

СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА

ПРОСТАТНИЯТ КАРЦИНОМ Е ВТОРИЯТ НАЙ-ЧЕСТО СРЕЩАН КАРЦИНОМ СРЕД МЪЖЕТЕ. Неговото възникване се дължи на комбинация от рискови фактори (наследствени и придобити) и разнообразие от молекулярни механизми. Аденокарциномът е най-често срещаният хистопатологичен вид. Простатният карцином се характеризира с бавен растеж. Крайтъгълен камък в избора на лечение при локализиран и локално авансирал стадий, е стратификацията на пациентите в групи с висок, среден и нисък риск. Основен метод на избор в тези случаи остава радикалната простатектомия със или без тазова лимфна дисекция. При селектирани пациенти се прилага дефинитивна лъчетерапия. При локален рецидив или биохимична прогресия след радикална простатектомия, се извършва спасителна лъчетерапия на простатно ложе. При кастрация-рефрактерно заболяване терапевтичните опции включват: ново поколение ендокринни препарати, класическа цитотоксична химиотерапия, имунотерапия, таргетна терапия и радионуклидно лечение, на фона на продължаваща апликация на LHRH агонист.



Въведение

д-р Теодорика
Панайотова,
доц. д-р Елеонора
Димитрова, дм,
д-р Ростислав
Манев,
д-р Маргарита
Манева,
д-р Драгомир
Стоянов, доц. д-р
Николай Цонев, дм

¹Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Света Марина“, гр. Варна

По данни на GLOBOCAN през 2018 г. в световен мащаб са регистрирани почти 1.3 млн. нови случая на рак на простатата и 359 000 смъртни случая, което определя простатния карцином като втория най-често срещан карцином и петата водеща причина за смърт от карцином при мъжете. Това е и най-често диагностицираният рак сред мъжете в повече от половината (105 от 185) от страните по света^[1]. Освен това, ракът на простатната жлеза (РПЖ) е най-често срещаният рак при възрастните мъже в Европа^[2]. Това предизвиква сериозен здравен проблем особено в развитите страни с по-голям дял от възрастни мъже. Тези данни недвусмислено доказват, че простатният карцином причинява висока смъртност и заболяемост и засяга голяма част от населението, включително в трудоспособна възраст. Именно това са част от

необходимите характеристики, за да бъде прието едно заболяване за социалнозначимо.

За ефективно използване методите на превенция, профилактика, ранна диагностика и лечение, е необходимо детайлно познаване на разнообразието от рискови фактори (наследствени и придобити), генетични и епигенетични механизми, както и хистопатологични вариации.

Рискови фактори

Наследствената обремененост и расовият/етнически произход са свързани с повишена честота на РПЖ, което предполага генетична предиспозиция. За да се приеме наследственост, е необходимо наличие на трима или повече засегнати роднини или поне двама роднини, които са развили заболяване с ранно начало (<55 години). Едва ~9% от всички случаи на РПЖ отговарят

на тази дефиниция. При мъжете с фамилен обусловен РПЖ обикновено се наблюдава начало на заболяването шест-седем години по-рано от средното за общата популация, без разлики по отношение на клиничното протичане. Резултат от редица геномни изследвания е идентифицирането на 100 локуса, които допринасят за риска от РПЖ и обясняват ~38.9% от фамилияния риск. Честотата на герминативни мутации в гени, които са свързани с ДНК репарационните процеси е 11.8%. Герминативни мутации в гени като HOXB13 и BRCA1/2 се асоциират с повишен риск от РПЖ^[3,4].

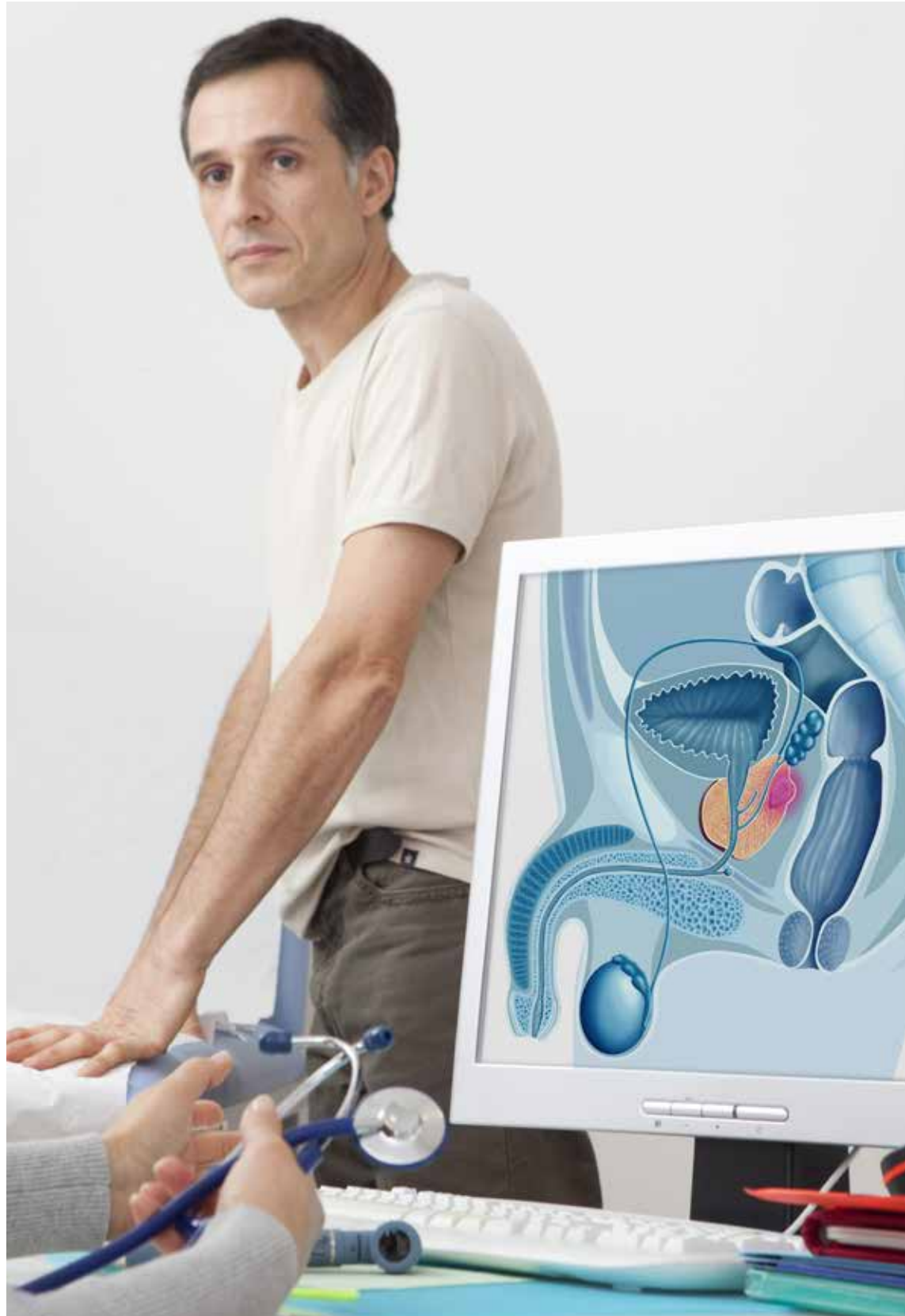
Неоспоримо е и значението на придобитите рискови фактори. С миграцията на мъже от Япония в Калифорния рискът от развитие на РПЖ при тях нараства, доближавайки се до този за американското население. Хипертонията и обиколката на талията >102 cm, при наличие на метаболитен синдром, са свързани

Ключови думи:
простатен
карцином,
простатектомия,
лъчелечение,
кастрация-
рефрактерен

със значително по-голям риск от развитие на РПЖ. От друга страна, присъствие на >3 компонента на метаболитния синдром е свързано с намален риск^[5]. Съществуват данни, че приемът на метформин (но не и други перорални антидиабетни средства) може значително да подобри общата преживяемост и преживяемостта без прогресия при пациенти с доказан карцином на простатата, както и да редуцира риска от възникване^[6]. Относно хистологичните подтипове, данни от проучването REDUCE сочат, че затлъстяването корелира с по-нисък риск за диагностициране на нискодиференциран РПЖ, но повишен риск за вискодиференциран^[7]. Изучена е и ролята на голямото разнообразие от хранителни фактори в генезата на РПЖ. Както консумацията на голямо количество алкохол, така и пълното въздържане увеличават риска и смъртността. Както ниските, така и високите нива на витамин D в организма, а също и консумацията на пържени храни, се асоциират с по-висок риск^[8].

Молекулярни механизми

Аденокарциномът е най-често срещаният хистопатологичен вид на рак на простатата и обичайно се открива в периферните зони на жлезата. Останалите варианти включват сарком, гребноклетъчен карцином, невроендокринен тумор, преходноклетъчен и др. Специализираната функция на нормалния простатен жлезен епител е свързана с производството и секрецията на цитрат (важен компонент на спермата) и натрупването на цинк като резултат от метаболитните проце-



си. При настъпила малигнена трансформация, продуциращите цитрат епителни клетки се превръщат в цитрат-окисляващи клетки, които губят способността си да натрупват цинк. Това им позволява да натрупат енергиен резерв, който да използват за растеж и разпространение. Цинкът инхибира NF-κB (Nuclear Factor Kappa Light Chain Enhancer of Activated B-Cells) пътищата, има антипролиферативен ефект и индуцира апоптозата в абнормни клетки.

Честотата на p53 мутациите е относително ниска и по-често се открива като късно събитие (при метастатична болест). Други туморсупресорни гени, за които се смята, че играят роля при рак на простатата са PTEN (Phosphatase and tensin homolog) и KAI1^[9].

Сигналната каскада PI3k/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B) има значителна роля в оцеляването на ракови клетки и избягването на механизмите на апоптоза. MIC-1 (Macrophage Inhibitory Cytokine) стимулира сигналния път на FAK (Focal Adhesion Kinase), който води до растеж на ракови клетки и оцеляване^[10].

Простат специфичният мембранен антиген (PSMA) води до повишаване на нивата на фолиева киселина, необходима за оцеляването и растежа на малигнените клетки. Андрогенните рецептори също имат роля в оцеляването. В болшинството от случаите, простатният карцином демонстрира бавен растеж. В аутопсионни протоколи на голям брой възрастни мъже (и не само), починали от друго заболяване, е описан недиагностициран рак на простатата. Някои проучвания предлагат хипотезата, че простатният карцином възниква от преканцероза. При високодиференцираната PIN (простатна интраепи-

телна неоплазия) клетките се доближават максимално до нормалните. При нискодиференцираната PIN, клетките са видимо изменени. Много мъже започват да развиват високодиференцирана PIN, когато са по-млади, но не е задължително да развият рак на простатата. При наличие на нискодиференцирана PIN, има около 20% вероятност за карцином в друга област на простатата^[11].

Лечение на простатен карцином

Лечение при локализиран и локално авансирал стадий

Ключов момент при избора на първично локално лечение е стратифицирането на пациентите според техния риск. Към групата на нискорисковите спадат пациенти със следните характеристики: PSA <10 ng/ml, Gleason score 6 и cT1c-cT2a стадий. Към групата със среден риск се числят тези с PSA 10.1-20 ng/ml, Gleason score 7 или cT2b-c стадий. Високият риск се определя от наличието на PSA >20 ng/ml, Gleason score 8-10 или ≥cT3a стадий^[12].

Радикалната простатектомия е метод на избор при всички пациенти с нисък и среден риск и очаквана продължителност на живота повече от 10 години. Нерв-съхраняващата радикална простатектомия е средство на избор при всички мъже със запазена еректилна функция, органично ограничено заболяване и нисък риск. Необходимостта и обхватът на тазовата лимфаденектомия е спорен. При мъже, спадащи към групата със среден и висок риск, винаги се преминава към разширена тазова

лимфна дисекция^[13]. Лечението на cT3 стадий преди всичко трябва да се основава на мултимодален подход поради високата вероятност за позитивни лимфна възли и/или позитивни резекционни линии. Преминването в по-висок стадий се среща при 13-27% от случаите. Проблем остава предоперативният подбор на пациенти, които нямат засегнати лимфни възли нито инвазия на семенните мехурчета^[14].

Неоадювантната андроген депривационна терапия не осигурява значимо предимство по отношение на общата преживяемост и преживяемостта без прогресия, следователно не се препоръчва. Ролята на адювантната ендокринна терапия не е ясно утвърдена. При позитивни регионални лимфни възли има докладвани проучвания за предимство по отношение на общата преживяемост.

Трябва обаче да се вземе под внимание, че при повечето пациенти се среща значимо засягане на лимфните възли и че 70% имат позитивни резекционни линии и/или инвазия на семенните мехурчета. Тоест не е известно дали адювантната ендокринна терапия при заболяване с минимално ангажиране на лимфни възли, вкл. микрометастази, би довела до същите положителни резултати. Според последните препоръки гобавянето на бикалутамид 150 mg/ден към стандартните грижи не показва полза за общата преживяемост^[15-17].

Алтернатива на радикалната простатектомия е дефинитивната радиотерапия. Сравнителен анализ на двата метода сочи, че при радикална простатектомия е отчетен по-нисък риск от смъртност и по-добре обща преживяемост, най-вече при млади мъже и висок риск. Съотнесено към популация с нисък и сре-

ген риск обаче, данните са сходни. Това твърдение, заедно с публикуваните данни за по-добро качество на живот и по-запазена органна функция, превръщат лъчетерапията в примамлива терапевтична алтернатива. При пациенти с висок риск се прилага и андроген депривационна терапия 3 години^[18].

Три проспективни рандомизирани проучвания са оценили ролята на непосредствената следоперативна лъчетерапия. Въпреки че включващите критерии се различават, всички те сочат, че следоперативната лъчетерапия значително подобрява 5-годишната преживяемост с около 20%. Освен ефективност, методът има и добра поносимост. Докладваната степен 3 и 4 токсичност за уринарния тракт е едва $\leq 3.5\%$. При пациенти с определен pT1-3 pN0 стадий, попадащи в група с висок риск от нов тласък на заболяването, съществуват два типа поведение.

Прилага се или незабавна лъчетерапия на туморното ложе с 60-64Gy, или клинично и биологично наблюдение, последвано от спасителна лъчетерапия с най-малко 66Gy, когато PSA се повиши от недоловимите постоперационни стойности, не повече от 0.5 ng/ml. При локално авансирал рT3-4 pN0 стадий, общата преживяемост е подобрена с адювантна лъчетерапия, последвана от адювантна хормонална терапия с продължителност 3 години^[19,20].

Трансперинеалната нискодозова брахитерапия е безопасен и ефективен лечебен подход при нискорискови пациенти, отговарящи на съответните критерии. Добавянето на неoadювантна или адювантна ендокринна терапия не подобряват резултатите^[21].

Рутинно облъчване на пелвични лимфни възли не се препоръчва, тъй като не демонстрира предимство по отношение на общата преживяемост^[22].

Алтернативни възможности за локално лечение остават криохирургична аблация на простатата (CSAP) и високоинтензивният фокусиран ултразвук (HIFU).

Лечение при рецидивирал, кастрация-рефрактерен и метастазирал простатен карцином

Хормоналната терапия и най-вече агонистите на лутеинизиращия хормон-освобождаващ фактор (LHRH) са стандарт за лечение при метастатичен рак на простатата. LHRH агонистите имат потенциал за обратимост и позволяват извършването на периодична андрогенна депривация, както и избягване физическите и психологически последици от орхиектомията. Друго предимство е по-ниският риск от кардиотоксичност. За разлика от LHRH антагонистите, предизвикват бърз спад в нивата на лутеинизиращия, фоликулостимулиращия хормон и тестостерона, без да се наблюдава flare ир-феномен (началният стимулиращ ефект води до засилено отделяне на LH и FSH). Комбинираната терапия – антиандроген (Бикалутамид) с LHRH-агонист, демонстрира слабо предимство по отношение на общата преживяемост, което се отчита след втората година. Докладвана е също така 20% редуция на риска от смърт при приложение на максимална андрогенна блокада^[23-25].

Нужно е да се отбележи, че преценката за възобновяване и преустановяване на ендокринна терапия се основава на емпирични данни. Интер-

митентната андрогенна депривация по своята същност представлява периодична кастрация. Индукционният курс трябва да продължи между 6 и 9 месеца. Лечението се спира, само ако пациентите имат ясен PSA отговор, дефиниран като ниво на PSA <4 ng/ml при метастатични пациенти или <0.5 ng/ml при пациенти с рецидив. Лечението се възобновява, когато има клинични или биохимични данни за прогресия. Без отговор остава въпросът кога трябва да се започне хормоналната терапия в случаите на напреднал асимптоматичен РПЖ. За биохимична прогресия след радикална простатектомия се приема серумно ниво на PSA >0.2 ng/ml (или две последователни нараствания), а за биохимична прогресия след дефинитивно лъчелечение – нарастване в серумно ниво на PSA с повече от 2 ng/ml спрямо NADIR (постигнатата най-добра стойност след облъчване)^[26,27].

Поведението при биохимична прогресия след радикална простатектомия включва провеждане на спасително лъчелечение с 64-66 Gy при отчетено серумно ниво на PSA ≤ 0.5 ng/ml (терапевтичният отговор е по-добър при ниски стойности на маркера). Все още не съществува единодушие по въпроса дали в обхвата на спасителната лъчетерапия трябва да влизат и тазовите лимфни възли^[28]. Проучване, обхващащо 5277 пациенти с РПЖ сочи, че 93% от случаите с биохимична прогресия след дефинитивно лъчелечение получават андроген-депривационна терапия като последващо лечение. Останалите алтернативи са спасителна радиотерапия (строго селектирани пациенти), криотерапия, HIFU и интерстициална радиотерапия.

Използват се различни термини за наблюдаван релапс след първоначал-

на хормонална аблация, включително хормон-резистентен (HRPC) и хормон-независим РПЖ. От ключово значение в клиничната практика е разграничаването на кастрация-рефрактерен (CRPC) от хормон-резистентен РПЖ. CRPC отговаря на втора линия ендокринна терапия, докато HRPC е резистентен на всички хормонални препарати.

Дефиницията на CRPC включва:

- Кастрационни серумни нива на тестостерон (тестостерон <50 ng/dl или <1.7 nmol/l).
- Три последователни нараствания на PSA, с интервал от 1 седмица, което води до две увеличения с 50% спрямо NADIR (най-ниската PSA стойност, отчетена до момента) или PSA >2.0 ng/ml.
- Прогресия на PSA въпреки последователните хормонални препарати.
- Прогресия на костни лезии: прогресия или поява на две или повече костни лезии или лезии на меките тъкани, оценени по RECIST.

Съвременните насоки за поведение препоръчват продължаване на андроген-депривационната терапия с LHRH агонист въпреки биохимичната прогресия^[29]. Лечението на простатния карцином се основава на мултидисциплинарен подход и оценка на разнообразие от фактори, в това число възрастта, придружаващите заболявания и индивидуалните предпочитания на пациента, както и стадият, поредността на линията, очакваната токсичност от лечението, съответният генетичен профил на карцинома, неговото поведение (индолентен ход или бурна прогресия) и много други.

Терапевтичните опции обхващат: автоложни ваксини (Sip-T), инхибито-

ри на 17 α -хидроксилаза (Абиратерон ацетат), второ поколение андроген рецепторни антагонисти (Ензалутамид, Апалутамид, Даролутамид), цитостатици от групата на таксани (Доцетаксел, Кабазитаксел), PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) инхибитори при наличие на BRCA1/BRCA2 мутация (Олапариб, Рукапариб), имунотерапия при микросателитна нестабилност (Пембролизумаб), метаболитна радионуклидна терапия (радий-223, лутеций). Към момента текат голям брой клинични изпитвания, насочени към оценяване ефективността на различни комбинации от горепозброените медикаменти^[30].

Заклучение

РПЖ е най-често срещаният рак сред мъжете в повече от половината от страните в световен мащаб и най-често срещаният рак сред възрастното население от мъжки пол в Европа. Социалните измерения на заболяването са определящи за използването на огромни ресурси, насочени за по-детайлно изучаване на биологията, както и разработване на нови методи за превенция, профилактика, диагностика и лечение. Терапевтичното поведение се основава на мултидисциплинарен подход и се определя от индивидуалните особености на пациента, стадия и хистоморфологичните характеристики на карцинома. ■

Книгопис:

1. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(6): p. 394-424.
2. Skolarus, T.A., et al., American Cancer Society prostate cancer survivorship care

- guidelines. *CA Cancer J Clin*, 2014. 64(4): p. 225-49.
3. Nelson, W.G., A.M. De Marzo, and T.L. DeWeese, The molecular pathogenesis of prostate cancer: Implications for prostate cancer prevention. *Urology*, 2001. 57(4 Suppl 1): p. 39-45.
4. Miller, K.D., et al., Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 2019. 69(5): p. 363-385.
5. Blanc-Lapierre, A., et al., Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15: p. 913.
6. He, K., et al., The effect of metformin therapy on incidence and prognosis in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2019. 9(1): p. 2218.
7. Gong, Z., et al., Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15(10): p. 1977-83.
8. De Marzo, A.M., et al., Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem*, 2004. 91(3): p. 459-77.
9. Leav, I., et al., Cytoprotective mitochondrial chaperone TRAP-1 as a novel molecular target in localized and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol*, 2010. 176(1): p. 393-401.
10. Watanabe, S., et al., Expression of X-linked inhibitor of apoptosis protein in human prostate cancer specimens with and without neo-adjuvant hormonal therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010. 136(5): p. 787-93.
11. Haggman, M.J., et al., The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol*, 1997. 158(1): p. 12-22.
12. Heidenreich, A., et al., EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*, 2008. 53(1): p. 68-80.
13. 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(6): p. 1019-26; discussion 1026-7.
14. Ward, J.F., et al., Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*, 2005. 95(6): p. 751-6.
15. Shelley, M.D., et al., A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev*, 2009. 35(1): p. 9-17.
16. Loeb, S., et al., Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology*, 2007. 69(6): p. 1170-5.
17. Wirth, M., et al., Bicalutamide (Casodex) 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median follow-up 5.1 y) in the early prostate cancer programme. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2005. 8(2): p. 194-200.
18. Chen, L., et al., Comparison of efficacy of radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Oncotarget*, 2017. 8(45): p. 79854-79863.
19. Bolla, M., et al., Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*, 2005. 366(9485): p. 572-8.
20. Thompson, I.M., 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(3): p. 956-62.
21. Ash, D., et al., ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2000. 57(3): p. 315-21.
22. Taira, A.V., et al., Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 79(5): p. 1336-42.
23. McLeod, D.G., Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology*, 2003. 61(2 Suppl 1): p. 3-7.
24. Seidenfeld, J., et al., Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2000. 132(7): p. 566-77.
25. Klotz, L., P. Schellhammer, and K. Carroll, A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int*, 2004. 93(9): p. 1177-82.
26. Stephenson, A.J., et al., Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*, 2006. 24(24): p. 3973-8.
27. Roach, M., 3rd, et al., Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65(4): p. 965-74.
28. Trock, B.J., et al., Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*, 2008. 299(23): p. 2760-9.
29. Loblaw, D.A., et al., Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2013. 25(7): p. 406-30. Schaeffer, E., et al., NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021. 19(2): p. 134-143.
30. Schaeffer, E., et al., NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021. 19(2): p. 134-143.