

Возможности паллиативной и симптоматической терапии рака предстательной железы

М.И. Карелин, д-р мед. наук

Возможности и характер объема медицинской помощи на этапе прогрессирования заболевания после периода эффективного паллиативного лечения по сути своей имеют уже другую цель – облегчить страдания больного в терминальных стадиях заболевания.

Возможности и особенности паллиативной и симптоматической терапии при раке предстательной железы (РПЖ) проявляются уже на диагностическом этапе, так как IV стадия заболевания это очень «клинически пестрая» группа больных.

Клиническая манифестация варьирует от жалоб на ноющие боли в поясничном отделе позвоночника до патологического компрессионного перелома, от небольших дизурических явлений до острой задержки мочи, от гемоспермии до профузного кровотечения из мочевого пузыря.

Естественно, что и характер паллиативного лечения у первично выявленного больного будет определяться наиболее выраженными клиническими синдромами.

Возможности и характер объема медицинской помощи на этапе прогрессирования заболевания после периода эффективного паллиативного лечения по сути своей имеют уже другую цель – облегчить страдания больного в терминальных стадиях заболевания.

Кроме того, необходимо выделять еще одну группу лечебных мероприятий – это экстренная (ургентная) медицинская помощь.

Исходя из вышесказанного, структуру и виды лечебных мероприятий паллиативной и симптоматической терапии при РПЖ можно представить в виде таблицы.

СТРУКТУРА ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ПРИ РПЖ

I. Методы паллиативного лечения больных РПЖ:

1. Гормонотерапия
2. Лучевая терапия
3. Гормональная и лучевая терапия
4. Паллиативные хирургические вмешательства
5. Химиотерапия
6. Иммунотерапия

II Основные клинические синдромы при прогрессировании РПЖ:

1. Хронический болевой синдром
2. Синдром интравезикальной обструкции
3. Хроническая почечная недостаточность
4. Анемия
5. Отечный синдром
6. Диспепсический синдром

III Неотложные состояния:

1. Острая задержка мочи
2. Анурия, острая почечная недостаточность
3. Кровотечения из мочевого пузыря
4. Патологические переломы
5. Компрессия спинного мозга

Думаю, что нет необходимости оговаривать условность такого деления, ибо сложность паллиативного лечения РПЖ значительно шире обозначенной здесь. Взять хотя бы такой общеизвестный сегодня факт, что возможность выбора лекарственного препарата в основном лимитируется социально-экономическим положением больного. Это не для дискуссии.

Но, тем не менее, несмотря на все эти факторы, незыблемой истиной остается главное: *для получения оптимальных результатов, пусть даже и временных, необходима максимальная индивидуализация лечения с обязательным учетом сопутствующей патологии (атеросклероз, ИБС, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и т.д.).*

Некоторые методы лечения (гормонального, лучевого, хирургического) применяются как в режиме паллиативного лечения, так и симптоматического. Паллиативное лечение предполагает более широкое применение комбинированного подхода.

С этих позиций и формируется синдромальный подход в процессе лечения пациента с РПЖ.

Появление болевого синдрома у больных РПЖ, как правило, связано с клинической манифестацией костных метастазов. Локализация болей обычно соответствует месту расположения костного метастатического очага, но иногда боли могут быть проводниковыми. Боли в костях появляются тогда, когда в опухолевый узел вовлекается надкостница, содержащая многочисленные болевые рецепторы.

В чувствительных нервных периферических окончаниях генерация возбуждения может осуществляться прессорным раздражением, пьезоэлектрическими эффектами, химическими соединениями.

В химической стимуляции нервных структур принимают участие: простагландины, фактор остеокластической активности, концентрация ионов кальция и фосфора.

В 1989 г. Комитет экспертов ВОЗ предложил трехступенчатую схему лечения хронической боли у онкологических больных в зависимости от интенсивности болевого синдрома, которую удобно оценивать по 5 балльной шкале вербальных оценок (ШВО):

- 0 – боли нет,
- 1 балл – слабая,
- 2 балла – умеренная,
- 3 балла – сильная,
- 4 балла – самая сильная боль.

Не вызывает сомнения тот факт, что болевые ощущения субъективны, зависят от настроения больного и сами провоцируют страх, тревогу, бессонницу.

В режиме паллиативной помощи уже само начало лечения восстанавливает психоэмоциональное состояние пациента, а на фоне гормонотерапии и противоболевых режимов лучевой терапии боли начинают стихать, вплоть до полного исчезновения.

В арсенале средств купирования болевых ощущений имеются следующие методы:

- ступенчатая фармакотерапия,
- наружная лучевая терапия на очаги наибольшей болезненности,
- системная лучевая терапия с помощью стронция хлорида,
- различные виды новокаиновых блокад и других местных анестетиков,
- протонная гипофизэктомия,
- лазертерапия.

Следует иметь в виду, что у тех пациентов, кому проводится паллиативное специальное лечение, может отмечаться значительное уменьшение боли на очень длительный срок, и рецидив болей может свидетельствовать о прогрессировании заболевания.

Наиболее распространенный подход к лечению боли – фармакотерапия. При этом предпочтение отдается ненаркотическим лекарственным формам, и смена препарата осуществляется по нарастающей вплоть до сильных наркотических анальгетиков.

Так, при слабой боли назначают периферические ненаркотические анальгетики: парацетамол, баралгин, индометацин. При неэффективности этой группы лекарств назначают неопиоидные анальгетики (пенталгин, седалгин) или слабые опиоиды (промедол, трамадол). При сильных болях переходят на синтети-

ческий опиоид бупренорфин. Последняя ступень – применение препаратов морфия.

Использование этой базовой концепции позволяет в каждом конкретном случае подобрать оптимальное сочетание с адьювантными средствами.

Первые исследования по применению радиофармпрепаратов на основе солей стронция-89 у больных с костными метастазами рака предстательной железы выполнялись проф. R.Y. Robinson и его коллегами (цит. по С.Е. Гриценко [3]).

Метаболизм стронция имитирует обмен кальция, поэтому он способен избирательно накапливаться в очагах усиленного костеобразования. Логичным поэтому представляется его использование при остеобластических метастазах РПЖ.

Режимы и дозы введения определены из радиофармакинетики стронция-89: период его полураспада составляет около 50 дней, он является β -излучателем и проникает в окружающие ткани на глубину до 8 мм, максимум энергии – 1,46 МэВ.

В отличие от нормальной костной ткани, в которой период полу-выведения 14,5 дней, в метастатических остеобластических узлах стронций может быть локально фиксирован до 90 дней. Именно на этом эффекте базируется дозиметрическое обеспечение методики введения.

Было рассчитано, что доза облучения костного мозга составляет только $1/10$ часть дозы в пораженных участках. Около 90% активности препарата выводится почками, причем, максимальный пик выведения регистрируется в первые два дня после инъекции, а через неделю уровень выведения стронция-89 обычно составляет менее 10%.

Опытным путем была установлена доза 150 МБк, что соответствует максимальной эффективности при пороговом уровне токсичности.

Поглощенная доза в местах костных повреждений составляет от 2 до 64 Гр, в зависимости от степени распространения процесса и особенностей накопления препарата в очагах. Для сравнения укажем, что курсовая доза при наружной лучевой терапии при костных метастазах составляет от 20 до 30 Гр за 5–10 фракций. Поглощенная доза в неизменной костной ткани при введении 150 МБк составляет 0,7–1,5 Гр.

Обезболивающий эффект начинает проявляться уже через 5–7 сут, полностью реализуется в течение 4–5 нед. Средняя продолжительность обезболивающего эффекта отмечена до 6 мес.

При возобновлении костных болей повторно стронций можно вводить не ранее, чем через 3 мес, так как именно в течение этого срока сохраняется миелосупрессивный эффект (тромбоцитопения, лейкопения) после однократного введения препарата.

Безусловно, боль это не единственная проблема у больных РПЖ на терминальной фазе. Нарушения пассажа мочи и акта мочеиспускания, осложненные хронической почечной недостаточностью являются нередкими осложнениями, существенно ухудшающими общее состояние и затрудняющими проведение адекватной терапии.

Нарушение физиологического процесса выведения мочи может возникнуть в любом сегменте мочевыделительной системы.

Увеличенные вследствие метастатического поражения парааортальные и паракавальные лимфатические узлы могут вызвать сдавление мочеточника на любом уровне. Такой процесс может быть как одно-, так и двусторонним.

При местном распространении опухолевой подпузырной инфильтрации сдавление может распространиться на интрамуральные и юкставезикальные отделы мочеточников. Иногда при прорастании опухоли в шейку мочевого пузыря формируется синдром инфравезикальной обструкции.

В практике чаще приходится сталкиваться с нарушениями акта мочеиспускания за счет местного распространения опухоли. Поэтому и элементы паллиативной помощи целесообразно излагать, начиная с этого осложнения.

При наличии *острой задержки мочи* у первично выявленного больного РПЖ объем лечебной помощи в настоящее время включает введение в мочевой пузырь баллонного катетера в сочетании с проведением комбинированной андрогенной блокады (КАБ). В случае невозможности преодолеть препятствие в уретре эластическим баллонным катетером, показано наложение эпицистостомы.

В ситуации, когда быстрое проведение депривации тестостерона с помощью гормональных препаратов по тем или иным причинам невыполнимо, необходимо проведение двусторонней орхиэктомии.

Если в процессе лечения акт мочеиспускания в течение 4–6 нед не нормализуется, или, наоборот, через 1,5–2 года после первичного курса лечения прогрессирует странгурия, коррекция мочеиспускания может быть произведена с помощью паллиативной трансуретральной резекции предстательной железы.

Если препятствия для нормального оттока мочи локализируются выше устьев мочеточников, то применяют следующие методы восстановления пассажа мочи:

- чрескожная нефростомия,
- стентирование мочеточников,
- наложение нефростомы,
- выведение мочеточников на кожу.

Очевидно, выбор конкретного метода определяется многими факторами. Следует иметь в виду, что «блок» почки у пациента с РПЖ может быть вызван и другими причинами (камнем мочеточника, сужением пиелоуретрального соустья), поэтому и лечебное вмешательство должно соответствовать характеру обструкции.

По мере нормализации мочевыделения симптоматика хронической почечной недостаточности начнет «смягчаться», что позволяет иногда подкрепить паллиативную помощь методами лучевого воздействия или провести химиотерапию.

Хроническая почечная недостаточность далеко не всегда связана с нарушением пассажа мочи, так как она может быть следствием почечных осложнений сопутствующих болезней: гипертонической болезни, атеросклероза почечных артерий, сахарного диабета, хронического калькулезного пиелонефрита.

Особое значение в настоящее время приобретают возможности паллиативного лечения костных метастазов РПЖ. За последние годы достигнут некоторый прогресс в лечении этого контингента больных.

Метастазы РПЖ могут быть остеолитическими, остеобластическими и смешанными. При первом типе преобладает резорбция костной ткани в области метастатического очага, при втором типе – реактивное костеобразование. Частота остеобластического поражения составляет от 60 до 90%, остеолитические процессы встречаются в 10–11,5% случаев и около 3% составляют поражения смешанного характера. В 88,5% случаев метастатические изменения в костях носят множественный характер.

Частота и объем поражения скелета в основном коррелируют как с категорией Т, так и с уровнем простатоспецифического антигена. При множественных костных метастазах значительно увеличиваются показатели щелочной и кислой фосфатаз.

Основная цель паллиативного лечения костных метастазов заключается в упреждении патологических переломов и улучшении качества жизни за счет устранения болевого синдрома. При состоявшемся патологическом переломе эти мероприятия позволяют восстановить нарушенные функции и облегчить уход за больным.

Паллиативное лечение больных РПЖ с костными депозитами включает следующие способы воздействия:

- гормонотерапия (особенно хонван, протонная гипофизэктомия),
- химиотерапия (эстрацит, митоксантрон),
- лучевая терапия,
- системная радионуклидная терапия,
- бисфосфонаты (аредия, бонифос),
- кальцитонин, миокальцик
- витамин D, кальций-D₃.

Гормонотерапия при наличии остеобластических метастазов способствует быстрому снижению интенсивности болевых синдромов. При наличии множественных остеобластических очагов в позвоночнике и в костях таза хорошо себя зарекомендовала комбинированная терапия, включающая двустороннюю орхиэктомию с последующим внутривенным введением стронция-89.

При выявлении литических процессов комбинированная терапия проводится в режиме двусторонней орхиэктомии, применении бисфосфонатов, дистанционной лучевой терапии на фоне применения кальцитонина (миокальцик), кальций-D₃.

Основную роль в определении показаний к оперативному лечению больных с костными метастазами играет прогноз. В случае короткой ожидаемой продолжительности жизни пациента хирургические вмешательства не показаны.

К благоприятным прогностическим факторам в настоящее время относят:

- солитарный характер метастатического поражения,
- стабилизацию процесса на фоне специфического противоопухолевого лечения,
- быструю нормализацию уровня ПСА и щелочной фосфатазы,
- отсутствие гиперкальциемии.

Вопрос о возможности и необходимости проведения паллиативной хирургической операции чаще всего встает при локализации костных метастазов в позвоночнике с угрозой развития и уже состоявшимся сдавлением спинного мозга.

С учетом анатомических особенностей позвоночни-

ка и преимущественно множественном характере метастазов в кости отбор больных на такие вмешательства представляет определенные трудности. Очень важно при этом оценить объемы и характер поражения.

Например, у пациента РПЖ (возраст 50–55 лет) выявлен очаг деструкции во II поясничном позвонке, занимающем более 50% тела этого позвонка, и еще два остеобластических очага в лонных костях. По существу, имеется смешанный вариант множественных костных метастазов. В данном случае после проведения комбинированной противоопухолевой терапии можно поставить вопрос о выполнении стабилизирующей операции.

В основе хирургического лечения лежат два вида оперативных вмешательств:

- декомпрессивные операции (ДО),
- декомпрессивно-стабилизирующие операции (ДСО).

Декомпрессивная ламинэктомия заключается в удалении дужек пораженного позвонка, вследствие чего достигается декомпрессия спинного мозга.

Выполнение ДО возможно на любом отделе позвоночника, однако, эффект ламинэктомии может быть непродолжительным.

При ДСО удаляется весь пораженный позвонок, а не только дужки, и затем осуществляют стабилизацию позвоночника с помощью специальных фиксаторов или протезов тел позвонков, или трансплантатов, или специальных пластин.

В литературе почти совершенно не освещена проблема паллиативной помощи при кровотечениях из мочевого пузыря. И, если методы остановки мочевого кровотечения у первичного больного дают возможность рассчитывать хоть на кратковременный эффект, то со временем это перерастает в большую проблему. Источником и причиной кровотечения, как правило, бывает следующее:

- распадающийся фрагмент опухоли предстательной железы при прорастании шейки пузыря,
- нередко метахронная опухоль мочевого пузыря при сочетании с РПЖ,
- поздний язвенный лучевой цистит,
- камень в мочевом пузыре,
- ятрогенные кровотечения при бужировании постлучевых стриктур простатической части уретры.

Методы контроля гемостаза:

- инстилляция в мочевой пузырь 5% раствора колларгола, 1% горячего раствора формалина (+38° С),
- установка системы для орошения мочевого пузыря (трехходовой баллонный катетер),
- эндоскопические вмешательства (электрокоагуля-

ция кровоточащей язвы опухоли),

- эпицистостомия,
- рентгеноэндоваскулярная окклюзия внутренних подвздошных артерий,
- хирургическая перевязка внутренних подвздошных артерий.

Методы локального контроля проводятся на фоне системного гемостатического воздействия и восполнения кровопотери. Организационно оказание таких видов помощи должно проводиться в условиях стационара.

Считаю необходимым остановиться еще на одном синдроме, развивающемся в заключительной стадии болезни и требующем большой изобретательности в выборе лечебных средств. Это отечный синдром. Отек начинается с тыльных поверхностей стоп, затем распространяется на голени, потом выше, захватывая полностью наружные половые органы. Отеки могут быть двусторонние симметричные и асимметричные, иногда они захватывают только одну конечность.

Появление и развитие слоновости связывают с лимфостазом и со сдавлением тазовых венозных коллекторов.

Лечение этого состояния обычно вызывает большие сложности. Назначение диуретиков оказывает незначительный эффект только в начальных стадиях. Ношение эластичных чулок в течение дня некоторое время препятствует прогрессированию отеков.

У части пациентов удается сдерживать нарастание отеков назначением препарата вобензим.

Наш опыт свидетельствует, что наиболее эффективным оказывается раннее лечение, основанное на применении антиагрегантов (трентал, курантил), лазертерапии на область паховых лимфатических узлов, свечей с прополисом, электрофореза или фонофореза с калия йодидом на голень.

В плане паллиативного лечения больных РПЖ нельзя забывать про частое развитие вторичного восходящего пиелонефрита, протекающего в активной форме, но малосимптомной клинической картиной. Периодическая антибактериальная терапия позволяет сдерживать вспышки воспалительного процесса.

Совершенно обособленно иногда вырисовывается проблема сексуальной инвалидизации в период рецидива болезни, развития гормонорезистентности.

Как в паллиативном лечении пациентов с РПЖ, так и в симптоматическом, имеются некоторые частности, присущие именно этой категории больных. Гуманность, искренняя душевность и сострадание к «уходящему» пациенту – это и есть слагаемые того, что позволило сказать А.П. Чехову: «Профессия врача – это подвиг».

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Тепляков В.В., Каллистов В.Е. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости// *Практ. онкол.* – 2001. – №1 – С. 39–44.
2. Брюзгин В.В. Лечение хронической боли у онкологических больных// *Consilium medicum.* – 2000. – Т2, №12. – С. 514–518.
3. Гриценко. С.Е. Лучевая терапия в контроле болевого синдрома у больных с костными метастазами рака предстательной железы// *Урология.* – 2000. – №4 – С. 51–54.
4. Дунаевский. И.В. Лечение хронического болевого синдрома у онкологических больных// *Третья ежегодн. Рос. онкол. конф. 29 ноября–1 декабря 1999 г. – СПб, 1999.* – С. 58–59.
5. Моисеенко В.М. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей// *Практ. онкол.* – 2001. – №1 – С. 33–39.
6. Нестеренко В.М. Паллиативная помощь онкологическим больным с метастатическим поражением кости скелета: Дис... канд. мед. наук. – М., 1998.
7. Новиков Г.А., Осипова Н.А., Прохоров Б.М. и др. Организационно-методологические проблемы эффективного обезболивания в паллиативной помощи онкологическим больным в России// *Практ. онкол.* – 2001. – №1. – С. 14–17.
8. Портной А.С. Хирургическое лечение рака предстательной железы// *Л: Медицина, 1989.*