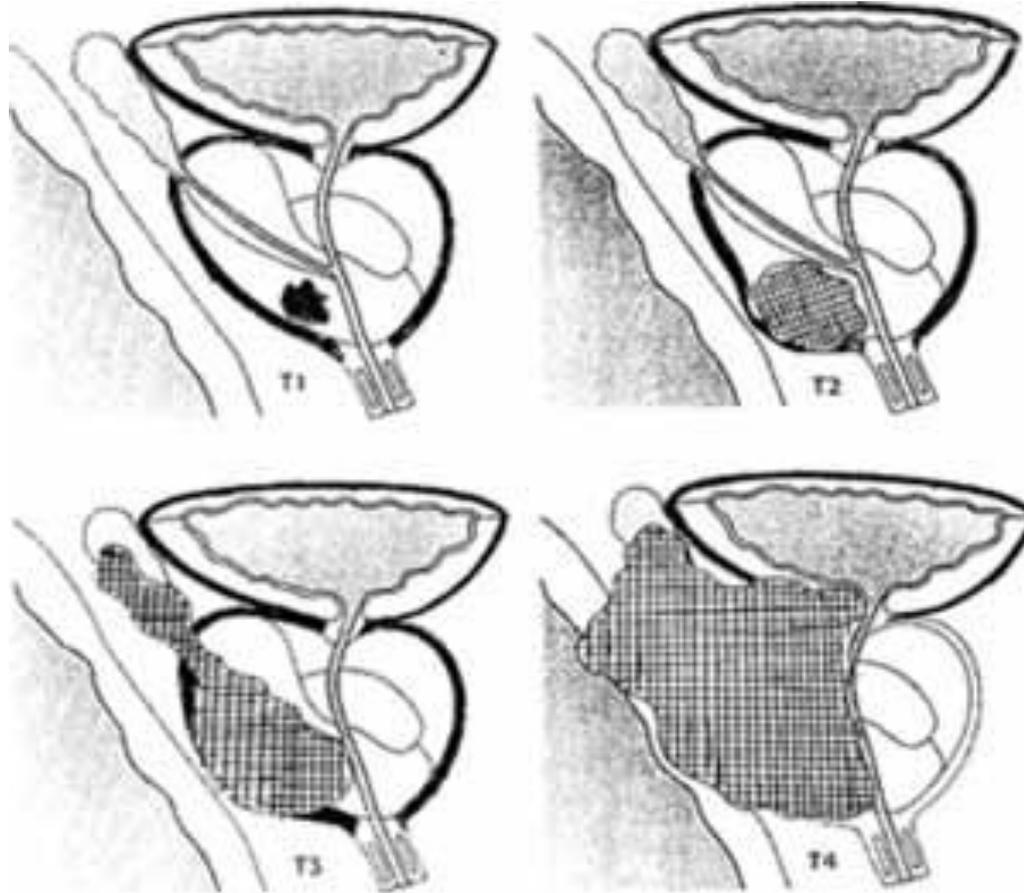


Рак предстательной железы



- **Рак предстательной железы (РПЖ)** – одно из самых встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста.



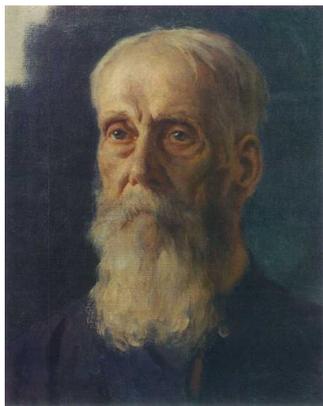
Распространенность

- В структуре онкологических заболеваний у мужчин в ряде стран РПЖ выходит на 2-3 место, а в некоторых странах (США, Швеция) на первое место.
- По темпу прироста РПЖ занимает 2е место после меланомы кожи.
- В России в большинстве случаев РПЖ выявляется на поздних стадиях.



Факторы риска.

- Возраст. Практически не встречается в возрасте менее 40 лет. Увеличивается с возрастом. Максимум к 80 годам.
- Региональная зависимость. Высокий риск – США, Канада, Швеция, Австралия, Франция. Низкий риск – страны азиатского региона.
- Наследственность.
- Расовая принадлежность: Афроамериканцы → белокожие → латиноамериканцы → азиаты.
- Диета с высоким содержанием животных жиров.
- Ожирение.



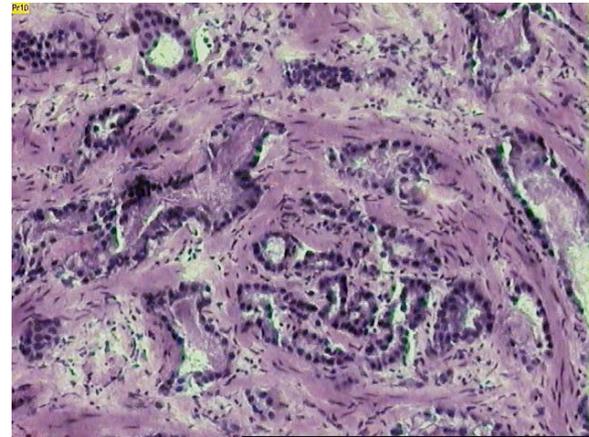
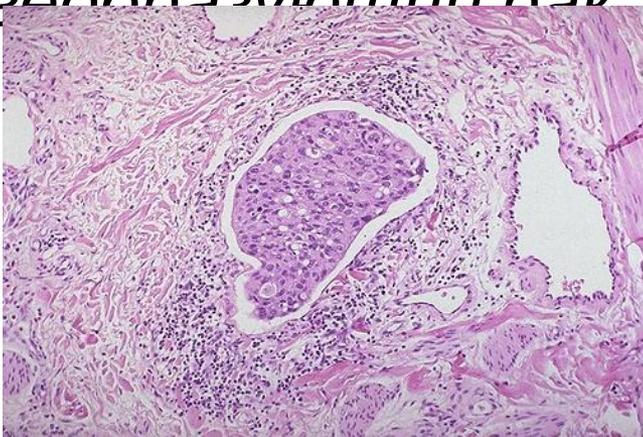
Морфология.

- Морфологически злокачественные опухоли предстательной железы подразделяются на эпителиальные и не эпителиальные. В свою очередь эпителиальные опухоли делятся на аденокарциному, переходно-клеточный рак и плоскоклеточный. Последние встречаются довольно редко.



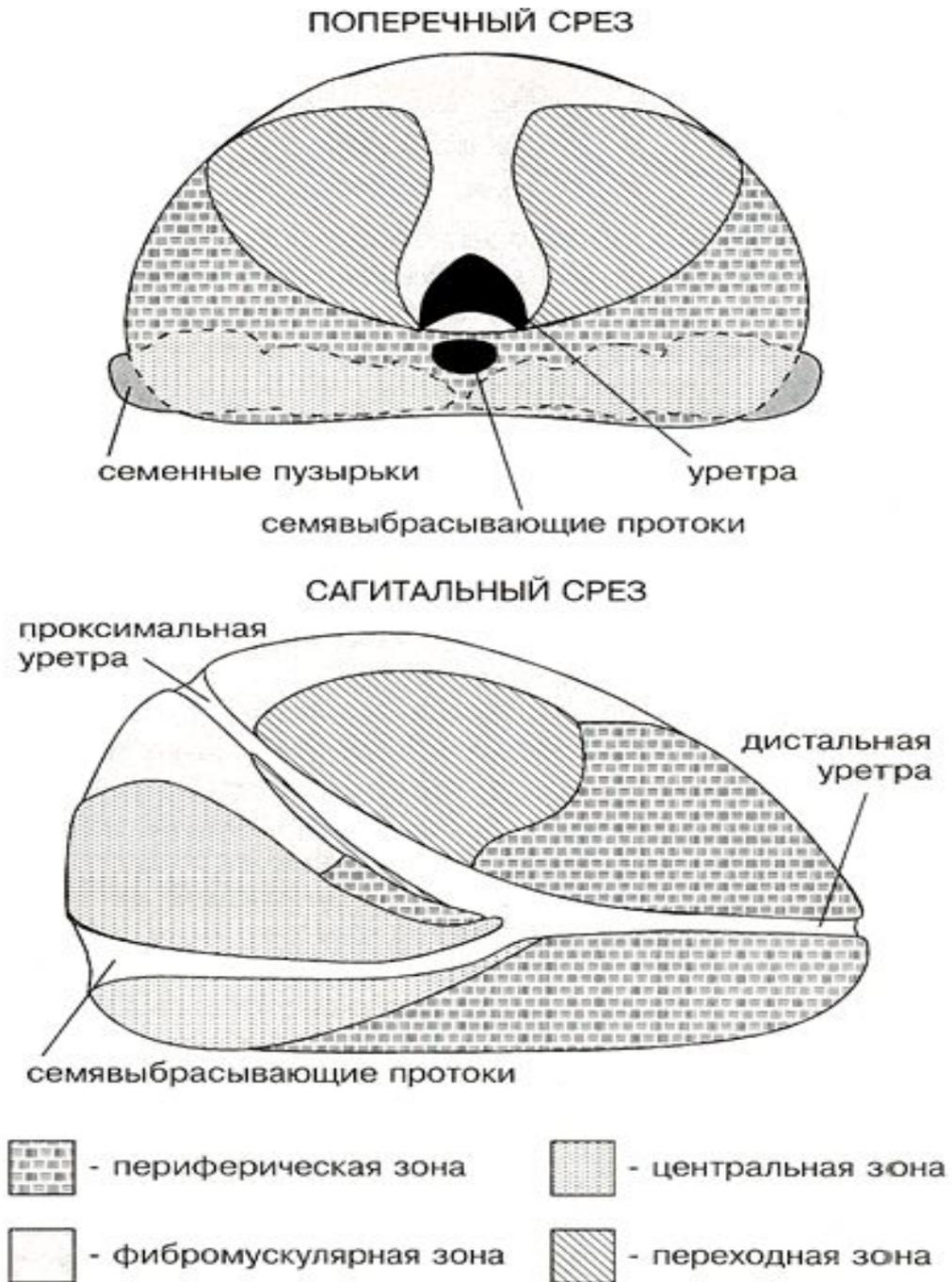
Морфология

- Наиболее часто встречающейся эпителиальной опухолью является аденокарцинома. При этом следует отметить, что микроскопически аденокарцинома по своему строению неоднородна. Различают следующие типы аденокарциномы: *мелкоацинарная, солидно-трабекулярный рак, крупноацинарная, эндометриоидный, криброзный рак, железисто-кистозный, папиллярная аденокарцинома, слизеобразующий рак*



- Периферическая зона занимает 75% объема простаты, и в этой части железы рак возникает в 80% случаев.
- Большой частью опухоль располагается на глубине 3-4 мм от пограничного слоя.
- Центральная зона занимает около 20% объема железы. В этой части простаты развивается только 5% злокачественных новообразований.
- Вокруг простатического отдела уретры располагается тонкий участок железистой ткани - так называемая переходная зона. В норме она практически не дифференцируется от центральной зоны и занимает всего 5% объема простаты. В переходной зоне рак развивается в 20% случаев.

- Периферическая зона 75% - рак 80%
- Центральная зона 20% - рак 5%
- Переходная зона 5% - рак 20%



TNM классификация

- T_x –недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T_0 - Первичная опухоль не определяется
- T_1 - Опухоль клинически не проявляется, не пальпируется и не визуализируется лучевыми способами
 - T_{1a} - Опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет менее 5% резецированной ткани
 - T_{1b} - Опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5% резецированной ткани.
 - T_{1c} - Опухоль диагностируется с помощью пункционной биопсии (например, производимой в связи с высоким уровнем ПСА).

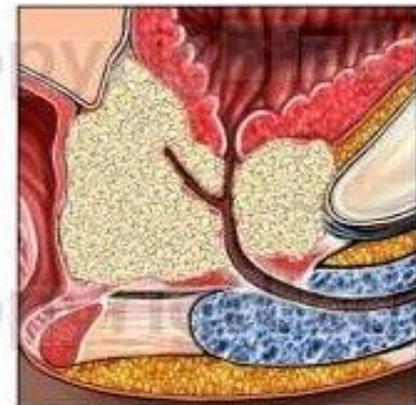
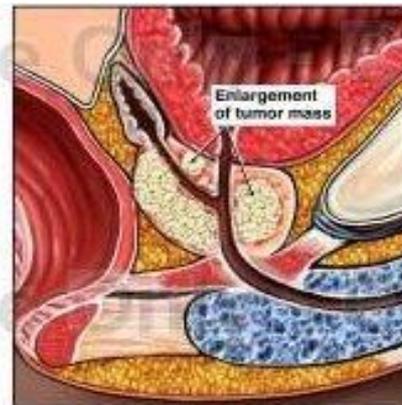
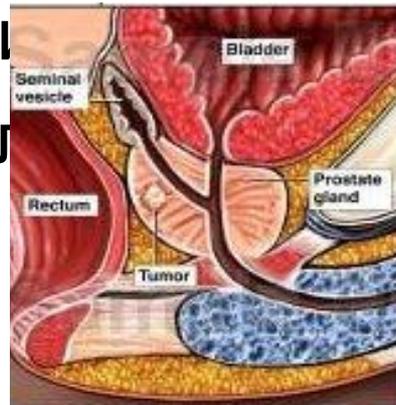
- T_2 - Опухоль ограничена предстательной железой (опухоль, диагностированная с помощью пункционной биопсии в одной или обеих долях, но непальпируемая и невизуализируемая, классифицируется как

T_{1c}

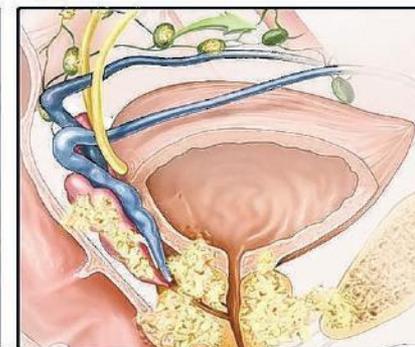
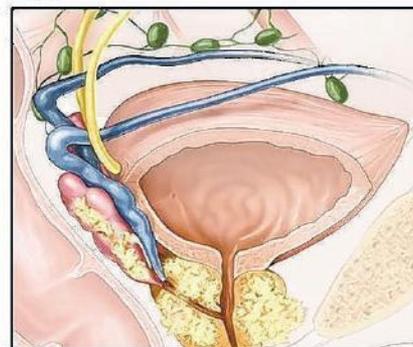
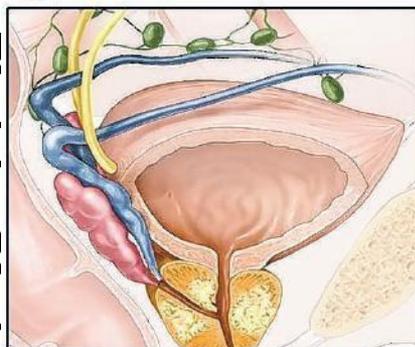
- T_{2a} - Опухоль поражает половину одной доли или менее

- T_{2b} - Опухоль поражает более половины одной доли

- T_{2c} - Опухоль



- T₃ - Опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы
 - T_{3a} - Опухоль распространяется за пределы капсулы железы (одно- или двустороннее поражение)
 - T_{3b} - Опухоль распространяется на семенной пузырек (-и)
- T₄ - Неподвижная опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры, кроме семенных пузырьков.



- N_x - Недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов
- N_0 - Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
- N_1 - Имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах

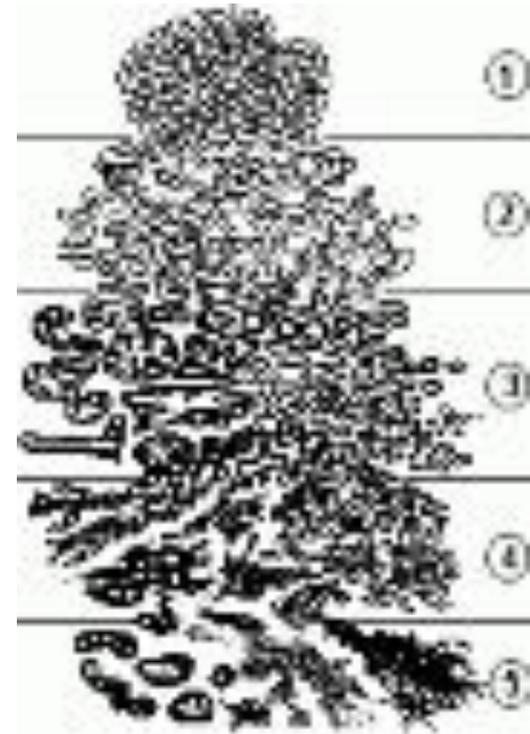
- M_x - Определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным
- M_0 - Признаки отдаленных метастазов отсутствуют
- M_1 - Отдаленные метастазы
 - M_{1a} - Поражение нерегионарных лимфоузлов
 - M_{1b} - Поражение костей
 - M_{1c} - Другие локализации отдаленных метастазов.

Степени злокачественности по шкале Глисона.

- Шкала описывает различный характер роста опухоли (дифференцировка 1-5).
- Суммирование двух наиболее распространенных типов дифференцировки опухоли дает показатель Глисона (от 2 до 10).

По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли разделяется на пять градаций:

- градация 1: опухоль состоит из небольших однородных желез с минимальными изменениями ядер;
- градация 2: опухоль состоит из скоплений желез, все еще разделенных стромой, но расположенных ближе друг к другу;
- градация 3: опухоль состоит из желез различного размера и строения и как правило, инфильтрирует строму и окружающие ткани;
- градация 4: опухоль состоит из явно атипичных клеток и инфильтрирует окружающие ткани;
- градация 5: опухоль представляет собой слои атипичных недифференцированных клеток.

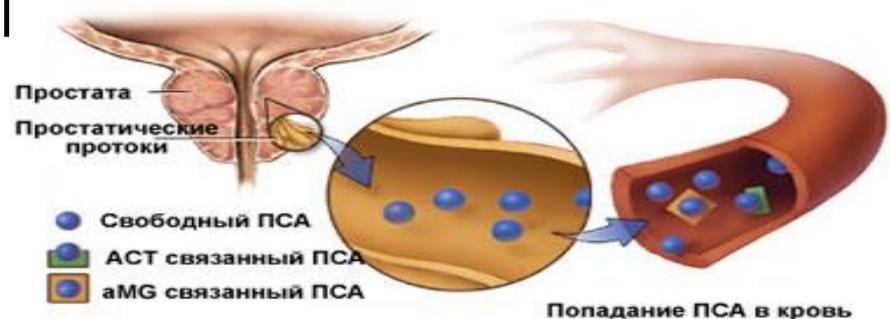


Диагностика:

- *Скрининг рака предстательной железы.* Цель скрининга – выявление пациентов с ранними стадиями рака простаты и отсутствием клинических проявлений, которым показано радикальное лечение.

ПСА

- Простат-специфический антиген — наиболее ценный опухолевый маркер, исследование которого в сыворотке крови необходимо для диагностики и наблюдения за течением гиперплазии и рака предстательной железы.
- *Уровень ПСА 4 нг/мл принято считать порогом нормы.*
- ПСА может повышаться при раке простаты, ДГПЖ, воспалении и инфекции в железе, ишемии и инфаркте железы. после эякуляции, ПРИ, биопсии предстательной железы манипуляций, ОЗМ.



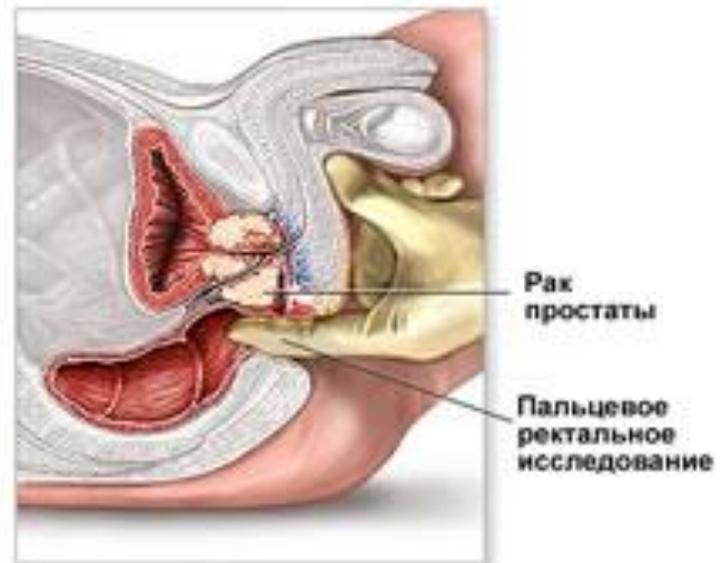
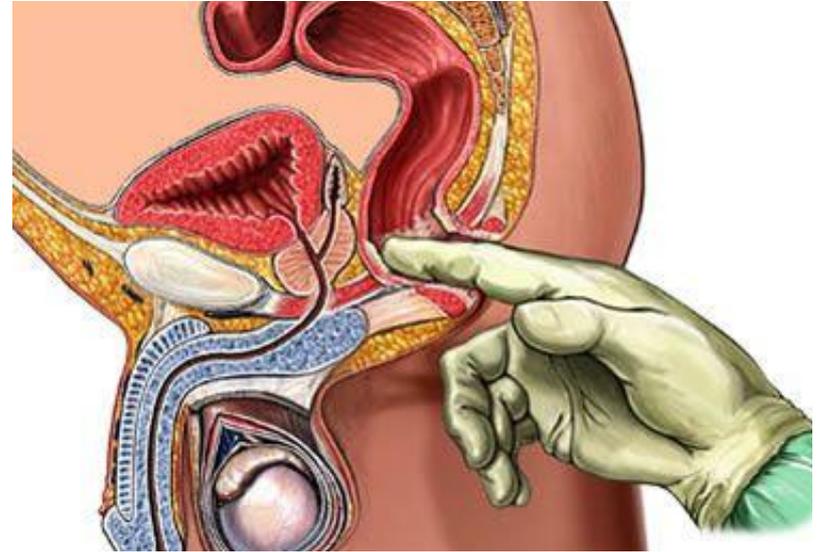
Значение нормы общего ПСА с учетом возраста.

Возраст, годы	Уровень ПСА, нг/мл
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

- Плотность ПСА (ПСА D). Зависимость уровня общего ПСА от объема предстательной железы. Значения плотности ПСА более $0,15 \text{ нг/мл/см}^3$ – одно из показаний к биопсии предстательной железы.
- Скорость прироста ПСА (ПСА V). Показатель ПСА V более $0,75 \text{ нг/мл/год}$ характерен для рака предстательной железы.
- Соотношение уровня свободного ПСА к уровню общего ПСА (f/t-ПСА). Лицам, у которых показатель f/t-ПСА менее 15%, рекомендуется выполнение биопсии простаты.

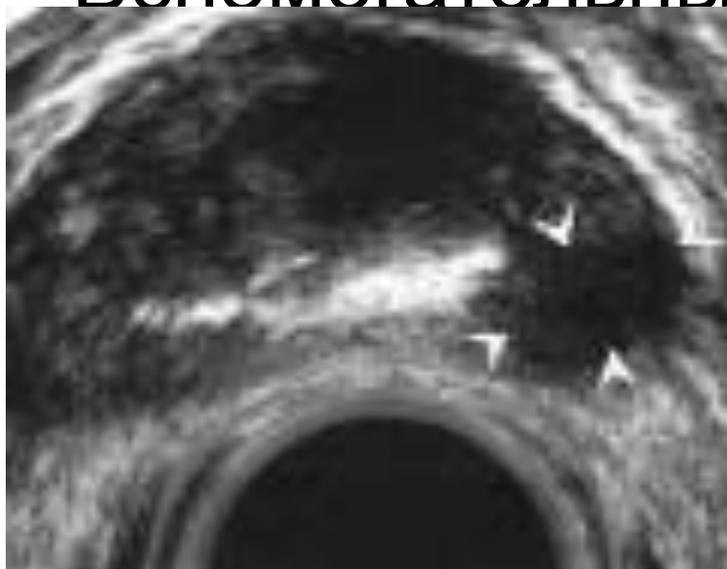
ПРИ

- Пальцевое ректальное исследование является простым, доступным и дешевым методом исследования ПЖ.
- Метод обладает низкой чувствительностью.
- Как любой субъективный метод он недостаточен для постановки диагноза и тем более для установления стадии процесса.
- Малейшее подозрение является веским основанием для дальнейшего обследования.



ТРУЗИ.

- Выявление гипоэхогенных участков.
- Низкая специфичность и чувствительность.
- Вспомогательный диагностический



Трансректальная биопсия предстательной железы.

- Рекомендуемый метод в диагностике РПЖ.
- Минимум 6-10 точ отделам железы.



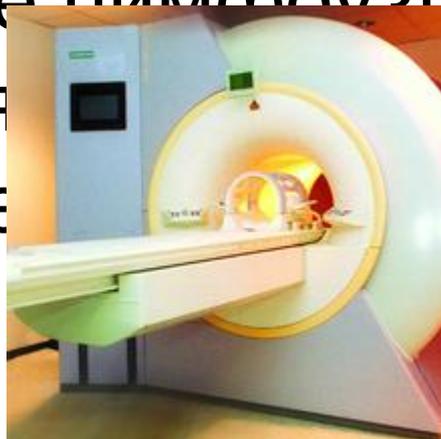
МРТ

- с использованием эндоректальной магнитно-резонансной катушки.
- Используется для стадирования процесса (Т-стадирование). Лучшая визуализация по сравнению с КТ.



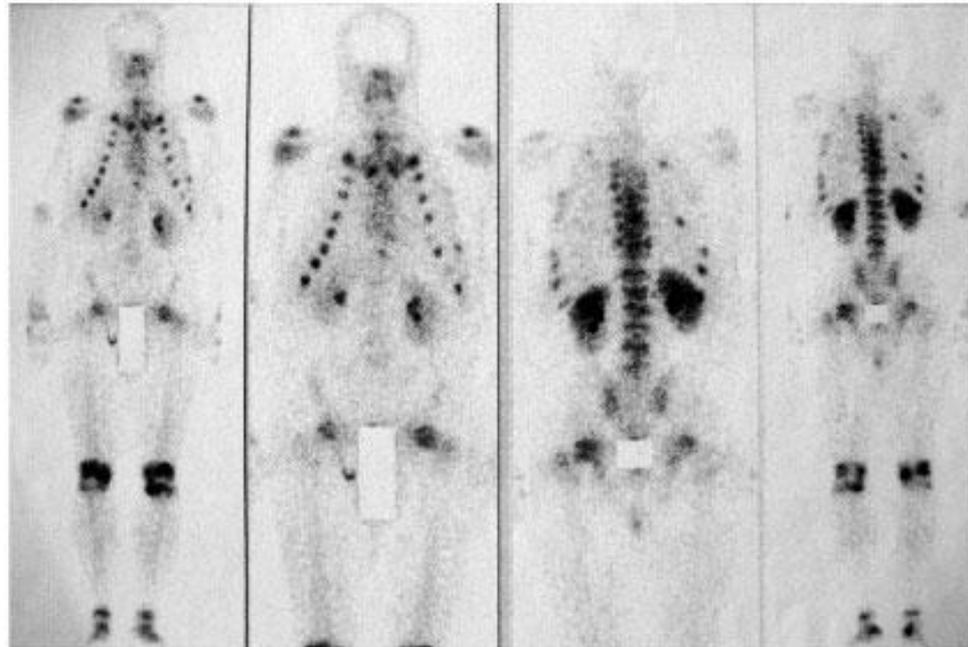
КТ

- Не используется для ранней диагностики РПЖ из-за низкой чувствительности и специфичности. Может использоваться для распознавания метастазов в региональные лимфоузлы после установления N-стадирования



Сканирование костей

- Лучший способ оценки скелетных метастазов (М-стадирование).
- При ПСА более 20 нг/мл или наличии симптомов поражения костей.



Клиническая картина.

- На ранних стадиях в большинстве случаев РПЖ не проявляется.
- При прорастании мочеиспускательного канала, шейки или треугольника мочевого пузыря возможны симптомы обструкции мочевых путей и раздражения мочевого пузыря.
- Боль в костях при метастазах в кости. Симптомы сдавления спинного мозга при метастазировании в позвоночник.

Лечение.

- Активное наблюдение
- Радикальная простатэктомия
- Лучевая терапия
- Гормональная терапия
- Комбинированное
- Другие методы (криотерапия, абляция простаты при помощи высокоинтенсивного ультразвука)

Активное наблюдение.

Показания:

- – Стадия T1a. *Стандарт лечения* для пациентов с высоко и умеренно дифференцированными опухолями и вероятной продолжительностью жизни менее 10 лет.
- - Стадия 1b-2b. Пациенты без симптомов с высоко и умеренно дифференцированными опухолями и вероятной продолжительностью жизни менее 10 лет. Пациенты не допускающие осложнений, вызываемых лечебными мерами.

Радикальная простатэктомия

- Виды: - позадилоная простатэктомия; -радикальная простатэктомия из лапароскопического доступ; - радикальная простатэктомия промежностным доступом).

Показания:

- - Стадия T1a. Для пациентов молодого возраста с вероятно долгой продолжительностью жизни, особенно при плохо дифференцированных опухолях.
- - Стадия 1b-2b. *Стандартное лечение* для пациентов с вероятной продолжительностью жизни более 10 лет, которые допускают осложнения связанные с операцией.
- - Стадия 3a. Для отдельных пациентов с вероятной продолжительностью жизни более 10 лет.

Противопоказания:

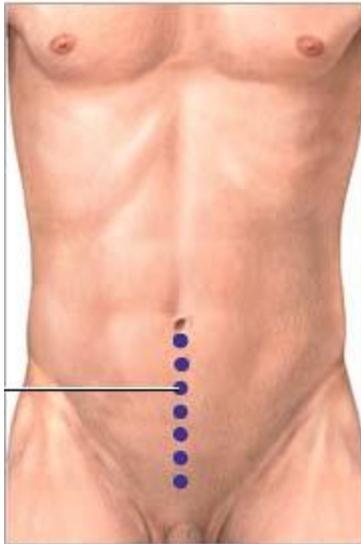
- распространенный рак предстательный железы, отягощенный соматический фон, не позволяющий выполнить оперативное лечение, ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет.

Осложнения:

- интраоперационные - кровотечение, травма прямой кишки; ранние послеоперационные - кровотечение, ТЭЛА, несостоятельность анастомоза, ОИМ, поздние – склероз шейки мочевого пузыря, недержание мочи, эректильная дисфункция.

Позадилонная простатэктомия

- (ретроградная и антеградная).
- Преимущества: обеспечен подход к тазовым лимфоузлам, большая вероятность сохранить половую функцию, меньше риск повреждения прямой кишки.

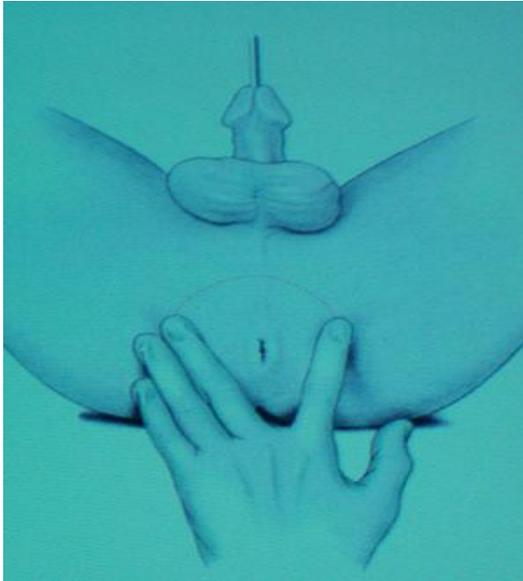


Лапароскопическая простатэктомия

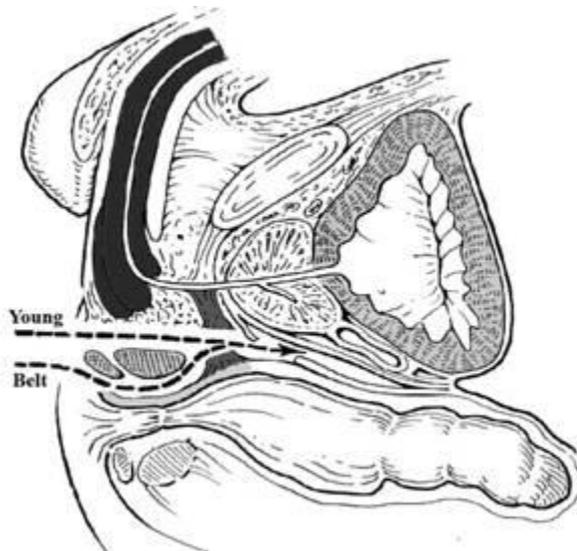
- (чрезбрюшинная, внебрюшинная, **роботическая**).
- Преимущества: более точные манипуляции (увеличение), меньшая кровопотеря, меньшая частота осложнений, укорочение сроков выздоровления, лучшие функциональные результаты (сохранение потенции, контроль мочеиспускания), меньшая травматичность.



Промежностная простатэктомия



- Преимущества: не нужна перевязка дорзального венозного комплекса,
Недостатки: нет доступа к тазовым лимфоузлам, сложнее сохранить сосудисто-нервный пучок, чаще повреждения



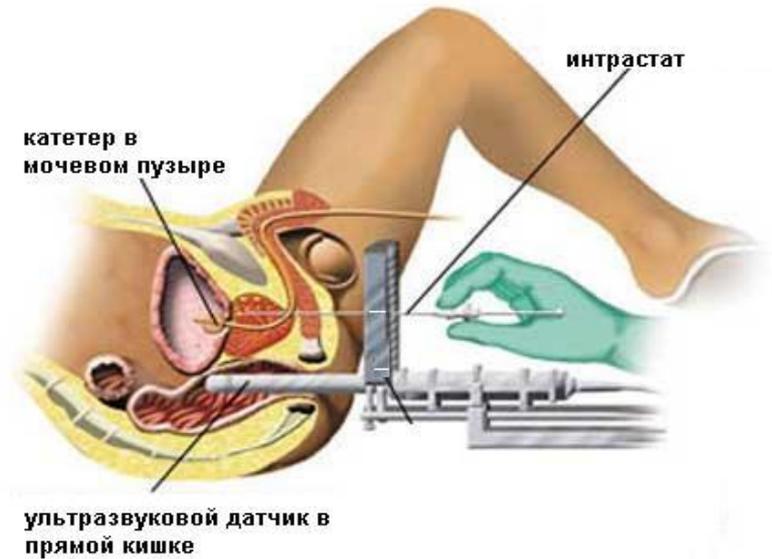
Лучевая терапия

- Виды: -дистанционная лучевая терапия;
-брахитерапия, -паллиативное лучевое лечение



Брахитерапия

- метод внутритканевой лучевой терапии. Для пациентов с локализованным раком простаты, пациентов без СНМП, при объеме железы менее 50 см³.



Показания к лучевой терапии:

- - Стадия T1a. Для пациентов молодого возраста с вероятно долгой продолжительностью жизни, особенно при плохо дифференцированных опухолях.
- - Стадия 1b-2b. Для пациентов с вероятной продолжительностью жизни более 10 лет, которые допускают осложнения, связанные с лечением. Пациентам, которым противопоказано хирургическое вмешательство.
- - Стадия T3. Пациенты с вероятной продолжительностью жизни более 5-10 лет.
- - Стадия TхNxM+. Паллиативное лучевое лечение.
- - Для пациентов, отказавшихся от хирургического лечения.

- Противопоказания: общее тяжелое состояние больного, раковая кахексия, выраженный цистит и пиелонефрит, наличие большого количества остаточной мочи, хроническая почечная недостаточность, азотемия.
- Осложнения: уретро-везикальные, уретро-ректальные свищи, постпоражения мочевого пузыря и прямой кишки



Гормональная терапия

Гормональная терапия рака предстательной железы может проводиться в режимах:

- Самостоятельная терапия
- - неoadъювантная и адъювантная терапия в сочетании с радикальной простатэктомией;
- - адъювантная терапия на фоне облучения;
- - как компонент комплексного лечения при местно-распространенных и метастатических формах рака предстательной железы.

Цель лечения - создание максимальной андрогенной блокады.

Группы лекарственных веществ, применяемых для гормональной терапии.

Нестероидные антиандрогены (флутамид (флуцином), ципротерон, нилутамид (анандрон), бикалутамид (касодекс)).

Стероидные антиандрогены (ципротеронацетат (Андрокур), хлормадинонацетат, мегесторола ацетат (Мегейс)). Эффект антиандрогенной терапии основан на способности этих препаратов необратимо связываться с рецепторами андрогенов.

Агонисты (аналоги) ЛГРГ (Гозерелин (Золадекс. Этот препарат выпускается в депо-форме в двух дозировках: 3.6 мг и 10.8 мг и вводится подкожно один раз в 4 и в 12 недель соответственно); Бузерелин (Супрефакт), Трипторелин (Декапептил, Диферелин); Леупролин (Люкрин-депо, Простап)).



Эстрогены. метод лечения утратил свое значение. Осложнения: сердечно-сосудистой системы, нарушение функции печени и почек, гинекомастию, иммунодепрессию, отечный синдром.
– диэтилстилбэстрол, эстрадурин, хонван, хлортрианизен, премарин.

Другие: кетоконазол, спиронолактон.

ами
сом



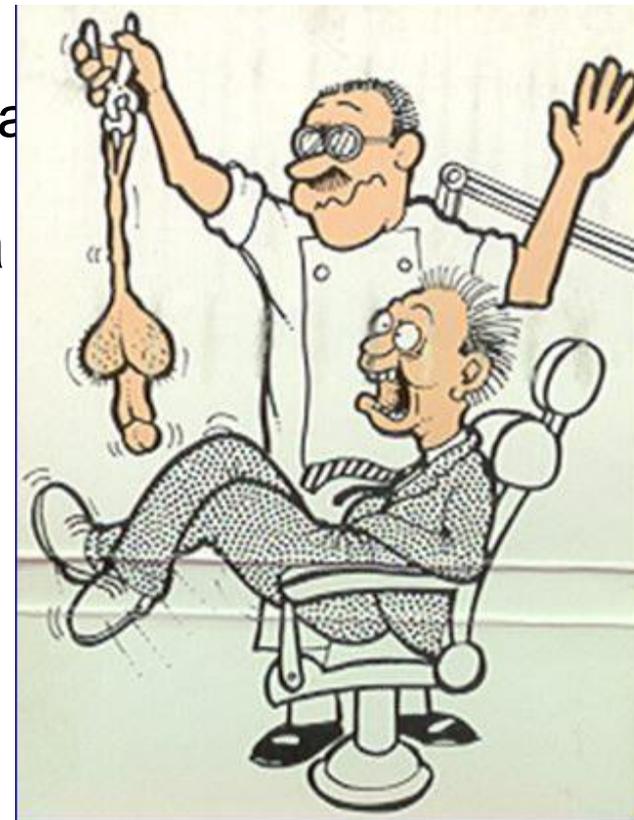
ид каг
финас



эги

Методы лечения:

- 1. Кастрация
 - медикаментозная: агонисты ЛГРГ и антиандрогены
 - хирургическая (снижение тестостерона на 95% за 3-12 часов, самый дешевый метод)
- 2. Максимальная андрогенная блокада
 - Кастрация + антиандрогены (стероидные и нестероидные)
- 3. Монотерапия антиандрогенами (высокие дозы бикалутамида)
- 4. Периферическая блокада андрогенов
 - Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (финастерид) + антиандрогены
- 5. Трехмодальная терапия
 - Кастрация + антиандрогены + финастерид



Показания:

- - Стадия T1a. Не применяется.
- - Стадия 1b-2b. Для пациентов с симптомами, которым необходимо облегчение симптомов, но которые не подходят для излечивающего метода. Для группы высокого риска ПСА более 10 + Глисон более 7; Глисон 8-10 независимо от T и ПСА; ПСА более 20 нг/мл.
- - Стадия T3-4. Пациенты с выраженными симптомами, обширными опухолями T3-4, в плохом физическом состоянии.
- - Стадия Tлюбая, N+,M0. *Стандартная терапия.*
- - Стадия Tлюбая, Nx,M+. *Стандартная терапия.*
- - Рецидив заболевания.

Гормональная терапия

- Осложнения: утрата полового влечения и потенции, снижения качества жизни больных, остеопороз, атрофия мышц, гинекомастия, анемия, рост уровней липопротеидов высокой плотности и депрессия

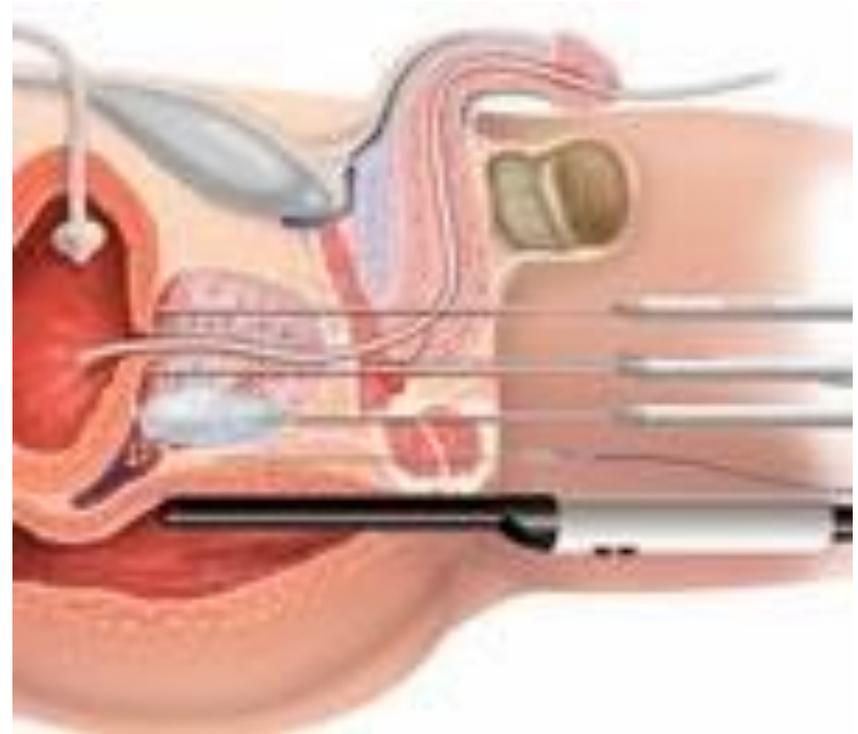


Криотерапия.

- Локальное воздействие очень низкой температуры. Эффективный, минимально-инвазивный метод лечения рака простаты.
- Показания: -Стадия T1-2. Показано для пациентов с локализованным раком простаты высокой степени злокачественности и/или опухолью большого объема в том случае, если пациенты не заинтересованы в сохранении эрекции.
- - Показано для пациентов, которым по состоянию здоровья не может быть выполнена радикальная простатэктомия.
- - Стадия T3. Для пациентов с местнораспространенным раком простаты.
- - Для больных, которые предпочли этот метод лечения.
- - Возможно лечение рецидива рака после лучевой терапии).

криотерапия

- Противопоказания: - предшествующая ТУР, - выраженная инфравезикальная обструкция, - серьезные заболевания прямой кишки (рак, стеноз и др.).
- Осложнения: свищи, недержание мочи, ОЗМ, эректильная дисфункция, стриктура уретры



Абляция простаты при помощи высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука

Показания:

- пациентам, не являющихся кандидатами для проведения радикальной простатэктомии вследствие возраста или сопутствующих заболеваний, или больные с высоким риском позитивного края, - пациентам, отказавшимся от радикальной операции или лучевой терапии, - может применяться в качестве сальважной (спасительной) терапии у больных с местным рецидивом рака после ДЛТ или радикальной простатэктомии.

- Противопоказания: - кальцинаты в простате, дающие выраженную акустическую тень, - наличие радиоактивных зерен от брахитерапии, - наличие свищей в зоне терапии, - препятствия для введения ректального датчика.
- Осложнения: длительная инфравезикальная обструкция, недержание мочи, эректильная



Комбинированное лечение.

- Гормональная терапия, проводимая до и/или после радикальной простатэктомии или лучевой терапии.
- **Неoadъювантная гормональная терапия** (проводится перед оперативным лечением): уменьшение размеров железы, значительное уменьшение частоты наличия опухоли по краю резекции.
- **Адъювантная гормональная терапия** (проводится после оперативного или лучевого лечения): у больных с метастазами в лимфатические узлы (N+).

Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы.

- - Эндокринная терапия второй линии. В качестве препаратов второй линии чаще используют бикалутамид (Касодекс) в дозе 150 — 200 мг или эстрогены — хонван, эстрадурин в стандартных дозировках, доцетаксел или митоксантрон с преднизолоном.
- - Глюкокортикостероиды. Чаще всего используют дексаметазон 0.5 — 2 мг в сутки или преднизолон 5 — 10 мг в сутки. Как правило, комбинируют с гормональными препаратами или с химиотерапией.



Гормонорезистентный рак

- - Химиотерапия. По данным ряда авторов, эффективность химиотерапии при раке предстательной железы не превышает 10%.
- препарат Эстрацит® (эстамустина фосфат), сочетает в себе свойства эстрадиола и химиопрепарата.
- Из других химиопрепаратов чаще всего в настоящее время применяются таксаны, вепезид, митоксантрон и карбоплатин.



Гормонорезистентный рак

- - Аминоглутетимид (оримитен, мамоит) — препарат, создающий эффект фармакологической адреналэктомии. Применяется по 250 мг 3 раза в сутки совместно с глюкокортикоидами для профилактики надпочечниковой недостаточности.
- - Кетоконазол — противогрибковый антибиотик, угнетающий надпочечниковый синтез андрогенов. Частота положительных ответов при его применении составляет около 30%.
- - Сурамин — антитрипаносомный препарат, являющийся антагонистом рецепторов фактора роста. Эффективен примерно у 40% больных.
- - Локальная и системная лучевая терапия



Симптоматическая терапия рака



предстательной железы

- - *Лечение боли* у онкологических больных проводится в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Терапия состоит из 4 уровней - 1 уровень: неопиоидные препараты; 2 уровень неопиоидные препараты + слабые опиоиды; 3 уровень: неопиоидные препараты + сильные опиоиды; 4 уровень: инвазивные методы обезболивания - спинальная анальгезия, использование подкожных аппликаторов и т.д.
- - Целесообразна локальная лучевая терапия в небольших дозах (до 20 Гр) на очаги наибольшей болезненности.
- - Паллиативная ТУР простаты.
- - Бисфосфонаты (золедроновая кислота) для больных с костными метастазами

Наблюдение:

- - Для бессимптомных пациентов: анамнез, ПСА, ПРИ в сроки 3, 6, 12 месяцев после лечение, далее каждые полгода в течение 3 лет, далее ежегодно.
- - После радикальной простатэктомии уровень ПСА более 2 нг/мл ассоциируется с остаточной либо рецидивной опухолью.
- - Пальпируемый узел или растущий уровень ПСА могут быть признаками местного рецидива.



Прогноз

- Номограммы Партина, Каттана, Тисмана. Определение прогноза 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости.

