест преди и след операция, наред с оценка по Gleason на хистологичния материал, има прогностична ефективност в 83.2% от случаите за установяване на резидуален тумор и 87.5% – за наличие на биохимична прогресия.⁴ Системните простатни биопсии от остатъчна простатна жлеза, особено след ТУРП, могат да открият наличие на резидуален неопластичен процес. В тези случаи РП би била много трудно изпълнима.

Стадий T1c и T2a. Простатният карцином в стадий T1c е превалиращ като биопсична находка, въпреки че в повечето случаи протича безсимптомно. Наличието на повишен PSA, дори при несигурни данни от дигитално ректално изследване, е основен критерий за извършване на пункционна биопсия. Повечето анализи показват, че тумор

РИСК–БАЗИРАН ИЗБОР НА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ

ри в стадий T1c са клинично значими и след РП в около 30% се диагностицира локално авансирал ПК.⁶ Главен проблем в тези стадии са яснотата на критериите относно подбора на пациенти за РП. Ето защо данните от биопсията, съотнесени към количеството биопсичен материал, както и съотношението свободен/общ PSA и таблицата на *Partin*, могат да разрешат проблема със селекцията на пациенти за хирургическо лечение.⁷

Радикалната простатектомия е препоръчителна в стадий T1c-2a с очаквана продължителност на живота не по-малка от 10 години, защото в 35-55% от случаите се наблюдава прогресия на болестта. В този смисъл, изчаквателното наблюдение не би било най-подходящ подход, още повече, че нередко резултатът от биопсията не е напълно сигурен.⁹

Разширената тазова лимфна дисекция при тази група (нисък риск) не е оправдана, защото рискът от наличие на метастази в лимфни възли е не повече от 5%.

Радикална простатектомия при локализиран простатен карцином със среден риск (стадий T2b-2c, оценка по Gleason 7 или PSA – 10-20 ng/ml. Радикалната простатектомия е абсолютно препоръчителна при пациенти от тази група, още повече ако са под 65-годишна възраст. Прегледът на литературата е категоричен, че след РП достоверно се снижава карцином-свързаната смъртност и риска от метастазиране в първите 10 години след операция.³ Прогнозата е изключително благоприятна, когато туморът е локализиран в простатата след окончателното патологоанатомично изследване.¹⁰ Подходът на изчаквателно наблюдение би могъл да се приложи при някои пациенти в тези стадии, въпреки че на образно изследване туморът е палпируем или фиксиран в рамките на простатната жлеза.¹¹ В тези случаи се предполага, че прогресията на болестта би се развила след един доста отдалечен период.

Средната продължителност на прогресията при нелекувани пациенти в стадий T2 е 6-10 години. В стадий T2b, когато туморът е ограничен в простатната жлеза, но обхваща повече от половината на единия лоб или части от двата лоба, прогресията настъпва в 70% от случаите в първите 5 години. Тези резултати се потвърждават в редица разширени проучвания³ и предопределят избора на РП като “златен стандарт” в тази група.

Разширената тазова лимфна дисекция би могла да се приложи, въпреки че наличието на метастази в лимфни възли е 5%. Във всички останали случаи тя може да се пропусне.

Радикална простатектомия при локализиран простатен карцином с висок риск (стадий T3a или оценка по Gleason 8-10, или PSA > 20 ng/ml. С навлизането на PSA-теста в диагностиката на ПК настъпи коренна промяна в епидемиологичната характеристика на тази болест. Понастоящем близо 90% от случаите се диагностицират в стадий на клинично локализиран в простатната жлеза тумор.⁸ Въпреки тенденцията за преваляване на случаи с по-нисък риск, 20-35% от новодиагностицираните пациенти все още се класифицират в група с висок риск.¹² При тях съществува риск от биохимична прогресия, което налага допълнителна (адювантна) терапия. Рискът от развитие на метастази и летален изход влошават прогнозата след РП.¹³ Понастоящем няма ясен консенсус относно оптималния метод на лечение при високорисков ПК. В случаите, при които туморът не е фиксиран в стените на тазовото дъно и липсва инфилтрация на вътрешния сфинктер на уретрата, РП е метод на избор като първи етап на лечение. Ето защо тази група от пациенти се нуждае от мултимодален подход и освен от уролог, екипът следва да включва и онколог-радиолог, медицински онколог и лъчетерапевт.

Локално авансирал простатен карцином T3a. В този стадий са включени слу-

чаите, при които туморът е пенетрирал през простатната капсула. В миналото локално авансираният ПК е установяван в около 40% от клинично диагностицираните тумори, но понастоящем има трайна тенденция за спад на този процент.³ Големият риск при тези пациенти е да се развие рецидив в хирургическата резекционна граница след РП или да метастазиране в лимфните възли и по-далечни органи и системи. В тези случаи в съображение влизат допълнителни терапевтични подходи като хормонотерапия и/или перкутанно лъчелечение. През последните години обаче, отново се увеличава интереса към РП. Съществуват множество публикации за успешен подход, при който РП е първа линия на лечение в стадий Т3а.^{14, 15} Въпреки много добрите резултати за петгодишна преживяемост без биохимична и клинична прогресия, в 33.5-66% от случаите се открива позитивна хирургическа граница, а в 7.9-49% – наличие на метастатични лимфни възли.¹⁶ При 56-78% от пациентите след хирургическо лечение се налага и провеждането на допълнителна хормонотерапия или лъчелечение.^{14, 15}

На тази база селекцията на пациенти за хирургическо лечение остава проблемна. Номограмите, включващи PSA, TNM-стадиране и оценка по *Gleason*, биха могли да ни насочат в една или друга посока. *D'Amico et al.*, 1998, дефинират ПК с висок риск като асоциация на един от трите рискови фактори: оценка по *Gleason* ≥ 8 , PSA > 20 ng/ml или клиничен стадий Т2с. Тази класификация по-късно е приета от Американската асоциация по урология. Много важни за преценката са изследвания като компютър-томография на лимфни възли, магнитнорезонансна томография на семенни мехурчета, както и директна биопсия от тях.

Разширената тазова лимфна дисекция би трябвало да се извършва във всички случаи с висок риск, защото рискът от наличие на лимфни метастази е 15-40%.

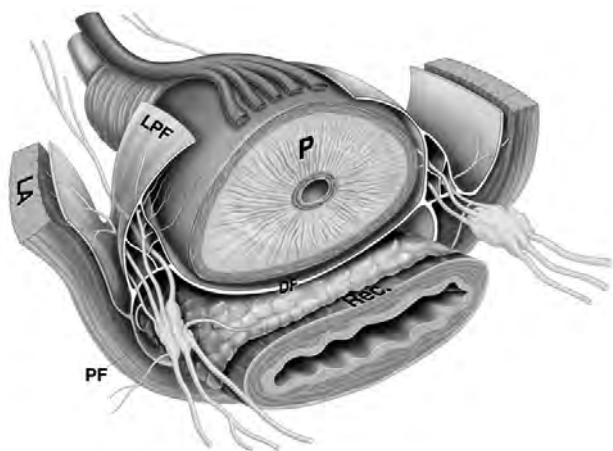
Радикална простатектомия при локализиран простатен карцином с много висок риск (стадий Т3в-Т4 N0 или Т N1). Мъже с много висок риск на ПК имат сигнификантно повишен риск от клинична прогресия и карцином-свързана смъртност, ако не се лекуват. Тази група пациенти поставя две характерни предизвикателства: от една страна, необходимост от локален контрол върху микрометастази в зоната на простатната жлеза и от друга – приемане на оптимален подход на лечение, включващ и други методи, освен хирургически. Проучванията показват, че използването на хирургически подход и последваща хормонотерапия или лъчелечение дава по-добра преживяемост в стадий Т4, отколкото самостоятелната хормонотерапия или лъчелечение.¹⁷ Комбинацията от РП и хормонотерапия при стадий Т3в-Т4 N1 отчита преживяемост от 10 години в 80%.¹⁸ Радикалната простатектомия в тези стадии е първа линия на лечение при положение, че туморът не е фиксиран в стената на малкия таз и липсва инфилтрация към сфинктера на уретрата. Изборът на лечение следва да се провежда така, както и в предходната група – в интердисциплинарен порядък. Едно от най-важните неща при избор на лечение в тази група е да се намери баланс между ползите и страничните ефекти на всеки подход и желанията на самия пациент.

Риск при избор на оперативна техника

Понастоящем в урологичната практика са наложени три варианта на РП: (1) отворена РП (ретропубична и перинеална), (2) лапароскопска РП, (3) робот-асистирана лапароскопска РП.

Радикалната простатектомия за първи път е приложена от *Young* в началото на ХХ век. Тогава той е използвал перинеалния подход, докато *Memmelaar* и *Millin* първи

РИСК–БАЗИРАН ИЗБОР НА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ



Фигура 1. Анатомично представяне на дорзалния венозен плексус (на Santorini) и невровакуларния сноп, съответно инервиращ и кръвоснабдяващ част от органите в тазовото дъно.

предлагат супрапубичния достъп. По-късно в 1982 г. *Patrick Walsh* и *Douker* описват анатомията на дорзалния венозен плексус (*plexus Santorini*) и на невровакуларния сноп, съответно инервиращ и кръвоснабдяващ част от органите в тазовото дъно (Фиг. 1). В резултат на това РП се усъвършенства и се постига значителна редуция на кръвозагубата, както и подобряване на инконтиненцията и еректилната функция.

Въпреки че перинеалният достъп дава възможност за технически по-лесно извършване на РП, той в последно време губи привърженици поради две основни причини: (1) по-висока честота на позитивни хирургически граници и (2) невъзможност за извършване на тазова лимфна дисекция.

С напредъка на техническия прогрес в края на ХХ и началото на ХХІ век, в клиничната практика бяха разработени и въведени по-малко инвазивни техники – лапароскопска и робот-асистирана РП. Натрупаният досега опит демонстрира някои предимства на тези оперативни методи: малка кръвозагуба и нужда от кръвопреливане, по-кратък болничен престой, по-бързо възстановяване от оперативната процедура, по-малко стриктури на уретралната анастомоза. Другите пре-

димства по отношение на функционалните резултати и продължителността на преживяемост, обаче, са дискутабилни. След лапароскопска или робот-асистирана РП по-често се налага включване на спасителна хормонотерапия или лъчелечение и се отчита по-голям процент на усложнения от страна на пикочополовата система (инконтиненция и еректилна дисфункция).²⁰ Прието е тези малко инвазивни методи да се прилагат при пациенти с нисък и среден риск.

Риск от усложнения по време на операция. Те са както от страна на общото състояние на пациента, обема и времето на анестезия, така и от интраоперативна хеморагия или увреждане на околни тъкани и органи. Интраоперативна хеморагия е възможна: (1) при отделяне на простатната жлеза и най-вече при недостатъчни лигатури на дорзалния венозен плексус, и (2) при лимфна дисекция, особено при нейния разширен вариант. Сериозна кръвозагуба се отчита в 1.0-11.5%. Макар и рядко може да бъде наранен или перфориран ректума поради много тънката анатомична граница между него и простатната жлеза. В тези случаи някои уролози съветват предварително инсталиране на ендоректална полиетиленова тръба.

Риск от следоперативни усложнения. Най-честите следоперативни усложнения са свързани с: (1) общо състояние на организма и съдовата система, (2) анатомични особености на отделителната система, (3) функционални особености на отделителната и половата системи, (4) лимфен дренаж на таза. В първата група можем да очакваме дълбока венозна тромбоза в 0-8.3% и белодробен тромбоемболизъм – в 0.8-7.7%; профилактиката в тези случаи е от съществено значение. От втората група най-често се отбелязват уринарни фистули – 0.3-15.4% и стриктури на уретрата (в зоната на уретровезикална анастомоза) в 2.0-9.0%.

Усложненията от функционален характер са с най-висок процент: уринарна инконтиненция (лека – до 70% и тежка – до 15.4%) и ерекtilна дисфункция (29-100%). За да се избегнат тези усложнения, РП следва да се извърши много внимателно и винаги, когато е възможно, да се направи опит за невро-съхраняваща операция.

Принципът на невро-съхраняващата РП е запазване на двата или на единия съдовонервни снопове, минаващи по заднолатералната повърхност на простатната жлеза. Този подход е възможен при всички оперативни методи. Препоръчва се дисекцията да се извършва по остър начин, за да не се разкъсват нежните нервни окончания, като се избягва извършване на електрокоагулация. При точно изпълнение на тази процедура перипростатните тъкани, съдържащи нервни елементи, остават отстрани на пубопростатните лигаменти (т.нар. „воал на Афродита“).

Най-рискови зони за увреждане на съдовонервния сноп са: (1) апикална част на простатна жлеза, (2) мембранозна уретра, (3) постеролатерален контур на простатна жлеза и (4) върхове на семенни мехурчета. Процентът на тези усложнения зависи в коя рискова група е класифициран отделния случай. При предоперативно потентни мъже в група с нисък риск се препоръчва извършване на невро-съхраняваща РП. В другите групи този подход също се взема под внимание, като стремежът е преди всичко радикалност на операцията и, ако е възможно, се извършва двустранна или едностранна съхраняваща процедура. Следва да се знае, че рехабилитацията на последващата ерекtilна дисфункция продължава две и повече години, като се препоръчва ранно приложение на 5-фосфодиестеразни инхибитори (*tadalafil*, *vardenafil*, *sildenafil*) или интракавитарни инжекции.

Усложнение с изключителна клинична важност е лимфоцеле, образуващо се след лимфна дисекция (1-3%). В повечето случаи то се третира консервативно. Препоръчително е при лимфаденектомия да се налагат лигатури (клипсове), а не да се използва електрокоагулация.

Категорично се налага становището, че постоперативните усложнения са значително по-малко в клиники с голям опит и с наличие на профилирани уролози.²¹

Риск от прогресия на болестта. Както бе посочено по-горе, въпреки внимателното селектиране на пациенти, нерядко след получаване на резултатите от трайното хистологично изследване се установява наличие на по-напреднал процес и по-висок стадий в сравнение с предходната биопсия. Това, както и наличието на позитивни лимфни възли, е предпоставка за биохимична и клинична прогресия на болестта след РП.

Биохимичната прогресия при ПК се дефинира по два критерия: (1) повишаване на стойностите на PSA над 0.2 ng/ml след РП, които следва да бъдат потвърдени в две последователни изследвания, и (2) повишаване стойностите на PSA над 2 ng/ml след дефинитивно лъчелечение.

При данни за прогресия на болестта в съображение влизат адювантна хормонотерапия и/или лъчелечение. В случаите с висок риск от тласък на болестта, лечебните подходи са насочени към комбиниране на хирургия и лъчелечение с неоадювантна или адювантна хормонотерапия.²² При позитивни лимфни възли след РП добавянето на незабавна андрогенна блокада води до значимо подобряване на преживяемостта в сравнение с отложена хормонотерапия.

Заклучение

Радикалната простатектомия при локализиран ПК понастоящем е метод на избор, при който преживяемостта е сиг-

РИСК–БАЗИРАН ИЗБОР НА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ

нификантно по-висока, отколкото при изчаквателно наблюдение и активно-то проследяване. Хирургията редуцира карцином-свързаната смъртност с 50%. Всички рискови фактори, свързани с този терапевтичен подход, могат да бъдат контролирани успешно при стриктно спазване на общоприетите правила за добра клинична практика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence mortality in Europe. *Ann Oncol* 2005; 16 (3): 481-488
2. Jemal A, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008; 8: 1-96
3. Bill-Axelson A, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364 (18): 1708-1717
4. Capitanio U, et al. Radical prostatectomy for incidental (stage T_{1a} – T_{1b}) prostate cancer: analysis of predictor for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol* 2008; 54 (1): 118-125
5. Low BA, Listerom MB. Incidental carcinoma of the prostate: An analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988; 140 (6): 1340-1344
6. Elgamal AA, et al. Impalpable invisible stage T_{1c} prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens a different view. *J Urol* 1977; 157 (1): 244-250
7. Epstein JI, et al. Nonpalpable stage T_{1c} prostatic cancer: prediction of insignificance disease using free/total PSA level and needle biopsy findings. *J Urol* 1998; 160 (6) Pt 2: 2407-2411
8. Makarov DV, et al. Updated nomogram to pathologic stage of prostate cancer given PSA level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007; 69 (6): 1095-1101
9. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer* 1990; 66 (9): 1927-1932
10. Pound CR, et al. PSA after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24 (2): 395-406
11. Johansson JE, Anderson SO. Deferred treatment in localized prostate cancer. *Acta Oncol* 1991; 30 (2): 221-223
12. Shao YH, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Nat Cancer Inst* 2009; 101 (18): 1280-1283
13. Yossepowitch O, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007; 178 (2): 493-499
14. Ward JF, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (T₃) prostate cancer since the advent of prostate specific antigen testing, 15 year outcome. *BJU Int* 2005; 95 (6): 751-756
15. Hsu SY, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T_{3a} prostate cancer: a single institution experience. *Eur Urol* 2007; 51 (1): 121-128
16. Joniau S, et al. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T_{3a} prostate cancer. *Eur Urol* 2007; 51 (2): 388-396
17. Johanstone PA, et al. Radical prostatectomy for clinical T₄ prostate cancer. *Cancer* 2006; 106: 2603-2609
18. Messing EM, et al. Eastern Coop. Oncol. 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
19. D'Amico A, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-974
20. Hu JC, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *GAMA* 2009; 302 (14): 1557-1564
21. Van Poppel H, et al. EORTC GU Group. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. *Eur J Cancer* 2001; 37 (7): 884-891
22. Horwich A et al. Prostate cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v129-133

////////////////////////////////////

**ЛАПАРОСКОПСКА И РОБОТ-АСИСТИРАНА
РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Цветин Генадиев, д.м.

Клиника по урология, УМБАЛ *Д-р Георги Странски* – Плевен

ЛАПАРОСКОПСКА И РОБОТ-АСИСТИРАНА РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ

доц. д-р Цветин Генадиев, д.м.

Клиника по урология, УМБАЛ Д-р Георги Странски – Плевен

ОБЗОР

Статията представя литературен обзор и собствен опит върху избора и техниките на лапароскопската и робот-асистираната радикална простатектомия (ПЕ). Тези подходи показват предимства пред класическата хирургична техника: минимална следоперативна болка, незначителна кръвозагуба, бързо възстановяване, кратък период за уретрален катетър, нисък процент на следоперативна стеноза на уретровезикалната анастомоза. Анализът на първите собствени 60 случая с лапароскопска РП показва намаляване на оперативното време и достигане до 120-150 минути, без оперативна конверсия или ревизия и без случаи на стеноза на уретровезикалната анастомоза. Резултатите от първите собствени роботизирани РП показват средно оперативно време – 5 часа, среден престой на уретрален катетър – 6 дни и среден болничен престой – 6 дни. Дискутират се предимствата на методите от гледна точка на медицината, основана на доказателства.

Увод

Простатният карцином (ПК) е една от най-често срещаните болести при мъжете над 50-годишна възраст. В САЩ по честота той е на второ място от онкологичните болести при мъже, като за 2012 г. са отбелязани 241 740 нови случая на ПК, от които той е причина за смъртност при 28 170 мъже.¹ В България по данни на Национален раков регистър за 2009 г. има 1666 новоткрити случаи на ПК, като заболяването е на трето място по честота от онкологичните болести при мъже.²

В медицинската практика се прилагат различни лечебни методи за ПК. Радикалната простатектомия е хирургичен метод за лечение в стадий T1-T2.

Лапароскопска радикална простатектомия

Радикална простатектомия (РП) е извършена за първи път от *Young NH* през 1905 г. чрез перинеален достъп.³ През 1945 г. *Millin T.* въвежда в практиката ретропубичен достъп.⁴ *Walsh PC, et al.*, 1983 г., описват оперативната техника на невросъхраняващата РП със запазване на парапростатните еректилни нерви.^{5,6} През 1992 г. *Schuessler WW, et al.* съобщават за първи случаи на лапароскопска РП.⁷ Започва усъвършенстването и прилагането на този метод по света. През 1999 г. *Bertrand Guillonneau и Guy Vallancien* описват трансперитонеална лапароскопска оперативна техника за РП, която наричат *Montsouris*.⁸⁻¹⁰ Първоначал-

но прилаганият трансперитонеален достъп постепенно се замества от екстраперитонеален ретроперитонеоскопски достъп. През 1997 г. *Raboy A, et al.* описват екстраперитонеална ендоскопска РП.¹¹

Екстраперитонеалният прием все повече се налага в урологичната практика, така както и при класическата урология.^{12, 13} Усъвършенстването на минимално инвазивната оперативна техника прави възможно съхраняването на параспростатните нерви и чрез лапароскопия.¹⁴ С напредване на броя на случаите, лапароскопията доказва предимствата си пред класическата хирургична техника: минимална следоперативна болка, незначителна кръвозагуба, бързо следоперативно възстановяване, кратък период за уретрален катетър, нисък процент на следоперативна стеноза на уретровезикалната анастомоза.¹⁵⁻¹⁷ Според *Ghavamian R, et al.* при сравнение на лапароскопска с класическа РП на първи следоперативен ден нивото на болката при класическа операция е два пъти по-високо от това при лапароскопски подход.¹⁸

Лапароскопска радикална простатектомия в България

Първата лапароскопска РП в България се извърши от гост-оператор по време на Първи курс по ендоскопска урология, 2003 г., във Военномедицинска академия – София. Първата лапароскопска РП от български урологичен екип се извърши на 7 март 2005 г. в УБ *Лозенец*, София.^{19, 20} Сравнени са резултатите от лапароскопските операции с тези от извършените класически ретропубични простатектомии.²¹ През 2008 г. извършихме първата в нашата практика екстраперитонеална лапароскопска РП и утвърдихме метода и до днес.^{22, 23}

За периода март 2005–август 2012 случаите на лапароскопска РП, оперира-

ни от нас, са над 100, като последните 60 случая са извършени чрез екстраперитонеален достъп. Операциите са осъществени от един оператор в няколко различни български урологични клиники. При някои от случаите се извърши и параилиачна и обтураторна лимфна дисекция, както и едностранна или двустранна невросъхраняваща операция. Анализът на оперативните и онкологични резултати от първите 60 случая показва намаляване на оперативното време и достигане до 120-150 минути. Кръвозагубата не е наложила кръвопреливане при нито един случай. Не е извършвана оперативна конверсия или ревизия. В следоперативния период не са наблюдавани случаи на стеноза на уретровезикалната анастомоза. Континентността на урината е проследявана анамнестично при контролни прегледи. До края на първата година почти всички пациенти имат пълна континентност, с изключение на три от първите случаи, продължили с незадържане на единични капки урина за 24 часа. Нямаме случай на пълна трайна инконтиненция на урина. При пациенти със следоперативно перкутанно лъчелечение континенцията на урината не е нарушена.

Робот-асистирана радикална простатектомия

Телероботизираната система за хирургични операции *da Vinci Surgical System*, *InSite Vision Systems*, *Intuitive Surgical Inc.*, *Mountain View, CA, USA*, е създадена през 1999 г. и е използвана първо от кардиохирурзи. Основните предимства на метода пред лапароскопията са триизмерната видимост, подвижността на роботизираните инструменти, което позволява извършване на прецизна тъканна дисекция и различни видове интракорпорални шевове. Първи случаи на роботизирана РП са публикувани през 2001

г.²⁴ *Pasticier G, et al.* извършват операцията с робот da Vinci и със запазване на парапростатните нерви.²⁵ През 2006 г. *Nilsson AE, et al.* съобщават за повече от 400 лапароскопски РП, извършени с робот.²⁶ Робот-асистираната техника дава възможност за прецизно запазване на парапростатните нерви.²⁷ Към 2008 г. в САЩ 80% от РП се извършват с помощта на робот.²⁸ Усъвършенстването на роботизираната РП води до постигане на резултати за пациента по три показателя – континентност на урина, потентност и липса на биохимичен рецидив (т.нар. *трифекта*). Същите автори подобряват резултатите, добавяйки още два показателя към първите три: липса на периоперативни усложнения и осигуряване на чисти резекционни граници (*пентафекта*).²⁹

Робот-асистирана радикална простатектомия в българската урологична практика

В България има един център за роботизирана хирургия – в Медицински университет – Плевен. Центърът е основан от проф. Григор Горчев, който поставя началото на роботизираната хирургия в България в областта на гинекологията. По негова инициатива и организация, в същия център се извършиха демонстрационни РП по време на традиционния ежегоден роботизиран симпозиум. Първата роботизирана РП в България е извършена в Плевен през 2010 г. от гост-оператор *Ottavio De Cobelli* от Европейски онкологичен институт, Милано, Италия. Той е и ментор на първия урологичен български екип. С негова помощ се извършиха шест случая на роботизирана трансперитонеална РП при пациенти с биопсично доказан ПК. Случаите на самостоятелно извършени операции от български урологичен екип от Кли-

никата по урология, МУ – Плевен, са шест. Три от случаите са извършени с екстраперитонеален достъп. Хирург на конзолата бяха двама уролози: единият – с опит в лапароскопската РП, другият – с класически хирургичен опит в урологията. И двамата показаха съпоставимо оперативно и конзолно време. Средната възраст на пациентите е 67 години (51-71 години), средната стойност на простатоспецифичния антиген (PSA) е 12 ng/ml (6.5-18.0 ng/ml), а средната стойност на оценката по *Gleason* е 7 (6-8), средният обем на простатата е 45 cc (30-60 cc). Предоперативният стадий на пациентите е T2a-2в.

Резултатите от първите роботизирани РП показаха средно оперативно време 5 часа (от 2.5 до 7 часа). Осъществено е кръвопреливане на един сак еритроцитен концентрат при първия случай. Средният престой на уретралния катетър е 6 дни (от 5 до 8 дни), а средният болничен престой е 6 дни (от 3 до 8 дни). При първия случай е наблюдаван синдром на притискане на дясна подбедрица с консервативно овладяване. При втория случай е налице същото усложнение с частично засягане на дясна подбедрица, също повлияно консервативно. Липсва случай на конверсия или оперативна ревизия.

Заклучение

Минимално инвазивната хирургична лапароскопска и робот-асистирана оперативна техника е утвърдена световна практика. В българската урология, лапароскопската РП има утвърдени резултати и може да бъде основа за развитие на роботизираната простатектомия. Робот-асистираната РП е възможна в условията на център за роботизирана хирургия, какъвто има изграден в България. За доказване предимствата на метода и определяне на онкологичните резултати е необходимо оптимален брой случаи.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/prostate>
2. Национален раков регистър 2009. <http://www.sbaloncology.bg/bg/bulgarian-cancer-registry.html>
3. Young NH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate: Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation, which was carried out in four cases. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905; 16: 315-321
4. Millin T. Retropubic prostatectomy: new extravascular technique. Report on 20 cases. *Lancet* 1945; 11: 693-713
5. Walsh PC, et al. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate*.1983; 4 (5): 473-485
6. Walsh PC, Mostwin JL. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. *Br J Urol*.1984; 56 (6): 694-697
7. Schuessler WW, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report. *J Urol* 1992; 147: 246A
8. Guillonneau B, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assessment of 40 operations. *Eur Urol* 1999; 36 (1): 14-20
9. Guillonneau B et Vallancien G. Laparoscopic Radical prostatectomy: Initial experience and preliminary assessment after 65 operations. *The Prostate* 1999; 39: 71-75
10. Guillonneau B et Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris experience. *The Journal of Urology* 2000; 163: 418-422
11. Raboy A, et al. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1997; 50 (6): 849-853
12. Stolzenburg JU, et al. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: initial experience after 70 procedures. *J Urol*. 2003; 169 (6): 2066-2071
13. Stolzenburg JU, et al. The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. *World J Urol*. 2002; 20 (1): 48-55
14. Harrison K, et al. Tuerk Radical nerve-sparing laparoscopic prostatectomy. *BJU Int* 2004; 94 449-474
15. Hegarty NJ, Kaouk JH. Radical prostatectomy: a comparison of open, laparoscopic and robot-assisted laparoscopic techniques. *Can J Urol*. 2006; 13 (Suppl 1): 56-61
16. Hemal AK, et al. The window sign: an aid in laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol*. 2005; 37 (1): 73-77
17. Martínez-Salamanca JI, Allona Almagro A. Radical prostatectomy: open, laparoscopic and robotic. Looking for a new gold standard? *Actas Urol Esp*. 2007; 31 (4): 316-327
18. Ghavamian R, et al. Comparison of operative and functional outcomes of laparoscopic radical prostatectomy and radical retropubic prostatectomy: single surgeon experience. *Urology*. 2006; 67 (6): 1241-1246
19. Генадиев Ц., и съавт. Лапароскопска радикална простатектомия – първи случаи в нашата практика. *Медицински преглед (хирургични заболявания)* 2007; 4: 10-16
20. Генадиев Ц. Радикална лапароскопска простатектомия при простатна интраепителиална неоплазия – случай от нашата практика. *Уронет* 2007; 3: 15-18
21. Генадиев Ц. Отворена срещу лапароскопска радикална простатектомия. *Съвременна медицина* 2008; 59 (1): 47-51
22. Генадиев Ц., и съавт. Ендоскопска екстраперитонеална радикална простатектомия – първи резултати. *Уронет* 2009; 1: 5-7
23. Генадиев Цв. Сравнителен анализ на оперативните резултати от лапароскопската трансперитонеална и екстраперитонеална радикална простатектомия. *Медицински преглед (хирургични заболявания)* 2009; 40 (3): 3-9
24. Abbou CC, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. *J Urol*. 2001; 165 (6 Pt 1): 1964-1966
25. Pasticier G, et al. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. *Eur Urol*. 2001; 40 (1): 70-74
26. Nilsson AE, et al. Karolinska prostatectomy: a robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy technique. *Scand J Urol Nephrol*. 2006; 40 (6): 453-458
27. Tewari A, et al. An operative and anatomic study to help in nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2003; 43 (5): 444-454
28. Patel VR, et al. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. *J Endourol* 2008; 22: 2299-2305
29. Patel VR, et al. Pentafecta: A new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2011; 59 (5): 27-32

////////////////////////////////////

**ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН
КАРЦИНОМ – РИСК-БАЗИРАН ПОДХОД**

////////////////////////////////////

доц. д-р Александър Хинев, д.м.

Урологична клиника, УМБАЛ *Света Марина* – Варна

ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – РИСК-БАЗИРАН ПОДХОД

доц. д-р Александър Хинев, д.м.

Урологична клиника, УМБАЛ Света Марина – Варна

ОБЗОР

Въпреки съвременните постижения в областта на различните образни техники, използвани за предоперативно стадиране при простатен карцином (ПК), общоприето е мнението, че тазовата лимфна дисекция (ТЛД) все още продължава да бъде най-точната и сигурна стадираща процедура за откриване на метастази в регионалните лимфни възли (МЛВ). Съвременните прогностични таблици и номограми могат сравнително точно да предскажат вероятността от МЛВ и се използват при вземане на решение за ТЛД. Процедурата може и да не се прави при пациенти с нисък риск, но е задължителна при болните със среден и висок риск за МЛВ (над 5%). Ако се планира извършването на ТЛД, тя непременно трябва да е разширена. Разширената ТЛД, от една страна, увеличава броя на открити МЛВ и подобрява точността на стадирането, а от друга, значително намалява фалшиво негативните резултати. Нивото на усложнения след ТЛД варира в широки граници (2-51%) и съществуват противоречиви данни за влиянието на обема на лимфната дисекция върху тяхната честота. Все още липсват проспективни рандомизирани проучвания, но съществуват редица доказателства, че терапевтичният изход при хирургично лекувани пациенти с МЛВ не е непременно неблагоприятен. Пациентите с единични или микроскопични МЛВ показват отлични онкологични резултати независимо от адювантните методи на лечение.

Увод

Въвеждането на теста за простатоспецифичен антиген (PSA) в рутинната клинична практика в средата на 80-е години на миналия век доведе до значително подобрене на предоперативното стадиране и по-добра селекция на пациенти с простатен карцином (ПК), кандидати за дефинитивно локално лечение. Понастоящем до 80% от ПК се открива в стадий Т1с. Главно по тази причина честотата на

метастазите в регионалните лимфни възли (МЛВ) в локално ограничен клиничен стадий (Т1-2) намаля драстично – от 20-40% през 70-те години на миналия век до 5-6% в днешно време. Това отново повдига и прави актуален въпросът за ролята и значението на тазовата лимфна дисекция (ТЛД), една от най-дискутираните теми при ПК.¹

В исторически аспект ТЛД премина през три основни етапа. След въвеждане и популяризиране на радикалната простатектомия (РП) от *Hugh Hampton*

Young през 1905 г.² в продължение на много години ТЛД бе използвана единствено с диагностична цел – да докаже наличие на авансирала болест, разпространила се в регионалните лимфни възли, която не подлежи на хирургично лечение. През 80-90-те години на миналия век се наложи т. нар. ограничена ТЛД (отстраняване само на лимфни възли в obturatorната ямка) с цел стадиране на болестта. През новото хилядолетие станаме свидетели на промяна в разбирането за обема на дисекцията и възприемане на разширената ТЛД като метод на избор, който се прави както с диагностична цел (за по-добро стадиране), така и с терапевтична цел (за постигане на по-добри лечебни резултати).

В специализираната литература все още няма постигнат пълен консенсус както за индикациите за приложение на ТЛД, така и за обема и терапевтичната ѝ стойност. Дебатите се групират около три основни въпроса: (1) кои от пациентите с ПК са потенциални кандидати за подобна процедура – този въпрос е съвсем логичен, тъй като различните пациенти имат различен риск за наличие на МЛВ; (2) какъв е оптималният обем на дисекция – не бива да се забравя, че извършването на разширена ТЛД отнема оперативно време, крие риск от оперативни усложнения и изисква значителен хирургичен опит; (3) освен диагностична, има ли ТЛД и терапевтична стойност – влиянието на ТЛД върху крайния изход от болестта все още остава неясно, тъй като към настоящия момент все още няма нито едно проспективно рандомизирано клинично проучване, което да даде еднозначен отговор на този въпрос.

Цел на настоящия обзор е да се представят и анализират наличните доказателства в съвременната литература и да се направят изводи за значението и ролята на ТЛД при ПК.

Преглед и критична оценка на образните методи за откриване на метастатични лимфни възли

Конвенционални и модерни образни техники. Въпреки съвременните постижения в областта на различните образни техники, използвани за предоперативно стадиране, общоприето е мнението, че ТЛД все още продължава да бъде най-точната и сигурна стадираща процедура за откриване на МЛВ при ПК. Нито един от сега съществуващите образни методи не е в състояние по-точно да предскаже наличието на МЛВ, отколкото разширената ТЛД. Все пак, някои иновативни техники в близко бъдеще биха могли да преодолееят този значим клиничен проблем.

Компютърната томография (КТ) открива едва около 35% (25-45%) от всички МЛВ и около 65% (55-75%) от МЛВ в случай на значими локално авансирани тумори.³ Ниската чувствителност на метода се обяснява с факта, че за идентификацията на МЛВ се изисква размер на лимфен възел по-голям от 1 cm.

Магнитнорезонансната томография (МРТ), стандартна и динамична, също не показва предимства пред КТ за предсказване на МЛВ. Използването на ендоректални пластини и допълнително магнитнорезонансно спектроскопично изобразяване (MRSI) може да подобри точността в бъдеще, но на този етап методът не се препоръчва за рутинна клинична практика.⁴

За откриването на МЛВ може допълнително да спомогне МРТ, използваща лимфотропни нанопартикули (LNMRI). Първоначалните резултати показаха значително подобрена чувствителност и специфичност на метода, съответно до 90-100% и 80-98%, което прави LNMRI потенциално полезна техника за предоперативно стадиране на тазови лимфни възли.⁵

ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

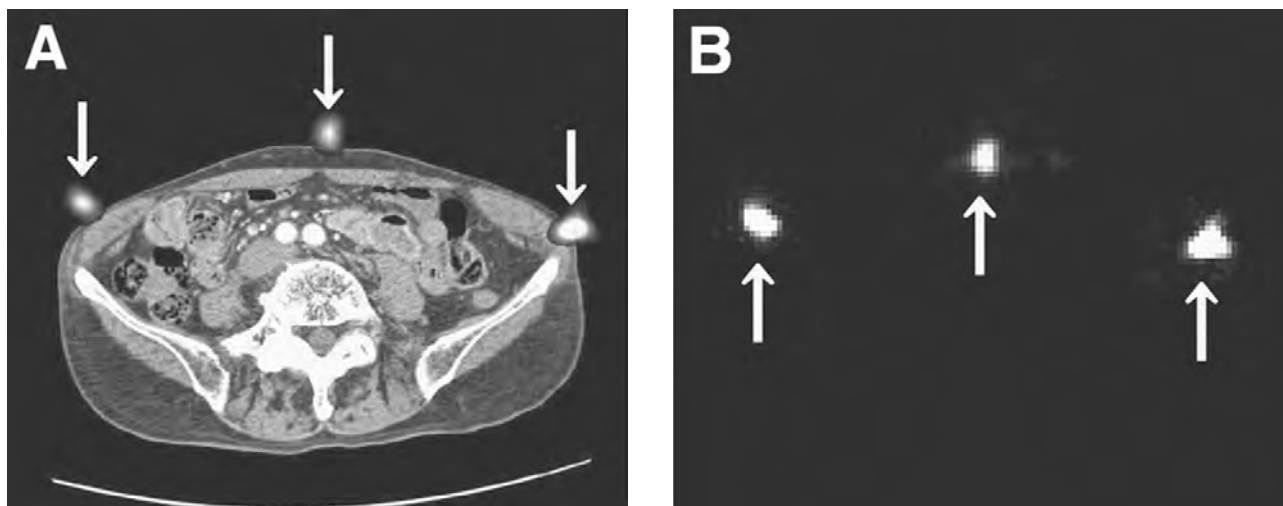
Чувствителността и негативната предиктивна стойност на магнитнорезонансната лимфоангиография (MRL), ползваща за контраст *ferumoxtran-10*, са също високи – 82% и 96%, респективно при пациенти с ПК със среден и висок риск.⁶ Методът обаче не е лишен от недостатъци: ако съществува фиброза или липоматоза в лимфни възли, радиологът трудно може да отдиференцира бенигнените от малигнените тъкани. В подобни случаи може да има и липса на достатъчно поглъщане на контрастна материя. Други ограничения на метода са: времето за разчитане на резултатите е твърде дълго (няколко часа за пациент); срещат се твърде големи интериндивидуални различия в интерпретацията на резултата от отделните лекари; малки МЛВ могат лесно да бъдат пропуснати.

С цел да се преодолеят всички тези ограничения наскоро бе предложен нов диагностичен метод, базиран на МРТ, но използващ ултрамалки суперпарамагнетични частици от железен окис (USPIO) в комбинация с дифузионна МРТ (DW-MRI). Последните резултати показват, че този прием може бързо и точно да предскаже наличието на метастази в тазовите лимфни възли, дори и сред тези от тях, които са с нормална големина.⁷

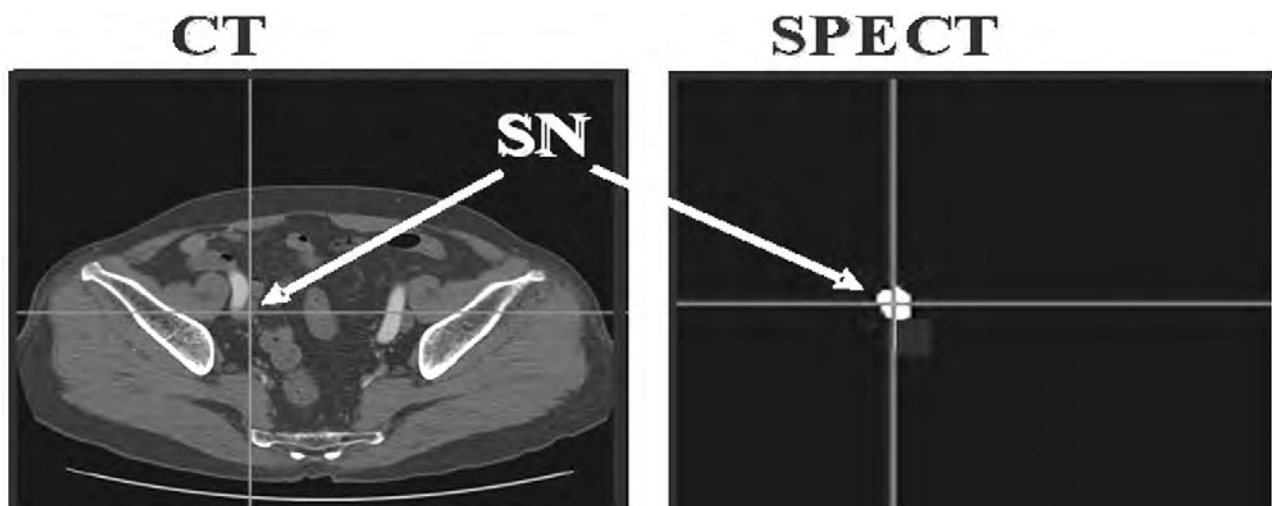
Наскоро въведената позитронноемисионна томография с ¹¹C-холин (ПЕТ/КТ) показва висока точност при откриване на МЛВ при пациенти с ПК със среден и висок риск, третирани с разширена ТЛД. Чувствителността, специфичността, негативната предсказваща стойност и точността на метода са респ. 60.0%, 97.6%, 87.2% и 87.7%.⁸

Последните два метода все още са в процес на проучване и не се използват за рутинно приложение. Употребата на тези сложни образни техники допълнително се ограничава и от значително високата им цена.

Методът на SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography), комбиниран с КТ или МРТ, може значително да подобри пространствената резолюция и ориентация на образите и да доведе до поточно локализиране на ^{99m}Tc-позитивните лимфни възли.⁹ Най-напред се извършва мултидетекторна КТ на малкия таз. За маркери се използват две пластмасови топчета с диаметър 0.5 cm, плътно долепени до кожата и поставени от двете страни в областта на *spina iliaca anterior superior* и вентрално по срединната линия (Фиг. 1А). Като маркери в радионуклидното изследване се използват три контейнера, съдържащи ^{99m}Tc-*pertechnetate* с активност 0.2 MBq,



Фигура 1. Маркери, използвани при КТ (А) и SPECT (Б) (с любезното позволение на Н. Kizu¹⁰).

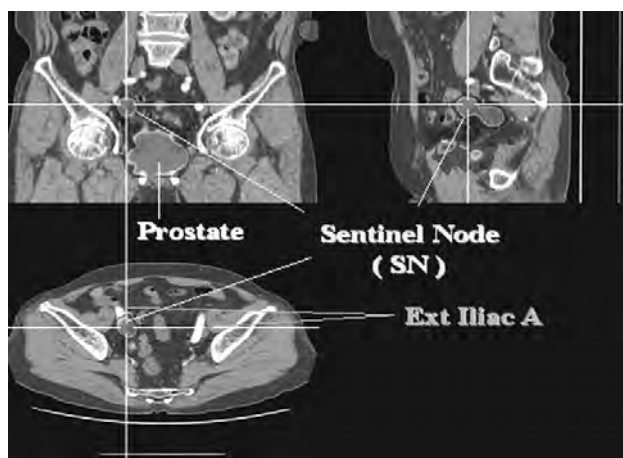


Фигура 2. (А) КТ- и (Б) SPECT-изследване на тазови лимфни възли (с любезното позволение на Н. Kizu¹⁰).

поставени на същите места (Фиг. 1Б). Образите при SPECT се получават след планарна сцинтиграфия, извършена съответно на 15-а минута и на 3-я час след инжектирането на радионуклида (Фиг. 2 Б). Смесването на КТ- и SPECT-образите става с помощта на специална софтуерна програма (MRIcro), която ги конвертира в Analyze формат. Извършват се триизмерни реконструкции на образа, съответно в аксиален, коронален и сагитален план (Фиг. 3). Kizu et al. съобщават, че смесването може съвсем точно да предскаже локализацията на горещите

лимфни възли в 86-100% от случаите.¹⁰ Методът обаче има редица ограничения: изисква твърде много време; изцяло зависи от уменията и компетентността на лекаря; опитът с него е твърде ограничен; той също не е в състояние да преодолее проблема с фалшиво негативните лимфни възли.

Радиоизотопно изследване на сентинелни лимфни възли (СЛВ). Сентинелната лимфосцинтиграфия е описана като стадиращ метод, използван при планиране на обема и необходимостта от ТЛД при пациенти, подложени на РП. Смисълът от въвеждането на лапароскопската или на отворената сентинелна ТЛД е да намали процента на ненужните разширени ТЛД (т.нар. сентинел-навигирана хирургия). Концепцията за сентинелните лимфни възли беше приложена при различни злокачествени новообразувания с цел да се ограничи границата на лимфната дисекция и морбидитета, свързан с една по-разширена лимфна дисекция. Терминът *сентинелен* (стражеви, англ.) възел се споменава за първи път от *Gould et al.* през 1960 г.¹¹ и широко се популяризира от *R. Cabanas* в края на 70-те години на миналия век.¹² Сентинелният възел е първият по пътя на лимфния дренаж от тумора и служи като филтър за метастатичните туморни клетки. Според сентинелната концепция това означава, че ако



Фигура 3. Смесване на образи от SPECT и КТ: компютърна реконструкция, показваща ясно локализацията на сентинелните лимфни възли (с любезното позволение на Н. Kizu¹⁰).

ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

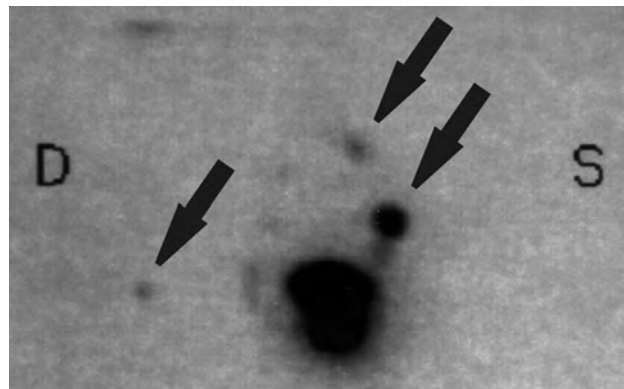
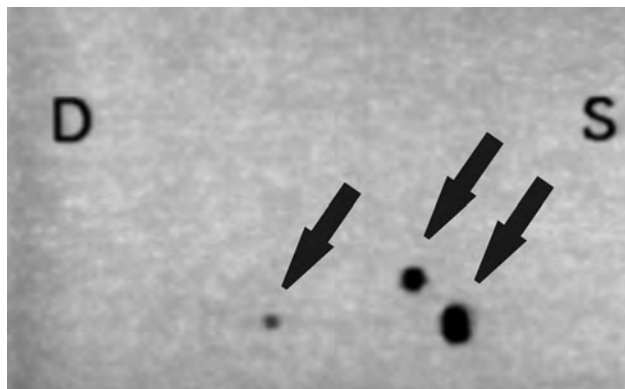
СЛВ е негативен, това автоматично изключва по-нататъшно метастатично разпространение на туморния процес. Липсата на репродуктивност в локализацията на СЛВ на *Cabanas* при карцином на пениса доведе до временен отлив от идеята за сентинелна лимфаденектомия до 1993 г., когато *Alex* и *Kreg*¹³ първи използваха радиоизотопен метод и гама-сонда за идентификация на СЛВ при малигнен меланом. След пионерното изследване на *Wawroschek et al.* през 1999 г. методът започна успешно да се прилага и при ПК.¹⁴

Радиоизотопният метод за определяне на СЛВ при ПК бе въведен за първи път в България от нас през 2006 г.¹⁵⁻¹⁸ За целите на лимфната сцинтиграфия се използва Tc-^{99m}-наноколоид (Nanocoll®; GE Healthcare, Italy) с големина на частиците ≤ 80 nm, с активност от 3 mCi (¹¹¹ MBq), разпределена в обем от 2 ml. Поради сравнително краткия период на полуразпад, инжектирането на радиоизотопа се извършва непосредствено преди операцията. Прилага се трансректално под визуален ехографски контрол, през спинална игла с дължина 18 cm. В някои случаи за целта ние използваме и по-опростена техника, прилагана в лечението на хроничния бактериален простатит^{19, 20}, като инжектирането се извършва под дигитален контрол с фината игла на Францен. Това става последователно в четири зони от периферията на жлезата, по две във всеки лоб (респ. по 0.5 ml на апликация).

Така активността се разпределя равномерно в цялата жлеза. При инжектиране трябва да се внимава да не се допусне попадане на радиоизотопа в ампулата на ректума. С цел да се намали до минимум радиоактивното контаминиране на пациентите, те трябва да се подканят да уринират по-често след процедурата.

Предоперативна лимфосцинтиграфия. Извършва се чрез гама-камера с една ротационна глава DIACAM (Siemens) и колimator с висока разделителна способност, събиращ до 300 000 импулса на фрейм. Един час след инжектиране на радиоизотопа (в началото на по-чести интервали – съответно на 20-а минута, на 1-ви, 2-ри и на 4-ти час, а по-късно само на 1-ви час) се провежда последователно планарна гама-камерна сцинтиграфия в три проекции: предна, задна и латерална (Фиг. 4 А). За по-точна локализация на детектираните лимфни възли се поставят маркери на лявата и дясна *spina iliaca anterior superior* за предната и задната проекции и на симфизата и сакрума за латералната проекция.

Интраоперативна детекция на СЛВ с гама-сонда. Тазовата лимфна дисекция се извършва непосредствено след последното сцинтиграфско изследване. С цел да се намали до минимум общият неспецифичен радиоактивен фон в близост до простатата, след интубация на пациента и почистване на оперативното поле в уретрата се въвежда уретрален

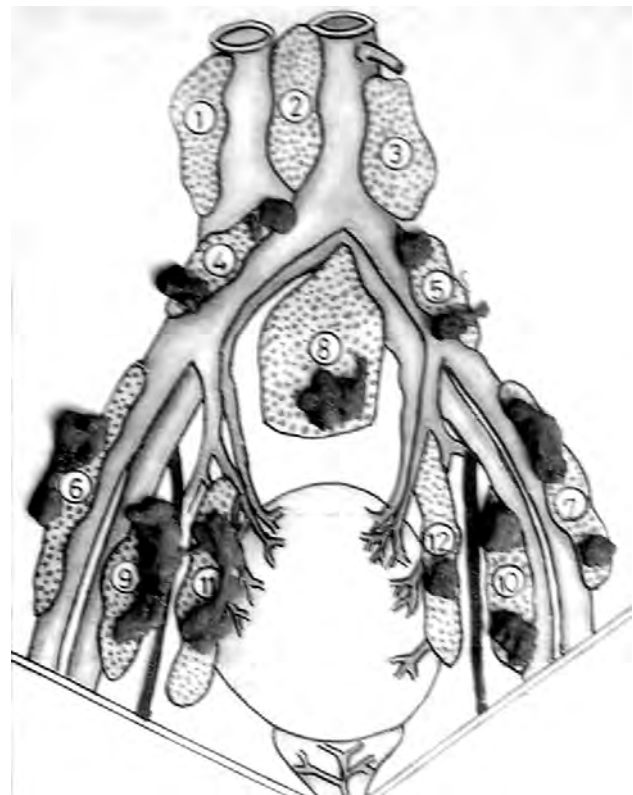


Фигура 4. Сравнение между предоперативна (А) и следоперативна (Б) лимфосцинтиграфия (с любезното позволение на *Zerbinis Medical Publications*¹⁸).

катетър и се извършва иригация на пикочния мехур с физиологичен разтвор, с последваща аспирация на мехурното съдържимо. Разширената ТЛД се извършва посредством екстраперитонеален достъп, чрез срединен разрез между симфизата и пъпа. Следвайки описаната по-долу оперативна техника, последователно и системно се отстраняват основните групи тазови лимфни възли, разположени около външната илиачна артерия, в obturatorната ямка, около вътрешната илиачна артерия, около общата илиачна артерия до бифуркацията на аортата и пресакралните лимфни възли – първо вдясно, а после вляво. Интраоперативната детекция на СЛВ се извършва посредством гама-сонда и апарат „Gamma Finder“ на фирма Silicone Instruments GmbH, Germany. За работа в оперативното поле гама-сондата трябва предварително да се опакова в стерилен полиетиленов калъф за камера. За да се получи оптимална експозиция, върхът на гама-сондата се допира под различен ъгъл в непосредствен контакт с лимфната и мастна тъкан около големите кръвоносни съдове. За да се гарантира репродуктивност на изследването, всеки път се извършват поне по три отделни замервания, като на края се регистрира среден брой радиоактивни импулси от всеки възел. При установяване на повишена радиоактивност в операционното поле, апаратът генерира, освен визуален, и звуков сигнал, което улеснява детекцията на СЛВ. За да се избегнат фалшиво позитивните резултати, повлияни от високата радиоактивност в простатната жлеза, полето се екранира интраоперативно посредством стерилна оловна плочка, също опакована в стерилна полиетиленова торбичка. Радиоактивността, отчетена в зоната над аортната бифуркация, се приема за базисна при измерванията. Всяка отчетена активност, поне двукратно по-висока от базисната, означава, че генериралият лимфен възел е „горещ“, т.е. сентинелен. Горещите възли, генериращи изключително ви-

сок радиоактивен сигнал, се ексцизират най-напред, за да не интерферира сигнала им с този на останалите лимфни възли, излъчващи по-слаба радиоактивност.

Следоперативна детекция на СЛВ с гама-сонда. Отстранените при разширената ТЛД „горещи“ и „студени“ тазови лимфни възли се почистват встрани от операционната маса от прилежащата мастна и съединителна тъкан и се подреждат върху специално изготвен за целта анатомичен шаблон. Те се разполагат върху него по същия начин, по който те са установени по време на операцията (Фиг. 5). С помощта на гама-сондата се отчита поотделно радиоактивността на всеки лимфен възел *ex vivo*, така както е разположен на шаблона, като всички резултати се протоколират и записват (Фиг. 6А, Б; 7А, Б; 8А, Б).



Фигура 5. Подреждане на оперативно отстранените тазови лимфни възли върху анатомичен шаблон.¹

ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ



Фигура 6. Детекция на сентинелен ("горещ") лимфен възел: А. *in vivo*; Б. *ex vivo* (с любезното позволение на Zerbinis Medical Publications¹⁸).



Фигура 7. Фалшиво негативен резултат – метастатичен лимфен възел в обтураторна ямка, показващ пълна липса на радиоактивност ("студен" възел): А. детекция *in vivo*; Б. детекция *ex vivo* (с любезното позволение на Zerbinis Medical Publications¹⁸).



Фигура 8. Метастатичен ("горещ") сентинелен лимфен възел около вътрешните илиачни съдове, показващ изключително висока радиоактивност: А. детекция *in vivo*; Б. детекция *ex vivo*.¹

Следоперативна лимфосцинтиграфия на отстранените лимфни възли. Шаблонът с лимфните възли се сканира отново *ex vivo* чрез гама-камера при същите параметри на протокола на записване с цел да се сравнят точността, чувствителността и специфичността на предоперативната лимфосцинтиграфия.

*Wawroschek et al.*²² установяват, че чувствителността на радиоизотопния метод за детекция на СЛВ е 96%, което значително надхвърля тази на отворената стандартна ТЛД (81.5%). Тези резултати се потвърждават от *Jeschke et al.*²³, които намират, че лимфните метастази са локализирани изключително в СЛВ, а в 54.7% са изключително извън обтураторната ямка. Това означава, че 72.7% от МЛВ биха били пропуснати, ако се извършва само модифицирана ТЛД.

Въпреки безспорните си предимства, радиоизотопният метод за определяне на СЛВ има и много ограничения²²: (1) при около 5% от пациентите липсва каквото и да е маркиране на тазови лимфни възли, което налага извършването на разширена ТЛД; (2) методът не е в състояние да идентифицира всички МЛВ – от една страна, поради наличие на микрометастази с диаметър под диагностичния праг на резолюция, а от друга, поради макрометастази, блокиращи лимфния дренаж и придвижването на радиоизотопа. *Weckermann et al.*²⁴ съобщават, че 32% от позитивните МЛВ са били фалшиво негативни; (3) за разлика от кожния меланом и карцинома на гърдата, не е възможно да бъде така точно визуализиран туморът (туморите) в простатата, че радиоизотопът да се инжектира в непосредствена близост до него; ето защо, маркер и да бъде точно идентифициран, СЛВ може да остане негативен при последващото хистологично изследване и да не съдържа туморни клетки; (4) ⁹⁹mTc-позитивните лимфни възли могат да бъдат открити

интраоперативно, само ако колиматорът е плътно допрян до тях и е в директен контакт с лимфния възел; понякога е твърде трудно и дори невъзможно колиматорът да се постави в непосредствена близост до СЛВ; това се отнася особено за тези от тях, разположени в пресакралната и параректалната област; (5) фоновата радиоактивност или „шум“, генерирани от простатата, в която е бил инжектиран радиоизотопът, прави много трудно и неточно идентифицирането на „горещите“ СЛВ в перипростатната област.

Така понастоящем разширената ТЛД все още си остава диагностичният метод на избор – настоящият „златен стандарт“ за оценка на лимфни възли.

Риск-базиран подход при определяне на необходимостта от тазова лимфна дисекция

Общоприето е, че ТЛД осигурява допълнителна важна прогностична информация (брой на въвлечени лимфни възли, обем на тумора в тях, наличие на пенетрация на лимфната капсула и др.), която не може да се събере с нито едно друго диагностично изследване. Въпреки това, все още няма пълна яснота относно критериите, които налагат извършването на ТЛД и нейния обем. При вземане на такива решения много хирурзи използват прогностични таблици и номограми, които могат да предскажат вероятността от наличие на метастази в регионалните лимфни възли. Повечето от тези номограми се базират на рутинни показатели, които винаги са в наличност, напр. предоперативно ниво на PSA, клиничен стадий и биопсична оценка по *Gleason*.²⁴⁻²⁷ На базата на тези прогностични алгоритми пациентите с ПК могат да бъдат стратифицирани в три рискови груп

ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

пи: с нисък, среден и висок риск за наличие на МЛВ. Основната цел на тези изследвания е пациентите с нисък риск (които днес, в ерата на стадийна миграция, са преобладаващо мнозинство) да избегнат ТЛД. Широкото популяризиране и приложение на прогностични номограми в рутинната урологична практика в последно време доведе до рязко намаляване на приложението на ТЛД, която обикновено предшества самата РП.²⁸ Все още не може да се каже дали този, така или иначе, рационален подход е също толкова сигурен и от онкологична гледна точка, тъй като липсват проспективни рандомизирани клинични проучвания. Ето защо някои автори предпочитат да извършат ТЛД при всички пациенти, които имат индикации за извършване на РП. Такъв подход води до по-точно стадиране, особено когато се извършва разширена ТЛД. Прагът, който определя дали в конкретния случай е необходимо извършването на ТЛД, е различен за различните прогностични модели. Освен това, той може да варира и в зависимост от вида на приложеното лечение. Така напр., когато ТЛД се извършва симултанно с отворена ретропубична РП, морбидността, която тя допълнително добавя, е минимална. Ето защо праговата стойност, над която е препоръчително да се извършва ТЛД, според прогностичните таблици на *Partin*, е 3%.²⁴²⁵ Ако хирургът предпочете да извърши перинеална РП, той трябва да направи допълнителен разрез над симфизата, т.е. да извърши на практика две отворени операции. Възприетият праг в този случай, според същия прогностичен модел, е по-висок – 10%. Ако се планира последващо перкутанно лъчелечение, се използва още по-висока прагова стойност – 35%.

Един от най-съществените недостатъци на тези прогностични таблици и номограми е, че повечето от тях бяха създадени

и валидирани върху резултатите от широко използваната в близкото минало ограничена ТЛД. По тази причина, въпреки високата им предиктивна точност (76-97.8%), използването им в значителна степен подценява действителната честота на МЛВ, което се дължи на недостатъчния брой отстранени лимфни възли. Тези резултати, макар и валидни за ограничена, стават неприложими за разширена ТЛД.

Наскоро *Makarov et al.* актуализираха таблиците на *Partin*, които първоначално бяха създадени с цел да предскажат патологичния стадий (включително и N-категорията), като използват данните от предоперативния PSA, клиничния стадий и биопсичната оценка по *Gleason*. За отбелязване е, че процентът на МЛВ в това проучване е едва 1%, а предиктивната му точност достига до 88%.²⁷ Значително по-ниска (около 76%) е предиктивната точност на същите прогностични таблици във валидиращи проучвания, извършени в САЩ³⁰, Европа³¹ и България³². За да преодолеят този недостатък, *Briganti et al.* създадоха първата номограма, предсказваща вероятността от МЛВ при пациенти, подложени само на разширена ТЛД.³³ Тя също използва базисни показатели (предоперативен PSA, клиничен стадий и биопсична оценка по *Gleason*) и има предиктивна точност 76%. Значително по-висока предиктивна точност на модела може да се постигне, ако в него се включат и данни за общия брой на отстранените лимфни възли и за обема на тумора, като брой и процент на позитивни биопсични цилиндри.^{34, 35} Валидиращото проучване, което извършихме в България, беше първото по рода си външно валидиране на номограмите на *Briganti et al.*³⁶ То показва, че и трите номограми на *Briganti et al.*^{33, 34}, базирани на разширена ТЛД, показват висока предиктивна точност – 83-84%.

Най-новата (версия 2012 г.) номограма на *Briganti et al.*³⁵ е включена и в последната версия на препоръките на Европейската асоциация по урология (EAU).³⁷ Според нея извършването на разширена ТЛД е задължително при локализиран ПК със среден риск за МЛВ, ако калкулираният по номограмите риск надхвърля 5%, както и при всички случаи с висок риск, при които калкулираният риск е в границите между 15% и 40%. Ограничена ТЛД не трябва да се извършва, тъй като би пропуснала най-малко половината от МЛВ.^{35, 37}

Необходима ли е тазова лимфна дисекция при простатен карцином с нисък риск

Снижението (миграцията) на туморния стадий в резултат на масовите PSA-скринингови програми, водещи до по-ранно диагностициране на болестта, доведе до рязко намаляване на нивото на хистологично установени МЛВ. Същевременно драстично се увеличи и относителният дял на пациенти с нисък риск, кандидати за дефинитивно локално лечение. Това естествено поставя на преден план въпроса за необходимостта от извършване на ТЛД в тази рискова група. Няколко проучвания изследват честотата на лимфните метастази при нисък риск с прилагане както на ограничена, така и на разширена ТЛД.^{27, 38-45} Въпреки липсата на точна дефиниция за нисък риск, процентът на МЛВ в тази група е изключително нисък – 0.5-0.7%.^{27, 38} В най-голямата изследвана серия пациенти с ПК в стадий сТ1 и PSA < 6 ng/ml честотата на МЛВ е 0.7%.⁴² Тези резултати са потвърдени в най-новите таблици на *Partin*, в които честотата на МЛВ е под 1% при пациенти с благопри-

ятни характеристики (сТ1с, PSA < 10 ng/ml и оценка по *Gleason* ≤ 6).²⁷ Честотата на МЛВ е също 0.7% в друга серия с нисък риск (PSA ≤ 10 ng/ml, оценка по *Gleason* ≤ 6 и клиничен стадий Т1 или Т2а).³⁸ Тези незначително ниски нива до голяма степен допринасят за отхвърляне на ТЛД при такива пациенти.²⁸ Всички тези изследвания обаче са включвали само ограничена ТЛД, което дава основание за грешки. Когато се разглеждат изследвания с разширена ТЛД, нивото на МЛВ се увеличава, дори и в групата с нисък риск.⁴⁰⁻⁴³ *Weckermann et al.*⁴⁰ съобщават резултати от ретроспективно проучване, при което честотата на МЛВ е 7.4% при пациенти с PSA < 10 ng/ml и оценка по *Gleason* ≤ 6, третирани с разширена ТЛД. Нивото на МЛВ е дори още по-високо (11%) в проучване на *Schumacher et al.*⁴¹, проведено върху 231 пациента с PSA < 10 ng/ml. При пациенти в клиничен стадий сТ1-2 и оценка по *Gleason* ≤ 6 обаче, този процент пада рязко до 3%.⁴⁵ Честотата на МЛВ е 5.8% в друга серия, включваща разширена ТЛД, в клиничен стадий сТ1с, PSA < 10 ng/ml и оценка по *Gleason* ≤ 6.⁴³ Взети заедно, всички тези данни показват, че честотата на МЛВ при нисък риск (PSA < 10 ng/ml, клиничен стадий сТ1-2а и оценка по *Gleason* ≤ 6) не надхвърля 8%, дори и при пациенти, третирани с по-разширена ТЛД.³⁸⁻⁴⁵

Основавайки се на резултатите от тези проучвания, всички съвременни ръководства за ПК не препоръчват рутинното извършване на стадираща ТЛД при наличие на благоприятни предоперативни характеристики.^{37, 46} Въпреки това, поради липса на проспективни рандомизирани проучвания, все още не се знае дали ТЛД би могла да доведе до значително по-малко биохимични рецидиви при пациенти с нисък риск. Само няколко ретроспективни проучвания са изследвали досега онкологичните резултати

на влиянието на ТЛД в тази група. *Bhatta-Dhar et al.*³⁹ сравняват преживяемост без биохимичен рецидив при болни с нисък риск със или без ограничена ТЛД. За среден период на проследяване 60 месеца липсва различие между двете групи за шестгодишна преживяемост (88% срещу 86%, $p = 0.28$). Същите автори проследяват двете групи и за по-продължителен период от време и отново не намират различие за десетгодишна преживяемост (87.9% срещу 83.8%, $p = 0.33$).⁴⁷ В друго мултицентрично изследване преживяемостта без биохимичен рецидив е 81% срещу 82% ($p = 0.83$) в групата без и с ТЛД.³⁸

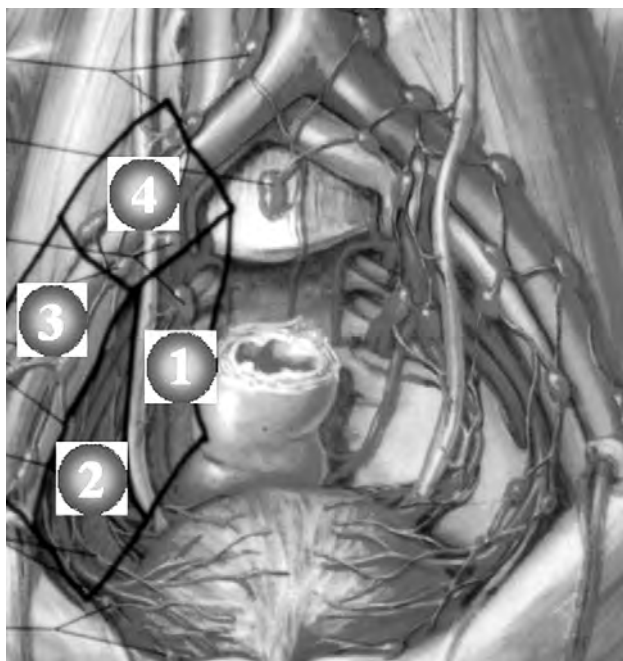
Към всички тези резултати обаче трябва да се подхожда много внимателно, защото имат ограничения: (1) ТЛД не е била напълно адекватна, тъй като във всички тези изследвания тя е била ограничена (включваща основно обтураторни лимфни възли); (2) повечето от пациентите са имали много малка вероятност да загинат от прогресия на болестта, дори и оставени без каквото и да е лечение; (3) не е било извършено стандартизирано патоморфологично изследване на лимфните възли; (4) от статистическа гледна точка, броят на събитията в тези проучвания е твърде малък, за да позволи по-обективна преценка.²⁹

Резултатите от тези изследвания формално не изключват възможността една поразширена ТЛД да даде благоприятно отражение върху преживяемостта, дори и в тази ниско рискова група. В действителност, установена е значителна обратна корелация между броя на отстранени лимфни възли и честотата на биохимичните рецидиви при пациенти с негативни лимфни възли.⁴⁸ Необходими са бъдещи проспективни рандомизирани проучвания, включващи разширена ТЛД, които да потвърдят или отхвърлят тези предварителни и потенциално погрешни резултати.

Влияние на обема на тазовата лимфна дисекция при стадиране

Много проучвания доказват, че броят на МЛВ при ПК се увеличава почти линейно с увеличаване на обема на ТЛД. Обемът на разширената ТЛД обаче все още остава недефиниран и дискуссионен. Някои автори включват в разширената ТЛД отстраняване на обтураторните, външноилиачните и вътрешноилиачните лимфни възли.⁴⁹ Други към тях отнасят и пресакралните лимфни възли, които се разглеждат като част от вътрешноилиачните (хипогастрични) лимфни възли в някои серии.⁵⁰ На базата на резултати от някои съвременни образни изследвания някои автори препоръчват да се премахнат допълнително и общоилиачните лимфни възли, поне до пресечната точка на уретера с илиачните съдове.⁵¹ Дори и при такава разширена ТЛД обаче 25% от потенциалните МЛВ няма да бъдат отстранени.⁹ Тези автори намират, че ограничената ТЛД отстранява само около една трета, докато разширената ТЛД пропуска около една трета от всички потенциално МЛВ. Независимо от използваната дефиниция, всеобщо е разбирането, че разширената ТЛД трябва винаги да включва отстраняването на лимфните възли, разположени по хода на хипогастричната артерия, защото няколко проучвания намират, че до 50% от МЛВ са локализирани в тази група.^{9, 23, 35} Използвайки радиоизотопен метод, ние също установихме, че 41% от всички МЛВ са локализирани около *a. iliaca int.*⁴⁴ Следователно отстраняването само на обтураторните или само на обтураторните и външноилиачните лимфни възли може в значителна степен да подцени действителната честота на МЛВ.

*Gil-Vernet*⁵² пръв описва основните пътища на лимфен дренаж при ПК: първичен (по хода на *a. iliaca int.*), вторичен (по хода



Фигура 9. Основни пътища на лимфен дренаж при простатен карцином (по Gil-Vernet⁵²): 1. първичен (по хода на *a. iliaca int.*); 2. вторичен (по хода на *a. obturatoria*); 3. третичен (по хода на *a. iliaca ext.*); 4. четвъртичен (пресакрални и общоилиачни лимфни възли).

на *a. obturatoria*), третичен (по хода на *a. iliaca ext.*), четвъртичен (пресакрални и общоилиачни лимфни възли) (Фиг. 9).

По-нови проучвания доказват, че лимфният дренаж от простатата се разпространява и покрива всяка зона в малкия таз, а после продължава нагоре до долната мезентериална артерия.⁹ Тези данни оправдават използването на разширена ТЛД във всички случаи, в които се налага извършването ѝ. Посредством нея се отстраняват лимфни възли във всички потенциално застрашени региони в малкия таз. Освен това, тя води и до увеличаване на общия брой на отстранените лимфни възли (средно 20) в сравнение с ограничената ТЛД (средно 8-10).²⁹

Използвайки разширена ТЛД, Heidenreich *et al.*⁵³ откриват двойно повече МЛВ в сравнение със случаите в миналото, когато е била прилагана само ограничената

ТЛД (26% спрямо 12%; $p < 0.03$). Процентът на фалшиво негативни резултати при използване на ограничената ТЛД се движи между 16% и 19% в различните серии; този процент обаче се покачва до 60% в случай, че се разглеждат само N+ пациенти.^{51, 53} Briganti *et al.* доказват, че способността точно да се предскаже вероятността за наличие на МЛВ се покачва с увеличаване на броя на отстранените лимфни възли. Тя е почти нулева, когато при дисекцията са отстранени по-малко от 10 лимфни възли и обратно, точността на прогнозата е почти перфектна, когато са премахнати повече от 30 лимфни възли.³³ Тези резултати потвърждават данните от едно изследване върху аутопсирани болни, което установява, че за бъде репрезентативна, ТЛД трябва да отстрани средно около 20 лимфни възли.⁵⁴ Само така може да се извърши точно локорегионално стадиране на ПК.

Наличните доказателства налагат извода, че ако трябва да се направи ТЛД, тя непременно трябва да е с разширен обем. Такъв един подход сигнификантно увеличава точността на локорегионалното стадиране, като намалява нивото на фалшиво негативните резултати на една по-ограничена ТЛД.

Allaf *et al.*⁴⁹ намират значително по-висок процент петгодишна преживяемост без прогресия при пациенти с минимален обем лимфни метастази (< 15% МЛВ спрямо общия брой на отстранени лимфни възли) при разширена ТЛД (43%) в сравнение с ограничената ТЛД (10%) ($p < 0.01$). Колкото по-голям е броят на отстранените лимфни възли, толкова по-голяма е вероятността за откриване на метастази в тях (в средно 11.6 лимфни възли от разширена ТЛД са намерени средно 3.2% МЛВ, срещу средно 8.9 от ограничената ТЛД, с намерени 1.1% МЛВ) ($p < 0.0001$).

Модифицирана (ограничена) ТЛД. Най-честата индикация за извършване на модифицирана ТЛД е ПК в клиничен стадий

cT1-2 N0 M0. Тя се ограничава до екстирпация само на лимфните възли, разположени в obturatorната ямка. Такава дисекция се извършва по изключение при следните условия: (1) налице са критериите на Epstein⁴⁵ за клинично несигнификантен ПК; (2) предоперативните прогностични таблици и номограми²⁴⁻²⁶ дават много нисък (под 2%) риск за въвлечане на тазови лимфни възли; според повечето автори това е указание за отхвърляне изобщо на необходимостта от ТЛД.²⁴

Стандартна ТЛД. Сравнително доскоро това беше възприетият от повечето хирурзи стандарт за ТЛД, който включваше отстраняване на всички лимфни възли, разположени около външните илиачни съдове до бифуркацията на *a. Iliaca communis*, както и тези, разположени в obturatorната ямка.^{29, 55}

Разширена ТЛД. През последното десетилетие разширената ТЛД се наложи като златен стандарт при пациенти с ПК със среден, висок и много висок риск.^{1, 35, 37, 56} Тя включва последователно отстраняване и подреждане по групи на външните илиачни, obturatorните, вътрешноилиачните, общоилиачните (до пресечната точка на уретера) и пресакралните лимфни възли, разположени между двете общи илиачни артерии, т.е. общо девет групи тазови лимфни възли. Съобразно резултатите от проучванията за картиране на тазови лимфни възли с такъв разширен обем на дисекция се изчистват 75% от потенциалните метастатични огнища.⁹ В отделни случаи проксималните граници на лимфна дисекция могат да достигнат и до бифуркацията на аортата, а понякога и над нея – до нивото на отделяне на *a. mesenterica inf.*, при което допълнително се отстраняват паракавалните, интераортакавалните и парааорталните лимфни възли. Подобна свръхразширена ТЛД се прилага само в случаи на клинично доказани предоперативно ретроперитонеални МЛВ (кли-

ничен стадий M1a) и/или при макроскопски видими обширни поражения, с МЛВ, хистологично доказани по време на операцията чрез гефривно изследване.⁴⁴

Оперативни техники на тазова лимфна дисекция

Класическа отворена ТЛД. Тя е класическият вариант на лимфна дисекция, която може да се изпълни в модифициран, стандартен и разширен обем.^{1, 55, 57} Извършва се посредством срединен разрез между пъпа и симфизата с дължина 7-10 cm. Работи се екстраперитонеално, последователно от двете страни, като най-напред се започва от възлите, разположени около външната илиачна артерия и вена. Необходимо е да се отделя особено внимание на щателното лигиране на лимфните съдове. За препоръчване е да се използват лигатури, а не клипси и в никакъв случай – електрокаутер. След външните илиачни съдове дисекцията продължава в дълбочина, като в зависимост от планирания обем последователно се отстраняват obturatorните, вътрешноилиачните, общоилиачните и пресакралните лимфни възли. Доброто познаване на топографската анатомия, точното локализиране и идентифициране на анатомичните структури е гаранция за качествено изпълнение на лимфната дисекция, като свежда до минимум потенциалните периперативни усложнения.

Миниинвазивна отворена ТЛД. Прилага се с диагностична цел като стадираща процедура в случаите, когато не се последва от отворена или се предпочита перинеална РП.⁵⁸ 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 т.нар. “пльзгач на възли” (англ. knot slider) –

инструмент, улесняващ налагането на хирургични възли дълбоко в оперативната рана.¹ Макар че операторът може да работи и без специални очила или камера, ограниченото поле за работа затруднява асистентите и техните действия. В такива случаи може да се използва лапароскопската оптична камера, която да се въведе в раната и операцията да се извърши изцяло на екран, по подобие на лапароскопските операции. Това има и друго предимство: цялата операция или всички по-интересни моменти от нея могат да се запишат и документират.

Лапароскопска (робот-асистирана) ТЛД. Индикациите са същите, както при миниинвазивната ТЛД. Тя предшества отворената перинеална и лапароскопска РП. Въпреки по-ограничените пространствени възможности, лапароскопският достъп е напълно съпоставим с отворения, що се отнася до броя на отстранените лимфни възли, стига, разбира се, в съответния център да е преодоляна първоначалната учебна крива.⁵⁹⁻⁶² Може да се извърши както чрез трансперитонеален, така и чрез екстраперитонеален достъп – всеки от тях има своите предимства и недостатъци.

Трансперитонеалният достъп е за предпочитане в случаите, когато ТЛД се извършва самостоятелно с диагностична цел или предшества извършването на перинеална РП. Макар някои да считат, че този достъп увеличава риска от потенциално нараняване на коремни органи и структури, в повечето случаи този страх е неоправдан. Трансперитонеалният достъп дава по-голямо поле за работа и по-добър достъп до вътрешните илиачни съдове и пресакралните лимфни възли, което го прави незаменим в случаите, изискващи разширена ТЛД. Същевременно с това и честотата на лимфоцеле е много по-малка, поради наличната комуникация между преперитонеалното и интраперитонеалното пространство.

Екстраперитонеалният достъп в много по-голяма степен наподобява отворената операция. Използва се в случаите, в които непосредствено след ТЛД трябва да се извърши екстраперитонеална ендоскопска РП. Предпочитан е от някои автори, тъй като с него се избягва потенциално нараняване на коремни органи и структури. Приема се, че екстраперитонеалната ТЛД напълно конкурира трансперитонеалната ТЛД по отношение на радикализъм, оперативно време, следоперативна болка и усложнения. При нея са и по-малко срещаните усложнения от страна на червата. Би могла да бъде полезна алтернатива за пациенти с предишни абдоминални операции. Все пак липсата на анатомични маркери и по-тесното пространство за работа прави процедурата по-трудна. Все още липсват изследвания, които убедително да докажат, че екстраперитонеалната е с повече предимства спрямо трансперитонеалната ТЛД. В крайна сметка определящ е опитът и квалификацията на оператора.

Усложнения на тазова лимфна дисекция

Нивото на усложнения варира от 2% до 51%^{1, 55, 57, 59-65}, като съществуват и много противоречиви данни по отношение на това, до каква степен обемът на ТЛД влияе върху тяхната честота. Разширената ТЛД си остава хирургична процедура, която добавя допълнителен морбидитет към РП. Когато се сравняват разширена с ограничена ТЛД, някои автори съобщават за сигнификантно увеличение на усложненията. Така например, *Clark et al.*⁶⁶ установяват значително повече усложнения от страната на разширената ТЛД. *Stone et al.*⁶⁷ също съобщават, че разширената лапароскопска ТЛД води до много повече усложнения в сравнение с ограничената лапароскопска ТЛД (35.9% срещу 2%; $p < 0.001$).

ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Проучването на *Briganti et al.*⁶⁴ върху значителен брой случаи (963) показва, че общият процент на усложнения при разширена ТЛД е 19.8% в сравнение с 8.2% при ограничената ТЛД ($p < 0.001$). Когато се оценяват индивидуалните усложнения след ТЛД обаче, единствено честотата на лимфоцеле е сигнификантно по-висока при разширена ТЛД (10.3% срещу 4.6%, $p = 0.01$).

Не всички серии показват висока честота на усложнения.⁶⁵ Така например, *Bader et al.*⁵¹ съобщават, че общият процент на усложнения след ТЛД, изискващи по-продължителна хоспитализация, е само 2.1%. *Heidenreich et al.*⁵³ съобщават малко по-висок процент – 8.8%; в тяхното проучване честотата и тежестта на интра- и периоперативни усложнения при разширена и ограничена ТЛД не се различават сигнификантно помежду си. Повечето автори не намират съществена разлика между честотата на усложненията при отворена и лапароскопска техника. В първоначалния период на овладяване на лапароскопската ТЛД общият процент на усложнения въз-

лиза на 15%, но с течение на времето спада под 4%. Повечето могат да бъдат избегнати с добра оперативна техника, внимателен оглед на оперативното поле, своевременно и адекватно възстановяване на допуснатите при операцията грешки. *Parkin et al.*⁶⁸ установяват, че лапароскопските операции имат по-малко усложнения в сравнение с отворените. От 132 случая (94 отворени и 38 лапароскопски) *Solberg et al.*⁶⁹ намират сигнификантно по-малко лимфоцеле в групата с лапароскопски операции. По-голямото увеличение на образа и по-високите изисквания за прецизна хемостаза при лапароскопските операции до голяма степен обяснява това.

Потенциалните усложнения след ТЛД включват: остри хеморагии от нараняване на големи кръвоносни съдове, чревна перфорация, дълбока венозна тромбоза, белодробна тромбоемболия, чревна непроходимост, увреда на obturatorния нерв, инфекция или дехисценция на оперативната рана, лимфоцеле, лимфедем на долни крайници, penis и скротум (*Табл. 1*).⁶⁴

Таблица 1. Потенциални усложнения след тазова лимфна дисекция при простатен карцином.⁶⁴

Интраоперативни усложнения	Честота (%)
Остра хеморагия	0-2
Увреда на obturatorен нерв	0.7-5
Увреда на уретер	0.8-1
Лезия на ректум	0-1
Постоперативни усложнения	
Лимфоцеле	3.3-10.3
Дълбока венозна тромбоза	0-1.6
Белодробна тромбоемболия	0-0.8
Пеноскротален едем	4-28
Едем на долни крайници	4-10
Други	6-10.6

При лапароскопска ТЛД *n. obturatorius* остава скрит в дъното на полето и лесно може да бъде наранен при поставяне на хемостатични клипси или при отстраняване на целия препарат в края на дисекцията. Перфорацията на тънко или дебело черво може да се избегне, като се намали използването на електрокаутер при мобилизиране на червата. Десерозизирането на чревните бримки при мобилизация изисква ендоскопско налагане на матречни шевове в края на дисекцията. В случай, че бъде сериозно наранен някой от илиачните съдове, най-често се пристъпва към отворена ревизия. Малките артериални и венозни лезии могат да бъдат затворени и лапароскопски. Все пак, ако съществува и най-малко съмнение за непълноценно възстановяване на съдовете, трябва да се премине към отворена операция.⁶⁰

Въпреки доста противоречивите резултати в литературата, тези данни сочат, че ТЛД не е съвсем безобидна процедура, дори и в ръцете на най-опитни хирурзи.

За да се намали нивото на усложнения, трябва да се спазват няколко основни принципи: (1) всички лимфни съдове, разположени встрани от външната илиачна артерия, трябва да бъдат съхранени при операцията⁴³; (2) лимфните съдове трябва или да се лигират, или да се клипсират с малки клипси, които прекъсват лимфния поток много по-сигурно, отколкото по-големите; (3) малкият таз трябва да се дренира с два тръбни дрена, изведени от двете страни на оперативната рана, които да останат на място дотогава, докато количеството на дренажното съдържимо не намалее под 50 ml на ден; (4) нискомолекулярният хепарин, прилаган профилактично в постоперативния период, трябва да се инжектира в рамото, а не в областта на корема или в бедрото.

Терапевтична роля на тазовата лимфна дисекция

За съжаление, този важен въпрос остава все още без отговор, най-вече поради липса на доказателства от проспективни рандомизирани изследвания. Дори и в ретроспективни изследвания изобилстват твърде противоречиви, а понякога и коренно противоположни мнения и оценки. Така например *Masterson et al.* установяват, че общият брой на отстранените лимфни възли не може да предскаже каква ще бъде преживяемостта без биохимичен рецидив ($p = 0.7$).⁴⁸ Все пак, в групата без МЛВ авторите намират статистически значима зависимост между този показател и броя на отстранените лимфни възли ($p = 0.01$). По всяка вероятност този резултат се дължи на отстраняването на лимфни възли с микрометастази, останали неразпознати при патоморфологичното изследване, което подкрепя тезата за терапевтична роля на ТЛД при тази категория пациенти. *Joslyn and Konety* също намират статистически значима зависимост между обема на ТЛД и карцином-специфичната преживяемост. Пациенти, при които са били отстранени поне 4 лимфни възли (общо за всички N+ и N- пациенти) или повече от 10 лимфни възли (само N- пациенти), са имали по-нисък риск за смърт от ПК до десет години след операцията в сравнение с болни без ТЛД.⁷⁰ Един от съществените недостатъци на подобни изследвания е липсата на стандартизиран патоморфологичен подход към отстранените лимфни възли, което играе ключова роля при определяне на точния им брой. От друга страна, *DiMarco et al.* не намират никакво предимство на увеличаване броя на отстранените лимфни възли по отношение на преживяемостта при N- пациенти, проследени за период от 13 години.⁷¹ Така въпросът за терапевтичната

ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

роля на разширената ТЛД при N- пациенти все още остава нерешен.

Позитивната връзка между обема на ТЛД и преживяемостта на N- пациенти може да се основава на погрешно интерпретиране на данни вследствие на т.нар. *феномен Will Rogers*.⁷² Великият американски хуморист Will Rogers (1879–1935г.) (Фиг. 10) пръв обърна внимание на математическия парадокс, че преместването на елементи от един набор в друг може да увеличи средната аритметична стойност на двата набора. В областта на медицината феноменът *Will Rogers* може да обясни явното подобрене на терапевтичните резултати за групи от пациенти, без да има действително подобрене за всеки един от пациентите. В контекста на ТЛД, ако броят на отстранените лимфни възли в стадий N- бъде изследван като прогностичен фактор, става ясно, че пациенти с разширена ТЛД имат много



Фигура 10. Will Rogers (1879–1935).

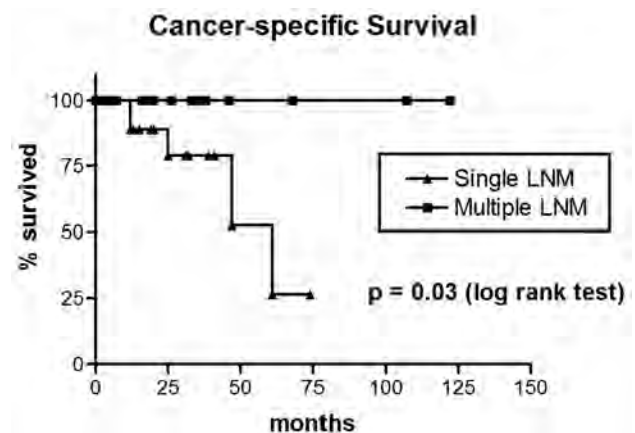
по-голяма вероятност в действителност да нямат регионални лимфни метастази. Ако един пациент има МЛВ в зона, влизаща в обема на разширената ТЛД, но не и в този на ограничената ТЛД, той ще бъде изключен от анализа в групата, подложена на разширена ТЛД (тъй като той е N+, а само N- пациенти се включват в анализа), но в същото време ще бъде включен в групата с ограничена ТЛД като МЛВ, останал неразпознат поради ограничения обем на лимфна дисекция.

Погрешно интерпретиране на резултатите може да се получи и при пациенти в стадий N+. Когато се отстраняват много лимфни възли, нивото на МЛВ ще бъде високо, но независимо от това ефектът от лечението ще е относително добър, защото много от пациентите ще имат само микрометастази. В същото време, когато се сравняват резултати при N+ пациенти от две различни групи (разширена срещу ограничена ТЛД), N+ пациентите с разширена ТЛД отново ще имат по-добър изход от лечението, защото към тях ще се числят и пациентите с микрометастази.

Правилен отговор на въпроса за терапевтичната роля на ТЛД може да даде само едно проспективно рандомизирано изследване, сравняващо пациенти без и със разширена ТЛД. Все пак, дори и при отсъствие на добре структурирани рандомизирани изследвания, наличните данни показват, че дългосрочните онкологични резултати от хирургично лекуваните пациенти с МЛВ не са задължително лоши. За среден период на проследяване от 6 години *Palapattu et al.* отчитат 16% преживяемост без биохимичен рецидив при пациенти с РП, оставени без адювантно лечение до настъпване на прогресия.⁷³ *Masterson et al.* намират същия показател в 19% при N+ пациенти без адювантно лечение след РП.⁴⁸ *Han et al.*⁷⁴ и *Daneshmand et al.*⁷⁵ съобщават, че 15%, респ.

21% от пациентите с позитивни лимфни възли след РП са останали с нулеви стойности на PSA в продължение на 10, респ. 15 години след операцията. *Bader et al.*⁵¹ отчитат значително висок процент на карцином-специфична пет- и десетгодишна преживяемост при пациенти, третирани с разширена ТЛД и РП, оставени само под наблюдение – 74% и 60%. Още по-висока (79%) десетгодишна преживяемост съобщават *Cheng et al.* при болни, третирани чрез ТЛД и РП⁷⁶; 92% от тях са получавали продължителна адювантна хормонотерапия. Подобни са и данните от изследване на *Boorjian et al.* – 85.8% десетгодишна преживяемост при пациенти, третирани с ТЛД и РП (90% са получавали хормонотерапия).⁷⁷ Нивото на пет- и десетгодишната преживяемост в проучването на *Spiess et al.* е съответно 94% и 75%.⁷⁸ В проучването на *Briganti et al.*, включващо 703 болни, третирани с мултимодален подход, нивото на петнадесетгодишната преживяемост е 78%.⁷⁹

В литературата има доста доказателства, че не всички пациенти с МЛВ имат еднакъв риск за туморна прогресия и смърт. Пациенти с единични метастази в тазови лимфни възли показват по-голяма преживяемост в сравнение с тези с разпространени лимфни метастази, независимо от приложената адювантна терапия. В изследване на *Daneshmand et al.*⁷⁵ процентът на преживелите пациенти с един или два МЛВ е съответно 94% и 96% за петата година и 75% и 74% за десетата година след РП. Стратифицирани по плътност на МЛВ (LND), пациенти с $\geq 20\%$ LND показват по-висок риск за клиничен рецидив в сравнение с тези с $< 20\%$ LND (относителен риск 2.31; $p < 0.001$). *Palapattu et al.*⁷³ намират, че LND с прагова стойност от 15% представлява сигнификантен предиктор за туморна прогресия ($p < 0.0001$). *Cheng et al.*⁷⁶ установяват 94% десетгодишна карцином-специфична преживяемост при пациенти с един МЛВ.



Фигура 11. Карцином-специфична преживяемост след разширена ТЛД при РП със или без адювантно лечение: А. с единични ($n = 14$); Б. с множествени ($n = 19$) лимфни метастази.⁴⁴

Ние също установихме, че пациенти с единични МЛВ имат сигнификантно по-голяма карцином-специфична преживяемост в сравнение с тези с метастази в повече от един лимфен възел ($p = 0.03$) (Фиг. 11). Всичките 14 оперирани от нас пациента със солитарни МЛВ останаха живи до края на изследването, докато 5 от общо 19 пациента с множествени МЛВ загинаха от болестта, независимо от приложената адювантна терапия.⁴⁴ *Bader et al.*⁵¹ установяват, че 39% от пациентите с един МЛВ нямат биохимична и клинична прогресия в сравнение с пациенти с два или повече МЛВ, при които този процент е едва 12%. *Schumacher et al.*⁴¹ съобщават, че десетгодишната карцином-специфична преживяемост при пациенти с ≤ 2 МЛВ, оставени без адювантна терапия след РП, е 78.6% в сравнение с пациентите с 3 и повече МЛВ, където е 33.4% ($p < 0.001$). Резултатите от едно голямо ($n = 703$) многоцентрово изследване върху пациенти с МЛВ, третирани посредством мултимодален подход, сочат, че болните с 2 или по-малко МЛВ са със сигнификантно по-добра петнадесетгодишна карцином-специфична преживяемост в сравнение с пациенти с повече от 2 МЛВ (84% срещу 62%, $p < 0.001$).

ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Последните са с почти двойно по-висок риск да загинат от ПК в сравнение с пациентите с един или два МЛВ ($p = 0.002$).⁷⁹ Независимо от цитираните по-горе добри онкологични резултати, оптималната постоперативна лечебна стратегия при пациенти с МЛВ все още остава неуточнена.^{80, 81}

Едно добре замислено проспективно рандомизирано изследване показва ползата от адювантна хормонотерапия при пациенти с МЛВ, по-голямата част от които са имали също позитивни хирургични граници и туморна инвазия в семенните мехурчета.⁸² Друго едно ретроспективно проучване също потвърждава тези данни.⁸³ В същото време има вероятност не всички N+ пациенти, особено тези с минимални по обем лимфни метастази и бавно време на удвояване на PSA, да бъдат облагодетелствани от провеждането на адювантна хормонотерапия. Тъй като рискът от прогресия при тях е нисък, такива пациенти биха могли да бъдат оставени на изчаквателно наблюдение, което би намалило риска от свръхлечение и допълнителния морбидитет, свързан с него.⁴¹ Необходими са бъдещи проспективни рандомизирани проучвания, които единствено могат да дадат категоричен отговор на този въпрос.

Изводи

Тазовата лимфна дисекция остава най-точният и сигурен метод за откриване на МЛВ при ПК. Сентинелната навигационна хирургия, както и някои иновативни образни методи, предлагат значителни предимства, но истинското им клинично значение предстои да бъде проверено в реалната практика.

Ако се планира извършване на ТЛД, тя непременно трябва да бъде разширена. Разширената ТЛД, от една страна, увеличава нивото на открити МЛВ и подобрява точността на стадирането, а от друга, зна-

чително намалява фалшиво негативните резултати. Недостатък на разширената ТЛД е по-високото ниво на усложнения, главно на лимфоцеле. Този факт обаче не се потвърждава от всички автори.

Повечето от сега използваните прогностични средства са създадени на базата на ограничена ТЛД, поради което имат историческо значение. В практиката трябва да се използват само новите прогностични номограми, основани върху резултати от разширена ТЛД. Те обаче трябва да бъдат международно валидирани, за да получат широко приложение и признание от урологичната общност.

Пациенти с нисък риск според прогностичните номограми (клиничен стадий cT1-2a, оценка по *Gleason* 6 и PSA < 10 ng/mL) имат малка вероятност за наличие на МЛВ. (< 8%). Въпреки че това все още не е потвърдено в проспективни рандомизирани клинични проучвания, оценяващи влиянието на разширената ТЛД, последната би могла да отпадне като стадираща процедура, специално в тази рискова група.

Все още липсват проспективни рандомизирани клинични проучвания, които да докажат, че с разширяване на обема на ТЛД се подобрява контрола върху ПК и преживяемостта на пациентите. Все пак, съществуват редица доказателства, че терапевтичният изход при хирургично лекувани (с разширена ТЛД и РП) пациенти с МЛВ не е непременно неблагоприятен. Болните с единични или микроскопични МЛВ показват отлични онкологични резултати, при това независимо от адювантните методи на лечение.

Заклучение

За съжаление, в хирургичната практика все още липсва стандартен протокол за извършване на ТЛД. Понастоящем преценката за необходимостта от нея е оставена в ръцете на клинициста уролог, който сам

решава дали да бъде извършена тя и в какъв обем. От друга страна, обозначаването на отделните групи лимфни възли варира в отделните серии. Така например, лимфни възли, разположени медиално от вътрешните илиачни съдове, се обозначават като пресакрални от едни автори или като вътрешно илиачни от други. Лимфни възли, разположени около бифуркацията на общите илиачни съдове, се обозначават като общи илиачни, външно илиачни или вътрешно илиачни. Анатомичните граници на ТЛД също не са добре дефинирани, ето защо все повече назрява нуждата от международен консенсус за стандартизиране на селекцията на пациентите, на анатомичните граници на дисекцията, както и за описателната терминология, която да се използва.

Лимфната дисекция при карцином на стомах и гърда е стратифицирана в ясно определени хирургични зони. Подобно стратифициране на ТЛД при ПК би било изключително ценно за хирургичната практика. То много би подпомогнало и интерпретацията и сравнителната оценка на бъдещите проучвания върху ТЛД при ПК. Само така може да се получи по-ясна представа за ролята на ТЛД като стадираща и терапевтична процедура.

ЛИТЕРАТУРА

- Хинев А. Тазова лимфна дисекция и радикална простатектомия при рак на простатната жлеза. В. Търново, „Фабер“, 2012; 208 с.
- Young NH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate: being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905; 16: 315-321
- Wolf Jr JS, et al. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995; 153: 993-999
- Katz S, Rosen M. MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. *Radiol Clin North Am* 2006; 44: 723-734
- Harisinghani MG, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2491-2499
- 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 multicohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 850-856
- Thoeny HC, et al. Combined ultras-small superparamagnetic particles of iron oxide – enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging reliably detect pelvic lymph node metastases in normal-sized nodes of bladder and prostate cancer patients. *Eur Urol* 2009; 55:761-769
- Schiavina R, et al. 11C-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: 392-401
- 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: 118-125 .
- Kizu H, et al. Fusion of SPECT and multidetector CT images for accurate localization of pelvic sentinel lymph nodes in prostate cancer patients. *J Nucl Med Technol* 2005; 33: 78-82 .
- Gould EA, et al. Observations on a „sentinel node“ in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-78
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
- Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 2: 137-143
- Wawroschek F, et al. The sentinel lymph node concept in prostate cancer - first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol* 1999; 36: 595-600 .
- Клисарова А, и съавт. Радиоизотопна детекция на сентинелни лимфни възли при карцином на простатата (първо съобщение). *Рентгенология и радиология* 2006; 4: 269-275
- Drabarek T, et al. Radioisotope detection of sentinel lymph nodes in localized prostate cancer. 19th European Students' Conference, Charite, Berlin, Germany, 29 September - 3 October, 2008. Abstract. *Eur J Med Res* 2008; 13 (Suppl I): 82
- Hinev A, et al. Radioisotope detection of sentinel lymph nodes in clinically localized high-risk prostate cancer. 4th South-Eastern Meeting of EAU (SEEM), Tirana, Albania, 17-18 October, 2008. Abstract No

ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

134. *Eur Urol Meetings* 2008; 3 (9): 34
18. Hinev A, et al. Radioisotopic detection of sentinel lymph nodes in clinically localized high-risk prostate cancer. *J BUON* 2009; 14: 661-667
19. Хинев А. Нови алтернативи в лечението на хроничния бактериален простатит. *Андрология* 1993; 1 (3): 26-31
20. Хинев А. Локално приложение на антибиотици в лечението на хроничния простатит. *Асклепейон* 1996; 1-4: 35-37
21. Wawroschek F, et al. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 1715-1719 .
22. Jeschke S, et al. Detection of early lymph node metastases in prostate cancer by laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 2005; 173: 1943-1946
23. Weckermann D, et al. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007; 177: 916-920 .
24. Partin AW, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 1997; 147: 1445-1451
25. Partin AW, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-848
26. 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
27. 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: 1095-1101
28. Kawakami J, et al. CaPSURE Investigators. Changing patterns of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2006; 176: 1382-1386
29. Briganti A, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 1251-1265
30. Penson DF, et al. How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavor. *J Urol* 2002; 167: 1653-1657
31. Bhojani N, et al. External validation of the updated Partin tables in a cohort of French and Italian men. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 347-352
32. 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
33. Briganti A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006; 49: 1019-1027
34. Briganti A, et al. Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2007; 51: 1573-1581
35. 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
36. 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
37. Heidenreich A, et al. Guidelines on prostate cancer. EAU, 2012
38. Berglund RK, et al. Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2007; 177: 526-529
39. 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
40. Weckermann D, et al. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of $< \text{or} = 10 \text{ ng/mL}$ and biopsy Gleason score of $< \text{or} = 6$, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006; 97: 1173-1178
41. Schumacher MC, et al. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA $< 10 \text{ ng/ml}$ undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006; 50: 272-279
42. Makarov DV, et al. Pathological outcomes and biochemical progression in men with T1c prostate cancer undergoing radical prostatectomy with prostate specific antigen 2.6 to 4.0 vs 4.1 to 6.0 ng/ ml. *J Urol* 2006; 176: 554-558

43. Heidenreich A, et al. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 29-37
44. 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* 2009; 181 (4): 669
45. Epstein JI, et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (Stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368-374
46. Thompson I, et al. AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; 177: 2106-2131
47. Weight CJ, et al. Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer. *Urology* 2008; 71: 141-145
48. Masterson TA, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 1320-1324
49. Allaf ME, et al. Anatomical extent of lymph-node dissection: impact on men with clinically localised prostate cancer. *J Urol* 2004; 172: 1840-1844
50. Burkhard FC, et al. Reliability of preoperative values to determine the need for lymphadenectomy in patients with prostate cancer and meticulous lymph-node dissection. *Eur Urol* 2002; 42: 84-92
51. Bader P, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002; 168: 514-518
52. Gil-Vernet JM. Prostate cancer: anatomical and surgical considerations. *Br J Urol* 1996; 78: 161-168
53. Heidenreich A, et al. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167: 1681-1686
54. 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: 1969-1971
55. Хинев А. Тазова лимфна дисекция. В: Оперативна урология. Панчев П, Патрашков Т (ред.). София, „Арсо“, 2006; 288-291
56. 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. Abstract No S 8. *Eur Urol Suppl* 2010; 9 (6): 560.
57. Стратев С. Лимфна дисекция при рак на простатната жлеза. В: Лимфна дисекция при карцином на млечната жлеза, гастроинтерстициалния и урогениталния тракт, белия дроб и при малигнения меланом. Ред. Делийски Т, Горчев Г, Димитров В. 2ро изд., Плевен, ИК Фотон и АЯ, 2007; 345-369
58. Lezin SM, et al. Comparison of laparoscopic and minilaparotomy pelvic lymphadenectomy for prostate cancer staging in a community practice. *Urology* 1997; 49: 60-64
59. Хинев А, и съавт. Лапароскопски операции в урологичната практика – 4-годишен опит. XXI Варненски урологични дни, Варна, 17–19 септември, 2009. Сборник резюмета, с. 9-10
60. Хинев А. Лапароскопска тазова лимфна дисекция. В: Оперативна урология, Панчев П, Патрашков Т (ред.). София, „Арсо“, 2006; 271-273.
61. Генадиев Ц. Лапароскопска тазова лимфна дисекция при карцином на простатата. *Уронет* 2008; 7 (2): 5-14
62. 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
63. Смилов Н, и сътр. Усложнения при разширена тазова лимфна дисекция, извършена по повод на карцином на простатата или пикочния мехур. *Урология* 2010; 16 (3): 61-65
64. 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
65. Hinev A. Reducing morbidity of radical prostatectomy. EAU 5th South Eastern European Meeting (SEEM), Belgrade, Serbia, 9-10 October, 2009. Programme. *Eur Urol Suppl* 2009; 8 (8):14
66. Clark T, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 145-147
67. Stone NN, et al. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified technique. *J Urol* 1997; 158: 1891-1894
68. Parkin J, et al. Laparoscopic lymph node sampling in locally advanced prostate cancer. *BJU Int* 2002; 89: 14-18
69. Solberg A, et al. Frequency of lymphocele after open

ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

- and laparoscopic pelvic lymph-node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 218-221
70. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006; 68: 121-125
 71. DiMarco DS, et al. The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2005; 173: 1121-1125
 72. Gofrit ON, et al. The Will Rogers phenomenon in urological oncology. *J Urol* 2008;179:28-33.
 73. Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ et al. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term followup. *J Urol* 2004; 172: 1860-1864
 74. 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: 555-565
 75. Daneshmand S, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long term results. *J Urol* 2004; 172: 2252-2255
 76. Cheng L, et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001; 91: 66-73
 77. 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: 864-870
 78. Spiess PE, et al. Surgically managed lymph node-positive prostate cancer: does delaying hormonal therapy worsen the outcome? *BJU Int* 2007; 99: 321-325
 79. 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: 261-270
 80. Hinev A, et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54: 344-352. *Eur Urol* 2009; 55 (1), e19-e20, 2009
 81. Studer Urs. Reply to Alexander I. Hinev's Letter to the Editor re: Martin C. Schumacher, Fiona C. Burkhard, George N. Thalmann, et al. Good Outcome for Patients with Few Lymph Node Metastases After Radical Retropubic Prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54: 344-352. *Eur Urol* 2009; 55 (1), e21-e22
 82. 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: 472-479
 83. DaPozzo LF, et al. Long-term followup of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol* 2009; 55: 1003-1011



**НЕВРОСЪХРАНЯВАЩА ХИРУРГИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН
КАРЦИНОМ: ТРАДИЦИИ И ПРОГРЕС**



проф. д-р Стоян Чакъров, д.м.н.

Клиника по урология, УМБАЛ *Света Анна* – София

НЕВРОСЪХРАНЯВАЩА ХИРУРГИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ: ТРАДИЦИИ И ПРОГРЕС

проф. д-р Стоян Чакъров, д.м.н.

Клиника по урология, УМБАЛ Света Анна – София

ОБЗОР

Статията е литературен обзор на досегашните парадигми в индикациите и техниките за невросъхраняваща хирургия при радикална простатектомия (РП). Изложена е историята на проблема. Подробно е описана оперативната последователност, детайлизирана с оригиналния опит и принос на автора. Дискутират се модерните подходи на лапароскопска и робот-асистирана невросъхраняваща хирургия.

Увод

Много трудно е да се обясни появата, развитието и философията на една оперативна техника, без да се проследи цялостния ход на диагностично-лечебния процес на съответната болест. Освен това, диагностиката и лечението на простатния карцином (ПК) са така тясно взаимно свързани, че всяко ново откритие в единия процес стимулира съответни постижения в другия.

За младите лекари уролози сигурно е странно, че преди 45-50 години диагностиката и лечението на ПК беше на такова ниво, че сегашните постижения изглеждат като нова епоха. Всъщност свидетелите на това развитие знаят колко трудно и мъчително бавно се извършваше то и как всяко ново откритие променяше революционно разбиранията за болестта и подходите към нея. От дигиталното ректално изследване (ДРИ) до роботизираната радикална простатектомия (РП) – това е една вдъхновяваща история за съвременната урология, из-

пълнена с предизвикателства и трудности и неизменно достигаща нови върхове.

Наистина, в началото на периода, за който става дума, диагнозата ПК се поставяше на базата на клиничното ДРИ, лабораторните данни за нивата на киселата и алкалната фосфатаза и хистологичното изследване на материали, получени чрез трансректална биопсия с несъвършената игла на *Vim-Silverman*. Всяко ново откритие често водеше до радикални, понякога дори революционни промени в подходите. Така, когато през 1962 г. *Charles Huggins* установява хормоналната зависимост на ПК, това довежда до твърде крайни идеи за оперативното прекъсване на производството на тестостерон чрез двустранна орхиектомия, двустранна адреналектомия и предна хипофизектомия. За щастие за рутинно действие се възприе само орхиектомията.

Мощен тласък в развитието на диагностиката даде създаването на иглата за пункционна биопсия тип *tru-cut* (тру-кът)

в началото на 70-те години на миналия век. Почти по същото време се въведе и аспирационната цитологична биопсия с иглата на *Franzen*. Системите за биопсия на простатната жлеза се усъвършенстваха непрекъснато, за да се достигне до днешните автоматични апарати за множествени биопсии под трансректален ултразвуков контрол. Те създадоха възможност за ранно откриване и хистологично стадиране на ПК. Приблизително по същото време се възприе изцяло и за целия свят системата за стадиране на туморите – TNM. Тя унифицира научните изследвания и улесни комуникациите между изследователите. Поредната диагностична революция беше откриването и масовото приложение на туморния маркер простатоспецифичен антиген (PSA). Десетина години по-късно беше установено и съществуването на фиксиран в мембраната антиген (PSMA), което стана условие за развитието и на имунната терапия на ПК. Накрая всички нови радиоизотопни и образни изследвания влязоха директно в диагностичния арсенал – скintiграфия на кости, извънтелесна и трансректална ехография, компютърна аксиална томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ). Тяхното значение е огромно както за детайлното стадиране на туморите, така и за определяне на показанията за радикално оперативно лечение.

Успоредно с бурното развитие на диагностиката се движи и развива лечението. Макар и не с такава скорост, не така лесно и бързо, но с подобни успехи се създаваха нови форми на лечение, а известните се усъвършенстваха. Благодарение на това днес имаме повече от десет различни лечебни метода, които, разбира се, не са равностойни. Някои, като брахитерапията, високоинтензивният фокусиран ултразвук, заглянето с приложение на радиочестоти не са радикални и имат твърде специфични

показания. Други бих нарекъл екзотични – като термотерапията, криотерапията и други аблации. Те още нямат утвърдено място в ежедневната практика.

Установяването на хормоналната зависимост на ПК беше основанието за лечение с женски полови хормони. Фактически хормонотерапията може да има драматично добър ефект както върху локалния процес, така и върху далечните метастази, когато се прилага под формата на максимална андрогенна блокада. Тя включва прилагане на средства за биохимично блокиране на обмяната на тестостерона, така че да не се достига до крайната му форма; това е групата на LHRH-агонистите, които и по ефективност се равняват на орхиектомията, но имат и предимство на изразено локално действие върху карцинома. Втората част на максималната андрогенна блокада е прилагането на средствата от групата на антиандрогените; те могат да действат ефективно, когато в организма наличието на тестостерон е сведено до минимум. Колко трябва да продължава лечението чрез максимална андрогенна блокада и дали достигането на определени долни граници на PSA е показател за спиране на лечението? Според мен протагонистите на подобна тактика имат по-скоро икономически, отколкото научни аргументи. Моят дългогодишен личен опит показва, че когато се прилага интермитентно лечение и повишаването на PSA наложи подновяване на хормонотерапия, тя никога вече няма същият мощен ефект, ако въобще го има.

Опитът ми показва и нещо друго: след дългосрочно перманентно прилагане на максималната андрогенна блокада, тя понякога изчерпва своето действие и болестта се възстановява с нова сила. В тези случаи е много подходящо прилагане на някои нови химиотерапевтични средства, които напоследък усилено се разработват и бързо се

налагат. Те могат също така да бъдат ефективни и при лечение на онези 20% хормонално независими ПК, които традиционно се лекуват с препарати като *estramustine phosphate*.

Преди повече от десет години бяха регистрирани първите успехи на имунната терапия. Тя се базира на факта, че чрез прилагане на специално изработени ваксини имунната система на болния от ПК човек може да се научи и активира да унищожава раковите клетки. Сега се търсят и някои възможности за генна терапия, но постигнатото е все още далеч от истинските възможности за приложение.

Достигаме до две основни форми на лечение, които единствено могат да претендират за радикалност. Това са лъчелечението и оперативната радикалната простатектомия (РП). Лъчелечението е ефективна, утвърдена форма за третиране на ПК. Ние твърде дълго наблюдавахме у нас неприятни последици от нея под формата на тежки лъчеви цистити и проктити, предизвикващи нестихващи мъчителни тенезми. Това се дължеше както на липсата на опит, така и най-вече на подходяща модерна апаратура. Сега вече страната ни разполага с няколко линейни ускорители и бързо набира опит в това лечение. Лъчелечението има два големи недостатъка, които не бива да се забравят, когато се взема решение за формата на поведение: първо, то е крайно лечение и след него не могат да се прилагат други инвазивни форми; второ, на практика то предизвиква локална лъчева болест, която никога не престава да действа и това е причината постепенно резултатите от него да се влошават.

Оперативното лечение на ПК, представено от всички форми на РП, е най-сигурното средство за пълна ерадикация на болестта. Историята на развитието на РП е колкото вълнуваща, толкова и неочаквана.

История

Учудващо е, че след първите РП, извършени от *H. Young*¹ през 1905 г. чрез перинеален достъп, операциите чрез други достъпи са извършвани почти цели осемдесет години буквално в „море от кръв“. Причините за това очевидно са били много, но според мен основна е била липсата на опит, както и достатъчно подходяща апаратура и инструментариум. През 1949 г. *J. Mammelaar* и *T. Millin*² прилагат ретропубичния достъп, но както и преди, резултатите са били тежко интраоперативно кървене, а в късния следоперативен период – инконтиненция и импотентност. Трудно е да се повярва, но през цялото това време се е смятало, че кървенето е неизбежно, тъй като основните кръвоносни съдове минават през капсулата на простатната жлеза. В България първите опити за радикална ретропубична простатектомия са правени в началото на 70-те години на миналия век (1972-1973) от *А. Червенаков* и *С. Чакъров*. Едва през 1982 г. големият американски уролог *Patrick Walsh*, лидер в простатната хирургия, прави задълбочени анатомични проучвания върху мъжки мъртво родени и доказва, че по дорзалната повърхност на простатата, но извън капсулата, минават два големи нервни съдови снопа, които са отговорни както за кръвоснабдяването на жлезата и кавернозните тела, така и за инервацията на цялата система.

Класика. На базата на своите анатомични проучвания *P. Walsh* предлага модификация на класическата оперативна техника³, при която се полагат грижи за запазването на съдово-нервните снопове, което да намали кръвозагубата и да осигури постоперативна континентност и полова потентност на пациентите. *P. Walsh* нарича своята операция *nerve-sparing* – невросъхраняваща. Тя бързо добива популярност и скоро (1983 г.) се докладват първите окуражителни резултати от нея⁴. Модерната

ретропубична РП бе въведена в България от С. Чакъров през 1995 г. и получи бързо широко разпространение като метод на избор.⁵

През 1999 г. по време на годишната среща на Американската урологична асоциация (AUA) имах лична среща и кратък разговор с P. Walsh, на която той сподели с мен някои технически подробности на своята операция. Някои от тези подробности той по-късно (2007 г.) описа в една от по-новите си публикации.⁶

Невросъхраняваща радикална ретропубична простатектомия

Показания. Няма възрастови противопоказания за извършването на оперативната процедура, но е правилно да се прилага при очаквана продължителност на живот поне 10 години. Като таргетната група са пациентите на възраст до 60 години. Възможността за нарушаване на абластичността при тази операция реално съществува. Затова при оценка на ценностите, при пациентите над 65 години трябва да се заложи на сигурната абластичност.

Показанията, свързани със стадия на инфилтрация, оценката по *Gleason* и нивото на PSA не се различават от показанията за класическата ретропубична РП³, но без групите със среден, висок и много висок риск. Синтезирано, показанията се състоят в следното: пациентите с нисък и среден риск при локализиран карцином (сT1a-2b и оценка по *Gleason* 6-7, PSA < 20 ng/ml) и очаквана продължителност на живот над 10 години подлежат на невросъхраняваща операция. Възможност за тази операция има и при пациенти в стадий на болестта T1a и очаквана продължителност на живот > 15 години или оценка по *Gleason* 7. Невросъхраняващата РП може да бъде опитвана при предоперативно потентни пациенти с нисък

риск за екстракапсуларно разрастване (T1c, оценка по *Gleason* < 7 и PSA < 10 ng/ml). Едностранна невросъхраняваща процедура е възможна в стадий T2a-T3a на болестта.

Хирургично лечение. Предоперативна подготовка. Освен обичайното старателно почистване на кожата и чревния тракт, предоперативната подготовка включва поставяне на високи ластични чорапи и профилактично интравенозно приложение на антибиотици (цефалоспоринови – I или II генерация). Непосредствената подготовка включва поставяне на централен и периферен венозен път, уретрален катетър с балон (21 Fr, 15 ml) и катетър за спинална анестезия. Операцията се извършва под обща интубационна наркоза.

Оперативна техника. Болният се поставя на оперативната маса в положение по гръб, с леко разтворени крака и повдигаща подложка под таза. Може да се използва елеваторния механизъм на масата или чупещата ѝ позиция. Някои оператори предпочитат позиция с широко разтворени крака, която има своите предимства и недостатъци. Накрая масата се поставя в положение *Trendelenburg* – така се постига екстензия на тялото във вентрална посока. Кожният разрез е медианен и се прави от симфизата до пъпа. Обикновено тази инцизия осигурява достатъчен достъп за извършване и на стандартната ограничена лимфаденектомия, но при необходимост лесно може да се продължи проксимално за извършване на разширена лимфна дисекция. След разделяне на коремната мускулатура по срединната линия трябва да се спазват някои правила, които дават възможност операцията да се извършва с минимална кръвозагуба, така че да не се налага кръвозаместване. Дигитално или с мек тампон се отделят простатата и пикочния мехур от мускулите и стените на таза. При това се коагулират и най-малките съдове, за да няма дори капки кръв. По съ-

НЕВРОСЪХРАНЯВАЩА ХИРУРГИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

щия начин се почистват от мастната тъкан симфизата, предната повърхност на простатата, предната и страничните стени на пикочния мехур.

Техниката на самата РП включва няколко основни стъпки, чието последователно изпълнение осигурява постигането на всички цели на операцията.

Стандартна ограничена лимфаденектомия. Тя включва премахването на лимфните възли и съдове. Най-напред се почистват симетрично двустранно тъканите около foramen obturatum и obturatorните съдове. След това се премахват мастните и лимфните тъкани в началото на феморалния канал и се продължава нагоре по иличните съдове. Много често от тях директно се отделят малки съдове, които снабдяват отделните лимфни възли и кървят много интензивно. За хемостаза трябва да се използват различни по размер клипсери. Това се отнася и за акцесорни съдове, които се откриват при дисекцията. Интензивната монополарна коагулация максимално трябва да се избягва, тъй като може да причини сериозна топлинна травма, особено на *nervus obturatorius*.

Ако предварителните образни изследвания са установили увеличени лимфни възли, те се изпращат незабавно за бързо изследване на замразени срези (гефрир). При положителен резултат за метастатични възли операцията се преустановява. Това правило напоследък се нарушава все по-често, особено при пациенти с нисък риск, избрани за РП.

Инцизия на ендопелвичната фасция и пубопростатичните лигаменти. Двустранните инцизии на ендопелвичната фасция започват непосредствено от простатната част на лигаментите и се продължават в дорзо-проксимална посока до изчезването на фасцията в мехурната шийка. Инцизиите се правят върху простатната част на фасци-

ята и вървят на 6–8 mm от гънката между простатата и тазовото дъно. В направените процепи се влиза дигитално и внимателно се отделя простатата от мускулатурата на тазовото дъно дистално, от фасцията на *Denovilliers* дорзално и до съдово-нервните снопове проксимално. При коректно изпълнение на процедурата, без да се предизвика съществено кървене, се постигат три неща: отделя се простатата от ректалната стена, отдалечават се пубопростатните лигаменти от подлежащите венозни съдове и се отделят проксималните части на жлезата от съдово-нервните снопове. При това съдово-нервните снопове се луксират в латерална посока, което ги предпазва от по-сериозно травмиране по време на отделянето на простатата. Не се налага дълбоко обшиване на отделни кървящи съдове от сноповете и като резултат запазените нерви могат да осигурят по-добра сексуална функция. Тази процедура беше въведена от нас още с първите невросъхраняващи РП. Наскоро се появиха съобщения, че в подобен вариант тя си прилага и при робот-асистираните РП.⁷ В освободените пространства от тази дигитална либерация и латералното изместване на съдово-нервните снопове се поставя временна марлена тампонада. Едва тогава могат да се прережат пубопростатните лигаменти, но това не винаги е необходимо.

Лигатура на дорзалния венозен комплекс. След направените инцизии на фасцията се прекарват с дисектор свободни лигатури под венозния сплит и той се прерязва. При допълнително кървене може да се наложат и прошивни лигатури. Двустранно се налагат по две-три прошивни лигатури в началото на мехурната шийка. Така се прекъсва връзката на колатералните съдове на дорзалния венозен комплекс с венозната система на пикочния мехур.

Отделяне на простатата от уретрата и хемостатична обработка на съдово-

нервните снопове. Изтеглят се пикочният мехур и простатата мануално в проксимална посока. С аргонов коагулатор се прави малка инцизия по средата на уретрата. С дълъг инструмент се изтегля внимателно уретралния катетър и се прерязва между две клипши. Краят на катетъра в мехура се изтегля постепенно проксимално и крайните части на съдово-нервните снопове към уретрата стават видими и достъпни. Върху тях се налагат прошивни лигатури и се прерязват. Простатата се отделя от уретрата и се изтегля нагоре заедно с пикочния мехур. Стават видими предните и страничните повърхности на съдово-нервните снопове. След налагането на прошивни лигатури с атраматични резорбируеми конци 3/0 простатата се отделя от тях и се повдига още нагоре.

Отделяне и прекъсване на простатните педикули и хемостаза на мехурните педикули. При по-нататъчно изтегляне на мехурния катетър проксимално се откриват съединителнотъканните и съдовите връзки на простатата и пикочния мехур към началните части на съдово-нервните снопове и богато кръвоснабдените тъкани около семенните мехурчета. Налагат се същите хемостатични шевове и педикулите се прерязват двустранно.

Отделяне на мехурната шийка от простатата. Катетърът в мехура се изтегля отново, сега надолу, и се идентифицира проксималната граница на простатата. Прави се малка инцизия върху тази граница и катетърът се изтегля от мехура през нея. Сега катетърът служи за тракция и инцизията потепенно се разширява странично. Задната повърхност на шийката се инцизира точно под *colliculus seminalis* и простатата се отделя от мехурната шийка.

Дисекция на семенните мехурчета и крайните части на семепроводите. След освобождаването на мехурната шийка от простатата се открива задната повърхност на

жлезата. Прави се инцизия на покриващата съединителна тъкан и в отвора се прокарва затворена климпа, с която се повдига целия препарат. Стават видими крайните части на семепроводите, еякулаторните канали и телата на семенните мехурчета. Последните се препарират внимателно и се екстрахират към простатата. Семенните канали се прерязват, след като бъдат запечатани с *LigaSure*. Кървенето от хранещите съдове може да бъде доста интензивно, затова се налагат хемостатични шевове и отворените пространства се стесняват и затварят. Последно се прерязват свързващата тъкан и съдовете между простатата и семенните мехурчета и целият препарат се отстранява.

Реконструкция на мехурната шийка. Истинска реконструкция се налага, когато простатната жлеза е била много голяма и след отделянето ѝ шийката трябва да се стесни, за да се оформи адекватна анастомоза с уретрата. Това обикновено се постига чрез продължителен шев с резорбируем монофил 3/0 околоръст на шийката, а стесняването се получава с шевове по вентралната страна на мехура. Получава се т.нар. „ракета за тенис“. При малка простата не е нужна реконструкция; достатъчни са хемостатични и ситуационни шевове със същия материал.

Везикоуретрална анастомоза. Обикновено за анастомозата се налагат четири шева с 2/0 резорбируем монофил по обичайната схема на 12, 3, 6 и 9 часа. Някои оператори предпочитат схемата 2, 5, 7 и 10 часа⁶. Тази схема има и някои предимства, но изисква и осигурителен пети шев на 6 часа. Най-напред се налагат шевове на уретрата, като преварително вкараният катетър се използва за тракция в съответната посока. Ако пубопростатните лигаменти не са били прерязани, уретрата е добре фиксирана и не е необходимо избулването ѝ към мехура. При налагането на шевове за здравината на анастомозата се разчита,

както на уретрата, така и на запазената ендопелвична фасция. Изважда се предварително поставеният катетър и се поставя нов – трипътен, 24 Fr и балон 30 ml. Катетърът се въвежда в пикочния мехур и през шийката се прокарат наложените на уретрата шевова. Чрез стимулация на диурезата се проверява проходимостта на уретерите. Балонът на катетъра се изпълва до 30 ml. Отстраняват се повдигащите таза подложки и тялото се връща в нормално легнало положение. С лека тракция шийката на мехура се долепва до уретрата и шевовете се натягат. Промивка на катетъра предхожда поставянето на два паравезикални тръбни дрена. Следва грижливо затваряне на оперативната рана.

Наблюдение. Наблюдението на пациентите, подложени на невросъхраняваща РП по отношение на радикалността, рецидивиранието и преживяемостта не се различава от това при класическата РП. По-различно е по отношение на качеството на живот и особено внимание се обръща на континентността (дневна и нощна) и на сексуалната функция. Напоследък има дори опити да се предвиждат функционалните резултати от невросъхраняващата РП.⁸ При оценка на функционалните резултати винаги трябва да се взема предвид фактора *време*, тъй като е добре известно, че с отдалечаването от оперативния момент всички функции показват трайна тенденция към подобрение.

Прогрес

Описаното класическо изпълнение на невросъхраняващата ретропубична РП доскоро се подчиняваше неотклонно на един канон. Той се състоеше в следното: операцията започва с отстраняване на лимфните възли, които се изпращат за бързо хистологично изследване и ако се намерят туморни клетки в изпратения материал операцията се прекратява и болният се насочва за друга

форма на лечение. През последните години този канон се нарушава все по-редовно от много уролози. Аз също вече не го спазвам. Внесъл съм също някои малки промени в техниката, които на пръв поглед не изглеждат да имат голямо значение, но всъщност помагат много за крайните добри резултати от операцията. Към тях бих споменал следните: (1) запазване на голяма част от *fascia pelvina* чрез отварянето ѝ върху простатната жлеза; така се предпазват мускулите на тазовото дъно от травмиране и разкъсване при извършване на анастомозата; (2) запазване на пубопростатичните лигаменти, когато това не нарушава абластичността; така се стабилизира уретрата и се осигурява по-добра следоперативна континентност; (3) дигитално отделяне на простатата от ректума за предпазването му от случайни лезии при отстраняване на жлезата; (4) предварително луксиране на съдовонервните снопове в латерална и проксимална посока, което ги предпазва от нараняване и необходимост от дълбоки и груби лигатури.

Разбира се, елементи на прогреса са използването на качествени резорбируеми шевни материали, съвършен хирургичен инструментариум и модерна апаратура за коагулация и съдово лигиране, както и мощни хемостатични препарати за предотвратяване на постоперативно капиллярно кървене.

Най-съществена крачка напред в развитието на оперативната невросъхраняваща процедура представлява създаването на принципно новите технологии на основата на лапароскопската хирургия. В случая тя не е точно лапароскопска, тъй като простатната жлеза е разположена екстраперитонеално, но достъпът е през малките отвори за камерата и инструментите. Като всеки оперативен метод, лапароскопската ретропубична РП има своите предимства и недостатъци, но бъдещето е пред нея.

Истинска технологична революция представлява въвеждането на роботи в изпълнението на невросъхраняващата операция. Тази техника се стреми да се доближи максимално до най-добрите стандарти на откритата оперативна процедура и несъмнено го постига. Освен това, тя дава възможност за достатъчно качествено изпълнение и от оператори с по-малки възможности. Няма съмнение, че тази свръхтехнология ще продължи да се усъвършенства и да завоюва нови позиции. И все пак да не забравяме, че най-тежките случаи, най-сложните и нестандартни решения и изпълнения се правят от човека – от блестящия урологичен хирург и неговия екип. Да отстъпим крачка назад и да погледнем робота: той има механични ръце, направлявани от мощен компютър. Да погледнем и да не забравяме: няма по-съвършен инструмент от човешката ръка и по-мощен компютър от човешкия мозък.

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* 1982; 128: 492-497
4. Walsh PC, et al. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4: 473-485
5. 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
6. Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007; 177: 1632-1635.
7. Alemozaffar M, et al. Technical refinement and learning curve for attenuating neurapraxia during robotic-assisted radical prostatectomy to improve Sexual function. *Eur Urol* 2012; 61 (6): 1222-1228
8. Abdollah F, et al. Prediction of functional outcomes after nerve-sparing prostatectomy: Results of conditional survival analyses. *EurUrol* 2012; 62 (1): 42-52

ХОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗИРАН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Жасмина Михайлова, д.м.

д-р Добромира Петкова

д-р Мила Петрова

Отделение по медицинска онкология,
Военномедицинска академия – София

ХОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗИРАН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Жасмина Михайлова, д.м.

д-р Добромира Петкова

д-р Мила Петрова

Отделение по медицинска онкология,
Военномедицинска академия – София

ОБЗОР

Простатният карцином (ПК) е една от най-честите злокачествени болести при мъже с висока заболеваемост и смъртност и поради това – с голямо социално значение. Лечението на болните с локализирана болест зависи от различните рискови групи, към които те принадлежат. Определянето на риска от тласък зависи от T-стадия, от ангажирането на регионалните лимфни възли, от нивото на простатоспецифичен антиген (PSA) и оценката по Gleason. При взимане на терапевтични решения при локализиран ПК в различни рискови групи, основна е ролята на мултидисциплинарния екип, състоящ се от уролог, медицински онколог, лъчетерапевт, радиолог и патолог. Настоящият обзор разглежда клиничните проучвания, които определят алгоритмите за поведение и правилата за приложение на хормонотерапия при болни с локализиран ПК.

Увод

Простатният карцином (ПК) е едно от най-честите злокачествени болести при мъже и една от трите главни причини за карцином-свързана смърт при мъжете в световен мащаб.¹ В Европа заболеваемостта от ПК е 214 случая на всеки 1000 мъже, като е по-висока от тази при колоректален и белодробен карцином.¹

Рискови групи при локализиран простатен карцином

Лечението на ПК, дори в клинично локализиран стадий, е комплексно и

е базирано на стадия и на рисковата група, към която принадлежи пациентът. Терапевтичните решения трябва да бъдат вземани след като всички възможни терапевтични стратегии са обсъдени от мултидисциплинарен екип, включващ уролог, лъчетерапевт, медицински онколог, радиолог и патолог и след като бъдат балансирани ползите и страничните действия на всяка терапевтична стратегия, съобразно индивидуалните характеристики и предпочитания на пациента.^{2,3}

Информацията за естествения ход на локализирания ПК се базира на резултатите на множество ретроспективни и проспективни проучвания, повечето от които по-

сочват степента на малигненост (степен на диференциация) като основен независим прогностичен фактор. Ретроспективният анализ на *Albertsen P, et al.* на 767 болни с локализирана болест на възраст между 55 и 74 години, лекувани с незабавна или отложена хормонотерапия, при които оценката по *Gleason* върху материал от биопсии или трансуретрални резекции (не от радикални простатектомии), показва разлика в петнадесетгодишната карцином-свързана смъртност както следва: при оценка по *Gleason* 2-4, 5, 6, 7 и 8-10 смъртността е съотв. 4-7%, 6-11%, 18-30%, 42-70% и 60-80%.⁴

Лечението на болни с локализирана болест се определя от рисковата група, към която попадат в зависимост от клиничния T-стадий, стойността на простатоспецифичен антиген (PSA) и оценката по *Gleason* съгласно хистологичната ревизия от 2005.⁵ Болни с нисък риск са тези с PSA < 10 ng/ml и оценка по *Gleason* 6, и със стадий cT1c-2a; болни със среден риск са тези с PSA 10.1-20 ng/ml или оценка по *Gleason* 7, или със стадий cT2b-c; с висок риск са болни, при които стойността на PSA е над 20 ng/ml или оценката по *Gleason* е 8-10, или стадият е \geq cT3a.

Болните с локализирана болест и висок риск от тласък имат значително намалена болест-специфична преживяемост. Самостоятелното приложение само на локални методи – простатектомия и/или лъчелечение – води до голям процент рецидиви и далечно метастазиране. Въпреки че е налице локализирана болест, тя трябва да се възприема като системна и да се третира терапевтично като такава. *D'Amico et al.* публикуват данни за 90% дългогодишна преживяемост при болни с локализирана болест, нисък и среден риск, докато пациентите с висок риск от тласък на болестта имат 25% риск от карцином-свързана смъртност преди петата година от диагнозата и 50% риск от смърт от ПК на десетата година.⁶⁻⁸

Самостоятелна хормонотерапия при локализиран простатен карцином

Ако простатните туморни клетки не получават андрогенна стимулация, те претърпяват програмирана клетъчна смърт – апоптоза. Всяко лечение, което води до андрогенна супресия, се нарича андроген-потискаща или андроген-отнемаща терапия (АПТ). Андрогенното потискане може да бъде постигнато чрез супресия на секрецията на тестисуларни андрогени или чрез инхибиране на циркулиращите андрогени на рецепторно ниво в простатните туморни клетки посредством приложение на конкуритивни на свързането лекарства, наречени антиандрогени. Тези два метода на АПТ (хирургична или лекарствена кастрация и приложение на антиандрогени) могат да бъдат комбинирани, за да се постигне пълна или максимална андрогенна блокада. Лекарствена андрогенна блокада започва да има значение за лечението на ПК от преди повече от 60 години.⁹

Данните за ефективността на отложената АПТ при болни с локализирана болест и висок риск от тласък на болестта в литературата са оскъдни. В проучване на EORTC 30981, 985 болни с локализиран ПК, неподходящи за локални лечебни методи, са рандомизирани да получат или незабавна АПТ, или да започнат АПТ при поява на симптоматична прогресия на болестта. След средна продължителност на проследяване от 7.8 години, болните, третирани с незабавна АПТ, статистически значимо са имали по-дълга преживяемост, но без разлика между двете групи по отношение на преживяемостта без прогресия и симптоми.¹⁰ И в двете рамена, съгласно идентифицирани от авторите прогностични фактори, болните с предлечебно ниво на PSA > 50 ng/ml имат над 3.5 пъти по-висок риск за карцином-свързана смъртност

ХОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗИРАН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

в сравнение с болните, при които базисните стойности на PSA са ≤ 8 ng/ml.¹¹

Когато незабавната и отложената АПТ се сравняват в голямо рандомизирано проспективно проучване на Medical Research Council (MRC), ползата по отношение на преживяемостта е статистически значима и е в полза на незабавната.¹² В допълнение, данните от сравнителното проучване на *bicalutamide* (150 mg дневно срещу плацебо) показва, че преживяемостта без прогресия е по-дълга при ранна, незабавна АПТ.¹³

Хормонотерапия при висок риск на локализиран простатен карцином, третиран с радикална простатектомия

Стадий Т3а се дефинира като тумор, който перфорира простатната капсула и хирургичното лечение като цяло не се предпочита при тези болни поради големия риск от позитивни резекционни граници¹⁴, наличие на метастази в регионални лимфни възли и/или наличие на далечни метастази.^{15, 16} Данните от няколко рандомизирани проучвания за комбиниран терапевтичен подход, състоящ се от АПТ и лъчелечение, срещу всеки терапевтичен метод поотделно при болни с локализирана болест, показват убедителна полза на комбинирания подход по отношение на преживяемостта, но нито едно проучване не е доказало по-добри резултати за комбинирания подход срещу радикалната простатектомия (РП).¹⁷ Друг проблем е, че резултатите са за Т3а-стадий, които според дизайна на проучванията е лекуван или с адювантно лъчелечение, или с незабавна или отложена АПТ.

Смисълът на неоадювантната хормонотерапия (прилагана преди хирургия или лъчелечение) е да намали туморната големина и за първи път е прилагана при ПК през 1944 г.¹⁸

Мета-анализ на клинични проучвания за неоадювантната хормонотерапия при локализиран ПК преди РП показват, че АПТ не подобрява достоверно преживяемостта без болест и общата преживяемост, но води до снижение на честотата на позитивни резекционни линии ($p < 0.00001$), намалява туморния размер, ограничавайки болестта в простатната жлеза ($p < 0.0001$) и намалява честотата на туморното метастазиране в лимфните възли ($p < 0.02$).¹⁹ Необходими са допълнителни проучвания за ефективността на неоадювантната хормонотерапия в комбинация с химиотерапия при локализирана болест, както и за качеството на живот и страничните действия.

Резултатите от мета-анализ на проучванията за ролята на адювантната АПТ след РП показват недостоверна полза по отношение на петгодишна преживяемост, като няма разлика в преживяемостта между хирургичния метод и комбинирания подход на десетата година, докато добавянето на адювантна хормонотерапия към РП води до статистически значима полза по отношение на преживяемостта без болест ($p < 0.00001$).³

Хормонотерапия при висок риск на локално авансиран простатен карцином, комбинирана с лъчелечение

Резултатите от самостоятелното лъчелечение при локално авансиран ПК (Т3-4 N0, M0) са недостатъчно добри.²⁰ Поради това перкутанното лъчелечение се комбинирана с АПТ с цел да намали риска от далечно метастазиране и от локален рецидив. Това се постига чрез адитивен ефект от добавянето на хормонотерапия към лъчелечение посредством засилване на лъчетерапия-индуцираната апоптоза.^{21, 22}

Неоадювантна и едновременна краткосрочна АПТ. В проучване 96.01, в което 818 мъже са рандомизирани да получат лъчелечение (66 Gy) или тримесечна

АПТ с *goserelin* и *flutamide*, започвайки два месеца преди лъчелечение, или шестмесечна АПТ със същите медикаменти, започвайки пет месеца преди лъчелечение. След средно време на проследяване от 10.6 години болните с тримесечна АПТ плюс лъчелечение са с достоверно намалена честота на биохимична ($p = 0.003$) и локална прогресия ($p = 0.0005$), и снижена честота на далечно метастазизиране ($p = 0.0001$) в сравнение с тези, третирани само с лъчелечение. Сходни резултати са получени и за болни, лекувани с шестмесечна АПТ и лъчелечение, като андрогенната блокада води и до намалена карцином-свързана ($p = 0.0008$) и обща смъртност ($p = 0.0008$).²³

Неоадювантна и едновременна хормонотерапия. Проучването RTOG 86-10 включва 471 пациенти с локално авансирала болест T2-4 N0-X M0. Приложена е АПТ за два месеца преди и по време на лъчелечение или при тласък на болестта за болните от контролното рамо. При 32% от пациентите е диагностициран T2-стадий, при 70% – T3-4-стадий, а 91% са с N0-стадий. Хормонотерапията включва перорален *eulexine* (250 mg три пъти дневно) и *goserelin* подкожно (3.6 mg на всеки 28 дни). Таргетният обем за малкия таз е 45 Gy, а за простатната жлеза – 25 Gy. Десетгодишната преживяемост за АПТ плюс лъчелечение е 43%, докато за болни на самостоятелна хормонотерапия е 34%, но със статистически незначима разлика ($p = 0.12$). Налице е достоверно подобрение на десетгодишната преживяемост без болест (11% срещу 3%, $p < 0.0001$) и намаляване на честотата на биохимичните рецидиви (65% срещу 80%, $p < 0.0001$) в полза на комбинираното лечение.²⁴

Едновременна и дългосрочна адювантна хормонотерапия. Проучването на EORTC 22863 рандомизира 415 болни с T1-2-стадий и степен на диференциация (G) 3 или със стадий T3-4 N0 M0 и всякаква G да получат лъчелечение и АПТ срещу самостоятелно лъчелечение. Общо 82% от болните са с

T3-стадий, а 10% – с T4-стадий, а 89% са с N0-стадий. Хормоналната терапия е *cyproterone* (50 mg три пъти дневно за един месец, започвайки една седмица преди лъчелечение) и *goserelin* (3.6 mg подкожно на всеки 28 дни), започвайки от първия ден на лъчелечението. Таргетният обем за таза е 50 Gy, а за простатната жлеза – 20 Gy. При средно време на проследяване от 66 месеца комбинирането на лъчелечение и лекарствена терапия води до достоверно по-добра преживяемост в сравнение със самостоятелно лъчелечение (78% срещу 62%, $p = 0.001$), а десетгодишната обща преживяемост също е достоверно по-дълга при комбинирания терапевтичен подход – 58.1% срещу 39.8% ($p < 0.0001$).²⁶

Дългосрочна адювантна хормонотерапия. Проучването RTOG 8531 включва 977 болни със стадий T3-4 N0-1 M0 или pT3-стадий след РП. Стартира се АПТ през последната седмица на лъчелечението, която продължава до тласък на болестта (група I) или се започва при тласък на болестта (група II). Общо 15% болни от група I и 29% от група II са простатектомирани, като 14% от група I и 26% от група II имат pN1-стадий. Хормонотерапията се провежда с *goserelin* (3.6 mg подкожно на всеки 28 дни), облъчването на малкия таз е в обем 45 Gy, на простатната жлеза – 20-25 Gy, а при пациентите с pT3-стадий – 60-65 Gy. При средно време на проследяване от 7.6 години десетгодишната обща преживяемост е достоверно по-висока за болните в адювантното рамо – 49% срещу 39% ($p = 0.002$).²⁶

Проучването PR3/PR07 включва 1205 болни с T3-4-стадий (1057) или T2-стадий, PSA > 40 ng/mL (119), или T2-стадий, PSA > 20 ng/mL и оценка по Gleason > 8 (25) и стадий N0-X M0, рандомизирани за доживотна АПТ (двустранна орхиектомия или LHRH-агонист), със или без лъчелечение в обем 65-70 Gy за простатната жлеза, със или без 45 Gy за тазовите лимфни възли. След средно време на проследяване от 6

ХОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗИРАН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

години добавянето на лъчелечение към АПТ води до редуциране на общия риск за смърт с 23% ($p = 0.03$) и на риска от смърт от ПК с 46% ($p = 0.0001$).^{27, 28}

Проучването GETUG включва 273 болни с локално авансирал ПК в стадий Т3-4 или рТ3 N0 M0, които са рандомизирани да получат доживотна АПТ с LHRH-агонист (*leuproreline*), със или без лъчелечение в обем 70 Gy за простатната жлеза плюс 48 ± 2 Gy за тазовите лимфни възли. След средно време на проследяване от 67 месеца е налице достоверно подобряване на петгодишната преживяемост без болест ($p < 0.001$), като данните за общата преживяемост не са публикувани.²⁹

Проучването SPCG-7/SFUO-3 сравнява самостоятелната хормонотерапия (тримесечна максимална андрогенна блокада, последвана от продължително лечение с *flutamide*) със същото лечение, комбинирано с лъчелечение. След средно време на проследяване от 7.6 години десетгодишната кумулативна обща смъртност е съответно 39.4% и 29.6% (95% CI: 0.8-18%).³⁰

Неoadювантна, едновременна и продължителна адювантна хормонотерапия. Резултатите от проучването RTOG 9202, включващо 1554 болни, показват статистическо значимо подобрене на биохимичния контрол на болестта, на далечното метастазиране и локалните рецидиви, както и по-добра преживяемост без болест за болните, получили продължителна АПТ (преди, по време на и две години след лъчелечение), в сравнение с тези, лекувани с краткосрочна АПТ (два месеца преди и по време на лъчелечение). При средно време на проследяване от 11.27 години продължителната адювантна АПТ достоверно води до по-добри критерии за ефикасност с изключение на десетгодишната обща преживяемост, която за двете рамена е 51.6% срещу 53.9% ($p = 0.36$).³¹

Краткосрочна и дългосрочна адювантна хормонотерапия. След резултатите

на проучване EORTC 22863, посочени по-горе, проучване с подобен дизайн EORTC 22961 стартира, за да изследва дали има разлика в преживяемостта при болни, които получават лъчелечение в обем от 70 Gy плюс шестмесечна комбинирана АПТ, т.е. краткосрочна АПТ, сравнено с болни, които последващо получават 2.5 години LHRH-аналог, т.е. дългосрочна адювантна хормонотерапия. Пациентите са със стадий Т1с-2b N1-2 или рN1-2, или Т2с-4 N0-2 M0 и с PSA < 150 ng/ml. Общо 970 болни са рандомизирани и при средно време на проследяване от 5.2-години петгодишната преживяемост е 85.3% за дългосрочната адювантна хормонотерапия плюс лъчелечение срещу 80.6% за краткосрочната АПТ плюс лъчелечение (HR = 1.43; 96.4% CI; 1.04-1.98).³²

Хормонотерапия при простатен карцином с много висок риск (рN1, M0)

Пациенти с метастатично ангажирани тазови лимфни възли (по-ниско от регионални илиачни), по-млади от 80 години, с пърформанс статус по СЗО 0-1 и без сериозна коморбидност са кандидати за перкутанно лъчелечение и незабавна АПТ. Резултатите от проучване 85-31 при средно време на проследяване от 6.5 години показва, че 95 от 173 болни с рN1-стадий, които получават лъчелечение за тазовите лимфни възли с незабавна АПТ, имат по-добра петгодишна (54%) и деветгодишна (10%) преживяемост без прогресия.³³

Проучване GETUG 12 оценява ефективността на неoadювантната химиотерапия с *docetaxel* при 413 болни с висок риск, дефиниран като имащи един или повече от посочените критерии: Т3-4-стадий, оценка по *Gleason* > 8, PSA > 20 ng/ml, рN+. Пациентите са рандомизирани да получат или *goserelin* (10.8 mg на всеки 3 месеца за три години) плюс четири курса *docetaxel* (70 mg/m² на всеки три седмици) плюс *estramustine* (10 mg/kg/dl, ден 1-5

(рамо 1) или само *goserelin* (рамо 2). Локалната терапия включва лъчелечение при 87%. При средно време на проследяване от 4.6 години четиригодишната преживяемост без прогресия е 85% за рамо 1 срещу 81% за рамо 2 ($p = 0.26$), но данните не са окончателни.

Изводи за хормонотерапия при локализирана болест с висок риск

Неoadювантната андроген-потискаща терапия преди радикална простатектомия не води до увеличаване на преживяемостта без прогресия и общата преживяемост. От друга страна обаче, тя подобрява локалния контрол, намалява честотата на позитивните резекционни линии и честотата на метастатично ангажиране на регионалните лимфни възли.

Адювантната андроген-потискаща терапия след радикална простатектомия не подобрява десетгодишната обща преживяемост, но достоверно подобрява преживяемостта без болест.

При болни с локално авансирал простатен карцином T3-4 N0 M0 и пърформанс статус 0-1 комбинираната с лъчелечение и адювантната тригодишна андроген-потискаща терапия достоверно подобрява общата преживяемост.

При болни със стадий T2c-T3 N0-X и оценка по *Gleason* 6 краткосрочната андроген-потискаща терапия преди и едновременно с лъчелечение достоверно подобрява преживяемостта.

При болни с много висок риск от рецидив на болестта (pN1 M0) и без тежка коморбидност перкутанното лъчелечение и незабавната дългосрочна адювантна андроген-потискаща терапия подобряват преживяемостта без болест и общата преживяемост, редуцирайки риска от далечно метастазирание и от биохимичен рецидив на болестта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300
2. Heidenreich A, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis and Treatment of Clinically Localized Disease, *European Urology* 59: 61-71, 2011
3. Heidenreich A, et al. Guidelines on Prostate Cancer, *European Association of Urology* 2012; pp 51-59
4. Albertsen P, et al. Competing risk analysis of man aged 55 to 74 year at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (11): 975-980
5. Epstein J, et al. ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228-1242
6. D'Amico A, Cote K, Loffredo M et al., Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002 (20): 4567-4573.
7. Eastham J. High-risk localized prostate cancer : multimodal treatment strategies combining neoadjuvant hormonal therapy and/or chemotherapy with radical prostatectomy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2003; 8: 291-295
8. D'Amico A, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002; 95: 281-286
9. Klein E, et al. Integration of local and systemic therapies for high risk, newly diagnosed prostate cancer. *Educational Book, ASCO 2005 (1092-9118): 352-360*
10. Studer U, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006 (24):1868-1876
11. Studer U, 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): 941-949
12. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initials results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235-246

ХОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗИРАН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

13. Wirth MP, et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg 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 follow-up of 5.4 years. *J Urol* 2004; 172 (5Pt1): 1865-1870
14. Hodgson D, et al. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998; 4: 3-12
15. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990; 17 (4): 853-866
16. Boccon-Gibod L, et al. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003; 57 (3): 187-194
17. Bolla M, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360 (9327): 103-106
18. Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944; 16: 19-20
19. 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
20. Leibel SA, et al. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (1): 7-16
21. Zietman AL, et al. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumour system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (5): 1067-1070
22. 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
23. Denham JW, et al. Short term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12 (5): 451-459
24. 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
25. Bolla M, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002; 360 (9327): 103-106
26. Pilepich MV, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31
27. Warde P, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 378 (9809): 2104-2111
28. Mason M, et al. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group PR3; Medical Research Council PR07 Trial Management Group. Defining the need for local therapy in locally advanced prostate cancer: an appraisal of the MRC PR07 study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 200; 17 (4): 217-218
29. Mottet N, et al. Impact of radiotherapy (RT) combined with androgen deprivation (ADT) versus ADT alone for local control in clinically locally advanced prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010; 28: abstr CRA4505
30. Widmark A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 373 (9660): 301-308
31. 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): 2497-2504
32. 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): 2516-2527
33. 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
34. Fizazi K, et al. Docetaxel-estramustine in high-risk localized prostate cancer: first results of the French Genitourinary Tumor Group phase III trial (GETUG12). *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl; abstr 4513)

//

**БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ –
ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ И СОБСТВЕН ОПИТ**

//

д-р Камен Недев

доц. д-р Веселина Първанова, д.м.

Клиника по лъчелечение, СБАЛО – София

БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ И СОБСТВЕН ОПИТ

д-р Камен Недев

доц. д-р Веселина Първанова, д.м.

Клиника по лъчелечение, СБАЛО – София

ОБЗОР

Три са радикалните методи при лечение на локализиран простатен карцином (ПК): радикална простатектомия (РП), перкутанно лъчелечение (ПЛЛ) и брахитерапия (БТ), които при подходящ подбор на болни дават отлични лечебни резултати. През последните години броят на пациенти, избрали БТ като алтернатива на останалите радикални методи, нараства прогресивно поради краткия лечебен курс, ниската токсичност и съхраняването на еректилната функция в по-висок процент. За разлика от ПЛЛ, тук лъчението не преминава през здрави тъкани, а източниците на йонизиращо лъчение се поставят в простатната жлеза (интерстициална БТ) и по-голямата част от дозата се реализира около тях. Брахитерапията на ПК се прилага чрез постоянни импланти (закритите радиоактивни източници остават завиниги в простатната жлеза), и чрез временни (имплантите престояват определено време и се отстраняват след реализиране на предварително предписана доза).

Брахитерапия и ПЛЛ на ПК могат да се използват самостоятелно или в комбинация в зависимост от риска на болестта. По-често БТ с постоянен имплант се прилага при болни с нисък риск, а при болни със среден и висок риск се прилага с временен имплант в съчетание с ПЛЛ за областта на тазовите лимфни възли и простатната жлеза.

В Клиниката по лъчелечение на СБАЛО ЕАД – София за периода октомври 2011–юни 2012 чрез линеен ускорител са облъчени 50 болни с ПК със среден и висок риск с ПЛЛ в областта на таза до 46 Gy (23 фракции) и БТ за простатна жлеза с временен имплант (192-иридий), две заигляния по 10.5 Gy през 10-14 дни. Методиката е лесно усвоима, поносима от болните и с отличен биохимичен контрол.

Продължават споровете за и против БТ с постоянен или временен имплант при начален ПК, за радиобиологичните предположения и тяхното доказателство в практиката. Това налага създаване и провеждане на строго контролирани проспективни проучвания, в които методите да покажат предимство при изчакване на далечни резултати за локален контрол, обща преживяемост и токсичност.

Увод

Брахитерапията (БТ) е съвременен метод за радикално лечение на болни с локализиран и локално авансирал простатен карцином (ПК), който може да се приложи съчетано с перкутанно лъчелечение (ПЛЛ) при болни във всички рискови групи.¹ Терминът произхожда от гръцката дума *brachys* – близо, т.е. прилагане на лечение непосредствено в тумора или около него. Методът е описан за първи път при ПК през 1911 г. от *O. Pasteau*², когато ръчно се въвежда в простатната жлеза радиоактивен 192-Иридий през уретрален катетър. През 1906 г. *A. Bell*¹ предлага радиоактивния материал да се постави в тумора (интерстициална БТ), а десет години по-късно е проведена първата процедура на заигляне с поставяне на постоянен имплант. Брахитерапията на простатата съчетава реализирането на двете основни цели на лъчелечението: ефективна лечебна доза в тумора при ниска токсичност за съседните критични органи поради бързо спадане на дозата встрани от радиоактивния източник.

Развитието на компютърните и инженерните технологии доведе до значимо развитие и усъвършенстване на БТ на простатата в последните двайсет години. Ръчното въвеждане на радиоактивните източниците се замени с автоматични уредби за БТ, с посленатоварване в тъканите и максимално предпазване на болните и персонала от прекомерно облъчване. Лечебното планиране се извършва с високоспециализирани компютърни системи последователно в три модула: за анатомопографско планиране, дозиметрично планиране и статистически анализ (както за нуждите на ПЛЛ, така и на БТ). В първия модул се очертават контурите на тялото и органите в сканираната област, клиничния мишенен обем, критичните органи, получени от компютър-томография (КТ) или магнитнорезонансна томография

(МРТ) и обемно представени в три измерения, като се задава обща лечебна доза, еднократна доза и ритъм на облъчване. Последва дозиметрично планиране от медицинските физици, които представят най-подходящото разположение на радиоактивните източници при БТ или лъчеви снопове в ПЛЛ. Постоянното развитие и подобрене на графичния потребителски интерфейс на компютърните програми за планиране и дозиметрична оценка повишиха още повече точността и прецизността, което доведе до по-добри лечебни резултати при минимално лъчево натоварване на критичните органи и предпазването им от лъчеви увреждания. Използването на съвременна ултразвуковата техника за визуализиране на простатната жлеза и прецизното имплантиране на радиоактивните източници позволи предписване и реализиране на големи еднократни дози в първичния тумор при приемливи ниски дози в съседните здрави тъкани – уретра, ректум и пикочен мехур.

В съвременната практика съществуват два вида БТ на ПК: с постоянни импланти и ниска мощност на дозата (LDR-БТ) и с временни импланти – БТ с висока мощност на дозата (HDR-БТ). През 1983 г. *Holm et al.*³ описват първи трансперинеалния метод за имплантиране на радиоактивни семенца с ендоректален ехографски контрол при болни в гинекологично положение. При БТ с ниска мощност на дозата (LDR) < 40 cGy/h се прилагат закрити източници на йонизиращо лъчение – титаниеви цилиндри (семенца с форма на оризови зрънца) със 125-Йод (I^{125}) или 103-Паладий (Pd^{103}), които се имплантират в простатата, поставени последователно в игли, с помощта на стъпкова система с планираща програма, под постоянен трансректален ултразвуков и ретгеноскопичен контрол. Източниците остават трайно в болния и така реализират голяма доза (обикновено 125-145 Gy) за период от

БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

няколко седмици до месеци, докато станат неактивни. Тази доза е много по-висока от реализираната с който и да е вид модерно външно прекутанно облъчване, като модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT), томотерапия, лъчелечение с протони или тежки частици.

Брахитерапия с ниска мощност на дозата

Болните, подходящи за самостоятелна LDR-ВТ, трябва да отговарят на следните консенсусни критерии за локално неавансирал и неметастазиран ПК: стадий cT1b-2a, оценка по Gleason < 6 върху достатъчен брой биопсични цилиндри, предлечебен простатоспецифичен антиген (iPSA) < 10 ng/mL, туморно засягане на тъканта в биопсичния материал < 50%, обем на простатната жлеза < 50 cm³, резултат от International Prostatic Symptom Score (IPSS) < 12.⁴ Липсата на катеричност в критериите при подбор на болни прави самостоятелната LDR-ВТ избор за лечение, но до голяма степен с проучвателен характер при високо рискови болни.

Ключ към добри лечебни резултати е прецизното поставяне на имплантите под качествен образен контрол с добра резолюция. Ето защо БТ трябва да се практикува в центрове с модерна трансректална ехографска апаратура, с подходящ специализиран софтуер с темплейт (координатна решетка), стъпкова установка и специализирана планираща система за постоянни импланти. Желателно е оперативното помещение да е оборудвано и с цистоскопска техника, както и да има условия за обща анестезия. Изисква се лицензиране за работа с източници на йонизиращо лъчение и наличие на лъчетерапевт и медицински физик. Брахитерапията с постоянни импланти се осъществява от мултидисциплинарен екип, състоящ се от лъчетерапевт, уролог, медицински физик

и анестезиолог. Необходими са познания в ехографската диагностика на простатната жлеза, лечебното и дозиметрично планиране, знания и умения при имплантирането, както и опит в БТ като цяло.

Предпланирането на LDR-ВТ е необходимо за точно определяне на обема на простатната жлеза и позициите на имплантите с дозовото разпределение. Със съвременните софтуерни системи за интерактивна дозиметрия стана възможно предпланирането и реалното планиране да се обединят в една обща процедура.

Процедурата за имплантирането започва с поставяне на пациента в литотомично положение, обикновено в условия на спинална или обща анестезия. Уретрата (критичен орган) се катетеризира и се контрастира посредством суспензия от аериран гел или уретрален водач за по-точно контуриране в процеса на планиране. Координатната решетка (темплейт) се фиксира до перинеума. Поради подвижността на жлезата е желателно тя да се фиксира с две-три фиксиращи (с подвижни куки) игли за темплейта. Чрез трансректален трансдюсер се сканира простатната жлеза през 1-5 mm, с което се дефинира с най-голяма точност обема ѝ. Позицията на имплантите се определя от координатите на темплейта и дълбочината, измерена при ехографското сканиране.

Заредените в имплантационните игли радиоактивни семенца (импланти) се въвеждат през кожата под постоянен трансректален ехографски контрол. Не винаги е възможно да се коригира положението на някой от имплантите или да се добави допълнителен. Ето защо при някои пациенти може да се добави ПЛЛ, за по-добро покритие на мишенния обем с канцерцидна доза.⁴ Добрите лечебни резултати са в пряка корелация с доброто имплантиране на радиоактивните източници.⁵ Оценката за

качеството на импланта като цяло се осъществява посредством детайлна постимплантационна дозиметрия. Четири до шест седмици след процедурата, когато отокът на тъканите е резорбиран, болните се подлагат на контролна КТ.⁶ Прави се ново контуриране на мишенния обем и критичните органи и пълна реконструкция и анализ на обемите и дозите, както и на техните дозиметрични съотношения.^{7, 8} Въпреки липсата на достатъчно категорични данни за точна гранична стойност на различните дозиметрични показатели, отношението им към лечебните резултати и вероятността за клинична изява на късни усложнения, необходимо е те да се следят и отразяват за всички болни: (1) обем на простатата; (2) брой на източниците; (3) брой на иглите; (4) обща имплантирана доза; (5) предписана обща доза; (6) D90 – дозата, покриваща 90% от обема на простатата, определена по постимплантационните КТ-образи; (7) V100 – обемът от простатата, получил цялата предписана доза; (8) V150 – обемът, получил 50% повече от предписаната доза.

Контраиндикациите за LDR-ВТ включват: очаквана преживяемост под пет години, метастатична болест, трансуретрална резекция на простата (ТУРП) преди по-малко от 6 месеца и голям остатъчен дефект в жлезата. При тези болни е голяма вероятността за инконтиненция след БТ поради незадоволително разпределение на имплантите и трудна оптимизация на дозата в уретрата.⁹ Приемът на антикоагуланти и антиагреганти трябва да се спре седем дни преди процедурата. При болни с обем на жлезата > 50 см³ трябва да се провежда поне тримесечно неоадювантно хормонално лечение поради повишения риск част от паренхимата на простатата да е скрит зад пубиса, което го прави недостъпен за имплантационните игли. Андрогенната блокада води до циторедукция и може да намали до

30% от обема на простатната жлеза.¹⁰

Лечебни резултати при болни с нисък риск. Тези болни са най-подходящи за LDR-ВТ. Въпреки липсата на преки проспективни рандомизирани проучвания, сравняващи ефективността на LDR-ВТ с ПЛЛ и радикална простатектомия (РП), системен обзор на 21 проучвания с проследяване над десет години показват отличен биохимичен контрол в 87-94% от пациентите.¹

Лечебни резултати при болни със среден риск. При тези болни водещите специалисти прилагат тримесечна предварителна андрогенна блокада или съчетание с ПЛЛ с цел постигане на по-добър лечебен ефект. Комбинацията демонстрира предимство пред самостоятелната LDR-ВТ. Клиничният опит показва биохимичен контрол в 77-89% след десетгодишно проследяване в 15 клинични проучвания.¹

Лечебни резултати при болни с висок риск. При болни с висок риск LDR-ВТ се съчетава успешно с ПЛЛ и адювантна хормонотерапия. Проучвания демонстрират биохимичен контрол след седем- и тринайсетгодишно проследяване съотв. в 83% и 80%.^{11, 12} Тези резултати са значително по-добри от ефекта на РП при болни от тази група и особено в подгрупата с оценка по Gleason 8-10. След седемгодишно проследяване на болни с оценка по Gleason 8-10 Stock RG, et al. постигат биохимичен контрол в 77.5%, комбинирайки БТ с Ра¹⁰³, деветмесечна андрогенна блокада и ПЛЛ.¹¹ Сравнени с ефекта след РП (10-39%), тези резултати показват стойността на лъчелечението с едновременна хормонотерапия.^{13, 14} Липсват доказателства за предимство на един от двата най-често използвани изотопа: J¹²⁵ (60 дни полуживот) и Ра¹⁰³ (17 дни полуживот). В миналото Ра¹⁰³ е бил предпочитан за лечение на нискодиференцирани карциноми поради предполагаемата по-бърза пролиферация. Радиобиологичните данни,

БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

подкрепящи това, все още са малко и бързо рандомизирани проучвания могат да покажат превъзходството на един или друг изотоп.¹⁵ Минималната доза за периферната зона на жлезата при самостоятелна БТ с J^{125} трябва да е 145 Gy.¹⁶ Тази доза е еквивалентна на 160 Gy при дневна доза 2 Gy.^{17,18} Дозата за свръхдозироване след ПЛЛ с 45-50 Gy е 95-100 Gy.¹⁶ При болни, лекувани с Pa^{103} , дозите са 125 Gy и 100 Gy поради по-високата мощност на дозата.¹⁹

Брахитерапия с висока мощност на дозата

Този метод е по-предизвикателен за лъчетерапевтичната наука при ПК. Интересът към него е продиктуван от няколко му потенциални предимства пред LDR-БТ. Първите са радиобиологичните основания: натрупаните през последните години данни описват клетките на ПК като бавно пролифериращи, с ниско съотношение α/β , показател, определящ чувствителността на карциномните клетки към големината на единичната фракция. Точната стойност все още е обект на изпитвания, но съществува консенсус, че тя е по-ниска от 5 и е в диапазона 1.5-3. На практика това дава теоритично предимство на големи дневни дози с БТ с временни импланти пред ПЛЛ с конвенционални или хипофракционирани дози и пред LDR-БТ.²⁰ Изчисленията чрез линейноквадратичния модел показват, че съчетанието на ПЛЛ (46 Gy в 23 фракции) с HDR-БТ (2 фракции по 10.5-11 Gy) е биологично еквивалентно на ПЛЛ (94-96 Gy при конвенционално фракционироване).

Второто предимство на HDR-БТ има физически основания: използваните игли (катетри) за посленатоварване позволяват заигляне не само на простатната периферия и капсула, но и на туморно разпространение извън простатата – семенни мехур-

чета и основа на пикочен мехур. Ето защо HDR-БТ е приложима и за по-авансирани карциноми, за разлика от LDR-БТ. Имплантационните катетри са неактивни и това позволява прецизно позициониране на импланта с възможност за корекции по всяко време. Минималното движение на органа по време на облъчване, възможността за избор на позициите на радиоактивния източник по дължината на всяка една игла, както и постоянната възможност за адаптиране на обеми и доза посредством регулиране на позициите и времената на престой на радиоактивния източник според предварителния триизмерен анатомопографски и дозиметричен план, правят HDR-БТ далеч по-предвидима и контролируема от LDR-БТ. Не е необходима постимплантационна оценка и верификация, каквато е задължителна при LDR-БТ.²¹

Практическо предимство на HDR-БТ е липсата на свободни радиоактивни източници, което изключва възможност за миграцията или загубата им, както и излишно натоварване на персонала. Поради временното натоварване на импланта след изписване болните са безопасни за близките си и няма нужда от допълнителни лъчезащитни процедури. Повечето брахитерапевтични центрове разполагат с иридиеви апарати за посленатоварване за други цели, което прави HDR-БТ и икономически по-изгодна от LDR-БТ. Поради високата еднократна доза обаче HDR-БТ изисква фракционироване, което означава няколко хоспитализации и повече работа по един пациент.

Трансперинеалната БТ с временни импланти съществува от средата на 80-те години на миналия век и се практикува от все повече центрове по света. Клиничният опит показва, че е ефективен и безопасен метод за лечение.^{1, 22-24} При болни с висок и среден риск HDR-БТ се съчетава с ПЛЛ и адювантна хормонотерапия. Консенсусните

включващи критерии са: (1) cT1b-3b N0, M0; (2) всяка оценка по *Gleason*; (3) всяка стойност на PSA при липса на метастази. Контраиндикациите са: (1) ТУРП в предходните 6 месеца, (2) обем на простатната жлеза > 60 cm³, (3) сигнификантни обструктивни уринарни симптоми, (4) инфилтрация на външния сфинктер на мехурната шийка, (5) препятствие от пубисната кост, (6) разстояние между ректум и простата < 5 mm, (7) невъзможност за заемане на гинекологична позиция или прилагане на анестезия.

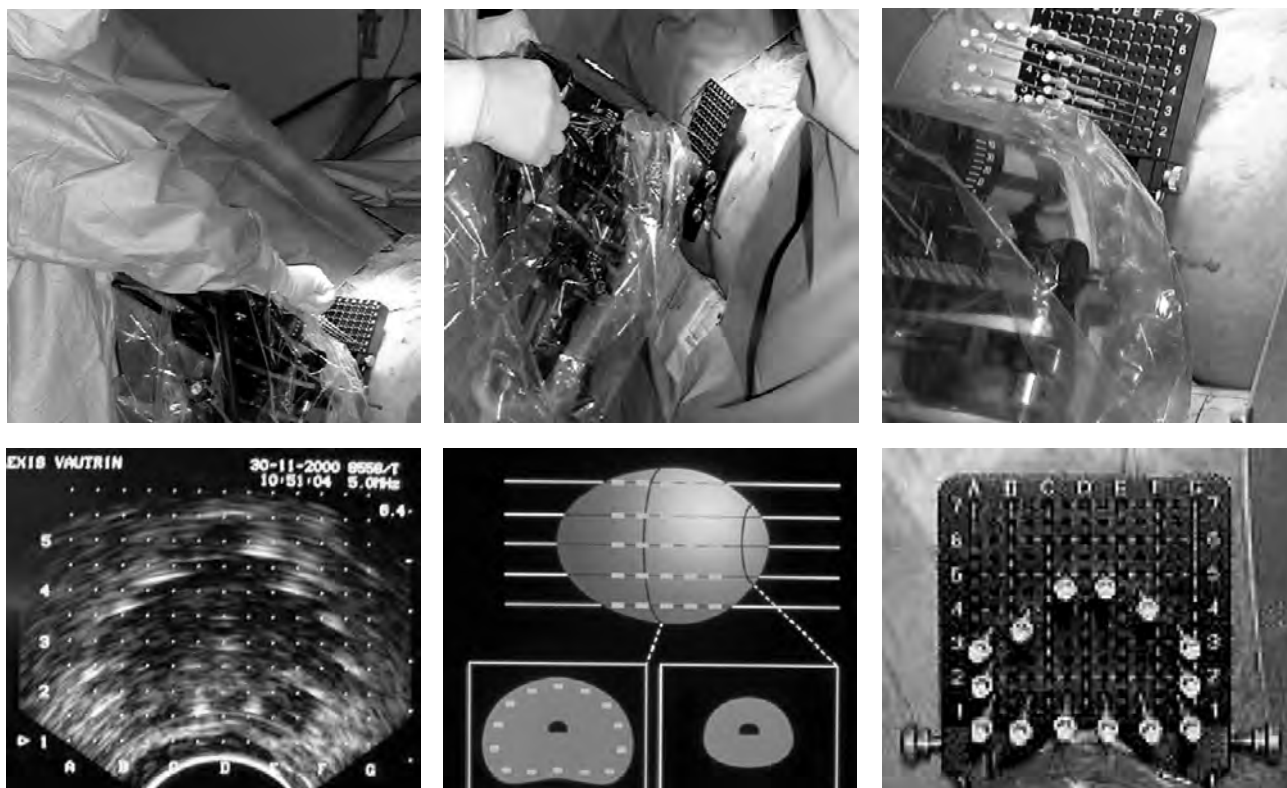
В началото на манипулацията болният е под спинална или обща анестезия в гинекологично положение. Използва се стъпкова система с трансректален ехографски трансдюсер. Простатата е имобилизирана към темплейта чрез две фиксиращи игли. Планиращите програми, интегрирани в ехографския апарат, позволяват свалените образи от ехографското скениране през 1 mm да послужат за контуриране и триизмерна реконструкция на клиничния мишенен обем (КМО) и рисковите органи – уретра, ректум и пикочен мехур. Инвертиран планиращ протокол предлага оптималните позиции на иглите, така че да се покрие 95% от КМО от 100% изодоза, при спазване на ограниченията за критичните органи. Трансперинеалните катетри се поставят и се фиксират в КМО посредством темплейт, който е фиксиран за перинеума. Последващо ехографско сканиране осигурява образи с наличните в КМО игли за посленатоварване, за ново контуриране и реално дозиметрично планиране. След изготвяне и одобрение на оптималното дозово разпределение, изразяващо се в позиции и време на престой на радиоактивния източник Ir¹⁹², трансперинеалните катетри се свързват посредством трансферни тръби към апарата за посленатоварване и болният се облъчва с предписаната доза. Съществуват редица

дозови режими за HDR-BT, но съвременният консенсус е тя да се осъществява в две фракции с два отделни импланта през 7-14 дни, до обща доза 2 по 11 Gy.²⁵ При болни с нисък риск, предпочели за лечение HDR-BT, препоръката е то да се състои от три фракции с три отделни импланта през 14 дни до обща доза 3 по 11 Gy.²⁵

Лечебни резултати при HDR-BT, съчетана с ПЛЛ и андрогенна блокада. Съвременните ретроспективни анализи показват биохимичен контрол в 85.8%, 80.3% и 67.8% съотв. в групите с нисък, среден и висок риск след проследяване от средно 9.43 години.²⁶ Сравнение на съчетаното ПЛЛ с HDR-BT и дозоекалирано ПЛЛ показва еквивалентен биохимичен контрол и качество на живот.² Единствено честотата на еректилна дисфункция е сигнификантно по-честа в групата с HDR-BT. Единично проспективно рандомизирано проучване доказва сигнификантно предимство на съчетано пред самостоятелно ПЛЛ; рандомизирани са 220 болни с локална болест за ПЛЛ с хипофракционирание на дозата (55 Gy в 20 фракции) или за ПЛЛ (35.75 Gy в 13 фракции), последвано от HDR-BT (17 Gy в две фракции през 24 часа). Групата с БТ показва по-добър биохимичен контрол ($p = 0.03$), без разлика в късната токсичност. Болните със съчетано лъчелечение са с по-добро качество на живот, определено чрез специализирани въпросници.²⁸

Процедурата е подобна на тази при LDR-BT и е приложена в Клиниката по лъчелечение при 50 болни със среден и висок риск (октомври 2011–юли 2012). Използвана е авангардна интегрирана уредба за БТ с висока мощност на дозата и посленатоварване с Ir¹⁹² и скопичен апарат със С-рамо за локализиране, както и най-съвременна компютърна система за планиране с помощта на ехограф.

БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ



Фигура 1. Етапи на HDR-ВТ в Клиника по лъчелечение на СБАЛО – София.

Всички болни са провели хормонотерапия, съчетано ПЛЛ и БТ с временен имплант. Средната им възраст е 66 години (от 48 до 76 години). Прилагането на лъчелечение е с давност средно 8.7 месеца от биопсичното доказване на болестта. Разпределение по Т-категория е както следва: Т1 – 1 (2%), Т2а – 3 (6%), Т2в – 2 (4%), Т2с – 2 (4%), Т2 неуточнен – 5 (10%), Т3а – 17 (34%), Т3в – 4 (8%), Т3 неуточнен – 12 (24%). Оценката по *Gleason* е от 3 до 10 точки, като при 15 (30%) от болните е до 6, при 22 (44%) е 7 и при 9 (18%) е от 8-10; без данни за оценка по *Gleason* са 4 пациента (8%). При 6 (12%) от болните *iPSA* е < 10 ng/ml, при 19 (38%) е до 20 ng/ml и 4 (44%) са с > 21 ng/ml; 6% от пациентите са без данни за *iPSA*.

Перкутанно лъчелечение до ООД 44-50 Gy са провели всички болни в групите със среден и висок риск. Над 50% от пациентите са в група с висок риск – 33 (66%); 14 (28%) са в група със среден риск и 4 (8%) – с

нисък риск. След средно проследяване от 9.5 месеца биохимичният туморен контрол е с *PSA* – 0.001 до 6.69 ng/ml, средно 0.76 ng/ml, при средни предлечебни стойности – 22.70 ng/ml (от 3.7 до 150 ng/ml).

Съчетаването на двата метода е не само по-ефективно, но и значително по-евтино. В ретроспективно проучване на Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York 2010, сравняват 470 болни, провеждащи ПЛЛ до 86.4 Gy със 160 болни на HDR-ВТ (21 Gy в 3 фракции), последвана от ПЛЛ до 50.4 Gy. При съчетаване на двата метода с добавяне на HDR-ВТ се повишава биологично ефективната доза от ПЛЛ и сигнификантно нарастват лечебните резултати, особено в групата със среден риск ($p = 0.0012$), по-малко в групата с висок риск и без разлика за болните с нисък риск.²⁹

Брахитерапията, приложена с постоянен (LDR) или временен (HDR) имплант, е най-добрата форма на конформално лъче-

лечение, сигнификантно по-евтино от ПЛЛ. При 1329 болни в Oakland University, САЩ, ретроспективно е анализирана БТ с ниска и висока мощност на дозата при нисък и среден риск; лечебните резултати и токсичност са напълно съпоставими с тези от модулираното по интензитет лъчелечение и трикратно по-евтино от него. При болни с LDR-ВТ ретенция на урина се изявява с 5-10% по-късно във времето в сравнение с HDR-ВТ, където това усложнение е под 5%.^{30,31} Приложена самостоятелно или в съчетание с ПЛЛ, БТ води до по-добър биохимичен туморен контрол, отколкото самостоятелното ПЛЛ.

ЛИТЕРАТУРА

- Koukourakis G, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol* 2009; 32: 7945
- Traitement du cancer de la prostate par le Radium. *Rev Malad Nutr* 1911; 87: 363-367
- Holm H, et al. Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983; 130 (2): 283-286
- Ash D, et al. ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57 (3): 315-321
- Stock R, et al. A dose-response study for iodine 125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 101-108
- Roy J, et al. CT-based evaluation method for permanent implants: Application to prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 163-169
- Bice W and B Prestidge. A review of postimplant quality assessment in permanent transperineal interstitial prostate brachytherapy. *J Brachyther Int* 1997; 13: 297-313
- Bice W, et al. Centralised multi-institutional post implant analysis for interstitial prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 921-927
- Grimm P, et al. Advances in brachytherapy. *Rev Urol* 2004; 6 (4): S37-48
- Blasko J, et al. Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3: 240-249
- Stock R, et al. Changing the patterns of failure for high-risk prostate cancer patients by optimizing local control. *Intern J Rad Oncol Biol Phys* 2006; 66 (2): 389-394
- 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
- Grossfeld G, et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *The Journal of Urology* 2003; 169: 157-163
- Donohue J, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *Journal of Urology* 2006; 176 (3): 991-995
- Haustermans K, et al. Cell kinetic measurements in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1067-1070
- Nath R, et al. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *Med Phys* 1995; 22: 209-233
- Zelevsky M and W. Whitmore. Long term results of retropubic permanent 125Iodine implantation of the prostate for clinically localised prostate cancer. *J Urol* 1997; 158: 23-30
- Blasko J, et al. Transperineal percutaneous iodine-125 implantation for prostatic carcinoma using transrectal ultrasound and template guidance. *Endocuriether/Hypertherm Oncol* 1987; 3: 131-139
- Beyer D, et al. American Brachytherapy Society recommendations for clinical implementation of NIST 99 standards for ¹⁰³Pd brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (2): 273-275
- Bentzen SM and MA Ritter. The α/β ratio for prostate cancer: what is it, really? *Radiotherapy and Oncology* 2005; 76: 1-3
- Thomadsen B, et al. Treatment planning and optimisation, 19-145. In: High dose rate (HDR) brachytherapy, A textbook. Ed. by S. Nag. Future Publishing Company, 1994
- Bertermann H, F. Brix. Ultrasonically guided interstitial high dose rate brachytherapy with Ir-192: technique and preliminary results in locally confined prostate cancer 281-303. In: Brachytherapy HDR and LDR: remote afterloading state of the art. Ed. by A. Martinez, C. Orton, F. Mould. Leersum, The Netherlands: Nucletron International BV; 1990

БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

23. Borghede G, et al. Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium -192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 1997; 44: 237-244
24. Martinez A, 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
25. Kovacs G, et al. GEC/ESTROEAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 74 (2): 137-148
26. Phan T, et al. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007; 177 (1): 123-127
27. Vordermark D, et al. 3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs high dose rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality of life survey. *Acta Oncol* 2006; 45 (6): 708-716
28. Hoskin P, 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* 2007; 84 (2): 114-120
29. Deutsch I, et al. Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high-dose IMRT versus combination HDR brachytherapy and IMRT. *Brachytherapy* .2010; 9 (4): 313-318
30. Shah C, et al. Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer. *Brachytherapy*. 2012. [Epub ahead of print]
31. Demanes D, 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

ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЧЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Татяна Хаджиева, д.м.н.

Клиничен център по нуклеарна медицина и лъчелечение,
Медицински факултет – София

ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Татяна Хаджиева, д.м.н.

Клиничен център по нуклеарна медицина и лъчелечение,
Медицински факултет – София

ОБЗОР

Изложена е база данни от доказателствената медицина, която изтъква предимствата и недостатъците на четирите вида перкутанно лъчелечение (ПЛЛ). Подчертани се предимствата на дефинитивното перкутанно лъчелечение (ДПЛЛ) пред радикалната простатектомия (РП). Критично са разгледани данните от следоперативното лъчелечение, като са посочени индикации, дози и комбинациите с андроген-потискаща терапия (АПТ) в групи с висок риск. Изложена е философията на спасителното лъчелечение (СЛЛ) при биохимичен рецидив след РП и активно наблюдение и се изтъкват някои предимства на следоперативното лъчелечение. Подчертана е важността на съществуващите номограми за оценка както на риска от рецидив, така и на риск от лъчева токсичност. Показани са новите български възможности за осъществяване на високотехнологично лъчелечение. Набелязани са индикациите за палиативно лъчелечение с методите на метаболитната брахитерапия при множествени метастази и на перкутанното лъчелечение – при олигометастази.

Увод

Лъчелението е един от трите основни методи за лечение на простатен карцином (ПК). Основното му предимство пред хирургичните методи е при сходни лечебни резултати да предлага по-добро качество на живот, въпреки някои късни лъчеви реакции и известен морбидитет.

Най-модерните високотехнологични методи, като модулирано по интензитет лъчелечение и стереотактично лъчелечение, заедно с брахитерапията с ниска мощност на дозата, индицирани индиви-

дуално, предлагат най-високи клинични резултати с най-ниска степен на усложнения. Един от нерешените въпроси при ПК е дали и кога след поставена диагноза трябва да се започне лечение. Все още има спорове по въпроса за активно проследяване и изчаквателно наблюдение при възрастни пациенти, с бавен ход и ниска биологична агресивност на ПК.

Медицината, основана на доказателства, събира и преоформя база данни, въз основа на която лъчелението се прилага в практиката с различна степен на доказателственост и ниво на препоръчителност.

Дефинитивно лъчелечение като алтернатива на хирургичните подходи

Перкутанно лъчелечение (ПКЛЛ) с конвенционално фракционирание на дозата. За стандартно лъчелечение с конвенционално фракционирание на дозата се приема една дневна фракция от 1.8-2.0 Gy, пет пъти седмично. Мета-анализ на Шведския съвет за оценка на здравето върху 55 проспективни и 210 ретроспективни изследвания (152 614 болни)¹ и осъвременен анализ от 2010 г. потвърждават, че засега липсват рандомизирани изследвания, сравняващи радикална простатектомия (РП) с дефинитивно перкутанно лъчелечение (ДПЛЛ), брахитерапия или активно наблюдение при локализиран ПК.² Съществуват обаче достатъчно проучвания, базирани на прогностични фактори (простатоспецифичен антиген, PSA < 10 ng/ml, оценка по Gleason ≤ 6, стадий ≤ T2b), доказващи, че ДПЛЛ 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 (без риск за кървене и анестезиологичен риск, по-ниска уринарна инконтиненция и ерекtilни смущения).⁴ Основен проблем са рецидивите след ПКЛЛ, ограничаващ оперативните възможности. Противопоказанията за лъчелечение

включват улцерозен колит, тежки сраствания след коремни операции, възпалителни и предишни оперативни интервенции на ректум и пикочен мехур, тежки соматични, психични и инфекциозни болести.

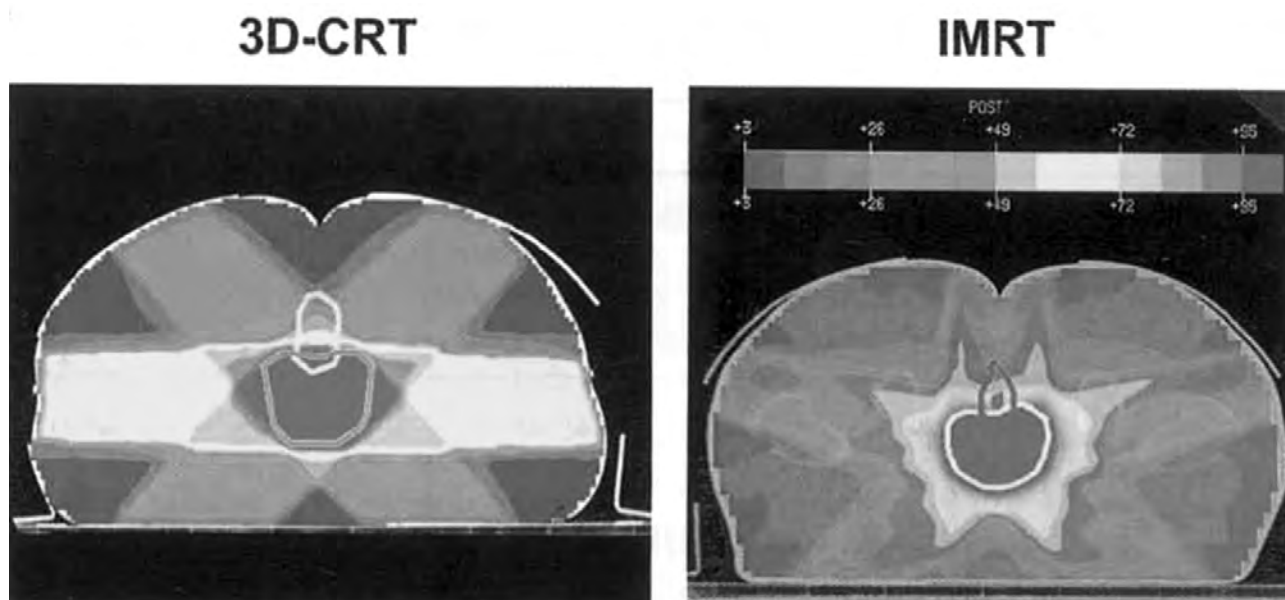
Златен стандарт за ПКЛЛ е триизмерното конформално лъчелечение (3-ИКЛЛ), като оптимизираната техника на модулираното по интензитет лъчелечение (МИЛЛ) печели предимства в последните 10 години. Тези високотехнологични методи дават възможност за постигане на високи дози в тумора (74-85 Gy), характеризиращ се със специфична лъчечувствителност (бавна пролиферация, ниско време на удвояване и нисък индекс на белязане с H1-тимидин), при запазено качество на живот и минимална лъчева токсичност в тазови органи.³⁻⁶ При дози 64-70 Gy всяка допълнителна дневна доза от 1.8-2.0 Gy увеличава биохимичния контрол с 3% поради стръмната крива доза-ефект.⁷ Съществуват научни доказателства (2C), че увеличаване на дозата над 72 Gy притежава безспорно предимство и при пациенти с нисък риск – доза от 70 Gy вече не се препоръчва от NCCN.⁴ На Табл. 1 е показано отражението на дозата върху петгодишната преживяемост без биохимичен рецидив (ПББР), различна за групите, облъчени с различни дози^{3-6,8}

Високите дози се постигат безопасно чрез МИЛЛ. На Фиг. 1 е илюстрирана разликата при двата вида облъчване – 3-ИКЛЛ

Таблица 1. Ескалиране на дозите и влияние върху преживяемост без биохимичен рецидив (ПББР).

Показател	< 70 Gy	70-74.9 Gy	75-79.9 Gy	≥ 80 Gy
5-г. ПББР висок риск ^{3,4,6}	70%	81%	83%	89%
5-г. ПББР нисък и среден риск ³⁻⁶	63-64%	69-70%	-	98 %
5-г. ПББР всички групи ⁵	61.4%	-	80,4%	-
8-г. ПББР нисък и среден риск ⁸	86%	-	-	85%

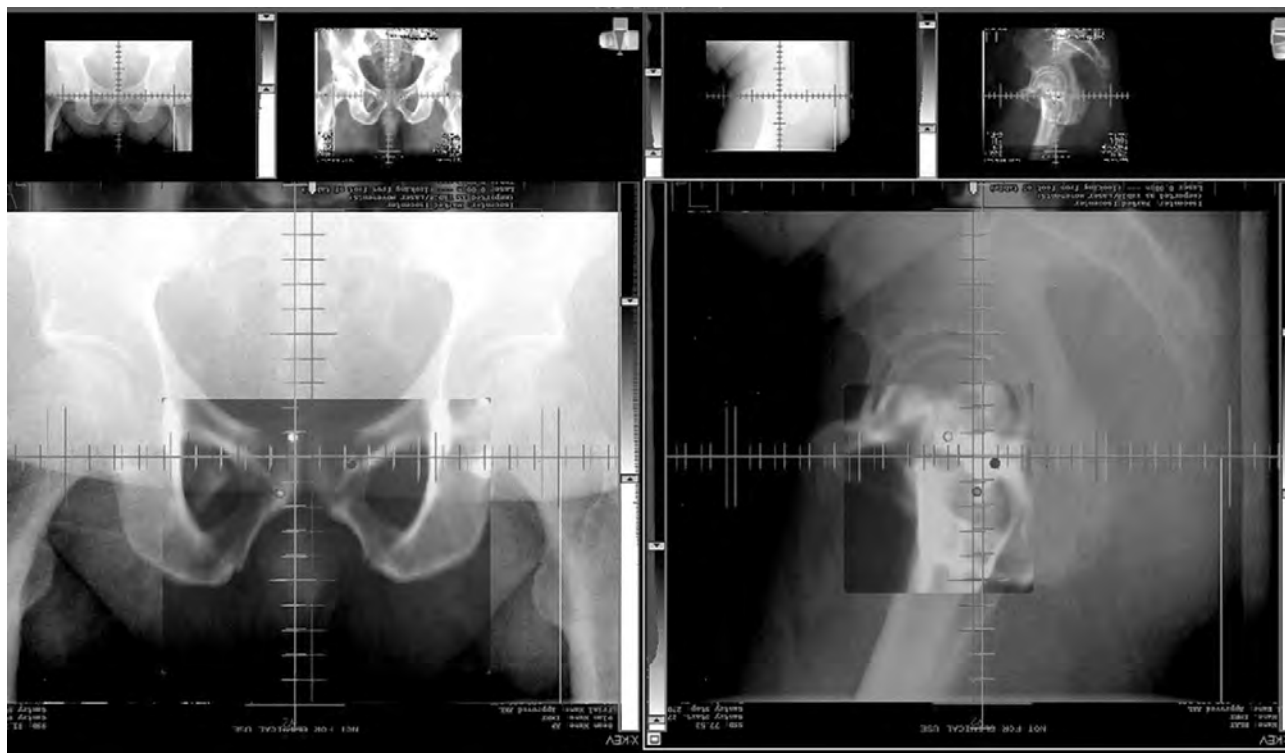
ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ



Фигура 1. Разлика в облъчването на здравите тъкани при 3-ИКЛЛ и МИЛЛ.

и МИЛЛ; вижда се, че областта с максимална доза (светла зона) е много по-голяма при 3-ИКЛЛ, отколкото при МИЛЛ. В нея се включват по-малко критични органи.

Високите технологии осигуряват локализиране на клиничния мишенен обем (КМО) с помощта на т.нар. лъчелечение, ръководено чрез образи (IGRT) (чрез конусен компютър-



Фигура 2. Ръководено от образи високотехнологично лъчелечение. Сравняване и напасване на нисковолтна дигитална рентгенография от предварителното планиране с тази при облъчване.

томографски образ или ултразвук, с помощта на маркери, поставени в простата, ендоректален балон и др.) (Фиг. 2).³⁻⁶

Клиничният мишенен обем е различен в зависимост от ангажираността на категорията Т и N. След резултатите от проучвания на RTOG-7706 и GETUS-01 профилактичното облъчване на лимфни басейни с дози 45-50 Gy е обявено за неефикасно.¹⁰⁻¹¹ Индикациите за облъчване на лимфни вериги се уточнява след разширена тазова лимфна дисекция (при риск за регионални лимфни метастази над 5%); лъчелечение не се препоръчва при pN0 и е показано при cN1 в комбинация с хормонотерапия.^{10-11, 46}

Лъчева токсичност. Тя се анализира в сравнителни проучвания между отделни

лъчеви методи, невросъхраняваща и стандартна РП. Лъчелечението води до по-ниска степен на еректилната 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 невросъхраняваща хирургия – 34% и след стандартна РП – 25%.¹⁴ След втората година разликата между лъчелечение и РП се увеличава в полза на лъчелечението.¹⁴

Съществува голяма разлика между ранна и късна токсичност при 3-ИЛЛ и МИЛЛ. Тя е значително по-ниска при МИЛЛ. Това особено се отнася за късната урологичната токсичност (Табл. 2).

Таблица 2. Сравняване на късна токсичност при триизмерно конформно лъчелечение и моделирано по интензитет лъчелечение.^{13, 14}

	Късна токсичност на СЧТ* ≥ 2	Късна токсичност на ГУТ* ≥ 2	Импотентност
Триизмерно конформно лъчелечение 75-79 Gy	21% (Michalski, 2005) 19% (Shippy, 2007) 16% (Zelevsky, 1999) 16% (Skwarchuk, 2000) 14% (Zelevsky, 2001) 13% (Schultheiss, 1997) 12% (Jani, 2007) 11% (Peeters, 2005) 10% (Zelevsky, 2000) 10% (Kirichenko, 2007) 0% (D'Amico, 2006)	23% (Jani, 2007) 13% (Zelevsky, 2001) 13% (Shippy, 2007) 8% (Kirichenko, 2007)	39% (NCCNТА, 2003) 28% (D'Amico, 2004)
Модулирано по интензитет лъчелечение 75-81 Gy	6% (Kirichenko, 2007) 6% (Jani, 2007) 4% (Zelevsky, 2002) 3% (Shippy, 2007) 2% (Zelevsky, 2006)	23% (Jani, 2007) 19% (Shippy, 2007) 15% (Zelevsky, 2002) 6% (Kirichenko, 2007)	49% (Zelevsky, 2006) 48% (Zelevsky, 2002)

*Стомашночревен тракт

**Генитоуринарен тракт

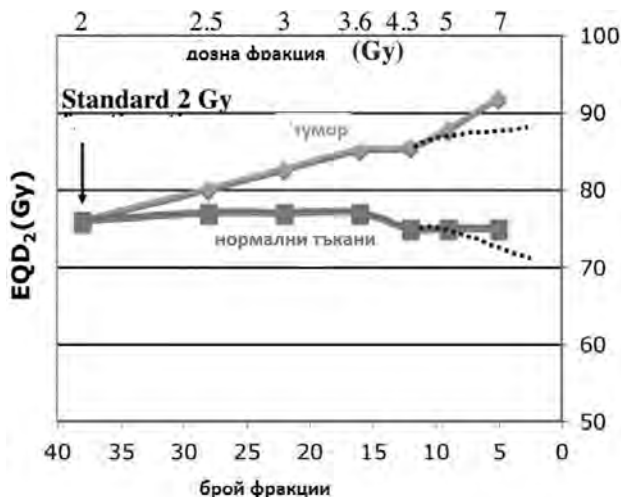
***С любезното разрешение на S. Pearson, et al.¹³

ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

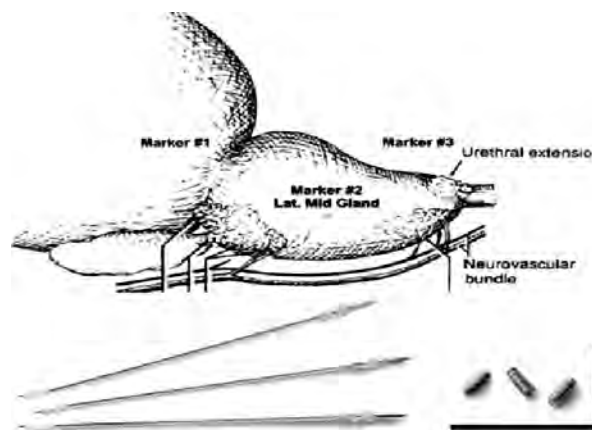
Недостатъци на МИЛЛ. Като относителен недостатък на МИЛЛ е неговата голяма трудоемкост и по-високи разходи. По данни на *S. Pearson, et al.* разходите за МИЛЛ са четири пъти по-високи от тези при 3-ИКЛЛ.¹³ Независимо от това, за 2002-2004 г. в САЩ има увеличаване на приложението му от 32% на 73%. Около 61% от академичните и 93% от общинските лекари го използват за облъчване на тумори на урологичната система.¹³ С въвеждането на новите техники на „обемна арк-терапия“ времето за лъчелечение се съкращава и пропускливостта на апаратурата се повишава значително, което намалява разходите.

Недостатък на стандартното ПКЛЛ с конвенционално фракциониране на дозата е голямата продължителност на лечебния курс (7-8 седмици).

Хипофракционирано перкутанно лъчелечение с умерени и много високи дневни фракции. Съвременен подход е прилагане на лъчелечение с високи дневни фракции (2.5-3 Gy до 6.1-7 Gy) спрямо конвенционално фракциониране на дозата с 1.8-2 Gy, което съкращава продължителния 7-9-седмичен лъчелечебен курс (35-45 облъчвания). Основава се на радиобиологичната особеност на ПК, характеризиращ се с ниско α/β съотношение (1.2 -2.2 Gy срещу 8-10 Gy при други карциноми), което го прави по-лъчечувствителен при облъчване с крупни фракции (Фиг. 3). Сравненията обхващат различните техники: ПКЛЛ, стереотактично лъчелечение (SBRT) и брахитерапия.^{16,17} Предимството е свързано с по-кратък лъчелечебен курс, особено важно при най-високотехнологичните методи (брахитерапия, радиохирургия, кибер-нож), където ежедневно облъчване е най-точно, защото е чрез IGRT и е много трудоемко. Това има значителни психологически, финансови и други предимства. Неприятно за пациента е само инвазивното поставяне на маркери на специални места в простатата (Фиг. 4).



Фигура 3. Предимство на хипофракционирано лъчелечение (по-висок ефект в карцинома и не-висока токсичност в здравите тъкани) в сравнение с конвенционално фракциониране.



Фигура 4. Зони на поставяне на рентген-видими маркери за МИЛЛ и видове маркери.

Началото на хипофракционирането започва предпазливо през 1998 г. с опит на клиника в Кливланд с умерено повишена доза за фракция (2.5 до 7 Gy) в 28 фракции. Облъчването ежедневно се ръководи чрез ултразвук преди всеки лъчелечебен сеанс. *Kupelian et al.* докладват през 2005 г. и 2007 г. резултати от 700 болни в различни рискови групи.¹⁶ По дефиницията Phoenix⁴⁴ петгодишната ПББР достига 94% в група с нисък риск, 83% – в група със среден риск и 72% – в група с висок риск. Късната рек-

тална токсичност степен 3 е 1.3%, а уринарната – 0.1%.¹⁶

С висока степен на доказателственост е едно фаза III проучване на болниците MD Anderson и Fox Chase, които рандомизират по 102 пациенти за стандартно фракционирано лъчелечение с 75.6 (1.8 Gy) срещу 72.0 (2.4 Gy). Средното време на проследяване е 4.7 години, като е постигната петгодишна ПББР респ. 94% срещу 97%, късната ректална токсичност над степен 3 – 1.0% срещу 3% и уринарна токсичност – 1.0% срещу 0%.^{17, 18}

Италианско фаза III проучване на *Arcangeli et al.* рандомизира групи, облъчвани с 62 Gy (20 фракции) и стандартно 80 Gy (40 фракции) при групи с висок риск, оценка по *Gleason* 8-10 и/или PSA > 20 ng/ml срещу PSA 11-20 ng/ml, T > 2c, оценка по *Gleason* 7. Хипофракционираното облъчване показва по-висока ефективност поради по-високата биологично ефективна доза в простатата: петгодишна ПББР – 78 % срещу 62%.¹⁹

Исторически, с натрупване на световния опит за лъчева токсичност, броят на фракциите намалява, а дозата за фракция се увеличава.

Стереотактично лъчелечение. Това е термин, включващ стереотактична радиохирургия (СРХ, SRS) и фракционирано стереотактично лъчелечение (ФСЛЛ, SBRT). Методът е обещаващ като минимално инвазивна техника, която използва тесни и силно фокусирани лъчеви снопове в много прецизно уточнен и облъчван обем. Поради ниското α/β съотношение на ПК тази техника позволява да се аплицират малък брой високодозови фракции в малък обем. Това е т.нар. ултрафракционирано ускорено лъчелечение, което има много радиобиологични и технологични предимства, с голямо удобство за болния. Стеротактичното облъчване намалява още лъчевите фракции до четири-пет.

Съществуват само няколко единични институционални проучвания (40-70 болни), които показват много добри клинични резултати: ПББР – 93-100% с късна токсичност до 3-5%, проследени 33-41 месеца (*Табл. 3*).²⁰⁻²⁶

Отчита се ниска лъчева токсичност, макар че се използват високи дневни фракции. Сравнителните данни върху стриктура на уретрата показват, че след РП тя се на-

Таблица 3. Избрани проучвания на стереотактично лъчелечение.

Публикации	Брой болни	Фракциониране	Проследяване (години)	Късна токсичност над степен 3 (%)	ПББР (%)
<i>King et al. 2011</i>	67	36.5 Gy в 5 фр.	27	0	94 (5 години)
<i>Jabbari et al. 2011</i>	38	38 Gy в 4 фр.	1.5	5 уринарна	100 (1.5 години)
<i>Kang et al. 2011</i>	44	32-36 Gy в 4 фр.	3.3	0	100 (3.3 години)
<i>Freeman et al. 2010</i>	41	35-36 Gy в 5 фр.	5	2 уринарна	93 (5 години)
<i>Bolzicco et al. 2010</i>	45	36.25 Gy в 5 фр.	1.7	2 ректална	100 (3 години)
<i>King et al. 2011</i>	67	36.25 Gy в 5 фр.	5.9	3.5 ректална	9 (5 години)

ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

блюдава 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 подберат пациенти с висок риск от лъчеви реакции.^{32, 33}

Лечение с протони и тежки йони.

Използва се като алтернативни йонизиращи източници с дълбоко проникване и отдаване на енергията в малък обем, определен от енергията на лъчението (пик на *Brag*). Теоретично имат предимства за запазване на здрави тъкани, заобикалящи простатата. Обаче предимството на лъчелечение с протони³⁰ и тежки йони³¹ няма висока стойност на доказателственост поради липса на рандомизирани проучвания, сравняващи го с лъчеви и нелъчеви лечебни методи.

Следоперативно лъчелечение непосредствено след радикална простатектомия

Следоперативното лъчелечение веднага след РП се нарича непосредствено следоперативно лъчелечение (НСЛЛ). Изследванията показват, че в стадий рТ3 след РП съществува висок риск от R1-резекция, неблагоприятна хистология и тазови лимфни метастази, които водят до риск от рецидив в 20-70%.³²⁻³⁵ Предиктивни фактори с висока статистическа значимост за биохимичен рецидив са рТ3, PSA ($p = 0.005$), оценка по *Gleason* ($p = 0.002$) и R1 ($p < 0.001$). При рТ2р с R1 също има висок риск от рецидив.^{27, 34-35}

Три големи рандомизирани проучвания показват, че ПББР се подобрява, когато след РПП се извърши ПЛЛ. За съжаление, общата преживяемост се повишава само в проучване SWOG 8794, където 425 мъже са проследени за 12.6 години след след НСЛЛ и се доказва повишаване на ПРБР (36% срещу 12%, $p = 0.001$), на обща преживяемост

($p = 0.023$) и на преживяемост без метастази ($p = 0.016$).^{36, 37} Това се отнася както за рТ2 с R1⁴, така и за рТ3 с R0-R1.

Проучване EORTC показва подобни резултати при 1005 пациенти с рТ3а-в, R0-R1: ПББР – 78% срещу 48% при непровели лъчелечение след РП.³⁸ Немското проучване на *Wiegel et al.* върху 268 болни с рТ3 и нисък PSA докладва, че след лъчелечение ПББР се повишава до 72% в сравнение с контроли (54%; HR = 0.53; 95% CI, 0.37-0.79) и при пациенти с неоткриваем PSA.³⁹

За съжаление и трите рандомизирани проучвания са проведени в периода 1986-1998 г. и използват ниски дози до 60 Gy с двуизмерно планиране, т.е. преди EORTC 22911 да препоръча поне 64 Gy в простатното ложе. В тях няма данни за състоянието на рN, което е важен фактор и селектира пациенти с много висок риск, със или без PSA над 2 ng/ml. В този смисъл, данните могат да се интерпретират като ранно спасително лъчелечение. Само в 5% от болните е прилагана андроген-потискаща терапия (АПТ).³⁶⁻³⁹

Комбинацията с хормонално лечение също започва в проучването на EORTC.³⁸ Водещ негативен предиктивен фактор е R1 (разстояние под 10 mm на три места), комбиниран с персистиращ PSA.³⁸ Съчетаването на НСЛЛ и хормонотерапия води до подобряване на лечебния ефект, но няма проучване, което да показва, че комбинирането е по-добро в сравнение със самостоятелно лъчелечение.³⁹ Само при наличие на рN1 е доказан положителен ефект на АПТ.⁴⁰

За поддържане на добро качество на живот и избягване на уринарна инконтинция и уретрална стеноза, лъчелечението трябва да започне след пълно възстановяване от РП.^{28, 36-39} Това дава основания в основните световни препоръки лъчелечението да се започне след тримесечна АПТ, да продължи по време на лъчелечение и при висок риск да трае до три години.⁴¹ Системният

анализ на библиотеката *Cohrain* показва, че при пациенти със стадий T2c-T3 N0-х и оценка по *Gleason* 2-6 включването на АПТ преди и по време на лъчелечение подобрява общата преживяемост.⁴² *Widmark* доказва и ESMO препоръчва профилактика на гинекомастия при пациенти, получаващи над 6 месеца *bicalutamide*: единична фракция 8 Gy с електрони или ортоволтно лъчение.⁴³ Клиничният мишенен обем (КМО) обхваща само ложето на простата и семенни мехурчета с дози 66 Gy при конвенционално фракциониране. При много висок риск (pN1) има индикации за облъчване и на тазовите лимфни басейни при пациенти без тежка коморбидност, заедно с дългосрочна две-тригодишна АПТ.⁴⁰

Спасително лъчелечение

Биохимична прогресия на ПК се дефинира по два критерия: (1) регистриране след РП на стойности на PSA над 0.2 ng/ml, потвърдени от две последователни измервания; (2) регистриране след надир от дефинитивно лъчелечение на стойности на PSA от 2 ng/ml.⁴⁴

В литературата няма терминологично единство за лъчелечение след биохимична прогресия или клиничен рецидив. Използват се изразите *отложено*, *втора линия* или т.нар. *спасително лъчелечение*. Ние използваме термина *спасително лъчелечение* (СЛЛ). Това лечебно поведение се предпочита от много центрове, защото елиминира пациенти, които след РП нямат нужда от лъчелечение и спестява ненужни лъчеви реакции.³⁸ Подходящи за успешно СЛЛ са болни с R1 при РП, оставени под наблюдение. При бавно нарастване на PSA има презумпция за локален рецидив, в сравнение с бързото нарастване на PSA, който говори повече за далечни метастази (M1).^{33, 45} Различни единични проучвания показват успех на СЛЛ след биохимичен рецидив при болни след

РП, проследени 22-60 месеца: постигната ПББР в 10-77%. Съществуват публикации с много системи за предсказване на възможни рецидиви, които подбират пациенти с полза от СЛЛ чрез номограми, една от които е тази на Memorial-Sloan Kettering Cancer Center.⁴⁵⁻⁴⁶

Контролните рамене на три рандомизирани проучвания за следоперативно лъчелечение (EORTC 22911, SWOG 8794 и ARO 96-02/AUO/AP 09/05) показват, че петгодишната преживяемост без лъчелечение е 45-54% при пациенти с рискови фактори за рецидив.³⁶⁻³⁹ От проучванията SWOG и EORTC се заключава, че отложеното лъчелечение трябва да започне при начални сигнали за биохимичен рецидив още при PSA – 0.5 ng/ml, т.е. не бива да се чака развитие на измерим рецидив, тъй като това влошава резултатите.³⁶⁻³⁸ При започване на лъчелечение повече от 25% от болните в SWOG и EORTC са с PSA над 0.2 ng/mL, което отговаря на философията „спасително лъчелечение“. Важно е да се отбележи, че концепцията на СЛЛ остава под наблюдение болни с рискови фактори – R1 и/или pT3b. Трябва да се подчертае, обаче, че рискът от уретрална стеноза и уринна инсуфициенция е по-висок, ако лъчелечението започне години след възстановяване от РП.⁴⁷

Данните за СЛЛ се базират основно върху 3200 болни в 15 ретроспективни проучвания, за периода 2000-2010 г. Само проучването на *Troch et al.*, 2008, показва истинска полза от СЛЛ с десетгодишна обща преживяемост – 89%. То документира трикратно повишаване на ПББР в сравнение с пациенти без лъчелечение ($p < 0.001$).⁴⁸

Добавянето на АПТ към лъчелечение не води до допълнително повишаване на преживяемостта ($p = 0.003$).⁴⁸ Три проучвания включват АПТ към СЛЛ при 50-60% от пациентите. Най-обширното ретроспективно проучване на *Stephenson AJ, et al.* върху 1500

ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

болни показва, че четиригодишната ПББР се подобрява дори в групи с висок риск (PSA \geq 2 ng/ml, оценка по Gleason 8-10 и време на удвояване на PSA под \leq 10 месеца).³³

Само в едно ретроспективно проучване се обсъжда необходимата дозата да бъде 64-72 Gy, в зависимост от големината на рецидива – биохимичен или макроскопски (клиничен). Счита се, че туморният обем при СЛЛ е десет пъти по-голям от този следоперативно.⁴⁹ Макар от ретроспективни изследвания, данните сочат, че повечето пациенти с бавно повишаващ се PSA след РП имат локални рецидиви.^{33, 48} Облъчване само на простатното ложе, без тазови лимфни басейни, осигурява дългосрочен контрол, без допълнителна токсичност от разширено облъчване. Спазването на препоръките на EORTC за КМО избягва излишно облъчване на нормалните тъкани и осигурява добро качество на живот.⁴⁶

Ескалирането на дозата е с доказана ефективност в проучвания за дефинитивно лъчелечение. При СЛЛ данните от най-скоро публикуваните ретроспекции показват, че с МИЛЛ може да се реализира над приетата в момента стандартна доза (66 Gy). Дози около 75 Gy, макар чрез МИЛЛ, водят до късна токсичност в 30%, основно на пикочополовата система.^{45, 46}

Спасително лъчелечение може да се провежда и с брахитерапия (БТ).^{50, 51} В неголеми проучвания (до 50 болни на проучване) се анализират предимствата и недостатъците на БТ с ниска и висока мощност на дозата, като се сравняват с други спасителни методи (криотерапия, термоаблация) при локален рецидив у болни, оставени под наблюдение или провели ПКЛЛ.^{51, 52} Недостатък на БТ с висока мощност на дозата (временен имплант) е недостатъчно облъчване, а при криотерапия и термоаблация – значителна токсичност. След втора линия лъчелечение (спасителна БТ след ПКЛЛ) се

постигат резултати за петгодишна ПББР от порядъка на 20-87%. Изводът, особено важен за съвременната българска практика (разполагаме само с един съвременен апарат за БТ с висока мощност на дозата), е, че при определени строги индикации методът предлага ефективно СЛЛ след проведено лъчелечение при 25% от рецидивирали пациенти.^{51, 28, 29}

В критичен обзор от 2010 г. P. Ghadjar et al. анализират ползата и риска от непосредствено следоперативно лъчелечение и отложено СЛЛ.⁴⁷ Твърди се, че ефективността на следоперативното лъчелечение след РП не може да се сравнява с тази на СЛЛ, показвайки достоверно превъзходство: петгодишна ПББР – 69-89% срещу 39-68%, локален туморен контрол – 95% срещу 79-93%. Естествено, причината се крие във вероятността 50% от пациентите, които са провели следоперативното лъчелечение да не развият биохимичен рецидив, както и във факта, че туморният обем при СЛЛ е по-висок и изисква по-високи дози.⁴⁷ Извън клиничните проучвания, препоръчителните дози в практиката са 64-72 Gy, в зависимост от големината на туморния обем.⁴⁷ Изпълнението на СЛЛ следва да бъде високотехнологично – 3-ИКЛЛ или МИЛЛ, особено при прилагане на дози, по-високи от 60 Gy. Преди наличие на данни от рандомизирани проучвания, които да сравняват дефинитивно, следоперативно и СЛЛ, практиката не притежава основания за високо препоръчително ниво на доказателствената медицина.

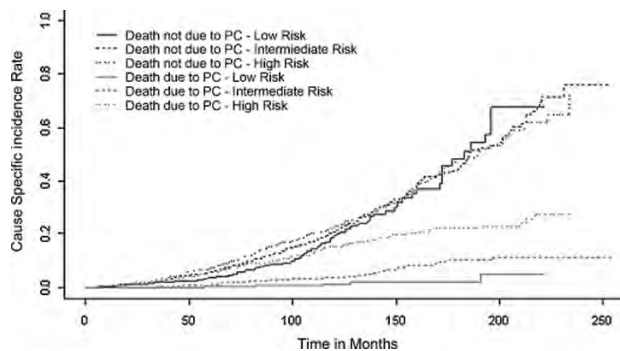
Пациенти с най-ранен израз на рецидив трябва да бъдат насочени за СЛЛ (ако не са провели лъчелечение) и да се включат в клинични проучвания. В ход са рандомизирани проучвания, които изследват ролята на двата вида следоперативно лъчелечение (непосредствено и спасително): RADICALS (radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery), провеж-

дан от Medical Research Council, UK, и The National Cancer Institute of Canada върху 4000 болни⁵³, GETUG-17, провеждано от French Groupe d' Étude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) върху 718 болни⁵⁴, и RAVES (radiotherapy adjuvant versus early salvage), провеждано от Tasman Radiation Oncology Group (TROG) върху 470 болни.⁵⁵

И двата метода за СЛЛ (перкутанно и БТ след рецидив) подобряват клиничните резултати (ПББР и локорегионален туморен контрол), но няма проучване, което да показва, че СЛЛ променя общата преживяемост и намалява далечните метастази. Поради това лъчелечението все още остава недостатъчно използван метод при рецидиви след наблюдение и РП.

Избор на непосредствено или спасително лъчелечение след радикална простатектомия

Въз основа на споменатите данни (контролни рамене на три рандомизирани проучвания и множество ретроспективни изследвания, които оценяват рискови фактори за биохимичен и клиничен рецидив) повечето пациенти с рТЗ и R1 имат индикации за непосредствено лъчелечение след РП с ниво на доказателственост А.³⁶⁻³⁹ Освен това, пациентите с предоперативни стойности на PSA над 10 ng/ml и време на удвояване на PSA > 2 ng/ml годишно, също биха имали полза от непосредствено лъчелечение, но затова се очакват данни от цитираните проспективни проучвания.⁵²⁻⁵⁴ За всички останали пациенти с по-слабо изразени прогностични рискови фактори трябва да се направи баланс между качество на живот след самостоятелна РП и допълнителна токсичност от следоперативно лъчелечение в посока отлагане към СЛЛ при биохимичен рецидив. Съществуващите номограми



Фигура 5. Онкологична и неонкологична смъртност на контингент с простатен карцином в различни рискови групи. С остаряването нараства рискът от неонкологична смъртност.

биха помогнали за правилен избор, като се прибавят рисковите фактори – ТЗb, оценка по *Gleason* и стойности на PSA след РП и преди СЛЛ.^{32, 33, 44, 57}

Поради различната биологична агресивност на тумора много важен фактор е очакваната продължителност на живота, която широко варира в света (Фиг. 5). При стойност под 5 години след РП не би следвало да се препоръчва непосредствено адювантно лечение. Данни показват, че клинични симптоми се развиват около 8 години след биохимичен рецидив.⁵⁶

Палиативно лъчелечение

Палиативно лъчелечение (ПЛЛ) при ПК се прилага като симптоматично лечение при далечни метастази. От аутопсирани случаи най-честа локализация са костни и гръбначни прешлени (90%), следвани от белодробни (46%), чернодробни (25%), плеврални (21%), мозъчни и други метастази.⁵⁸

Палиативно лъчелечение при костни метастази. Основен подход е обезболяващо лъчелечение, стабилизираща ортопедична хирургия и/или системно приложение на бифосфонати.⁵⁹⁻⁶³ Метод на избор е ПКЛЛ при изолирани метастази и метаболитна брахитерапия при множествени метастази.⁵⁹⁻⁶³ Поради преобладаване на остеосклеротични

ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

метастази, патологичните фрактури са редки. Препоръчва се ПКЛЛ с различно фракционирание – от стандартните 10-14 фракции с 30-35 Gy до еднократно приложение на 8-10 Gy. Обезболяващият ефект на една лъчева фракция (8-10 Gy) е еквивалентен на крупнофракционирано лъчелечение (10 по 3 Gy, 5 по 4 Gy, 4 по 5 Gy).⁶² Еднократно лъчелечение (8-10 Gy) се прилага при трудно подвижни пациенти със силно изразен болков синдром.⁶¹ Рандомизирани проучвания отчитат редуция на болката в 50-91% и пълно обезболяване – в 25-45%.⁵⁹⁻⁶³ При 21.5% от пациентите с продължителна преживяемост и еднократно лъчелечение с 8-10 Gy се налага втори обезболяващ сеанс на същия костен отдел. При множествени метастази с болков синдром, неповлияващ се от аналгетици, бифосфонати и лъчелечение, се препоръчват радиофармацевтици.^{62, 63} Поради различен механизъм на действие на бифосфонати и ПКЛЛ те могат да се прилагат едновременно.⁶³

Палиативно перкутанно лъчелечение при компресия на гръбначен мозък. Това е спешно състояние, изискващо незабавна стабилизация и неврологично възстановяване, предотвратяващо парализация. Основен подход е лъчелечение в комбинация с високи дози *dexamethasone*. Декомпресивна ламинектомия (със или без последващо лъчелечение) има предимство пред самостоятелно лъчелечение при болни, провеждали лъчелечение в същата област, при прогресия на неврологична симптоматика, симптоматична спинална нестабилност или наличие на компресиращи костни фрагменти.⁶³ Лъчевите дози и фракционирание са подобни на тези при костни метастази. Продължителността на ефекта зависи от фракциониранието: най-бързо повлияване се отчита след едро фракционирание (5 по 4 Gy, 1-2 по 8 Gy) и най-продължително – след конвенционално фракционирание (10 по 3 Gy за 2 седми-

ци, 15 по 2.5 Gy за 3 седмици или 20 по 2 Gy за 4 седмици). Пълнен или частичен контрол на болката и неврологичната симптоматика се постига при 90% от преживели до 6 месеца и се задържа при 64% от преживели до трета година.⁶⁴

Метаболитна брахитерапия (МБТ) при множествени костни метастази. За контрол на костна метастатична болка със степен на препоръчителност А се препоръчва своевременно палиативно лечение с класическите радионуклиди – *strontium-89* и *samarium-153*. По литературни данни МБТ постига частичен или пълен ефект при средно 70-90% от болните, а пълно обезболяване – при 20-30%.⁶⁵ Може да се комбинира с интравенозно прилагане на бифосфонати.

Strontium-89 (Metastron). Той е първият радиофармацевтик, приложен още през 1941 г. за облекчаване на болков синдром при ПК. Ефект се постига при 80% от пациентите и е със средна продължителност 3-6 месеца (започва между 7-и и 14-и 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.⁶⁵ Комбинираното използване на *doxorubicin* с една доза *strontium-89* доказва в рандомизирано фаза II проучване повишаване на общата преживяемост в сравнение със самостоятелен *doxorubicin*.⁶⁶

Маркирани фосфонати (*rhenium-186-HEDP*, *samarium-153-EDTMP*). Те имат пониско енергетично бета-лъчение, което е по-щадящо за костния мозък и може да се прилага заедно с химиотерапия. Емитирането и на гама-лъчи позволява визуализирането им с костно сканиране и прогнозиране на лечебния ефект.

Radium-233 (Alfaradin). В рандомизирано фаза II⁶⁷ и фаза III проучване се доказва голямо предимство на нов радионуклид, който е алфа-лъчители и има по-висока биологична ефективност от бета-лъчители, дължаща се на прекъсване на двойната ДНК-верига. Притежава малък пробег от порядъка на 2-10 клетъчни диаметъра, което води до ниска хематологична токсичност. Резултатите от проучване ALSYMPCA върху 809 болни показва повишаване на общата преживяемост, което много други анализи не успяват да докажат. Проучването е спряно по-рано поради достигане на резултати с подобрене на преживяемостта от 11.2 на 14.0 месеца ($p = 0.001$).⁶⁷ Очаква се решаване на допълнителни проблеми, като дозиметрия на алфа-частиците, комбиниране с химиотерапевтици (платина или *docetaxel*), решение за прилагането му в по-ранен стадий. Страничните ефекти включват гадене, диария, но е без хематологична токсичност, което прави препарата подходящ при хормоно-резистентни пациенти, провеждащи химиотерапия.^{67, 68}

Палиативно стереотактично лъчелечение. Стереотактичната радиохирургия е минимално инвазивна лъчелечебна техника, осъществяваща специфичен радиобиологичен ефект в малък туморен обем с висока еднократна доза.⁶⁹ Предимството ѝ пред конвенционалната хирургия е достъпност в места, невъзможни за операция. Извършва се чрез гама-нож, кибернож или със заредени частици (протони, тежки йони). Поради висока еднократна доза се изисква изключително точно фокусиране в туморния обем и максимална защита на здравите тъкани. Фракционираното стереотактично лъчелечение е метод за лъчелечение, при който се прилагат няколко фракции (1-5) в интервал от дни или седмица, обикновено с помощта на линейни ускорители чрез подвижни маски или

друга по-лека имобилизация.⁶⁹⁻⁷⁴ Техниките са подходящи главно при т.нар. олигометастази (една до три лезии). Публикациите визират малки серии (25-70 болни) от проспективни фаза I-II проучвания, включващи селектирани пациенти с метастатични лезии на главен мозък, бял дроб, черен дроб и гръбначен мозък, без стратифициране по първични тумори, без контролна група и с прилагане на различни методи за системно лечение. Сравнителният анализ показва, че методът има качества, сравними с оперативните техники и радиофреквентната аблация: туморен контрол – 67-92%. Трудно е да се цитират данни за преживяемост, тъй като се отнасят за различни първични тумори. За рутинното му прилагане, обаче, са необходими фаза III рандомизирани проучвания. Приёмът се очертава като бърз, ефективен, поносим, но скъп палиативен метод с отличен ефект при липса на активна системна или висцерална болест.^{73, 74}

Белодробни метастази. В аутопсионен материал при ПК те се откриват до 25%, но не повече от 6-10% имат клинична проява.⁵⁸ При хормонорезистентни метастатични лезии има индикации за фракционирано стереотактично лъчелечение. В сумарен ретроспективен анализ на *Lo et al.* са избрани проучвания от 1995-2008 г. върху 10-60 болни с различни тумори, облъчвани с 1-10 фракции, като се докладва висок туморен контрол – 70-98%.⁷⁶ Акцентира се върху сложността на облъчване при различни фази на дишане, необходимостта от прецизна дозиметрия и верификация.⁷⁰

Мозъчни метастази. При ПК се наблюдават до 6% от случаите и най-често са солитарни. Ако са симптоматични, се препоръчва фракционирано стереотактично лъчелечение.⁷¹⁻⁷³ Прилага се обща доза 12-20 Gy в 3-4 фракции или еднократна обща огнищна доза – 30 Gy. Според Cochrane анализ, включващ три проучвания, в които

ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

фракционираното стереотактично лъчелечение е добавена към цялостно лъчелечение на главен мозък, не се доказва допълнителна полза в преживяемост и не се препоръчва при пациенти с ПК.⁷²

Чернодробни метастази. Срещат се рядко при ПК. Фракционирано стереотактично лъчелечение се препоръчва при иноперабилни, с максимален туморен диаметър под 5 cm и до три лезии. Резултатите са сходни с хирургията: локален туморен контрол – 67-92% и петгодишна преживяемост – 37%, по-ниска смъртност – под 1 % и лъчеви усложнения – 3%.^{77, 78} Основни обсъждания са за броя на фракциите (3-10) и т.нар. радиационна болест на черния дроб. Съществуват два подхода: (1) прилагане на висока доза с малък брой фракции (3 по 15-20 Gy) и (2) доза 36-50 Gy с 6-10 фракции.^{77, 78} Засега е прието да се защитава 30-50% от черния дроб, да се прилагат не повече от 12-7 Gy, дадени в 3-1 фракции, и поне 700 ml от органа да получи по-малко от 15 Gy в три фракции. Резултатите описват намаляване на болката до 80-90% и едногодишна преживяемост – 20-24%.^{77, 78}

Изводи

Дефинитивно лъчелечение: (1) при локално авансирал ПК (T3-4 N0 M0) и/или висок риск, и добър пърформанс статус се препоръчва дефинитивно перкутанно лъчелечение преди, по време и три години след комбинирана андроген-потискаща терапия (*ниво на препоръчителност А*); (2) при простатен карцином в стадий T1a-1c и висок риск се препоръчва дефинитивно перкутанно лъчелечение (самостоятелно или комбинирано с хормонотерапия) (*ниво на препоръчителност В*); (3) 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 (*ниво на препоръчителност В*); (4) при пациенти с нисък (T1-2a, оценка по Gleason \leq 6, PSA $<$ 10 ng/ml) или среден риск (T2b-2c, оценка по Gleason \leq 7 или PSA 10-20 ng/ml) и очаквана продължителност на живот \geq 10 години се препоръчва дефинитивно перкутанно лъчелечение или брахитерапия; препоръчителна обща огнищна доза при нисък риск е 75.6-79 Gy (1.8-Gy/фракция, 36-41 фракции), при среден и висок риск – 75-80 и над 80 Gy; за дефинитивно лъчелечение с канцерцидни дози (78-82 Gy) се препоръчва само високотехнологично триизмерно конформално лъчелечение или модулирано по интензитет лъчелечение (*ниво на препоръчителност В*); (5) не се препоръчва профилактично облъчване на лимфни басейни с дози 45-50 Gy, дори при пациенти с негативни прогностични фактори, а само след доказване на cN1 (таблици на Partin) или pN1, или много висок риск (*ниво на препоръчителност В*); (6) при подбрани пациенти с нисък риск възможен терапевтичен избор е стереотактично хипофракционирано лъчелечение като най-високотехнологична и минимално инвазивна лъчева техника (*ниво на препоръчителност D*).

Следоперативно лъчелечение непосредствено след радикална простатектомия: (1) всички пациенти с негативни прогностични фактори (R1 резекция и/или pT3, и/или предоперативен PSA 10 ng/ml) имат индикации за следоперативно лъчелечение със или без хормонотерапия, при очаквана средна продължителност на живота над 5-8 години; клиничният мишенен обем обхваща само ложето на простатата и семенните мехурчета с 66 Gy при конвенционално фракциониране на дозата (*ниво на препоръчителност А*); (2) при локално авансирал простатен карцином (pT3-4 N0 M0) и/или висок и много висок риск (pT3b-4) се препоръчва следоперативно лъчелечение с едновременна хормонотерапия, включва-

що перкутанно облъчване плюс тригодишна комбинирана андроген-потискаща терапия (ниво на препоръчителност А); (3) при локално авансирал простатен карцином с позивен нодален статус (pN1 M0) се препоръчва следоперативно лъчелечение с едновременна хормонотерапия, включващо перкутанно облъчване (простатно ложе и регионални лимфни басейни с обща доза – 66 Gy) плюс тригодишна комбинирана андроген-потискаща терапия (ниво на препоръчителност А); (4) при локализиран простатен карцином (pT1c-2c N0 M0) с висок риск се препоръчва следоперативно лъчелечение с краткосрочна комбинирана андрогенна блокада (два месеца преди, по време и шест месеца след лъчелечение (ниво на препоръчителност В); (5) при продължителна хормонотерапия над 6 месеца може да се проведе профилактично лъчелечение на млечните жлези с една фракция от 8 Gy за превенция на гинекомастия (ниво на препоръчителност В).

Спасително лъчелечение при биохимичен рецидив след радикална простатектомия: (1) при пациенти с pT2-3N0M0 и с биохимичен рецидив трябва да се започне спасително лъчелечение преди нивото на PSA да надвиши 0.5 ng/ml (ниво на препоръчителност С); (2) методът, избран за спасително лъчелечение след биохимичен или клиничен рецидив, зависи от предшестващото лечение, големината на рецидива и състоянието на болния да понесе лъчелечение; (2) пациенти с рецидив, рестадирани като N0 M0, без или след проведено лъчелечение имат индикации за спасителна брахитерапия с висока мощност на дозата при задължителна биопсия на рецидива, магнитнорезонансна томография без капсулна пенетрация, очаквана продължителност на живот над 5-10 години, интервал без болест преди рецидива над 2 години, време на удвояване на PSA над 9 месеца, оценка по Gleason при рецидива ≤ 6 , малка простата

(под 40 cc), уринарен индекс на Американското дружество по урология под 10 (ниво на препоръчителност С).

Палиативно лъчелечение: (1) за контрол на болков синдром от множествени костни метастази при простатен карцином се препоръчва своевременно палиативно лечение със Sr-89 и Sa-155 (със или без прилагане на бифосфонати (ниво на препоръчителност А); (2) перкутанно лъчелечение в една фракция от 8 Gy се препоръчва като лечение с еднаква ефективност в сравнение с повече фракции, което е много подходящо при трудно подвижни пациенти със силна болкова симптоматика (ниво на препоръчителност А); (3) при олигометастази в бял дроб, черен дроб, гръбначен мозък или централна нервна система може да се препоръча високотехнологично фракционирано стереотактично лъчелечение (ниво на препоръчителност С).

България има възможност да предложи на своите пациенти високотехнологично дефинитивно лъчелечение, следоперативно лъчелечение с предпочитание към високотехнологичните методи, комбинирано с андроген-потискаща терапия. Все още няма българска практика за хипофракционирано или стереотактично лъчелечение с намален брой или единични дозни фракции.

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

ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

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. Bentzen SM, Ritter MA. The alpha/beta ratio for prostate cancer: what is it, really? *Radiother Oncol* 2005; 76: 1-3
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 PT1): 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. 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 carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52 (1): 81-90
13. 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
14. 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
15. Ritter MJ, et al. Hypofractionation for Prostate Cancer. *Cancer J* 2009; 15 (1): 1-6
16. Kupelian PA, et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2007). 68(5): 1424
17. Kuban D, et al. Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(5): 1260-1264
18. Kuban DA, et al. Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: S58-59
19. Arcangeli G, et al. A Prospective Phase III Randomized Trial of Hypofractionation Versus Conventional Fractionation in Patients with High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 11-18
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. Jabbari S, et al Stereotactic body radiotherapy as monotherapy or post-external beam radiotherapy boost for prostate cancer: technique, early toxicity, and PSA response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82 (1): 228-234
22. Kang IK, et al. Image guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer. *Tumori* 2011; 94: 45-48
23. Freeman DE. King CR Stereotactic body radiation therapy for low-risk Prostate Cancer – five years outcome. *Radiat Oncol* 2010; 6: 3
24. Bolzicco G, et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Preliminary clinical results. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2010; 9: 5
25. 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
26. 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
27. Първанова В., и съавт. Карцином на простатната жлеза – епидемиология, стадиране, молекулярни маркери. *Списание на Българско онкологично дружество* 2009; 4: 11-15
28. Първанова В., и съавт. Карцином на простатната жлеза – съвременни терапевтични подходи и проследяване. *Списание на Българско онкологично дружество* 2009; 4: 16-23

29. 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, Стр. Каранов, Здр. Валерианова, Авис-24", София, 2009, стр. 227-271
30. 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): 744-75113.
31. 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
32. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Prostate Cancer Nomograms. Available at: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>. Accessed October 19, 2010
33. 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
34. Swindle P, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005; 174: 903-907
35. 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
36. 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
37. Thompson IM Jr., et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296: 2329-2335
38. 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
39. Wiegel T, et 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. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27 (18): 2924-2930
40. DeSilvio M, et al. Phase III Trial Comparing Whole-Pelvic Versus Prostate-Only Radiotherapy and Neoadjuvant Versus Adjuvant Combined Androgen Suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *JCO* 2003; 21 (10): 1901-1911
41. 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
42. Kumar S, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (4): CD00601
43. 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
44. 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
45. Cox JD, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. 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. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1155-1163
46. 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
47. Ghadjar P, et al. Postoperative Radiotherapy after Radical Prostatectomy: Indications and Open Questions *Prostate Cancer* 2012; 2012: 963-417
48. 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
49. 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
50. Song PY. Salvage high dose rate brachytherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *PCRI Insights* 2008; 11: 4
51. Lee B, et al. Feasibility of high-dose rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California-San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1106-1112
52. Tharp M, et al. Prostate high-dose rate brachytherapy as salvage treatment of local failure after previous external or permanent seed irradiation for prostate cancer. *Brachytherapy* 2008; 7: 231-236

ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

53. RADICALS <http://www.radicals-trial.org/>
54. GETUG-17 <http://www.onco-normand.org/fr/urologie/200-getug-17>
55. RAVES <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00860652>
56. Pound CR, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Journal of the American Medical Association* 1999; 281 (17): 1591-1597
57. Buskirk SJ, et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *Journal of Urology* 2006; 176 (3): 985-990
58. Bubendorf L, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. *Human Pathology* 2000; 31 (5): 578-583
59. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patients follow-up. *Radiother Oncol* 1999; 52: 111-21.
60. Sze WM, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy- a systematic review of randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD OO4721
61. Chow E, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423-1436
62. Falkmer U, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42: 620-633
63. Roque M, et al. Radioisotopes for metastatic bone pain (Cochrane Review) In The Cochrane Library Issue 1, 2006. Chichester; John Wiley, UK
64. Rades D, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3388-3393
65. McEwan A. Palliation of bone pain, in "Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment", Churchill Livingstone, ed. by P. Ell and S. Gambhir, 2004, 407-420
66. 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
67. 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
68. Parker C, 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
69. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/. Last accessed January 9, 2010
70. Report of AARM task group 101. *Medical Physics* 2010; 37 (8): 4078-4101
71. Rades D, et al. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1-3 brain metastases. *Cancer* 2007; 110: 2285-2292
72. Patil CG, et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD006121
73. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary Management of Brain Metastases. *Oncologist* 2007; 12: 884-898
74. Gerszten PC, et al. Radiosurgery for spinal metastases: Clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine* 2007; 32: 193-199
75. Gerszten PC, et al. CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: Clinical experience in 125 cases. *Neurosurg* 2004; 55: 89-99
76. Lo SS, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Expert Rev in Anticancer Ther* 2009; 9 (5): 621-635
77. Schefter TE, et al. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1371-1378
78. Katz AW, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67 (3): 793-798

**ВИСОКОИНТЕНЗИВЕН ФОКУСИРАН УЛТРАЗВУК
ПРИ ЛОКАЛИЗИРАН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ:
НАЧАЛЕН ОПИТ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР**

доц. д-р Марин Георгиев, д.м.¹

д-р Явор Семерджиев²

д-р Радослав Гергов²

д-р Ангел Георгиев²

д-р Васил Василев¹

д-р Димитър Орманов, д.м.¹

проф. д-р Петър Панчев, д.м.н.¹

Victor Griffin, MD³

¹УМБАЛ *Александровска* – София

²МБАЛ *Доверие* – София

³УКНIFU *Camben*, London

ВИСОКОИНТЕНЗИВЕН ФОКУСИРАН УЛТРАЗВУК ПРИ ЛОКАЛИЗИРАН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ: НАЧАЛЕН ОПИТ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

доц. д-р Марин Георгиев, д.м.¹

д-р Явор Семерджиев²

д-р Радослав Гергов²

д-р Ангел Георгиев²

д-р Васил Василев¹

д-р Димитър Орманов, д.м.¹

проф. д-р Петър Панчев, д.м.н.¹

Victor Griffin, MD³

¹УМБАЛ Александровска – София

²МБАЛ Доверие – София

³UKNIFU Camben, London

ОБЗОР

Целта на статията е да се оцени клиничната ефективност и профила на безопасност на високоинтензивния фокусиран ултразвук (ВИФУ) при лечение на пациенти с локализиран простатен карцином (ПК); да се направи синтезиран литературен обзор в светлината на медицината, основана на доказателства.

Материал и методи: За периода април-юли 2010 г. с ВИФУ са лекувани четирима пациенти с локализиран ПК. Използван е апарат Sonablate-500, производство на Focus Surgery Inc, Indianapolis, USA.

Резултати: Средната възраст на пациентите е 74 години (55-77), средната стойност на простатоспецифичния антиген (PSA) е 7.4 (2-12) ng/ml; клиничната характеристика на карцинома включва стадий T2 и оценка по Gleason до 7; средният обем на простатната жлеза е 42 g (38-55), среден международен простатен симптоматичен индекс (МПСИ) 14 (7-21), среден максимален уринарен дебит (МУД) – 14 (21-12) ml/sec. Стойностите на PSA след 3 месеца са под 0.2 ng/ml при трима от пациентите, като при четвъртия пациент е 2 ng/ml. На 6-и, 12-и, 18-и, 24-и месец пациентите със стойност на

PSA 0.2 ng/ml запазват тези нива, а пациентът със стойност 2 ng/ml показва прогресия до 20 ng/ml, което налага преминаване към хормонотерапия. При един от пациентите се налага инцизия на мехурната щийка поради обструкция, регистрирана на 18-и месеци. При всички пациенти е налице запазена еректилна функция.

Заклучение: Високоинтензивният фокусиран ултразвук е все още в експериментална фаза. Необходими са нови проучвания с дългосрочно проследяване за установяване мястото му в лечението на ПК.

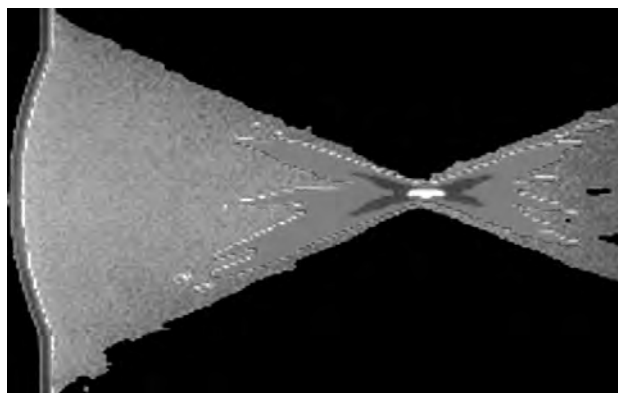
Увод

Простатният карцином (ПК) в момента е признат за един от най-значимите медицински проблеми, пред които е изправено мъжкото население в Европа и Северна Америка. Той е най-честото новообразоване с честота от 214 случая на 100000, превъзхождащ по честота белодробния и колоректалния карцином.¹ Освен това, ПК е втората най-честа причина за смъртта от карцином при мъжете.² От 1985 г. насам е налице увеличение на смъртните случаи от ПК, дори и в страни или региони, където той не е често срещан.³ В последните години болестта засяга все повече пациенти в активна възраст с висока очаквана преживяемост.

Съществуват различни начини за лечение на ПК в зависимост от възрастта на пациента, тежестта и стадия на болестта, патологоанатомичната характеристика на карцинома (оценка по *Gleason*) и стойностите на серумния простатоспецифичен антиген (PSA). Независимо от добрите онкологични резултати, хирургичното лечение на локализирания ПК е свързано с висока честота на ранните и късните усложнения. Това налага търсене на нови методи на лечение, съчетаващи висока онкологична ефективност и намалена честота на усложнения.

Високоинтензивен фокусиран ултразвук на простатата – принцип на действие и научни доказателства за клинична ефективност

Принцип на действие. Високоинтензивният фокусиран ултразвук (ВИФУ) на простатата представлява фокусирани ултразвукови вълни, емитирани от трансдусер, предизвикващи разрушаване на тъкани посредством механични и термални ефекти, известни като кавитация.⁴ Целта на процедурата е да се предизвика нагриване на малигнената тъкан. При фокусиране на ултразвуковата вълна се създава зона с висока плътност на енергия в мястото на фокуса. Последващото повишаване на локалната температура води до разтопяване на липид-



Фигура 1. Създаване на зона с висока плътност на енергия в мястото на фокуса.

ВИСОКОИНТЕНЗИВЕН ФОКУСИРАН УЛТРАЗВУК ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

ните мембрани на клетките и денатурация на белтъците, при което се постига коагулационна некроза (Фиг. 1).

При обзор върху 150 статии за ВИФУ на простата се установява липса на надеждни данни за преживяемост, тестове за проследяване, стойности на PSA, за терапевтичен успех, рецидив или прогресия.⁵⁻⁸

Клинични резултати. Трябва да се отбележи фактът, че все още липсват международни обективни критерии за оценка на клиничната ефективност на ВИФУ на простата. Резултатите са доста ограничени, тъй като разполагаме с данни от около хиляда случая, публикувани в литературата.⁹⁻¹⁵

В едно проучване авторите докладват сигнификантно намаление на PSA от 12 на 2.4 ng/ml.⁷ Независимо от това обаче, 50% от пациентите се представят с позитивни за тумор 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.⁸

Усложнения. Ретенция на урината е едно от най-честите усложнения, срещащо се при почти всички пациенти и налагащо катетеризация за срок от 12 до 35 дни.⁶⁻⁸ Стрес-инконтиненция се наблюдава в 12%. Последваща трансуретрална резекция (ТУР) или инцизия на мехурната шийка са сравнително чести. Постоперативна еректилна дисфункция се очаква в 55-70% от случаите.¹⁵⁻¹⁷

Собствен опит

Цел на настоящото изложение е да се оцени клиничната ефективност и профила на безопасност на ВИФУ при лечение на пациенти с локализиран ПК и резултатите да се дискутират в контекста на синтезиран обзор на литературата и в светлината на концепцията на медицината, основана на доказателства.

Материал и методи. За периода април-юли 2010 г. с ВИФУ са лекувани четирима пациенти с локализиран ПК. При всички пациенти е изследван PSA и е проведена трансректална десетточкова биопсия в рамките на един месец преди манипулацията. Всички пациенти са изследвани посредством трансректална ехография за определяне на обема на простатата, оценка на тежестта на симптомите с международния простатен симптоматичен индекс (ПМСИ), оценка на максималния уринен дебит (МУД) с провеждане на урофлоуметрия, магнитнорезонансна томография (МРТ) и костна сцинтиграфия. Използван е апарат Sonablate-500, производство на Focus Surgery Inc, Indianapolis, USA (Фиг. 2).

При всички пациенти процедурата е извършена под обща интубациона анестезия, като след манипулацията е извършена деривация на урината с цистофикс.



Фигура 2. Терапевтична конзола с трансректален трансдюсер, принтер и плосък монитор, фиксатор на трансдюсера, система за охлаждане.

Резултати. От предоперативната оценка на пациентите се установи следното: средна възраст – 74 години (55-77), средна стойност на PSA – 7.4 (2-12) ng/ml. Клиничната характеристика на карцинома включва стадий T2 и оценка по *Gleason* до 7, среден обем на простатна жлеза – 42 g (38-55), среден МПСИ – 14 (7-21), среден МУД – 14 (21-12). Оперативното време е между 2 и 4 часа, като в периоперативния период не се е налагала хемотрансфузия. Изписването е на следващия ден след манипулацията. Свалянето на цистофикса се извършва 2-3 седмици след операцията. Не са установени ретенция или инконтиненция на урината, нито инфекции на урогениталния тракт, налагащи антибиотично лечение. Пациентите имат спонтанна микция без клинични и уродинамични данни за субвезикална обструкция. При всички пациенти е установено подобряване на симптоматиката и намаляване на тежестта на симптомите, като МПСИ показва снижаване със средно 3 точки, което е устойчиво във времето. Стойностите на PSA след три месеца са под 0.2 ng/ml при трима от пациентите, а при четвъртия пациент PSA е 2 ng/ml. На 6-и, 12-и, 1-и, 24-и месец пациентите със стойност на PSA 0.2 ng/ml запазват тези нива, а пациентът със стойност 2 ng/ml показва прогресия до 20 ng/ml, което наложи преминаване към хормонотерапия. При един от пациентите се наложи инцизия на мехурната шийка поради обструкция, регистрирана на 18-и месец. При всички пациенти е налице запазена еректилна функция.

Заклучение

Високоинтензивният фокусиран ултразвук е минимално инвазивен метод за лечение на пациенти с локализиран ПК. Ранните наблюдения показват висок профил на безопасност и нисък процент на периоперативни усложнения. Подходящ е за

високо селектирана и добре информирана група пациенти.

Високоинтензивният фокусиран ултразвук все още е в експериментална фаза и е обект на проучвания. За тази процедура е необходимо значително по-дълъг период на проследяване, за да може да се направи оценка на мястото му в лечението на ПК. В момента Европейската и Американската асоциация по урология все още не могат да препоръчат използването на ВИФУ като опция за лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16 (3): 481-488
2. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58 (2): 71-96
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002; 90 (2): 162-173
5. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer-a review. *Eur Urol* 2006; 50 (5): 927-934
6. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003; 17 (8): 667-672
7. Poissonnier L, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007; 51 (2): 381-387
8. 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
9. 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
10. Blana A, et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004; 63 (2): 297-300
11. Uchida T, et al. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int* 2006; 98 (3): 537-539
12. Blana A, et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology* 2008 ; 72 (6): 1329-1333

ВИСОКОИНТЕНЗИВЕН ФОКУСИРАН УЛТРАЗВУК ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

13. Uchida T, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol* 2009; 16 (11): 881-886
14. Inoue Y, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of localized prostate cancer. *Int J Urol* 2011; 18 (5): 358-362
15. Boutier R, et al. Location of residual cancer after transrectal high-intensity focused ultrasound ablation for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2011; 108 (11): 1776-1781
16. Komura K, et al. Clinically significant urethral stricture and/or subclinical urethral stricture after high-intensity focused ultrasound correlates with disease-free survival in patients with localized prostate cancer. *Urol Int* 2011; 87 (3): 276-281
17. Elterman DS, et al. Results of high intensity focused ultrasound treatment of prostate cancer: early Canadian experience at a single center. *Can J Urol* 2011; 18 (6): 6037-6042

////////////////////////////////////

**ЛЕКАРСТВЕНО ПОВЛИЯВАНЕ
НА НЕОАНГИОГЕНЕЗАТА ПРИ АВАНСИРАЛ
ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Асен Дудов, д.м.

Клиника по медицинска онкология,
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

ЛЕКАРСТВЕНО ПОВЛИЯВАНЕ НА НЕОАНГИОГЕНЕЗАТА ПРИ АВАНСИРАЛ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Асен Дудов, д.м.

Клиника по медицинска онкология,
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

ОБЗОР

Простатният карцином (ПК) е водеща злокачествена болест сред мъжете в Съединените щати и Западна Европа. Единствено комбинацията от docetaxel и prednisone показва подобрена преживяемост при пациенти с метастазирал кастрация-рефрактерен ПК (КРПК). Обикновено отговорът към docetaxel е умерен, което налага използване на допълнителни лечения. Доказано е, че ангиогенезата е предпоставка за туморен растеж и метастазирание при ПК. За таргетиране на ангиогенезата се използват няколко стратегии, в това число блокиране на проангиогенните фактори чрез моноклонални тела или малкомолекулни инхибитори, които таргетират сигналните пътища на ангиогенеза в посока надолу, директно инхибиране на ендотелните клетки или таргетиране на други рецептори, участващи в клетъчната адхезия, пролиферация и преживяемост. В настоящата статия се обсъжда обосновката за таргетиране на ангиогенезните пътища при ПК и появата на bevacizumab като обещаващ продукт за анти туморно лечение.

Механизъм на ангиогенеза

За своето оцеляване туморните клетки трябва да разполагат с постоянен приток на кислород и хранителни вещества, необходими за поддържане на метаболитната активност. Тумор, който разчита на съществуваща васкулатура, може да достигне размер до около 2 mm. При туморните клетки повишеното производство на проангиогенни фактори е резултат от феномен, познат като *ангиогенен превключвател*. Патологичната ангиогенеза е резултат от нарушаване на регулаторните процеси, които обикновено поддържат стабилност на съдовата система. Въпреки че обикновено е огра-

ничен в определена област, растежът на нови кръвоносни съдове по време на патологична ангиогенеза е засилен и често тези съдове навлизат в области, където присъствието им нанася поражения. Факторите на растежа, произвеждани в резултат на ангиогенния превключвател, позволяват на тумора да увеличи притока на хранителни вещества към себе си чрез туморна ангиогенеза.

Туморната ангиогенеза започва със съдов ендотелен растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF), като туморът разпространява и други растежни фактори, които влизат в контакт със съществуващи кръвоносни съдове на заобикалящите

тъкани. Те активират ендотелните клетки по стените на съществуващите съдове, отключвайки ангиогенна каскада и водейки до поява на нови капилляри.

Централна роля в регулирането на ангиогенезата играе VEGF. Множество фактори на заобикалящата среда стимулират експресията му, в това число хипоксия, ниско рН, хормони (напр. прогестерон, естроген), растежни фактори (напр. епидермален растежен фактор (epidermal growth factor, EGF), TGF- β (бета), bFGF, PDGF, инсулиноподобен растежен фактор-1 (insulin-like growth factor, [IGF]-1) и цитокини (напр. IL-1 α [алфа], IL-6). Туморогенните мутации с участието на *p53*, *p73*, *Src*, *Ras*, *vHL* и *Bcr-Abl* също могат да стимулират експресията на VEGF. Така VEGF се свързва и активира рецепторите си (VEGFR), което води до стимулация на сигналните каскади в посока надолу като фосфолипаза C, протеинкиназа C, цитоплазмена тирозинкиназа Src, а5b-интегрини, фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), Ras и MAP-киназа. Тези сигнални пътища в посока надолу в ендотелните клетки водят до инхибиране на апоптозата, стимулиране на митозата и цитоскелетните промени, свързани с мотилитета¹, включително плацентарен растежен фактор (placenta growth factor, PlGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и VEGF-E (вирусен VEGF хомолог), идентифициран в парапокс-вируса Orf вирус.

Семейството на VEGF-протеините се свързва с различни VEGFR с отличаващи се свойства на свързване и сигнализиране. Рецепторите VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1, KDR) и VEGFR-3 (Flt-4) имат сходни структурни характеристики и формират хомодимери при свързване с лиганди. Алтернативното свързване води до произвеждане на разтворима форма на VEGFR-1, която не се свързва с мембраните и функционира като негативен регулатор на VEGF-сиг-

нали. Невропилините (отделно семейство рецептори) също взаимодействат с членове на VEGF-семейството. Невропилин-1 може да функционира като корецептор, засилващ взаимодействието на VEGF с VEGFR-2. От своя страна, VEGFR-1 взаимодейства с PlGF, VEGF-B и VEGF-A. Функцията на VEGFR-1 остава да бъде изяснена. По правило VEGF активира слабо сигналите на VEGFR-1, а последният може да функционира като лъжлив рецептор, подобно на разтворимия VEGFR-1. Известно е, че VEGFR-2 взаимодейства с VEGF-C и D в митогенните и ангиогенни ефекти на VEGF, а VEGFR-3 взаимодейства единствено с VEGF-C и D и участва в лимфангиогенезата.¹

Тъй като туморите се нуждаят от развитието на нови кръвоносни съдове, за да растат и метастазират, туморната васкулатура е добра прицелна точка за анти туморна терапия. В предклинични модели терапии, потискащи активността на VEGF-пътищата, показват забавяне на туморната прогресия. Терапии, инхибиращи VEGF пътищата, в комбинация с химиотерапия или лъчелечение, показват синергизъм в предклинични модели. Известно е, че VEGF е свързхекспресиран в множество видове човешки тумори и това често се свързва със злокачествена прогресия. Инхибирането на VEGF е обещаващ анти туморен подход, тъй като таргетира основния регулатор на ангиогенезата. Мишото моноклонално анти тяло, неутрализиращо активността на човешкия VEGF (A.4.6.1), е прекурсорно анти тяло за *bevacizumab* – рекомбинантно човешко моноклонално анти тяло, което се свързва с VEGF при висока специфичност и афинитет и води до мощна VEGF-неутрализираща активност. Веднъж свързал се, *bevacizumab* предотвратява взаимодействията на VEGF с VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR) на повърхността на ендотелните клетки, потискайки VEGF-стимулираните сигнали в по-

сока надолу. Определеният полуживот на *bevacizumab* е около 20 дни (в граници от 11-50 дни).²

Обосновка за таргетиране на ангиогенезните пътища при простатен карцином

Потискането на ангиогенезата предотвратява растежа на туморни клетки в първичното огнище и може да предотврати появата на метастази.³ Усилията за инхибиране на ангиогенезата, като средство за контрол върху растежа и разпространението на туморните клетки, започват преди повече от 30 години, когато е доказано, че прогресивният туморен растеж е зависим от формирането на нови съдове, които поддържат пролиферация.⁴⁻⁶ Предвид участието на туморната ангиогенеза в патологичната прогресия на множество туморни модели, са идентифицирани голям брой ангиогенни фактори, които могат да бъдат таргетиране със съвременни лекарства. Те включват VEGF, тромбоцит-произведен ендотелноклетъчен растежен фактор (platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF), основен фибробластен растежен фактор (basic fibroblast growth factor, bFGF), тромбоцит-произведен растежен фактор (platelet-derived growth factor, PDGF), IGF, ангиогенин, тромбоспондин, ангиопоетини и интегрини.⁷ В допълнение, ранни изпитвания показват, че по-високата микросъдова плътност (мярка за ангиогенеза) се свързва с метастази в солидни тумори като карцином на гърда, бял дроб и пикочен мехур⁸⁻¹¹ и се счита за негативен прогностичен индикатор при няколко солидни тумори, в това число и ПК.¹² *Weidner et al.* съобщават за 74 проби от радикални простатектомии (РП), оцветени за ендотелни клетки посредством VUI-свързан антиген, в които микросъдовата плътност се изчислява на

200 полета.¹² След средно проследяване от 30-50 месеца 29 от 74 пациенти развиват метастази. Средният брой микросъдове при пациенти с метастазирала болест е 76.8 микросъда на 200 полета (медиана 66; SD, 44.6) – много по-голям брой в сравнение с 39.2 микросъда на 200 полета (медиана, 36; SD, 18.6) ($p < 0.0001$), открити при 45 пациенти, които не развиват метастази по време на проследявания период. Това предполага, че микросъдовата плътност е прогностичен фактор за метастази при ПК. Освен това, микросъдовата плътност е ограничена до областите с инвазивен карцином и значително се различава от заобикалящите я доброкачествени простатни тъкани.¹³ Подобни наблюдения подкрепят нарастващия фокус върху ангиогенезата като терапевтична цел при ПК.

Прицелно VEGF-инхибиране

Употребата на ангиогенни инхибитори бързо се превръща в обещаваща лечебна стратегия при различни солидни тумори, включително и при ПК.¹⁴ Важно е да се спомене, че неизбежната поява на лекарствена резистентност, която се наблюдава при самостоятелно приложение на цитотоксична химиотерапия, може да бъде преодоляна чрез таргетиране на ендотелни клетки с малко или без унаследена мутация.¹⁵ Съществуват и доказателства, предполагащи увеличена ефикасност на цитотоксичната химиотерапия в комбинация със специфични ангиогенни инхибитори в резултат на съдово нормализиране и подобрене в налягането на интратуморната или интерстициалната течност, позволяващо по-добро разпространение на химиотерапевтичното средство в засегнатата област.^{16, 17}

Специфичните стратегии, използвани за таргетиране на ангиогенезата при ПК, включват блокиране на проангиогенни фактори, като VEGF. Осъществява се

посредством моноклонални антитела, като *bevacizumab* или други малкомолекулни инхибитори, таргетиращи сигналните пътища на ангиогенеза по посока надолу чрез директно инхибиране на ендотелните клетки или чрез таргетиране на други рецептори, участващи в клетъчна адхезия, пролиферация и преживяемост.¹⁸

Клинична роля на антиангиогенезата при простатен карцином

Предклинични данни. В патогенезата и прогресирането на човешкия ПК роля играе VEGF.^{19, 20} Установено е, че Flk-1/KDR-рецепторите се експресират и тяхното присъствие се свързва с лезии от по-висока степен.²¹ По правило VEGF се открива както в локални и метастазирани простатни тумори, така и в плазмата на пациенти с метастатична болест, а повишената експресия се свързва с прогресия на болестта.²²⁻²⁴ При пациенти с кастрация-рефрактерен ПК (КРПК) *in situ* молекулярен анализ показва, че кастрацията води до туморна регресия и успоредно понижаване на експресията на VEGF.^{27, 28} В последствие заместването на андрогени при трайно кастрирани плъхове стимулира осемкратно повишаване на съдържанието на VEGF. В изпитвания с миши тумор на *Shionogi* (андроген-зависим тумор на гърда) кастрацията води до регресия с отчетливо понижаване на VEGF в рамките на една седмица. Когато тези тумори рецидивират в отсъствието на андрогени, VEGF се превръща в доминантен фактор.

Антитела към VEGF водят до туморна регресия в предклинични модели на простатни тумори.²⁹⁻³¹ В човешка ксеноприсадка на ПК перорален инхибитор на VEGF (ZD6474) води до по-силна инхибиция на туморния растеж в сравнение с орхиектомия, но при комбинацията на ZD6474 с нея

се наблюдава повишена туморна некроза. В изпитвания, оценяващи андроген-независимите AT-1 клетки на ПК, възникнали във венстралната простата на възрастни некастрирани плъхове, ZD6474 понижава туморната съдова плътност, увеличава туморната хипоксия и апоптоза и намалява туморния растеж.³² Сходни ефекти се наблюдават и при кастрация, което предполага вероятността тя и инхибирането на VEGF да имат сходен механизъм на действие. В тези изпитвания комбинацията от ZD6474 и кастрация има синергичен ефект върху туморния растеж.

Тези изпитвания предполагат, че пътищата на VEGF играят критична роля в развиването и прогресирането на ПК, а инхибиторите на VEGF-сигнали в комбинация с други стандартни лечения могат да подобрят крайния резултат от лечението.

Терапевтичен успех при потискане на неоангиогенезата при карцином

Bevacizumab е одобрен от FDA като първа и втора линия на лечение при метастатичен колоректален карцином (КРК), първа линия на лечение при недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) и отскоро – при метастатичен HER2-отрицателен карцином на гърда. При пациенти с КРК *bevacizumab* удължава живота на пациентите с приблизително 5 месеца след интравенозно приложение, комбиниран в стандартен режим с *irinotecan*, *5-fluorouracil* (5FU) и *leucovorine*.³³ В случаи от втора линия се наблюдава 17% абсолютно подобрене при пациенти, приемащи комбинация от *bevacizumab* и FOLFOX4, в сравнение с тези, получаващи самостоятелен FOLFOX4.³⁴ Това изпитване заслужава внимание, тъй като е първото фаза III проучване, показва-

ЛЕКАРСТВЕНО ПОВЛИЯВАНЕ НА НЕОАНГИОГЕНЕЗАТА

що способността на *bevacizumab* да подобрява ефикасността на *oxaliplatin*-базирано лечение.

Препоръката за начално системно лечение на пациенти с неподлежащ на резекция, локално напреднал, рецидивирал или метастатичен неплоскоклетъчен белодробен карцином се базира на наблюдаваното статистически значимо подобрене на общата преживяемост (ОП) на пациенти, получаващи *bevacizumab* с *carboplatin* и *paclitaxel*, в сравнение с тези, получаващи единствено цитотоксичния дублет.³⁵

Неотдавнашното одобрение за употреба при метастатичен карцином на гърда се базира на наблюдаваното подобрене на преживяемостта без прогресия (ПБП) на пациенти, приемащи *bevacizumab*, в сравнение с тези, приемащи единствено *paclitaxel* като първа линия.³⁶

Повечето от данните, обясняващи токсичността, свързана с *bevacizumab*, са получени в изследвания при КРК. Специфичните нежелани реакции включват кръвоизлив (2-9.3%), тромбоемболия (0-19%), протеинурия (1-28%), артериална хипертония (7-25%) и перфорация (0-3.3%).

Клинични изпитвания при кастрация-рефрактерен простатен карцином

Bevacizumab представлява хуманизирано моноклонално антитяло, разработено от мишо античовешко VEGF-антитяло, което функционира като инхибитор на всички основни форми на VEGF-A.³⁷ Провеждат се серии от фаза II и III клинични изпитвания, оценяващи отговора към монотерапия и към комбинация с други продукти, демонстрирали ефект върху ПК при приложение с *bevacizumab* (Табл. 1). *Bevacizumab*, като самостоятелно прилаган продукт при КРПК, показва умерена клинична активност. Във

фаза II изпитване 15 пациенти с КРПК са лекувани с 10 mg/kg *rhuMab VEGF* на всеки 14 дни, с приложение на 6 инфузии, последвани от допълнително лечение при избрани пациенти, демонстриращи отговор или стабилна болест. След дванайсетседмично лечение нито един от пациентите, оценявани за туморен отговор, не е демонстрирал обективен пълн или частичен отговор. Наблюдавани са три вероятни смесени отговора. Нито един пациент не е постигнал понижение в серумния простатоспецифичен антиген (PSA) > 50%, но въпреки това четирима пациенти (27%) отбелязват понижение в PSA < 50%. Средната продължителност до обективна прогресия е 3.9 месеца, а тази до прогресиране на PSA е 2 месеца. Като цяло, токсичността е лека, с астения, наблюдавана при 6 случая (40%). Двама от пациентите развиват тежка хипонатремия, въпреки че връзката с *rhuMab VEGF* не е ясна. В заключение, *rhuMab VEGF*, като самостоятелно прилаган продукт, в тази доза не води до значителен обективен отговор. Препоръчва се продължаване на разработването на продукта за лечение на ПК, като се включи оценяването му в комбинация с други лечения.³⁸

Въз основа на окуражаващия профил на безопасност при ПК и данни от други злокачествени болести, показващи подобрена клинична активност и полза в комбинация с цитотоксичен продукт, са извършени няколко изпитвания с комбинирани лечения. Изследователи от Cancer and Leukemia Group B (CALGB) провеждат фаза II изпитване, изследващо ролята на *bevacizumab* с *estramustine* и *docetaxel* при пациенти с прогресиращ КРПК (CALGB 90006).³⁹ С комбинацията (EMP-280 mg p.o. TID, дни 1-5; *docetaxel* 70 mg/m², ден 2; *bevacizumab* 15 mg/kg, ден 2) са лекувани 79 пациенти. Прилаган е и 2 mg/дневно *cumadin* с цел предотвратяване на тромбоемболитична

болест, свързана с *estramustine*. Пациентите понасят терапията добре. Има един смъртен случай, дължащ се на мезентериална венозна тромбоза, един несвързан с лечението смъртен случай, дължащ се на перфорация на сигмоидния колон, двама пациенти с кървене в централна нервна система (ЦНС) и двама пациенти с белодробна тромбоемболия и дълбока венозна тромбоза. Въпреки че тези тромбоемболични събития са причина за тревога, общата честота не е много по-висока от тази, наблюдавана при *estramustine* и *docetaxel* без да се прилага *bevacizumab*. Наблюдава се повишена честота на неутропения без неутропенична треска и увеличен брой инфекции. Другите токсични явления са сходни с тези в публикувани изпитвания на *Savarese et al.* с *estramustine*, *docetaxel* и *prednisone*.⁴⁰ Най-важен вероятно е фактът, че резултатите, наблюдавани при тази комбинация, се сравняват благоприятно с други успоредни комбинации, изследвани от CALGB. Сравнена с друго тройно изпитване на CALGB, в което *carboplatin* се добавя към *estramustine* и *docetaxel* (CALGB 99813)⁴¹, употребата на *bevacizumab* води до посттерапевтично понижение на PSA при 81% срещу 68% пациенти, лекувани с *carboplatin*, средно време до обективна прогресия на болестта от 9.7 месеца срещу 8.1, средно време до неуспех на PSA от 9.9 срещу 9 месеца и ОП от 21 месеца срещу 18 месеца.

DiLorenzo et al. също оценяват комбинация от *docetaxel* (60 mg/m²) и *bevacizumab* (10 mg/kg) на всеки 3 седмици при пациенти с КРПК, лекувани с две предшестващи химиотерапевтични схеми, една от които с *docetaxel*. Включени са 20 пациенти, преминали тежко предварително лечение, при 11 (55%) от тях се постигат сериозни посттерапевтични снижения на PSA, а при една трета се регистрира частичен отговор.⁴² Интересно е, че четирима пациенти, които не са

демонстрирали предшестваш отговор към *docetaxel*, показват значително посттерапевтично снижение на PSA. Това предполага, че *bevacizumab* може да доведе до обратимост в резистентността към *docetaxel* при определени пациенти, подобрявайки разпространението на лекарството, или чрез други механизми, които трябва да бъдат изяснени. Лечението включва *bevacizumab* (15 mg/kg) с *docetaxel* (75 mg/m²) на всеки 3 седмици, *prednisone* 5 mg два пъти дневно и *talidomide* (200 mg всяка вечер), успоредно с тромبوпрофилактика. Включени са 60 пациенти с неблагоприятни характеристики (висока оценка по *Gleason* и кратко време за удвояване на PSA). Деветдесет процента от пациентите, получаващи комбинирана терапия, отбелязват понижение в PSA > 50%, а 88% постигат понижение в PSA > 30% през първите 3 месеца от лечението. Средното време до прогресия е 18.3 месеца, а средната ОП е 28.2 месеца.⁴³ Съобщената значителна токсичност включва фебрилна неутропения, синкоп, стомашночревна перфорация или фистула, тромбоза и кървене от степен 3.

Тези окуражителни данни са причина за провеждането на рандомизирано, двойно-сляпо, фаза III изпитване, сравняващо *docetaxel* и *prednisone* с *bevacizumab* или плацебо (CALGB 90401).⁴⁴ Съобщени са предварителни резултати от изпитването. В анализ на намерение за лечение не се наблюдава значима разлика в средната преживяемост между двете групи (22.6 месеца за *docetaxel* и *prednisone* с *bevacizumab* срещу 21.6 за *docetaxel* и *prednisone*, $p = 0.181$; HR = 0.91). Средната преживяемост без прогресия е в полза на пациентите, лекувани с *bevacizumab* (9.9 срещу 7.5 месеца, $p < 0.0001$; HR = 0.77). Вторичните крайни цели, включващи > 50% посттерапевтично снижение на PSA (69.5% срещу 53.2%, $p = 0.0002$) и процент на обективен отговор (57.9% срещу

ЛЕКАРСТВЕНО ПОВЛИЯВАНЕ НА НЕОАНГИОГЕНЕЗАТА

53.2%, $p = 0.0113$) значително благоприятстват пациентите, лекувани с *bevacizumab*. Обобщение на максималните хематологични и нехематологични нежелани реакции показва повишена заболяемост и смъртност, свързани с *docetaxel*, *prednisone* и *bevacizumab* при пациенти в старческа възраст. Изпитването показва, че добавянето на *bevacizumab* води до увеличена ПБП, обективен и PSA-отговор, заедно с токсичността, но не и ОП. Възможно е липсата на полза за преживяемостта да е свързана с хетерогенността на популацията, както и с ефекта от вторични химиотерапии върху първичния резултат.

Необходими са допълнителни рандомизирани изпитвания, които да определят ролята на антиангиогенезната терапия при метастатичен КРПК.

***Bevacizumab* при кастрация-рефрактерен простататен карцином**

Предклинични данни показват силна връзка между кастрацията и експресията на VEGF, както и синергизъм между андрогенното потискане и блокирането на пътищата на VEGF. Това предполага, че кастрацията и инхибирането на VEGF може да доведат до повишена смъртност на простатни клетки и удължени ефекти от кастрацията. В допълнение може да се предвиди, че включването на *bevacizumab* като първи избор на лечение при КРПК има потенциал да подобри клиничната активност на андроген-потискащата терапия (АПТ).

Независимо от това, с въвеждане на биологични продукти, като *bevacizumab*, при популации с по-ранен стадий на болестта и по-дълга ОП изследователите трябва да се уверят, че те не увеличават броя на други болести, като сърдечносъдовите, например. Мъжете с ПК са с по-висок риск от

смърт вследствие на причина, различна от карцином, в сравнение с общата популация, като част от този риск се дължи на лечението. В обсервационно изпитване, обхващащо 73196 пациенти с ПК, *Keating et al.* показват, че употребата на LHRH-агонисти корелира с повишен риск от диабет, коронарна сърдечна болест, инфаркт на миокарда и внезапна сърдечна смърт.⁴⁵ Повишеният риск от диабет и коронарна сърдечна болест са очевидни дори 1-4 месеца след започване на тази хормонотерапия. Така при добавяне на който и да е продукт към АПТ трябва да се има предвид ефектът върху несърдечната заболяемост и смъртност. В заключение: придвижването на комбинация от *bevacizumab* и АПТ напред в лечението на асимптоматична популация ще наложи установяването на безопасността ѝ и клиничните ефекти. В момента се провеждат няколко изпитвания за допълнително проучване на безопасността и клиничната активност на антиангиотензинови продукти в комбинация с АПТ.

Насоки за бъдещи проучвания

Търсенето на по-добри ангиогенни инхибитори по отношение на мощност, поносимост, безопасност и ефикасност е силно развиваща се област във всички аспекти на научноизследователската дейност върху проблемите на карцинома. Тя е действително обещаваща със забележителния туморен отговор при синергизъм с конвенционална цитотоксична химиотерапия. *Bevacizumab* притежава значителен потенциал да променя ефекта на останалите цитотоксични продукти, когато се прилага в комбинация с тях. В същото време значително ограничение за *bevacizumab* и други продукти, действащи върху свързани пътища, са съобщенията за инвалидизиращата токсич-

Таблица 1. Избрани клинични изпитвания с *bevacizumab* при ПК.

Клинични изпитвания	Фаза на проучване	Болест	Продукти
CALGB 9006	Фаза II	КРПК	<i>Bevacizumab</i> , <i>docetaxel</i> и <i>estramustine</i>
NCI-04-C-0257	Фаза II	КРПК	<i>Bevacizumab</i> , <i>thalidomide</i> и <i>docetaxel</i>
CALGB 90401	Фаза III	КРПК	<i>Docetaxel</i> и <i>prednisone</i> със или без <i>bevacizumab</i>
WSU-2006-064	Фаза II	КРПК	<i>Bevacizumab</i>
NCT00321646	Фаза II	Високорисков локализиран ПК	Неоадювантен <i>bevacizumab</i> плюс <i>docetaxel</i> преди операция
BRIVMRC-3031500	Фаза II	Високорисков локално авансирал ПК	<i>Bevacizumab</i> плюс АПТ и лъчелечение
NCT005 74769	Фаза I/II	КРПК	<i>Bevacizumab</i> плюс <i>docetaxel</i> и KAD001 (mTOR инхибитор)
TORI GU-01	Фаза II	Високорисков локализиран РП	Адювантен <i>bevacizumab</i> плюс <i>erlotinib</i> след операция
NCT00658697	Фаза II	Повишаване на PSA след локално лечение	<i>Bevacizumab</i> , <i>docetaxel</i> и АПТ, последвани от продължение с <i>bevacizumab</i> и АПТ

ност. В тази връзка са необходими проучвания върху оптималната схема на дозиране и продължителност на комбинирано лечение с *bevacizumab*, които да помогнат да се преодолее токсичността. Както и при други злокачествени състояния, огромна е нуждата от биомаркери и прогностични модели, с които да се прави подбор на пациенти за антиангиогенезно лечение. Засега тези данни остават окуражаващи, а продължаващите изпитвания ще помогнат да се определи ролята на *bevacizumab* при пациенти с ПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferrara N, et al. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676
2. Kim KJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993; 362: 841-844
3. Fidler IJ, Ellis LM. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 1994; 79: 185-188
4. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186
5. Folkman J. Anti-angiogenesis: new concept for

ЛЕКАРСТВЕНО ПОВЛИЯВАНЕ НА НЕОАНГИОГЕНЕЗАТА

- therapy of solid tumors. *Ann Surg* 1972; 175: 409-416
6. Folkman J. Tumor angiogenesis: a possible control point in tumor growth. *Ann Intern Med* 1975; 82: 96-100
 7. Wray CJ, et al. Colon cancer angiogenesis and antiangiogenic therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 631-641
 8. Jaeger TM, et al. Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. *J Urol* 1995; 134: 69-71
 9. Macchiarini P, et al. Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1992; 340: 145-146
 10. Weidner N, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1875-1887
 11. Weidner N, et al. Tumor angiogenesis and metastasis - correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8
 12. Weidner N, et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 401-409
 13. Siegal JA, et al. Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 2545-2551
 14. Folkman J, et al. Angiogenesis research; guidelines for translation to clinical application. *Thromb Haemost* 2001; 86: 23-33
 15. Kerbel RS. Inhibition of tumor angiogenesis as a strategy to circumvent acquired resistance to anti-cancer therapeutic agents. *Bioessays* 1991; 13: 31-36
 16. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 2005; 65: 671-680
 17. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58-62
 18. Epstein RJ. VEGF signaling inhibitors: more proapoptotic than antiangiogenic. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 443-452
 19. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999; 56: 794-814
 20. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrinology* 1997; 18: 1-22
 21. Ferrer FA, et al. Expression of vascular endothelial receptors in human prostate cancer. *Urology* 1999; 43: 567-572
 22. Ferrer FA, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human prostate cancer: in silico and in vitro expression of VEGF by human prostate cancer cells. *J Urol* 1997; 157: 2329-2333
 23. Duque J, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor are increased in patients with metastatic prostate cancer. *Urology* 1999; 45: 523-527
 24. Duque JL, et al. Measurement of plasma levels of vascular endothelial growth factor in prostate cancer patients: relationship with clinical stage, Gleason score, prostate volume, and serum prostate-specific antigen. *Clinics* 2006; 61 (5): 401-408
 25. Bok R, et al. VEGF and bFGF urine levels as predictors of outcome in hormone refractory prostate cancer patients: a CALGB study. *Cancer Res* 2001; 61: 2533-2536
 26. George D, et al. Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with hormone refractory prostate cancer: a CALGB study. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1932-1936
 27. Joseph IBJK, et al. Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostate tissues. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2507-2511
 28. Jain A, et al. Endothelial cell death, angiogenesis, and microvascular function after castration in an androgen-dependent tumor: role of vascular endothelial growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10820-10825
[нечетлив текст в оригинала] prostate cancer tumors. *Urol Oncol* 1997; 3: 3-10
 29. Borgstrom P, et al. Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor antibody completely inhibits angiogenesis and growth of human prostate carcinoma micro-tumors in vivo. *Prostate* 1998; 35: 1-10
 30. Melynk O, et al. Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor antibody inhibits further growth of established prostate cancer and metastases in preclinical model. *J Urol* 1999; 161: 960-963
 31. Hammarsten P, et al. Inhibitory effects of castration in an orthotopic model of androgen-independent prostate cancer can be mimicked and enhanced by angiogenesis inhibition. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (24): 7431-7436
 32. Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342
 33. Giantonio BJ, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: results

-
- from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. ASCO 2005 (abstract 2)
35. Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2542-2550
 36. Miller K, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (Suppl 1): S6 (abstract 3)
 37. Presta LG, et al. Humanization of an antivascular endothelial growth factor monoclonal antibody [нечетлив текст в оригинала]
 38. Reese DM, et al. A phase II trial of humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody for the treatment of androgen-independent prostate cancer. *Prostate* 2001; 3: 65-70
 39. Picus J, et al. The use of bevacizumab with docetaxel and estramustine in hormone refractory prostate cancer: initial results of CALGB 90006. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 1578
 40. Savarese DM, et al. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *J Clin Oncol* 2001; 19 (9): 2509-2516
 41. Oh WK, et al. A phase II study of estramustine, docetaxel, and carboplatin with granulocyte-colony-stimulating factor support in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: cancer and Leukemia Group B 99813. *Cancer* 2003; 98 (12): 2592-2598
 42. Di Lorenzo G, et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 2008; 54 (5): 1089-1094
 43. Ning YM, et al. A phase II trial of bevacizumab, thalidomide, docetaxel, and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2070-2076
 44. Kelly WK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone, and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Survival results of CALGB 90401. ASCO Annual Meeting Proceedings *J Clin Oncol* 2010; 28: LBA4511
 45. Keating NL, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (27): 4448-4456

ДВУСТРАННА ОРХИЕКТОМИЯ В ТРЕТОТО ХИЛЯДОЛЕТИЕ

доц. д-р Красимир Нейков, д.м.

Урологична клиника, СБАЛО – София

ДВУСТРАННА ОРХИЕКТОМИЯ В ТРЕТОТО ХИЛЯДОЛЕТИЕ

доц. д-р Красимир Нейков, д.м.

Урологична клиника, СБАЛО – София

ОБЗОР

Представен е литературен преглед на двустранната орхиектомия като част от хормонотерапията при простатен карцином (ПК). Тя се оказва най-бързият и евтин метод за намаляване нивото на циркулиращия в кръвта мъжки полов хормон тестостерон. Намаляването му редуцира в значителна степен растежа на ПК за известно време в комбинация с антиандрогени. Накратко е описана оперативната методика, като са отбелязани възможните следоперативни усложнения. Систематизирани са индикациите, предимствата и недостатъците на оперативната кастрация.

Увод

Много лекарствени средства се използват в практиката за лечение на простатен карцином (ПК). Всяко от тях действа по различен механизъм, но с една цел – максимално намаляване нивото на циркулиращия тестостерон. Те се дозират трудно и изразходват значителни финансови средства на здравната система; ефектът им настъпва значително по-късно в сравнение с двустранната орхиектомия и изискват предварителен прием на антиандрогени за намаляване на т.нар. „топли вълни”.¹⁻³

Лечебна ефективност на двустранната орхиектомия

Орхиектомията е първото ефикасно лечебно средство при авансирал ПК още от времето на *Huggins* и *Hodges* (1945). Използването ѝ досега в клиничната практика

показва нейната положителна терапевтична стойност. Тя е хирургичен метод, при който се отстраняват тестисите, които произвеждат по-голямата част от тестостерона при мъжа. Счита се за част от хормонотерапията при ПК, тъй като целта ѝ е да се спре продукцията на мъжкия полов хормон.⁴

Орхиектомията е относително лесна хирургична процедура, която се извършва под местна, спинална или обща анестезия при амбулаторни пациенти. Разрезът е малък, по *raphe scroti*, по хода на кожните гънки, като левият и десният тестис се експлорират последователно и се извършва орхиектомия. Интраоперативно се налагат прошивна и свободна лигатури на тестикуларните съдове. Времетраенето е 30–60 минути и може да включва поставянето и на тестикуларни протези. Не се налага оставяне на дренаж следоперативно. Оперативният период е без усложнения и не налага престояване в лечебното заведение за повече от 24 часа. Бол-

коуспокояващи медикаменти и антибиотици се предписват с оглед намаляване на болковите оплаквания и снижение до минимум на риска от инфектиране на оперативната рана. Обичайната активност се възвръща след около 7-14 дни, като в повечето случаи не се налага премахване на конците.

Двустранината орхиектомия бързо намалява нивото на мъжкия полов хормон, като кастрационни нива се установяват след третия час следоперативно.⁹ Отстраняването на основния източник на мъжкия полов хормон води до драстично намаляване на нивото му в кръвта и до хипогонадно състояние. Все пак в организма остава много ниско ниво на тестостерон, означавано като „кастрационно ниво”. Стандартното ниво в такива случаи е < 1.7 nmol/l (50 ng/dl). Въведено е в практиката преди 40 години. Понастоящем хемилуминисцентният метод определя това ниво на 15 ng/dl.^{12, 13} Това води до ревизия на понятието *кастрационно ниво*, което според някои автори се определя на < 0.7 nmol/l (20 ng/dl) като по-подходящо за практиката.

След двустранина орхиектомия до 80% от пациентите имат обективна и субективна ремисия, като средната преживяемост след операция е между 18-27 месеца. Тя рядко се използва при пациенти с множествени костни метастази, причиняващи гръбначномозъчни оплаквания и двустрани хидронефроза поради липса на ефект.

Импотенцията е обичайна и признаците на психологическа травма не трябва да се подценяват.⁵ В клиничната практика почти 78% от пациентите избират медикаментозната кастрация като алтернатива на хирургичната.²

Двустранината орхиектомия, извършена радикално или субкапсуларно, е проста хирургическа процедура с много редки следоперативни усложнения. Извършва се под локална анестезия³ и е най-бързият метод

за постигане на кастрационно ниво, обикновено в първите 12 часа. Главния недостатък е негативният психологичен ефект. Някои мъже считат метода като посегателство върху тяхната мъжественост. Освен това, промените са невъзвратими и не позволяват интермитентно лечение. Използването на двустранина орхиектомия през последните години намаля и поради факта, че ПК се открива в по-ранни стадии и поради наличието на фармакологични средства с подобен ефект.¹¹

Въпреки сегашното състояние на медицинската наука при тази болест, все още не е възможно да се достигне до излекуване след прилагане на посочените терапевтични възможности.¹⁴ В клиничната практика винаги трябва да се има предвид, че независимо от кастрационните нива на тестостерона, пациентите с метастази прогресират средно за период от 12-18 месеца и средно преживяват 2-3 години.

Хирургични техники на двустранина орхиектомия

В практиката се прилагат два основни метода за хирургическа кастрация: тотална орхиектомия и субкапсуларна орхиектомия. Субкапсуларната орхиектомия е много добра опция за пациента, тъй като при нея се избягва психологическата травма на „празния скротум”. При този оперативен метод се отстранява само вътрешната част на тестисите (пулпата). Така се заобикаля и необходимостта да се поставят тестикуларни протези. При авансирал ПК всички форми на кастрацията като монотерапия имат еднаква ефективност, като в крайна сметка не водят до увеличаване на преживяемостта. Билатералната орхиектомия е най-икономичната форма на андрогенно потискане, особено ако се започне непосредствено след поява на метастатични симптоми.^{1, 5, 8, 15}

ДВУСТРАННА ОРХИЕКТОМИЯ В ТРЕТОТО ХИЛЯДОЛЕНИЕ

Предимствата на двустранната орхиектомия са ниски финансови разходи, незабавен ефект по отношение на нивото на тестостерон, нисък процент на усложнения, икономическа ефективност в сравнение с другите кастрационни методи, траен ефект и липса на ефекта на „празния скротум“ при пациенти със субкапсуларна орхиектомия.

Показания за двустранна орхиектомия

Индикации за хирургична кастрация при кастрация-рефрактерен ПК са налице поради ендокринологични, онкологични и икономически причини⁴: (1) първично диагностицирана метастатична болест със засягане на скелета; спорен е въпросът дали кастрация да се извършва при минимална метастатична болест (засягане само на регионални лимфни възли без костни метастази)¹³; (2) кастрация-рефрактерен карцином, при който независимо от приема на хормонални препарати, се наблюдава непрекъснато повишаване на простатоспецифичния антиген (PSA) и стойностите на циркулиращия в кръвта тестостерон са над кастрационните нива.^{4,10}

Недостатъци на двустранната орхиектомия

Много мъже се чувстват некомфортно само при споменаване на вида на оперативната интервенция. Тя води до невъзвратими промени в организма. Погрешните представи за телесното тегло и собствения имидж насочват много мъже да изберат химическата кастрация. Не трябва да се подценява и психологическата бариера от премахването на тестисите, особено при тотална двустранна орхиектомия.

Постоперативни грижи

За намаляване на постоперативния оток на скротума може да се приложи лед за 48 часа.

За намаляване на неприятните усещания ледът не трябва да се прилага без да се постави превръзка преди това. Оперативната рана трябва да се поддържа чиста и суха. В следоперативните дни може да се почиства с дезинфекциращи разтвори и при необходимост – с кислородна вода. Препоръчително е прилагането на антибиотици локално. Следоперативно пациентите не трябва да вдигат тежко до две седмици.

Възможни постоперативни усложнения

Рисковете от инфекция и кървене са извънредно редки. Смъртен изход, вкл. и при използване на обща анестезия е изключително рядко усложнение по време и след двустранна орхиектомия.

Поставяне на тестикуларни протези

Някои мъже предпочитат поставяне на тестикуларни протези след двустранна орхиектомия. По този начин скротумът изглежда по нормален начин. Решението се взема от пациента и оператора.

Проследяващи тестове

Задължително е мониториране на PSA на всеки 1-3 месеца, след което – на всеки 3-6 месеца. Периодично се проследява нивото на хемоглобина, тъй като анемията е странично явление на дълготрайно провежданата антиандрогенна терапия. Необходимо е да се проследява костната плътност, която също е във връзка с хормонотерапията, респ. с двустранната орхиектомия.

Следоперативни промени

Намалено либидо се среща при 90% от оперираните. Еректилната дисфункция също се среща при около 90% от болните.

Горещите вълни са подобни на тези, които изпитват жените по време на менопауза. Те се характеризират с внезапни пристъпи на топлина и зачервяване на лицето, шията и горната част на тялото, последвани от обилно изпотяване. Независимо че са неприятни, топлиите вълни не представляват риск за здравето. Тяхната интензивност може да се регулира чрез медикаменти.

Наддаването на тегло е обичайно явление след двустранна орхиектомия. Негативното настроение е обичайно. След орхиектомия може да се наблюдават депресивни състояния; причините са свързани с основната болест, общата промяна след премахването на тестисите, липсата на апетит, топлиите вълни и т.н. Симптомите на депресия са усещане за безпомощност, липса на интерес към ежедневието, активност, трудно постигане на концентрация, липса на апетит, проблеми със съня. Болните, които имат подобни оплаквания, трябва да се консултират с лекар и да се назначи съответна терапия.

Умората е усещане на слабост, което не може да се преодолее с почивка или сън; причина е ниското ниво на тестостерон. Анемията се причинява от малкия еритроцитен брой в кръвта, което води до намалена доставка на кислород до тъканите и органите; един от основните ѝ симптоми е умората или слабостта; може да се лекува с медикаменти, витамини, минерали и с кръвопреливане. Редуцираната мускулна маса води до липса на сила и до слабост; може да се подобри с подходящи физически упражнения.

Остеопорозата е загуба на костна маса в резултат на хормонотерапия, когато костите стават тънки и чупливи. Подобни са проявите и при жените в менопауза. Третия се с медикаменти, калций и витамин Д. За подобряване на костната плътност са полезни определени физически упражнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boccon-Gibod L, et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997; 32 (4): 391-395
2. Cassileth BE, et al. Patient's choice of treatment in stage D prostate cancer. *Urology* 1989; 33 (suppl): 57-62
3. Desmond AD, et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988; 61 (2): 143-145
4. Novara G, et al. Impact of surgical and medical castration on serum testosterone level in prostate cancer patients. *Prostate Cancer Urol Int* 2009; 82: 249-255
5. Guidelines on prostate cancer, European Association of Urology 2012
6. Huben RP, Perrapato SD. Drug therapy of prostatic cancer. *Drugs Aging* 1991; 1: 353-363
7. Cassileth BE, et al. Patient's choice of treatment in stage D prostate cancer. *Urology* 1989; 33 (suppl): 57-62
8. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: the effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297
9. Iversen P, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000; 164 (5): 1579-1582
10. Maatman TJ, et al. Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate. *J Urol* 1985; 133: 602-601
11. Zaitso M, et al. Clinical study of surgical castration in hormone-refractory metastatic prostate cancer patients can be an alternative for medical castration. *Advances in Urology* 2012; 2012: 979154
12. Melton LJ 3rd, et al. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clinic Proc* 2001; 76 (12): 1199-1203
13. Olapade-Olaopa O, et al. Bilateral orchidectomy in three metastatic prostate cancer patients with failed LHRH-agonist therapy. *South African Medical Journal* 2006; 96 (9): 810-811
14. Oefelein MG, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56 (6): 1021-1024
15. Chang SS. Treatment options for hormone-refractory prostate cancer. *Rev Urol* 2007; 9 (Suppl 2): S13-S18
16. 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

ХОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Асен Дудов, д.м.

д-р Светлана Ганчева

Клиника по медицинска онкология,
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

ХОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Асен Дудов, д.м.

д-р Светлана Ганчева

Клиника по медицинска онкология,
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София

ОБЗОР

Простатният карцином (ПК) е най-често срещаната злокачествена болест и втората по честота причина за карцином-свързана смърт при мъже. Повече от 60 години андроген-потискащата терапия (АПТ) е основен стандарт в лечението му, а клиничният ефект при пациенти с метастатична болест е драматичен. Въпреки това, хормонотерапията при ПК все още поставя въпроси, касаещи оптималното ѝ приложение, които са обект на редица клинични изпитвания, и все още за някои от тях липсват категорични отговори.

Увод

Дефинирането на андроген-рецептор-медираната хормонална зависимост на клетките на простатния карцином (ПК) е едно от най-значимите медицински открития през миналия век. Повече от 40 години, след като нобеловите лауреати *Huggins and Hodges*¹ демонстрираха драматичния ефект от хирургичната кастрация и приложението на естрогени, андроген-потискащата терапия (АПТ) продължава да бъде основен стандарт в терапевтичното поведение на локално авнсиралия и метастатичен ПК – както самостоятелно, така и в комбинация с други методи на лечение.

Биохимични зависимости между тестостеронова синтеза и простатен карцином

Клетките на простатната жлеза са във физиологична зависимост от андрогените за процесите на растеж, функция и пролиферация и въпреки че не е туморогенен, тестостеронът е крайно необходим за растежа и пролиферацията на клетките на ПК. Около 90% от циркулиращите андрогени се продуцират в тестисите и само 5-10% (андростендион, дихидроепиандростерон и дихидроепиандростерон сулфат) са резултат на адреналната биосинтеза. В простатните клетки ензимът 5-алфа-редуктаза превръща тестостерона в 5-алфа-дихидротестостерон (DHT), който като интрацелуларен андро-

ген е с над десет пъти по-висока активност от тестостерона. При нормални условия андрогенната хомеостаза се поддържа чрез пулсиращата секреция на гонадотропин-рилизинг хормон (GnRH) от хипоталамуса на всеки 90 -120 минути. В отговор от предната част на хипофизата се секретира лутеинизиращ хормон (LH), който, свързвайки се с рецепторите на лайдиговите клетки в тестиса, стимулира продукцията на тестостерон. Тестостеронът претърпява допълнителна ароматизация и се превръща в естроген, който заедно с циркулиращите андрогени осъществява контрол върху хипофизарната секреция по механизма на негативната обратна връзка.² Съвсем логично андрогенна супресия може да бъде осъществена чрез блокиране на основния източник – тестикларните андрогенни или инхибиране на действието им на рецепторно ниво в простатната клетка чрез използване на антиандрогени. Кастрацията – оперативна или медикаментозна – все още е „златният стандарт“ в хормонотерапията на ПК.³

Двустранната орхиектомия – тотална или субкапсуларна – бързо осигурява кастрационни нива в рамките на около 12 часа, но е необратима и има негативно психологично въздействие.⁴ Синтетичните аналози на LHRH (*busereline, gosereline, leuproreline, triptoreline*) осъществяват постоянна стимулация върху хипофизата, което води до намалена секреция на LH, фоликулостимулиращ хормон (FSH) и тестостерон, и осигуряват кастрационни нива за около 2 до 4 седмици.⁵ Два-три дни след началото приложение на LHRH-агонисти се наблюдава транзиторно покачване на нивото на серумния тестостерон за около една седмица, т.нар. *изблик* (surge) на тестостерон. Повишените андрогенни нива водят до възникването на т.нар. *феномен на пламването* (flare-up), който при симптоматични пациенти с метастази може да предизвика

сериозни усложнения като засилен болков синдром, остра субвезикална обструкция, постренална бъбречна недостатъчност, кардиологични усложнения, свързани със хиперкоагулационен статус и др.⁶ В анализ на девет клинични проучвания докладваната честота на клинично изявен феномен на пламване е 10.9%, поради което се препоръчва комбиниране на LHRH-агонистите с антиандроген за период от 14 дни.^{7,8}

И хирургичната, и медикаментозната кастрация водят до хипогонаден статус, въпреки че персистират ниски нива на тестостерона, познати като *кастрационни нива*. За стандартно кастрационно ниво се приемат стойности на серумен тестостерон < 1.7 nmol/l (50 ng/dl), но редица автори смятат, че кастрационното ниво следва да се дефинира в зависимост от вида на използвания терапевтичен подход: под 0.7 nmol/l (20 ng/dl) след хирургична кастрация и под 1.7 nmol/l (50 ng/dl) при използването на LHRH-агонист.⁹ При част от пациентите приложението на LHRH-агонист не води до кастрационно ниво на тестостерона, поради което е необходимо редовно мониториране на серумните нива.¹⁰ В един обзор на *Thombal and Berges* около 2-17% не достигат кастрационни нива под 50 ng/dl, като рискът е по-висок при пациенти със затлъстяване.¹¹ Мета-анализ на 18 рандомизирани клинични проучвания показва, че хирургичната и медикаментозната кастрация са с напълно сравнима ефективност както по отношение на времето до прогресия, така и на общата преживяемост.¹²

Андроген-потискаща терапия при метастатична болест

Антиандрогените – стероидни и нестероидни – се конкурират с андрогените на рецепторно ниво, като стероидните ан-

ХОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

тиандрогени оказват и централен инхибиторен ефект върху хипофизата, водейки до намаляване на нивото на LH и FSH и потискане на адреналната активност.¹¹ Монотерапия с антиандрогени (както стероидни, така и нестероидни) не се препоръчва. В сравнение с кастрацията, самостоятелното приложение на антиандрогени води до по-ниска преживяемост за стероидните (HR = 1.13; 95% CI = 0.99-1.3) и за нестероидните антиандрогени (1.25; 95% CI = 0.99-1.59).¹²

Две проспективни рандомизирани проучвания с идентичен дизайн сравняват ефекта на *bicalutamide* в доза 150 mg дневно с хирургична или медикаментозна кастрация при 1435 пациенти с локално авансирал или метастатичен ПК. Анализът на резултатите показва, че при метастазирани (M1) пациенти кастрацията осигурява по-добра обща преживяемост, без статистически значима разлика в средната преживяемост. При M0 пациенти липсва разлика в общата преживяемост, а средната преживяемост при получавали *bicalutamide* възлиза на 63.5 месеца срещу 69.9 месеца в кастрационното рамо.³⁵

Въпрос поставя и времето за започване на АПТ – рано, при поставяне на диагноза за локално авансирал или безсимптомен метастатичен ПК или отсрочено лечение при поява на симптоми или клинична прогресия. В проучване MRC 938 пациенти с локално авансирал и метастатичен ПК без клинични симптоми са рандомизирани да получат АПТ (хирургична или медикаментозна кастрация) незабавно или отложено при поява на симптоми на болестта. Прогресия от локално авансирала към метастатична болест и поява на метастатична костна болка е докладвана по-често в рамото с отложено лечение ($p < 0.001$). Екстраосална дисеминация, патологични фрактури, субвезикална обструкция и гръбначномозъчна компресия са докладвани два пъти по-често при получилите отложено лечение.¹³ Спо-

ред резултатите, получени в проучване на EORTC (30891), незабавното приложение на АПТ при безсимптомни пациенти с локално авансирала болест, които не са подходящи за дефинитивно лечение (радикална простатектомия или лъчелечение), осигурява статистически достоверно удължаване на общата преживяемост и преживяемостта без прогресия (HR 1.25; 95% CI: 1.05-1.48; $p > 0.1$), но не подобрява специфичната преживяемост. Субгруповият анализ показва, че най-подходящите кандидати за незабавна АПТ са пациенти със серумен простатоспецифичен антиген (PSA) > 50 ng/ml и/или при които времето за удвояване на PSA е под 12 месеца.¹⁴ Имайки предвид, че по-голямата част от клиничните проучвания са малки, с хетерогенна по отношение на стадия популация, с разлики във вида на прилаганото лечение и схемите на проследяване, в момента липсва категорично становище относно времето за започване на АПТ. Лечебният подход трябва да бъде индивидуализиран. Препоръчва се АПТ да започне незабавно при метастатична и при локално авансирала болест с налична симптоматика, PSA над 50 ng/ml и кратко време за удвояване на PSA. Ранната АПТ при пациенти с метастатична болест осигурява симптоматичен контрол и удължава времето до прогресия, но липсват категорични доказателства за удължаване на преживяемостта.

Добавянето на антиандроген към кастрацията – оперативна или медикаментозна (максимална андрогенна блокада, МАБ) води до инхибиция на адреналните андрогени, инхибира стимулацията и директно повлиява функцията на андрогенния рецептор, намалява лиганд-зависимата и лиганд-независимата активация на андрогенния рецептор от цитокини и растежни фактори.¹⁵ Повече от двацет години, след като Crawford публикува резултати от пър-

воту рандомизирано клинично проучване, сравняващо ефективността на кастрацията с МАБ, дебатите за мястото и ролята на този подход в лечението на ПК продължават, а резултатите от проведените до момента клинични проучвания са противоречиви. Най-големият мета-анализ, проведен от RCTCG, сравнява кастрацията с МАБ, като обхваща 27 рандомизирани клинични проучвания с 8275 пациенти, 88% от които са с метастатична болест.¹⁶ Анализът на резултатите показва тенденция към удължаване на общата преживяемост, което е статистически незначимо при пациенти, провеждали лечение с МАБ (HR 0.958; SEM 0.026, $p = 0.11$). Допълнителен анализ в зависимост от вида на използваната антиандрогенна терапия показва, че комбинацията с нестероиден антиандроген статистически значимо намалява риска от смърт с 8% в сравнение с кастрацията (95% CI: 3-13; $p = 0.005$), което води до подобряване на петгодишната преживяемост с 2.9%, за разлика от комбинацията със стероиден антиандроген, където се намира достоверно увеличаване на риска от смърт с 13% (95% CI: 0-27; $p = 0.04$) и съответно намаляване на петгодишната преживяемост с 2.8%.

Имайки предвид минималната полза в петгодишната преживяемост, увеличената токсичност и цена, в момента продължава да липсва категорично становище в подкрепа на приложението на МАБ при метастатичен ПК.¹⁶⁻¹⁸

Интермитентна андроген-потискаща терапия. Основната концепция за интермитентно приложение на антиандрогенната терапия 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. Промяната към андрогенна независимост започва рано след старта на лечението, поради което спирането

на андрогенното потискане преди тази промяна води до възстановяване на апоптотичния потенциал и запазване на хормоналната чувствителност на клетките при повторното им подлагане на антиандрогени.¹⁹ *Akakura et al.* показват, че времето до поява на андрогенна независимост се увеличава трикратно при интермитентно приложение на АПТ.²⁰

В последните десет години интермитентната антиандрогенна терапия е обект на редица фаза II и III клинични проучвания, чиято хетерогенност (по отношение на характеристиките на пациентите, на използвания терапевтичен подход и стойностите на PSA, при които се преустановява лечебният цикъл) затруднява сравняването на резултатите. В момента са налични данни от 19 фаза II проучвания, в едно от които са включени пациенти само с метастатична болест, а в четири – пациенти в локално авансирал и метастатичен стадий. В системен обзор на резултати от фаза II проучвания *Abrahamsson* прави извода, че интермитентната АПТ е не по-малко ефективна от непрекъснатата и редуцира честотата на нежелана токсичност.²¹ Във фаза III рандомизирано клинично проучване на South European Urological Group са включени 626 нелекувани пациенти с локално авансирал и метастатичен ПК, рандомизирани да получат постоянна или интермитентна АПТ. След осемгодишно проследяване няма разлика в общата преживяемост – 54.2 % срещу 54.1 % ($p = 0.81$). Докладваната честота на странични ефекти е сигнификантно по-ниска, а качеството на живот е по-високо при пациенти, получавали интермитентна АПТ.²²

През тази година бяха съобщени дългоочакваните резултати от SWOG 9346 (най-голямото до момента рандомизирано фаза III проучване при пациенти с метастатичен, хормоночувствителен ПК), в което е сравнена ефективността на постоянната спрямо интермитентната АПТ. Анализите показват,

ХОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

че интермитентната АПТ не е „не по-малко ефективна от постоянната“ при метастатична болест. Средната обща преживяемост при получаващите постоянна АПТ е 5.8 срещу 5.1 години при приложение на интермитентна АПТ, което означава 9% увеличаване на релативния риск от смърт (HR 1.09; 95% CI: 0.95-1.24). При пациенти с минимална метастатична болест интермитентният подход е с достоверно по-ниска ефективност – средна обща преживяемост 5.2 срещу 7.1 години. При разпространена метастатична болест двата терапевтични подхода са със сравним ефект – средна обща преживяемост 5.0 срещу 4.4 години. Резултатите от SWOG 9346 дефинират мястото на интермитентната АПТ: не по-малко ефективна от постоянната при разпространена метастатична болест, но категорично с по-ниска ефективност при минимална метастатична болест.²³

Хормонотерапия при кастрация-рефрактерен простатен карцином

Продължителността на отговор към андрогенно потискане при пациенти с метастатична болест е от 14 до 20 месеца, след което настъпва прогресия.²⁴ Съществуват достатъчно доказателства, че андрогенната независимост се медуира от два припокриващи се механизма: андроген-рецептор независим и андроген-рецептор зависим, последният от които доминира. Въпреки прогресията на фона на кастрационни нива на тестостерон, част от пациентите отговарят на последваща хормонална терапия, т.е. необходимо е да се направи диференциация между кастрация-рефрактерен, но все още хормоночувствителен ПК (КРПК) от истинския хормонорезистентен ПК (ХРПК).²⁵ Европейската асоциация по урология (EAU) определя следните критерии за дефиниране на КРПК: (1) кастрационни серумни нива на тестостерон < 1.7 nmol/l

(50 ng/dl); (2) три последователни покачвания на стойностите на PSA през една седмица, като две от тях показват увеличение с над 50% спрямо най-ниската стойност и PSA > 2 ng/ml; (3) спиране на лечение с антиандроген – поне четири седмици за *flutamide* и шест седмици за *bicalutamide*; (4) прогресия на PSA независимо от приложение на последваща хормонотерапия.

При КРПК е задължително да се докаже прогресия на фона на кастрационни нива на тестостерона < 1.7 nmol/l (50 ng/dl). Липсват категорични доказателства, които да подкрепят теорията за продължаване на тестикуларната андрогенна супресия чрез LHRH-агонисти при прогресия. *Taylor et al.* правят ретроспективен мултивариантен анализ на данни за преживяемост, получени в четири клинични проучвания с 341 пациенти с КРПК, получили втора линия хормонотерапия, със или без тестикуларна андрогенна супресия; резултатите показват само маргинална полза в преживяемостта на получаващите МАБ.² Въпреки липсата на проспективни данни, някои автори препоръчват продължаване на тестикуларната андрогенна супресия при КРПК.¹⁸

При прогресия на фона на АПТ съществуват различни терапевтични стратегии: добавяне на нестероиден антиандроген²⁷, замяна на антиандрогена²⁸, приложение на естрогени²⁹, приложение на инхибитори на адреналната биосинтеза като *aminoglutethimide*, *ketoconazole* и кортикостероиди³⁰ и спиране на АПТ – т.нар. андрогенно отнемане. Около 15-30% от пациентите дават отговор при отнемане на антиандрогена, който се дефинира с $\geq 50\%$ редукция на стойностите на PSA със средна продължителност около четири месеца. Освен за *flutamide*, ефект от андрогенното отнемане е докладван за *bicalutamide* и *megestrol acetate*. Липсват доказателства за отговор към отнемането на антиандрогена след втора линия антиандрогенна терапия.¹⁸

Приложението на *ketconazole* към андрогенното отнемане води до сигнификантно по-висок биохимичен отговор (32% срещу 11%) и по-дълго време до биохимична прогресия (8.6 срещу 5.9 месеца), но не води до удължаване на преживяемостта.³¹ Липсват доказателства от рандомизирани клинични проучвания, че втората и последваща хормонални линии водят до удължаване на преживяемостта. Препоръчват се при пациенти без метастази или с минимална метастатична болест и време на удвояване на PSA > 1 година; основно удължават времето до стартиране на химиотерапията. Според EAU препоръчаната схема за поведение и очакван отговор след прогресия на първа линия хормонотерапия е представена на Фиг. 1.

Нови избори на хормонотерапия при метастатична болест

През април 2011 г. андроген-синтетазният инхибитор *abiraterone acetate* получи регистрация за лечение на пациенти с метастатичен ХРПК, получавали предишно лечение с *docetaxel*. *Abiraterone acetate* е селективен инхибитор на андрогенната биосинтеза, който напълно блокира CYP17 – ключов ензим в синтеза на тестостерон. Във фаза III клинично проучване *abiraterone acetate* в комбинация с *prednisone* води до статистически значимо удължаване на общата преживяемост – 14.8 срещу 10.9 месеца ($p < 0.0001$) и на преживяемостта без прогресия



Фигура 1. Терапевтични избори при биохимична прогресия след начална хормонотерапия.

– 5.6 срещу 3.6 месеца ($p < 0.001$) при прогресирали на лечение с *docetaxel* пациенти.³² Резултатите от междинния анализ на проучване COU-AA-302 за приложението на *abiraterone acetate* при метастатичен КРПК показва статистически значимо удължаване на преживяемостта без прогресия при химионаивни, безсимптомни или с умерено изразени симптоми пациенти. *Abiraterone acetate* в комбинация с *prednisone* удължава времето до започване на химиотерапия (16.8 срещу 25.2 месеца) и времето до PSA-прогресия (5.6 срещу 11.1 месеца).³³

Enzalutamide (MDV3100) е нов андроген-рецепторен сигнална инхибитор, който блокира свързването на андрогените с андрогенния рецептор и транслокацията му в клетъчното ядро. Резултатите от фаза III двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване (AFFIRM) за изпитване на ефективността и безопасността на MDV3100 при получавали лечение с *docetaxel* пациенти с КРПК показват сигнификантно удължаване на общата преживяемост (18.4 срещу 13.6 месеца), на преживяемостта без прогресия (8.3 срещу 2.9 месеца) и на времето до прогресия (8.3 срещу 3.0 месеца).³⁴

Странични ефекти на хормонотерапията при метастатична болест

Намаляването на нивото на тестостерона има негативно въздействие върху качеството на живот. Продължителната АПТ носи сериозна токсичност, която в практиката често се подценява. Топли вълни се наблюдават при около 80% от пациенти, получавали лечение с LHRH-агонисти, а сигнификантно влошаване на качеството на живот е докладвано при 27%. В рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване приложението на *megestrol*

acetate води до редуция на топли вълни в 74% от пациентите, получавали лечение, спрямо 20% в групата с плацебо ($p < 0.001$). Наблюдавано е покачване на стойностите на PSA, които се нормализират при преустановяване на лечението с *megestrol acetate*.³⁶ В практиката често се използват антидепресанти, но техният ефект не е доказан в рандомизирани плацебо-контролирани проучвания.

Еректилна дисфункция и загуба на либидо са добре познати странични ефекти на АПТ. Намалено либидо се наблюдава в до 63.6 % от мъжете след орхиектомия и в до 58.0% при приложение на LHRH-агонисти. Еректилна дисфункция е докладвана в 78.6% след орхиектомия и в 80.2% при лечение с LHRH-агонисти.³⁸

Гинекомастия и болки в млечните жлези са най-честите симптоми при приложение на нестероидни антиандрогени. В рандомизирани клинични проучвания приложението на *tamoxifen* осигурява сигнификантна редуция както на гинекомастията, така и на болковия синдром, докато палиативното лъчелечение е по-ефективно по отношение на болката.³⁹

Затлъстяване, инсулинова резистентност, хипергликемия, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия са основни рискови фактори за възникване на диабет и повишен сърдечносъдов риск. Диабетът и сърдечносъдовите болести са водещи причини за смърт при продължителна АПТ. *Keating et al.* анализират връзката между приложението на LHRH-агонисти и честотата на диабет и сърдечносъдови болести при кохорта от 73196 пациенти с локализиран или локално авансирал ПК. Авторите докладват за повишен риск от диабет (HR 1.42, $p < 0.001$), коронарна болест (HR 1.16, $p < 0.001$), миокарден инфаркт (HR 1.11, $p = 0.03$) и внезапна смърт (HR 1.34, $p = 0.004$) при приложение на LHRH-агонисти. Провелите оперативна кастрация

се диагностицират най-често с диабет (HR 1.34, $p < 0.001$), без риск от сърдечносъдови усложнения.⁴⁰ От друга страна, мета-анализ на данни от осем рандомизирани клинични проучвания намира, че релативният риск за смърт от сърдечносъдови болести при пациенти, получаващи АПТ, не е сигнификантно по-висок от риска в контролната група (RR, 0.93; $p = 0.41$).⁴¹

Наблюдателно проучване върху 182757 пациенти, провеждали лечение с LHRH-агонист или орхиектомия, намира, че АПТ е свързана с повишен риск от засягане на периферните артериални съдове (HR 1.16; 95% CI: 1.12-1.21) и внезапно възникване на венозен тромбоемболизъм (HR 1.10; 95% CI: 1.04-1.15).⁴²

Конверсията на тестостерона в естроген от ароматазата в костите е важно условие за поддържане на костната хомеостаза. Проспективни клинични проучвания показват, че АПТ води до сигнификантна редуция на костната плътност, което увеличава достоверно риска от неметастатични фрактури.⁴³ Инхибирайки остеокластната функция, бифосфонатите намаляват костната загуба, увеличават костната плътност с над 7% за година и редуцират статистически значимо риска от скелет-свързани събития.⁴⁴

Заклучение

Въпреки добрия палиативен ефект върху симптомите, при авансирала болест хормонотерапията не води до удължаване на преживяемостта. Средната обща преживяемост при метастатична болест е между 28 и 53 месеца, докато при локално авансирала може да надхвърли 10 години.¹⁸ Тези данни подчертават значението и необходимостта от ранна диагностика, когато са приложими радикалните методи на лечение, осигуряващи сигнификантно по-висока преживяемост.

ЛИТЕРАТУРА

1. Huggins C, et al. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209-223
2. Leonard G, Gomella MD. Effective testosterone suppression for prostate cancer: Is there a best castration therapy. *Rev in Oncol* 2009; 11 (2): 52-60
3. 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
4. Desmond AD, et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988; 61 (2): 143-145
5. Limonta P, et al. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10 (4): 709-720
6. Thompson et al. Sudden death due to disease flare with LHRH agonists therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990; 144: 1475-1480
7. NCCN practice guidelines. v.4: 2011
8. Zolta A, et al. Expert opinion on optimal testosterone control in prostate cancer. *Eur Urol* 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. Tombal B, Berges R. *Eur Urol* 2005; 4 (8): 30-36
11. Anderson J, et al. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91 (5): 455-461
12. 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
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. *British Journal of Urology* 1997; 79 (2): 235-246
14. 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
15. Klotz L, et al. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004; 93: 1177-1182
16. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491-1498

ХОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

17. ESMO Clinical Practise guidelines, 2011
18. NCCN Practice guidelines, 2011
19. EAU Guidelines on prostate cancer, 2011
20. Gleave M, et al. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1998; 34 (Suppl 3): 37-41
21. Akakura K, et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993; 71: 2782-2790
22. 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
23. Calais da Silva FEC, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55: 1269-1277
24. 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
25. Growford ED, et al. A controlled trial of Leuprolide with and without flutamide in prostate cancer. *N Engl J Med* 1989; 321: 419-424
26. Logothetis CJ, et al. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol* 1994; 21 (5): 620-629
27. Taylor CD, et al. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11 (11): 2167-2172
28. 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; 19 (1): 62-71
29. 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
30. 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. *Clin Oncol* 2004; 22 (18): 3705-3712
31. Scholz M et al. Long-term outcome for men with androgen independent prostate cancer treated with Ketoconazole and hydrocortizone. *J Urol* 2005; 173: 1947-1957
32. Small EJ, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketokonazole in androgenindependent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22 (6): 1025-1033
33. De Bono JS, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995-2005
34. 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). ASCO 2012, abstract LBA4518
35. Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study, ASCO 2012, abstract LBA1
36. Tyrrell CJ, et al. A randomized comparison of Casodex (bicalutamide) 150 mgmonotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33 (5): 447-456
37. Loprinzi CL, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994; 331: 347-352
38. Sartor O et al. Progressive prostate cancerassociated with use of megestrol acetate administered for control of hot flashes. *South Med J* 1999; 92: 415-416
39. Potosky AL, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy:results from prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3750-3757
40. Alexander K, B Konety. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: indications, contraindications and possible consequences. *F1000 Medicine Reports* 2009; 1: 2 (doi: 10.3410/M1-2)
41. Keating NL, et al. Diabetes and cardiovasculardisease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4448-4456
42. Nguyen PL, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011; 306 (21): 2359-2366
43. Hua JC, et al. Androgen-deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *Eur Urol* 2012; 61: 1119-1128
44. Saylor PJ, Smith MR. Adverse effects of androgendep- rivation therapy: defining the problem and promoting health among men with prostate cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2010; 8: 211-223
45. Sharifi N, et al. An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: R305-R315

////////////////////////////////////
**СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ
ПРИ КАСТРАЦИЯ-РЕФРАКТЕРЕН ПРОСТАТЕН
КАРЦИНОМ**
////////////////////////////////////

д-р Красимир Койнов

МБАЛ Сердика – София

СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ ПРИ КАСТРАЦИЯ-РЕФРАКТЕРЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

д-р Красимир Койнов

МБАЛ Сердика – София

ОБЗОР

Андроген-потискащата терапия (АПТ) е основен метод на лечение при метастатичния простатен карцином (ПК). След определен период на добро повлияване на болестта при почти всички болни неминуемо се развива резистентност към началната хормонотерапия. Прогресиращият ПК, обозначаващ вече като кастрация-резистентен (КРПК), доскоро бе обект само на палиативни грижи. Парадигмата се промени коренно през 2004 г, когато две големи проучвания демонстрираха сигнификантно подобрене на преживяемостта на болните с метастатичен КРПК след приложение на docetaxel. Историческа за развитието на терапията на КРПК е 2010 г, когато бяха съобщени положителни резултати от четири големи рандомизирани, фаза III клинични проучвания с нови потенциални лекарствени препарати: cabazitaxel, sipuleucel-T, abiraterone acetate, denosumab. През 2012 г. сме свидетели на положителни резултати от клинични проучвания на други два лекарствена продукта – enzalutamide и apalutamide. Наред с прогреса, постигнат в лечението на метастатичния КРПК, възникват и редица нови въпроси, свързани с оптималната лечебна стратегия, последователността на приложение на новите препарати, тяхното комбинирано използване, както и нуждата от биомаркери за определяне на най-ефективно терапевтично поведение.

Увод

Простатният карцином (ПК) е хетерогенна болест. Някои пациенти с начален, малък по обем и с ниска степен на диференциация ПК могат да имат продължителен ход на развитие на болестта и малка вероятност да умрат от този карцином. При значителна част от болните с локално авансирал или с висока степен на диференциация ПК, болестта може да рецидивира,

въпреки проведеното радикално лечение, и да прогресира до метастатичен стадий. При други болни болестта се диагностицира още в самото начало като метастатична и повечето от тях ще умрат от ПК.¹

Андроген-потискаща терапия

Андроген-потискащата терапия (АПТ) е в основата на лечението на метастатичния

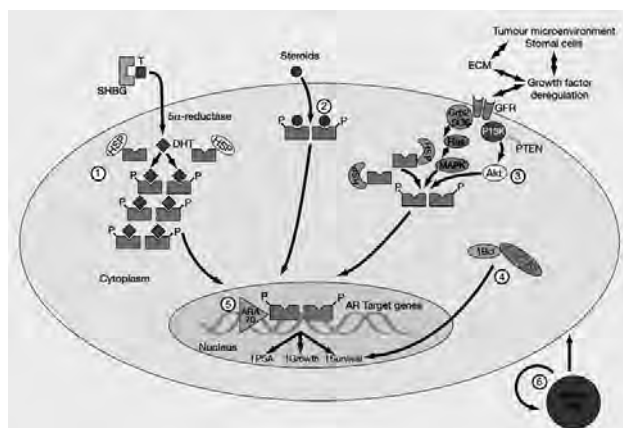
ПК. С LHRH-агонисти се постига медикаментозна кастрация, водеща до редуциране на циркулиращия тестостерон, бързо намаляване на болковия синдром и размерите на мекотъканните метастази, както и до понижаване на нивата на простатоспецифичния антиген (PSA). Въпреки добрия лечебен ефект, при почти всички пациенти неминуемо се развива резистентност към началната хормонотерапия и болестта прогресира в рамките на 18-24 месеца. На *Фиг. 1* са показани механизмите, обуславящи развитието на андрогенна независимост: (1) генна амплификация, водеща до повишена продукция на андрогенен рецептор; (2) „безразборно“ свързване: мутации в андрогенния рецептор разширяват свързващата специфичност и позволяват на неандрогенни стероидни молекули, нормално налични в циркуляцията, както и на антиандрогени да се свързват и да активират андрогенния рецептор; (3) „незаконен“ път: активиране на андрогенния рецептор чрез лиганд-зависимо свързване на нестероидни молекули или активиране на сигналния път на андрогенния рецептор чрез лиганд-независими механизми; (4) обходен път: клетките на простатния карцином развиват способността да съществуват независимо от андроген-

ния рецептор; (5) промени в баланса между коактиватори и корепресори, включени в регулацията на андроген-рецептор-обусловената транскрипция; (6) регенерация на стволови клетки на ПК, чието съществуване е независимо от андрогенния рецептор.²

Развитието на хормонална резистентност в хода на АПТ определя ПК като кастрация-резистентен (КРПК). Този термин е възприет в литературата, тъй като се касае за тумор, който е резистентен на кастрация, но не е напълно хормонално-рефрактерен и може да се контролира с друг вид хормонотерапия. За дефинирането на КРПК се използват следните критерии: (1) кастрационни серумни нива на тестостерон (под 1.7 nmol/l, 50 ng/dl); (2) три последователни покачвания на 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.

Терапевтичните възможности при КРПК до 2004 г. бяха твърде скромни по своята ефективност и включваха допълнителни хормонални манипулации, като добавяне или отнемане на антиандроген, приложение на *ketoconazole*, *aminoglutetimide*, кортикостероиди и естрогени³, както и химиотерапия с *mitoxantrone*, лъчелечение, прилагане на радиоизотопи и бифосфонати (*Фиг. 2*). При част от болните с тези лечебни методи се постигаха добри резултати по отношение на качеството на живот, снижение на PSA, редуциране и отлагане на скелет-свързани събития, но те не повлияваха общата преживяемост.

През 2004 г. за първи път се публикуваха данни за постигнат успех с приложение на химиотерапия при метастатичен КРПК. В рандомизирано клинично про-



Фигура 1. Участие на молекулярни пътища в туморната резистентност към начална хормонотерапия.

ТЕРАПИЯ ПРИ КАСТРАЦИЯ-РЕФРАКТЕРЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ



Фигура 1. Терапевтични избори при биохимична прогресия след начална хормонотерапия.

учване TAX 327 се отчете 24% подобрене на общата преживяемост с *docetaxel/prednisone* спрямо *mitoxantrone/prednisone* (18.9 срещу 16.5 месеца).⁴ Снизение на PSA > 50% е регистрирано при 45% от болните на *docetaxel/prednisone* спрямо 32% за болните на *mitoxantrone/prednisone* ($p < 0.001$). Намаление на болката е отчетено при 35% от болните на *docetaxel/prednisone* срещу 22% от болните на *mitoxantrone/prednisone* ($p = 0.01$). Резултатите от проучване TAX 327 бяха осъвременени през 2008 г. с тригодишна преживяемост от 18.6% в рамото на *docetaxel/prednisone* в сравнение с 13.5% в рамото на *mitoxantrone/prednisone*. След публикуване на резултатите от това клинично проучване химиотерапията с *docetaxel/prednisone* бе утвърдена като медицин-

ски стандарт в лечението на метастатичен КРПК.

В интервала от 2004 г. до 2010 г. изследователската дейност бе насочена към комбиниране на *docetaxel* с други агенти с цел подобрене на общата преживяемост. Резултатите от тези проучвания бяха негативни: комбинациите с *DN-101 (calcitriol)*, *G-VAX* (ваксина), *bevacizumab* (антиангиогенно анти тяло), *oblimersen (Bcl-2* антисенс олигонуклеотид), *atrasentan*, *zibosentan* и *lenalidomide* не показаха предимство пред самостоятелното приложение на *docetaxel*. Очакват се все още резултати от клинични проучвания фаза III с комбинации на *docetaxel* съответно с *dasatinib*, *aflibercept* и *custirsen* спрямо самостоятелното приложение на *docetaxel*.

Съвременни лекарствени избори

Годината 2010-та бе изключителна за изследванията в областта на КРПК със съобщения за положителни резултати от рандомизирани, мултицентрични, фаза III клинични проучвания за четири нови лекарствени препарата – *cabazitaxel*, *sipuleucel-T*, *abiraterone acetate* и *denosumab*. Исторически погледнато, данните наистина са с висока научна стойност, тъй като се касае за резултати от клинични проучвания, чиято основна цел е общата преживяемост (Табл. 1).

Cabazitaxel е нов таксан, създаден да преодолее таксановата резистентност, която се развива след употреба на *docetaxel*. В проучването TROPIC приложенията на *cabazitaxel* подобрява с 30% преживяемостта в сравнение с *mitoxantrone* (15.1 срещу 12.7 месеца) при пациенти с КРПК и прогресия на болестта по време или след лечение с *docetaxel*.⁵ Също така *cabazitaxel* сигнификантно подобрява преживяемостта без прогресия, обективния отговор и PSA-отговора и е показва ефект по отношение потискане на болката, както *mitoxantrone*. След публикуването на тези резултати препаратът бе регистриран в САЩ и впоследствие в Европейски съюз и вече се приема като стандарт за втора линия химиотерапия при болни с метастатичен КРПК.

Таблица 1. Препарати, одобрени от FDA за лечение на метастатичен КРПК в САЩ.

- Estramustine-1981 Ancient History
- Strontium⁸⁹-1993 Reduction in new onset of painful bone lesions after XRT + isotope
- Mitoxantrone + prednisone-1996 Reduction in pain
- Samarium¹⁵³-1997 Reduction in bone pain
- Zoledronic acid-2002 Skeletal related event reduction
- Docetaxel + prednisone-2004 Prolonged Survival
- Sipuleucel-T-2010 Prolonged Survival
- Cabazitaxel + prednisone-2010 Prolonged Survival
- Denosumab-2010 Skeletal related event reduction
- Abiraterone + prednisone-2011 Prolonged Survival
- Next up....Radium-223 and MDV3100 Prolonged Survival

Sipuleucel-T е регистриран за приложение като първа линия терапия при болни с безсимптомен или минимално симптоматичен КРПК. Препаратът представлява активна клетъчна имунотерапия или вид лечебна противотуморна ваксина, състояща се от автоложни моноклеарни клетки от периферна кръв, включващи антиген-съдържащи 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 (IMPACT)⁶, сравняващо *sipuleucel-T* спрямо плацебо. В групата със *sipuleucel-T* е наблюдавана 22% относителна редуция на риска от смърт в сравнение с групата на плацебо ($p = 0.03$). Тази редуция представлява 4.1 месечно подобрене на средната преживяемост (25.8 срещу 21.7 месеца). Тригодишната преживяемост за болните на *sipuleucel-T* е 31.7%, а за болните на плацебо – съотв. 23.0%. Не е установена разлика между двете групи по отношение на времето до прогресия. Най-чести странични явления, наблюдавани при приложение на *sipuleucel-T*, са студени тръпки, отпадналост, втрисане. Следователно *sipuleucel-T* удължава общата преживяемост на болните с КРПК и отлага във времето приложението на химиотерапията.

Abiraterone acetate е инхибитор на CYP17 и при КРПК постига снижение на PSA над 50% при 85% от болните, непровеждали химиотерапия, при 50% след *docetaxel* и при 33% след *ketoconazole*.⁷⁻⁹ Две фаза III клинични проучвания (при химиорефрактерни болни и при непровеждали химиотерапия) отчитат достоверно подобрене на общата преживяемост (14.8 срещу 10.9 месеца).⁹ Проучването COU-AA-302¹⁰ с прило-

ТЕРАПИЯ ПРИ КАСТРАЦИЯ-РЕФРАКТЕРЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

жение на *abiraterone acetate* при пациенти, непровеждали химиотерапия, демонстрира сигнификантно подобрение на преживяемостта без прогресия (средна недостигната срещу 8.3 месеца; HR = 0.43; $p < 0.0001$) и на общата преживяемост (средна недостигната срещу 27 месеца; HR = 0.75; $p = 0.0097$), както и отлагане във времето на употребата на опиати, на начало на химиотерапия, на влошаване на общото състояние и на PSA-прогресия. 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. Засега препаратът е показан за приложение след проведена химиотерапия с *docetaxel*, но очакванията са да бъде скоро регистриран и за приложение при болни с КРПК, непровели химиотерапия.

Enzalutamide (MDV3100) е нов антиандроген, блокиращ преноса на андрогенния рецептор до ядрото. Резултатите от фаза III клинично проучване AFFIRM показват достоверно удължаване на общата преживяемост (18.4 срещу 13.6 месеца, $p < 0.0001$) и на преживяемостта без прогресия (8.3 срещу 3.0 месеца, $p < 0.0001$) спрямо плацебо и редуция на относителния риск за смърт с 37%.¹¹ Отчита се също така забавяне на PSA-прогресията и много добра честота на обективния отговор по отношение на мекотъканните метастази – 29% с *enzalutamide* срещу 4% с плацебо. Най-често регистрирани странични явления са отпадналоост, диария и „топли вълни“. Положителните резултати от това проучване показват, от една страна, висока ефективност на новия лечебен препарат, а от друга страна, доказват, че андрогенният рецептор продължава да бъде действаща терапевтична цел при болни с КРПК, провели химиотерапия. Очаква се регистрация на *enzalutamide* при болни с КРПК след лечение с *docetaxel*, като

следват изпитвания на препарата и в по-ранни фази на лечение.

Denosumab е човешко моноклонално антитяло срещу лиганда RANK (ключов медиатор за функциониране, активиране и преживяемост на остеокласти), регистриран в САЩ и Европа за предотвратяване на скелет-свързаните събития при пациенти с КРПК. Той инхибира остеокластно-обусловената костна деструкция и е сигнификантно по-ефективен от *zoledronic acid* в превенцията на скелетните усложнения.¹² *Denosumab* не е показал в клинични проучвания, че може да удължи преживяемостта на болните с КРПК.

Radium-223 (alpharadin) е фармацевтик, съдържащ нуклид, който отделя алфа-частици. Следователно *alpharadin* използва алфа-лъчение за унищожаване на туморните клетки. Това лъчение е с къс пробег и не причинява увреждане на съседните тъкани, особено на костния мозък. Действието му наподобява това на калция в костите. Накоро бяха съобщени резултати от рандомизираното, фаза III клинично проучване ALSYMPCA при 922 болни с костни метастази от КРПК. Средната обща преживяемост за болните на *alpharadin* е 14.0 срещу 11.2 месеца при плацебо. Времето до първото скелет-свързано събитие след лечение с *alpharadin* е 13.6 срещу 8.4 месеца за плацебо. При 33% от болните на *alpharadin* е регистрирано нормализиране на стойностите на алкалната фосфатаза, докато за тези на плацебо това е наблюдавано само в 1%. Добрите резултати, получени в това проучване, предполагат, че *alpharadin* ще се утвърди като стандартно лечение за болни с костни метастази от КРПК.

През последните години е постигнат голям напредък в лечението на метастатичен КРПК. Свидетели сме на публикуване на шест фаза III клинични проучвания, в които изпитваните нови препарати подо-

брават общата преживяемост и отлагат във времето усложненията на метастатичния процес. Все още обаче остават нерешени редица въпроси, свързани с точното време на приложение на лекарствените препарати, тяхната оптимална последователност в терапевтичния континуум и потенциалните им комбинации, за да се постигне наистина най-добър лечебен ефект.

Таргетна терапия

Таргетната молекулярна терапия, навлизаща непрекъснато вече цяло десетилетие в клиничната практика, е също обект на клинични проучвания при болни с КРПК. Понастоящем в процес на клинични изпитвания са редица таргетни препарати, някои от които вече имат регистрация за клинично приложение при други злокачествени локализации (Фиг. 3).

Заклучение

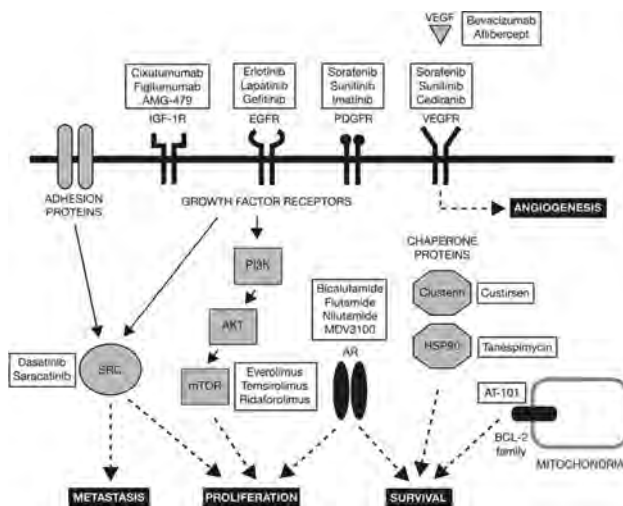
При болни с доказан КРПК и безсимптомно или минимално симптоматична болест се препоръчва приложението на *sipuleucel-T*, докато при симптоматична болест средство за избор е *docetaxel*. При бо-

лни с добър ефект от *docetaxel* и последваща прогресия на болестта след повече от шест месеца, може да се обсъжда приложението отново на *docetaxel*. При по-бърза прогресия след приложен *docetaxel* се приема като медицински стандарт приложението на препаратите *cabazitaxel* или *abiraterone acetate*. Съвсем скоро се очакват регистрационните индикации на *enzalutamide* и *alpharadin*, а вероятно и регистрации на нови индикации за *abiraterone acetate* и *cabazitaxel*.

Следователно днес при метастатичния КРПК съществуват няколко терапевтични възможности, които могат да удължат общата преживяемост. Засега одобрени за употреба нови препарати са *sipuleucel-T*, *cabazitaxel* и *abiraterone acetate*. Оптималната последователност на терапевтичните подходи при метастатичен КРПК все още не е известна. Затова при определяне на лечението трябва да се вземат предвид предпочитанията на пациента, настоящите симптоми, туморният отговор към предхождаща терапия, разпространението на прогресиращата болест, пърформанс статусът, коморбидностите и други фактори, свързани с пациента и болестта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Payne HA, et al. Changing paradigms in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Trends in Urology & Men's Health:Supplement*, 2011; 5-7
2. Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms Underlying the Development of Androgen-Independent Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*, 2006; 12: 1665-1671
3. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. *Urology* 2003; 62 (Suppl 1): 87-94
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
5. De Bono JS, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomized open-label trial. *Lancet*. 2010; 376: 1147-1154



Фигура 3. Изследвани молекулярни таргетни агенти при КРПК.

ТЕРАПИЯ ПРИ КАСТРАЦИЯ-РЕФРАКТЕРЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

6. Kantoff PW, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New Engl J Med* 2010; 363 (5): 411-423
7. 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
8. 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
9. 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
10. Ryan CJ, 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.
11. 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
12. 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. *Lancet* 2011; 377 (9768): 813-822

////////////////////////////////////

**ПОВЕДЕНИЕ ПРИ САМОСТОЯТЕЛЕН БИОХИМИЧЕН
РЕЦИДИВ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Иван Дечев, д.м.

Катедра по урология, Медицински университет – Пловдив

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ САМОСТОЯТЕЛЕН БИОХИМИЧЕН РЕЦИДИВ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Иван Дечев, д.м.

Катедра по урология, Медицински университет – Пловдив

ОБЗОР

Статията разглежда поведението при самостоятелен биохимичен рецидив на простатен карцином. Дават се основните определения за биохимична прогресия след дефинитивно лечение – радикална простатектомия и лъчелечение. Подробно се разглежда мониторирането на простато-специфичния антиген и неговата кинетика след двата вида дефинитивно лечение, които се дискутират в прогностичен и лечебен аспект. Отделно се обсъждат различните лечебни възможности и резултатите от тях по отношение на карцином-специфичната и общата преживяемост. Използвани са ръководства на Европейската асоциация по урология (EAU 2012), адаптирани според възможностите на българското здравеопазване.

Увод

Измерването на плазменото ниво на простатоспецифичния антиген (PSA) е крайъгълен камък при проследяване след проведено радикално лечение на простатен карцином (ПК) – радикална простатектомия (РП) или дефинитивно лъчелечение.¹ Проблемът за близките и отдалечени резултати от дефинитивното лечение на ПК с отчитане на факторите, влияещи върху тяхната ефективност, продължава да бъде актуален. Клиничната оценка на риска за рецидив на болестта е базирана на доказани важни и международно приети съвременни критерии: Т-стадий, оценка по Gleason на биопсични или оперативни материали и PSA. Оценката на риска може да стратифицира тези пациенти, които се нуждаят от допълнително постоперативно лечение (спасително локално или системно),

въпреки адекватното локално лечение. Рецидива проучвания предполагат, че приблизително 27% и 53% от пациентите, лекувани с РП или лъчелечение, развиват локален рецидив или далечни метастази в продължение на десет години след лечението и 16-35% от тях ще получат втора линия или спасително лечение в продължение на пет години след първоначалното лечение.^{1, 2} D'Amigo, et al. съобщават, че пациенти с оценка по Gleason от 8 до 10, PSA над 20 ng/ml или клиничен стадий Т3 или Т4 са с висок риск от лечебен неуспех, измерен с биохимичен рецидив пет години след локалната терапия.³ По-задълбочени изследвания еднотипно показват, че комбинацията от неблагоприятни прогностични фактори (оценка по Gleason от 8 до 10, рецидив на PSA за по-малко от две години след локална хирургия и време на удвояване на PSA за по-малко от 10 месеца) пони-

жава общата наблюдавана преживяемост и преживяемостта без рецидив.¹

Според указанията на National Comprehensive Cancer Network (NCCN) пациенти с туморен стадий T1-2a, оценка по Gleason ≤ 6 и серумно ниво на PSA под 10 ng/ml са с нисък риск за биохимична прогресия. Има разлика в очакванията за самостоятелен биохимичен рецидив след дефинитивно лечение на ПК, но повишаване на PSA почти винаги е точен маркер за биохимичен рецидив и прогресия след проведено лечение, в някои случаи след много години. Ето защо е препоръчително при начално еднократно констатиране на повишено ниво на серумен PSA неговото потвърждаване чрез повторно изследване преди да се стартира с адювантно или втора линия лечение.^{1, 2, 4}

Дефиниция за прогресия на PSA

В предишните години като лечебен неуспех се означаваше наличие на рецидив при дигитално ректално изследване (ДРИ) или поява на регионални лимфи, или на далечни метастази. Понастоящем нивото на PSA, което дефинира лечебен неуспех, се различава между случаите, лекувани с РП и тези с лъчелечение. За случаите след РП биохимичната прогресия е широко дефинирана като всяко повишение на PSA постоперативно, което може да бъде причинено от локална прогресия или далечни микрометастази, без то да идентифицира мястото на рецидив.⁵ Това е повече клинично приложима концепция. Нивото на PSA, което дефинира рецидив след РП, значително варира в литературата. Според някои автори при всяко доловимо ниво на PSA е налице прогресия; според други – единична стойност от 0.4 или 0.5 ng/ml и според трети – две последователни стой-

ности от 0.2 ng/ml или по-високи означават прогресия на болестта.¹ След ретропубична РП две последователни повишения на стойностите на PSA над 0.2 ng/ml или повече представлява международен консенсус за дефиниция на биохимична прогресия.^{1, 6} Има автори, които настояват за още по-високо серумно ниво на PSA – 0.4 ng/ml като критерий, определящ по-добре пациентите с висок риск за клинична прогресия. Показано беше, че пациентите с ниво на PSA между 0.1 ng/ml и 0.2 ng/ml след РП не развиват нито клинична, нито биохимична прогресия на болестта. За тази група пациенти рутинно използване на подробни лабораторни изследвания не е оправдано.¹ Аутопсионни данни показват необходим брой от най-малко 107-108 клетки, гарантиращи повишение на PSA.⁵

През 1997 г. Американската асоциация по терапевтична радиология и онкология (American Society for Therapeutic Oncology, ASTRO) предложи дефиниция за биохимична прогресия след лъчелечение като три последователни повишени стойности на PSA над най-ниската стойност (надир) на PSA след лечението.^{5, 7} През 2006 г. консенсусната конференция на RTOG-ASTRO (Radiation Therapy Oncology Group – American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) приема ново определение за биохимична прогресия след дефинитивно лъчелечение. Настоящата дефиниция за биохимичен рецидив след лъчелечение според указанията на ASTRO е повишаване на PSA над 2 ng/ml от най-ниско измерената стойност (надир) след лечение.⁸ Това представено консенсусно определение има следните свои предимства: (1) установява по-добра корелация между определението и клиничния изход; (2) определението е приложимо за пациенти със или без хормонална терапия. Препоръчителна стойност за надир на PSA след лъчелечение е 0.5 ng/ml.

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ САМОСТОЯТЕЛЕН БИОХИМИЧЕН РЕЦИДИВ

Много разнообразни определения са били използвани за определяне на биохимичен рецидив след високоинтензивен фокусиран ултразвук (ВИФУ) или криотерапия.⁹ Повечето от тях са базирани на повишение на PSA с 1 ng/ml, евентуално съчетано с отрицателна след лечението простатна биопсия. Причината за това разнообразие в определенията е ограниченият опит с тези миниинвазивни процедури.

Мониториране на PSA след радикална простатектомия

Очаква се нивото на PSA да бъде недоловимо в продължение на шест месеца след успешна РП.^{1,10} Трайно повишени нива на PSA са директен маркер за останала активна туморна тъкан в тялото. Обикновено повишени нива се откриват при окултни метастази, остатъчен тумор в таза или позитивни резекционни граници.

Диагностичната значимост и надеждност на PSA може да бъде повишена при изследване на някои свързани с него показатели. *Времето за удвояване на PSA* е важно: бързото покачване на PSA (short PSA doubling time) за ≤ 4 месеца показва системна болест (далечни метастази), а удвояване на стойностите за ≥ 12 месеца е индикация за локален рецидив.

По отношение на *скоростта на увеличаване на PSA* (PSA velocity, PSA Vel) проучванията показват, че PSA Vel от < 0.75 ng/ml годишно се наблюдава при 94% от пациентите с локален рецидив, докато 56% от тези с далечни метастази демонстрират PSA Vel от > 0.75 ng/ml годишно. Счита се, че няма индикации за извършване на ултразвуко-контролирана биопсия на везикоуретралната анастомоза за диагностициране на локален рецидив поради ниската чувствителност и ниската прогностична точност на този метод при мъже с нарастващи нива на PSA < 1.0 ng/ml.¹

Времето до рецидива и туморната диференциация са маркери също с висока предиктивна стойност за изхода от болестта. Удвояване на PSA за период от 13 месеца е показател за локална прогресия, а удвояване за 3 месеца – за далечни метастази.¹¹ В редки случаи обаче локален рецидив и далечни метастази могат да се наблюдават при ниски и дори недоловими нива на PSA. Налице е значителен риск за биохимична и клинична прогресия при тумори с неблагоприятна хистология (недиференцирани тумори) в сравнение с тези с относително благоприятна патология (pT3, pN0, оценка по Gleason < 8).

Мониториране на PSA след лъчелечение

Серумното ниво на PSA документирано спада бавно след лъчелечение в сравнение с РП. След лъчелечение всяко непрекъснато покачване на PSA над надира е основен детерминант за локален рецидив, системно метастатично разпространение или комбинация от двете. Граничната стойност за благоприятен надир на PSA е доста спорна и противоречива. Най-новите големи проучвания показват, че постигането на надир на PSA по-малко от 0.5 ng/ml се свързва с благоприятна прогноза. Интервалът преди покачване на PSA над надира би могъл да бъде доста дълъг и може да отнеме три години и повече. Резултатите от някои проучвания осигуряват достатъчно силно доказателство, че времето за удвояване на PSA корелира с локализацията на рецидива. Пациенти с локален рецидив са имали време за удвояване на PSA от 13 месеца, сравнено с 3 месеца за тези с далечни метастази. След лъчелечение късното и бавно покачване на PSA е сигурен белег за самостоятелен локален рецидив.^{1, 8, 11}

Дефиниция за локална и системна прогресия

Самостоятелният биохимичен рецидив може да предшества клиничната прогресия от 6 до 48 месеца. Локален рецидив след РП може да се прогнозира с вероятност 80% при повишаване на PSA > 3 години след РП, време за удвояване на PSA \geq 11 месеца, оценка по Gleason \leq 6 и стадий рТ3а рN0, Рх R1. Системна прогресия след РП може да се прогнозира с точност над 80% при повишение на PSA за по-малко от една година след РП, време на удвояване на PSA от 4-6 месеца, оценка по Gleason 8-10 и стадий рТ3b, рТх рN1. Локална прогресия след лъчелечение се документира чрез позитивна простатна биопсия 18 месеца или повече след първоначално третиране. Простатна биопсия след лъчелечение е необходима само ако локална процедура, като спасителна ПЕ, е показана при избрани пациенти и негативни образни изследвания – липса на данни за метастази от тазова компютър-томография (КТ) и конвенционална магнитнорезонансна томография (МРТ). Строга корелация е установена между серумното ниво на PSA и позитивна биопсия; 28% и 70% от биопсиите са позитивни при PSA < 0.5 ng/ml или > 2.0 ng/ml.¹

Диагностични процедури за клинична оценка на прогресия на PSA

След радикална простатектомия. Провежда се ДРИ за установяване на локален рецидив. Понякога е много трудно да се интерпретират находките от ДРИ след дефинитивно лечение и особено след лъчелечение. Палпирането на нови възли повдига съмнение за локален рецидив. Общо се приема, че ДРИ не се препоръчва при nedоловимо или ниско ниво на PSA. Важно е да се отбележи, че локален рецидив след дефинитивно лече-

ние може да не се придружава с повишено ниво PSA. Тази клинична ситуация беше убедително доказана при тумори с неблагоприятна патология, т.е. недиференцирани тумори. Автори съобщават, че PSA тестването и ДРИ се оказват най-надеждната комбинация за установяване на локален рецидив след лъчелечение или РП.^{1,5} Всеки локален рецидив трябва да бъде доказан не само клинично, но и хистологично чрез ултразвуково контролирана трансректална биопсия.

Образните изследвания имат място при диференциране на локална от системна прогресия. Трябва да се подчертае, че повечето образни изследвания са недостатъчно чувствителни за идентифициране на анатомичната локализация на рецидива при PSA < 0.5 ng/ml и 1.0 ng/ml. Компютър-томография и конвенционална МРТ не се препоръчват при рутинно проследяване на безсимптомни пациенти поради тяхната ниска чувствителност и специфичност. Те могат да бъдат селективно използвани преди вземане на решение за лечение при биохимичен рецидив. Скелетната сцинтиграфия също не е препоръчителна за рутинно проследяване при безсимптомни пациенти, но може да бъде показана при индивиди с повишено ниво на PSA, при които находката ще повлияе решението за лечение. Скелетната сцинтиграфия е утвърден конвенционален и сигурен метод при пациенти с костни симптоми, тъй като метастатична болест може да се появи дори и при nedоловимо PSA. Най-общо казано, скелетната сцинтиграфия и тазовата КТ са най-често използвани образни техники за рестадиране при мъже с биохимична прогресия след дефинитивно лечение на ПК, но тяхната стойност е ограничена при мъже с рецидив на PSA по-малък от 10 ng/ml. Диагностична им стойност се повишава при серумни нива на PSA по-високи от 20 ng/ml или скорост на увеличаване на PSA над 20 ng/ml годиш-

но. Напоследък има обещаващи публикации за позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) и ендоректална МРТ за сигурно установяване на локален рецидив след РП.¹

След лъчелечение. Според консенсусните препоръки на ASTRO при биохимична прогресия рутинните простатни биопсии не бива повече да бъдат използвани за оценка на самостоятелен рецидив на PSA. Простатна биопсия, документираща локален рецидив, е показана само при вземане на решение за спасителна радикална ПЕ при пациенти с повишаващи се нива на PSA над надир след лъчелечение. Обща е препоръката за изчакване около 18 месеца след лечението и три месеца след криотерапия или ВИФУ. В допълнение, напоследък се препоръчва ендоректална МРТ, като част от диагностичната програма при мъже с прогресия на PSA след лъчелечение, които са вероятни кандидати за спасително локално лечение – РП.^{1,8}

Проследяване. След дефинитивно лечение на ПК пациентите трябва да бъдат често проследявани през първата година след лечението поради висок риск от рецидив. Измерването на PSA, подробна и насочена анамнеза и ДРИ се препоръчват за проследяване през интервали 3, 6 и 12 месеца през първата година и през 6 месеца до три години, а след това – веднъж годишно. Тази схема може да бъде променена съобразно някои патологични туморни параметри или оценката на общото състояние на пациентите (пърформанс статус). Пациентите с висок риск и локално напреднали тумори или с позитивна резекционна граница могат да бъдат по-често проследявани в сравнение с тези с нисък риск, интракапсуларно или хистологично потвърден тумор от оперативен материал. Очевидно напредналата възраст с коморбидност може са направи по-нататъшното проследяване на асимптоматични пациенти излишно(1).

Клинично поведение при самостоятелен биохимичен рецидив

Адювантна терапия при клинична прогресия след хирургия се прилага и при други злокачествени новообразувания за подобряване на локалния туморен контрол, удължаване на времето без прогресия и преживяемостта. Плацебо контролирани рандомизирани проучвания за адювантна хормонотерапия са доказали убедително забавяне на прогресията и удължаване на преживяемостта.⁵ Лекарствената токсичност, очакваната продължителност на живот и влиянието на лечението върху качеството на живот са важни съображения при избор на адювантна терапия. Все пак, познанията ни за ефективността на различните лечебни методи при самостоятелен биохимичен рецидив на ПК са почерпени от големи световни проучвания, чието значение за приложимост в клиничната практика е сигурно. Резултатите от тях доказват, че преживяемостта статистически достоверно се удължава, ако нивото на PSA спадне с 50%, като резултат от приложено адювантно лечение.⁵ Ето защо целенасоченото мониториране на PSA може да установи ранна туморна прогресия и да идентифицира пациенти с рецидивен ПК, кандидати за спасително лечение.

Поведението при самостоятелен биохимичен рецидив след РП и лъчелечение остава дискутабилно.¹⁵ Лечебните възможности включват: (1) лъчелечение на простатното ложе; (2) хормонотерапия (андроген-потискащо лечение), включваща максимална андрогенна блокада – хирургична (двустранна орхиектомия) или химична кастрация (LHRH-агонисти) плюс антиандрогени; интермитентно андроген-потискащо лечение; монотерапия с антиандрогени, минимална андрогенна блокада;

(3) медикаментозна комбинация: антиандрогени и 5-алфа-редуктазни инхибитори; (4) наблюдение.

Лечението на биохимичната прогресия на PSA се стратифицира на две главни категории – спасително локално лечение и системна терапия.⁵

Лъчелечение. За локално спасително лечение след РП се прилага лъчелечение. Спасителната терапия за биохимична или клинична прогресия може да бъде по-токсична в сравнение с адювантното лъчелечение при пациенти с позитивни резекционни граници (гастроинтестинални усложнения степен 3-4 над 1%, стриктури на уринарния тракт в 5 до 10%). Прецизната селекция на пациентите е решаваща за успеха на спасителното локално лечение. Лъчелечението за рецидив на PSA след хирургия води до удължена преживяемост без рецидив, установима с недоловими нива на PSA, варираща от 17.6% до 64%. Ниското ниво на PSA по време на спасителното лъчелечение удължава преживяемостта без рецидив. Според консенсусния панел на ASTRO се препоръчва спасително лъчелечение преди PSA да надвиши 1.5 ng/ml и 66 Gy за облъчване на простатното ложе.⁵

При биохимична прогресия след дефинитивно лъчелечение на ПК се препоръчва спасителна РП при пациенти с незначителна коморбидност, очаквана продължителност на живот над десет години и клиничен стадий преди лъчелечение < T2, оценка по Gleason < 7 и PSA < 10 ng/ml, без образни данни за метастази след лъчелечение.^{1,5}

Хормонотерапия. Хормонотерапията е фундаментална част за системно лечение при биохимичен рецидив без клинична прогресия. При самостоятелна биохимична прогресия след РП тя намира съществено място. Налични данни показват, че незабавната (след поставяне на диагнозата) в сравнение с отложената (при прогресия) хор-

монотерапия може да отложи прогресията и да подобри преживяемостта. Въпреки че пациентите с повишен постоперативен PSA често получават андроген-потискаща терапия преди доказване на метастази, ползата от този подход е недоказана. Все пак, според стратификацията на риска за прогресия ранната андроген-потискаща терапия може да забави клиничната прогресия при пациенти с висок риск – оценка по Gleason < 7 и/или време за удвояване на PSA ≤ 12 месеца, но не повлиява карцином-специфичната преживяемост.^{1, 12} Тези наблюдения се потвърждават и от ретроспективно проучване на Mayo Clinic върху болни с висок риск: адювантната андроген-потискаща терапия не повлиява общата наблюдавана преживяемост, но слабо повлиява карцином-специфичната преживяемост и преживяемостта без прогресия (съотв. 3% и 5%).¹ Алтернативни подходи (интермитираща или нискодозова хормонотерапия, употреба на проактивни агенти като витамини, минерали и други добавки) се анализират в проспективни продължаващи проучвания.

Рандомизирани проучвания показват, че кастрацията с двустранна орхиектомия или LHRH-агонисти, като адювантни на лъчелечението, удължава преживяемостта без рецидив. Проучвания за адювантна хормонотерапия след РП докладват за удължена преживяемост без рецидив и обща преживяемост.³ След РП хормонотерапия се препоръчва при лимфно или извънкапсулно разпространение на тумора, тъй като 75% от тези пациенти ще имат прогресия на PSA в продължение на пет години. Позитивните резекционни граници се свързват с 40-65% прогресия за пет години.

Интермитиращата хормонотерапия (като алтернатива на максималната андрогенна блокада) цели: (1) да удължи андрогенната чувствителност и хормоналната резистентност, (2) да минимизира стра-

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ САМОСТОЯТЕЛЕН БИОХИМИЧЕН РЕЦИДИВ

ничните ефекти, (3) да намали цената на лечението. Тя е атрактивна възможност при подбрани, тясно проследявани пациенти с постоперативен рецидив на PSA. Интермитираща хормонотерапия или самостоятелна перорална терапия с 5-алфаредуктазни инхибитори или антиандрогени имат предимство поради запазване на сексуалната функция и по-малко странични ефекти в сравнение с традиционната хормонотерапия. Проучванията показват, че ранната хормонотерапия при самостоятелен биохимичен рецидив забавя клиничната прогресия (метастазирането) само при групи с висок риск (оценка по Gleason над 7 или време за удвояване на PSA ≤ 12 месеца, но все още не е известно дали това забавяне на метастазирането ще подобри преживяемостта.¹² Някои мъже с ниско рецидивно ниво на PSA след РП биха могли да имат доброкачествени простатни клетки, продуциращи PSA, което обяснява защо ранната хормонотерапия не е от полза за общата кохорта от мъже с биохимична прогресия. Бъдещи проучвания са необходими за потвърждаване на ползата от незабавната хормонотерапия по отношение на забавяне на клиничната прогресия и подобряване на преживяемостта при пациенти с неметастатичен (M0) и традиционен M1.

Минималната андрогенна блокада, включваща *finasteride* и *flutamide*, използвана за лечение на самостоятелен биохимичен рецидив, се аргументира от факта, че и двата препарата блокират вътрепростатното превръщане на тестостерона в дихидротестостерон (DHT) и интрацитоплазмените рецептори за DHT. В проучване, обхващащо 73 пациента, тази комбинация е довела за шест месеца до среден надир 1.35 ng/ml, като най-голяма част от тях (62%) са достигнали надир < 0.2 ng/ml. За среден период на проследяване от 15 месеца няма пациент, преминал на традиционна хормонотерапия.¹³

Хормонотерапия, комбинирана с лъчелечение или химиотерапия, при самостоятелен рецидив на PSA след РП. Добавянето на хормонотерапия към спасителното лъчелечение не води до удължаване на карцином-специфичната преживяемост.¹⁴ Очакват се резултатите от стартиращи фаза III клинични проучвания. Понастоящем няма индикации за химиотерапия при пациенти със самостоятелен биохимичен рецидив. Тя може да бъде терапевтична възможност при хормон-резистентен ПК

Наблюдение. Наблюдение до поява на клинично доловими метастази е възможност за пациенти с оценка по Gleason ≤ 7 , рецидив на PSA след две години след хирургия и време на удвояване на PSA над 10 месеца. При тази група пациенти средното време за поява на метастази е 8 години.^{1, 14}

Заклучение

Биохимичната прогресия след РП остава сериозен проблем за днешните клиницисти. Въпреки локалната хирургия, болшинството пациенти с локално авансирал ПК ще имат прогресия на болестта с локален или системен рецидив. Лечението не само трябва да подобри преживяемостта, но също така да запази качеството на живот. В заключение проблемът би могъл да се обобщи в три изводи.

При безсимптомни пациенти насочената анамнеза, определянето на PSA, допълнено с ДРИ, са препоръчителни тестове за рутинно проследяване. Те трябва да се провеждат на 3, 6 и 12 месеца след лечението, на 6 месеца до третата година, а след това – веднъж годишно.

След РП серумно ниво на PSA над 0.2 ng/ml може да бъде свързано с остатъчен или рецидивен тумор. Компютър-томографията на таза и корема е с ниска чувствителност и специфичност при пациенти с

нива на PSA < 20 ng/ml или PSA Vel < 2 ng/ml годишно. Ендоректална МРТ и ПЕТ/КТ могат да установят локален рецидив при PSA > 1-2.0 ng/ml, но все още не са рутинни процедури в клиничната практика. При самостоятелен биохимичен рецидив се препоръчва хормонотерапия с LHRH-агонисти или орхиектомия и *bicalutamide* 150 mg/дневно. При биохимична прогресия, индицираща системна прогресия, се препоръчва незабавна андроген-потискаща терапия. Лъчелечение за рецидив на PSA след РП е показано за мъже без тежка коморбидност, нисък PSA и късен рецидив на PSA през първа година.

След дефинитивно лъчелечение повишаването на серумното ниво на PSA над 2 ng/ml над определената за надир стойност е най-сигурният белег за персистиращ или рецидивен тумор. Документиране на локален рецидив се препоръчва 18 месеца след лечението. Ендоректална МРТ е ценен метод при мъже, кандидати за спасителна простатектомия.

ЛИТЕРАТУРА

- Heidenreich A, et al. Guidelines on Prostate Cancer. In: European Association of Urology Guidelines 2012 edition, 114-117
- 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
- D'Amigo V, et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 2004; 172 (5 Pt2): S42-S47
- Stephenson AJ, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal of standardized definition. *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3973-3978
- Hammerer R, et al. Treatment options in patients with biochemical failure after radical prostatectomy: deferred treatment. *Eur Urol (Suppl.)* 2005; 4 (4): 1-72
- 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
- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (5): 1035-1041
- Roach IM, et al. Prostate specific antigen 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): 964-974
- Aus G, et al. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. *Eur Urol* 2006; 50(5): 927-934
- 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
- Ray ME, et al. RSA 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
- Moul JW, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostatespecific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171 (3): 1141-1147
- 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)
- Trock BJ, et al. Prostate cancer specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008; 299: 2760-2769



ЕКСПЕРТЕН БОРД

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

МБАЛ Сердика – 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

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактор: *доц. д-р Димитър Калев, д.м.*
Стилистична редакция: *д-р Ася Консулова*

Графичен и компютърен дизайн: *Петър Желев*

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД
Варна, 2012

ISBN 978-954-92957-3-3



9 789549 295733

БЪЛГАРСКО
ОНКОЛОГИЧНО
ДРУЖЕСТВО



МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ
ВАРНА



УМБАЛ
"СВ. МАРИНА"
ВАРНА

ЧЕТВЪРТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ



МОРЕ
2013

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНИ
ОНКОЛОГИЧНИ
РАЗГОВОРИ И
ЕКСТРАКТИ

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ
КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

10–12 октомври 2013, Варна

www.more-conference.com





GlaxoSmithKline
Oncology



NOVARTIS

caring and curing



romastru

pharma marketing company



Bayer



9 789549 295733