

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: ДМН Профессор Зуков Р. А.
Руководитель ординатуры: КМН Гаврилюк Д.В.



РЕФЕРАТ
РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выполнила: Ординатор 1 года
Специальности Онкология
Акопян Амалия Атомовна

Красноярск, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	3
1.1 Этиология	3
1.2 Эпидемиология.....	3
1.3 Факторы риска.....	4
1.4 Классификация заболевания.....	4
2 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	7
3 ДИАГНОСТИКА.....	9
4 ЛЕЧЕНИЕ	11
4.1 Локализованные опухоли	11
4.2 Местно-распространенный РПЖ.....	12
4.4 Каstrationно-резистентные формы РПЖ (КРРПЖ).....	14
5 ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ.....	15
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	16

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Рак предстательной железы – злокачественное новообразование, развивающееся из выводных протоков и секреторных отделов предстательной железы.

1.1 Этиология

Гормональная теория подтверждается тем, что рост и развитие РПЖ зависит от тестостерона. Заболевание не встречается при псевдогермафродитизме и после кастрации. При экзогенном поступлении тестостерона РПЖ прогрессирует. У мужчин с высокой сексуальной активностью РПЖ встречается чаще, что объясняется высоким андрогенным фоном. Признано, что в основе развития РПЖ лежит дисбаланс половых гормонов в период эндокринных сдвигов в организме пожилого мужчины (что является фоном) и изменения гормональной чувствительности клеток простаты. Так с возрастом организм увядает (начиная с 40-45 лет), нарушается ауторегуляция системы гипоталаму-гипофиз-надпочечник-яички, что приводит к дисфункции желез секреции. Концентрация тестостерона уменьшается, но в простате его количество обычное. Старые клетки не способны нормально отвечать на стимулы – появляются клоны злокачественных клеток.

1.2 Эпидемиология

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающаяся опухоль мочеполовой системы у мужчин. По данным мировой статистики в структуре онкологической заболеваемости обоих полов он занимает 4-ое место, у мужчин – 2-ое. Ежегодно в мире диагностируется более 1,1 млн. новых случаев РПЖ, что составляет 15% всех новых случаев рака у мужчин. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в Австралии, Новой Зеландии,

Северной Америке, странах Северной и Западной Европы, наиболее низкие – в Восточной и Юго-центральной Азии. По показателям смертности данное ЗНО находится на 5 месте у мужчин и в абсолютных цифрах составляет более 307 тыс. ежегодно (6,6% всех причин смерти у мужчин). В структуре онкологической заболеваемости в России находится на втором месте после рака легкого и на третьем месте в структуре смертности. У лиц моложе 40 лет РПЖ диагностируется крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50–70 лет. В 80 лет и старше при морфологическом исследовании ткани предстательной железы у большинства мужчин могут быть выявлены элементы аденокарциномы, однако часто такие находки носят характер «латентного рака» и не имеют клинического значения.

1.3 Факторы риска

- Наследственность (если заболевание диагностировано у 2 родственников первой степени родства и более, риск увеличивается в 5–11 раз);
- Возраст (большинство случаев РПЖ встречается у мужчин старше 65 лет);
- Расовая принадлежность (наиболее высокая заболеваемость у афроамериканцев, наименее высокая — у китайцев);
- Характер питания (потребление жиров, термически обработанного мяса повышают риск РПЖ, снижают – употребление каротиноидов, ретиноидов, витаминов С, D и E, фруктов и овощей, кальция, селена и фитоэстрогенов);
- Прочие экзогенные факторы (характер половой жизни, употребление алкоголя, ультрафиолетовое облучение, профессиональная вредность и др.

1.4 Классификация заболевания

Морфологическая классификация рака предстательной железы (ВОЗ):

- Аденокарцинома:

- мелкоацинарная;
 - крупноацинарная;
 - криброзная;
 - папиллярная;
 - солидно-трабекулярная;
 - эндометриоидная;
 - железисто-кистозная;
 - слизеобразующая.
 - Переходно-клеточный рак.
- Плоскоклеточный рак.

Степень дифференцировки рака предстательной железы (ВОЗ):

Gx — дифференцировка не может быть определена;

G1 — высокодифференцированный рак;

G2 — умеренно дифференцированный рак;

G3 — низкодифференцированный рак;

G4 — недифференцированный рак.

Для оценки степени дифференцировки РПЖ наибольшее распространение получила классификация, предложенная канадским патоморфологом Глисоном (Gleason). Сумма баллов по Глисону является наиболее распространенной системой стадирования аденокарциномы предстательной железы. Сумму баллов по Глисону можно определить только при исследовании морфологического материала (материала толстоигольной биопсии или послеоперационного материала). Цитологические препараты для данного исследования не подходят. При пункционной биопсии рекомендуется всегда выбирать худший балл, даже если он присутствует в объеме морфологического материала < 5%.

По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли оценивают по 5-балльной шкале: 1 балл - наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов - низкодифференцированная опухоль. Поскольку РПЖ, как правило, представляет собой опухоль с неоднородной морфологической структурой, принято выделять наиболее распространённую гистологическую градацию

(первичный балл) и следующую по частоте встречаемости градацию дифференцировки (вторичный балл). При сложении первичной и вторичной оценки получают сумму Глисона (от 2 до 10 баллов). Классификация Глисона имеет особое прогностическое значение для предсказания патоморфологической стадии процесса и оценки результатов лечения РПЖ.

2 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

На ранних стадиях РПЖ симптоматика отсутствует, так как чаще всего поражаются периферические отделы простаты. При новообразованиях появляются симптомы, которые можно разделить на три группы:

1. Симптомы инфравезикальной обструкции: ослабление и прерывистость струи мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащение мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, стрессовое недержание мочи.

2. Симптомы, связанные с местным прогрессированием опухоли: гемоспермия, гематурия, недержание мочи, эректильная дисфункция, боль в надлобковой области и промежности.

3. Симптомы, связанные с отдалёнными метастазами: боль в костях, пояснице (при обструкции мочеточников), отёк нижних конечностей (лимфостаз), параплегия (компрессия спинного мозга), потеря массы тела, анемия, уремия, кахексия.

В начальных стадиях жалоб нет, они появляются только при стадии T3-T4 (местнораспространенный рак) или при появлении метастазов. При отсутствии ПСА опухоль можно обнаружить случайно при пальпации простаты во время профилактических осмотров, во время обследования в связи с другими заболеваниями или при гистологическом исследовании операционного или секционного материала.

Клиника – боль в промежности, дизурия и поллакиурия, макро- и микро-гематурия, гемоспермия. При сдавлении уретры появляется странгурия вплоть до ОЗМ. Клиника неспецифична и напоминает таковую при ДГП. При прорастании мочеточников возникает УГН, что может привести к ХПН. Нарушение пассажа мочи приводит к возникновению клиники цистита и пиелонефрита.

Метастазы РПЖ могут проявлять себя очень рано и быть единственным клиническим проявлением заболевания. Метастазы в регионарные лимфоузлы могут приводить к отекам нижней половины тела, слоновости. Характерные проявления имеют метастазы в кости и висцеральные органы (легкие, печень, надпочечники).

3 ДИАГНОСТИКА

1. Сбор жалоб, анамнеза.
2. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ). Примерно у 18% всех больных РПЖ выявляется только по подозрительным участкам ПРИ независимо от уровня ПСА (УД 2а).
3. Определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови. ПСА является калликреинподобной протеазой сыворотки крови, которая вырабатывается преимущественно эпителиальными клетками предстательной железы. Поэтому его серологический уровень может быть повышенным при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатите и других незлокачественных состояниях. Уровень ПСА в качестве независимого показателя является более достоверным прогностическим фактором рака, чем выявление подозрительных участков методов ПРИ и ТРУЗИ. Острая задержка мочеиспускания, биопсия предстательной железы, оперативные вмешательства (трансуретральная резекция, аденомэктомия) также приводят к повышению уровня ПСА в течение нескольких недель, что необходимо учитывать при интерпретации данных. Пальцевое ректальное обследование, выполнение ТРУЗИ, катание на велосипеде, половая жизнь накануне исследования приводят к клинически значимому повышению уровня этого маркера. В 2006 г. на основании результатов крупного исследования, включавшего 9459 мужчин, продемонстрировано, что дискриминационный уровень ПСА 4 нг/мл не является адекватным, и введены его возрастные нормы: 40-49 лет – 2,5 нг/мл; 50-59 лет – 3,5 нг/мл; 60-69 лет – 4,5 нг/мл; 70-79 лет – 6,5 нг/мл. Для повышения эффективности диагностики могут быть использованы различные индексы: плотность ПСА, плотность переходных зон, соотношение свободного и общего ПСА, время удвоения ПСА, ПСА-3, индекс здоровья простаты (PHI).
4. Магнитно-резонансная томография (МРТ). Проведенные исследования указали на наличие хорошей чувствительности данного метода для диагностики рака простаты с наличием суммы баллов по шкале Глисона 7 и более. Имеются

данные о способности МРТ диагностировать опухоли передних отделов простаты недоступны при выполнении стандартной биопсии. Наиболее оптимально сканирование в системе PI-RADS0.

5. Биопсия предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Эхографическая картина РПЖ неоднородна. Классическая ультразвуковая семиотика РПЖ описывает гипоэхогенные очаговые зоны в периферических отделах предстательной железы. С увеличением размеров опухолевых очагов они могут содержать как гипо-, так и гиперэхогенные участки. 37,6% опухолей предстательной железы, диагностированных при биопсии, представлены изоэхогенными участками при трансректальном УЗИ. Трансректальное УЗИ проводят для решения двух важных задач: выявление патологических участков в предстательной железе, подозрительных на РПЖ; повышение точности трансректальной биопсии предстательной железы.

Биопсия предстательной железы. Проведение биопсии предстательной железы и дальнейшее обследование пациента рекомендованы только при планировании проведения последующей терапии (УД 3). Высокий уровень ПСА, выявленный в одном исследовании, не является прямым показанием к биопсии. Необходимо повторно определить уровень ПСА через несколько недель при помощи того же анализа в стандартных условиях (т.е. без эякуляции и без манипуляций, таких как катетеризация, цистоскопия или трансуретная резекция – ТУР, и при отсутствии инфекций мочевых путей) в той же диагностической лаборатории с использованием тех же методов (УД 2а).

4 ЛЕЧЕНИЕ

4.1 Локализованные опухоли

При локализованных формах (T1-2N0M0) возможно стойкое излечение в результате выполнения радикальной простатэктомии(РПЭ) или проведения лучевой терапии (ЛТ) по радикальным программам. Радикальное лечение показано только пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет. РПЭ может быть выполнена из позадилонного или промежностного доступов, а также посредством лапароскопической (в т.ч. и роботизированной) техники.

Лучевую терапию предпочтительно проводить с применением методики 3D-конформной дистанционной лучевой терапии (конформное облучение) и достижением высоких суммарных доз (> 74 Гр для пациентов групп низкого и промежуточного риска, 81 Гр для пациентов группы высокого риска). Также возможно проведение брахитерапии (введение в ткань ПЖ радиоактивных зерен ^{125}I , ^{103}Pd или ^{192}Ir).

У пациентов низкого риска прогрессирования с минимальными проявлениями заболевания (ПСА < 10, Глисон < 7, не более 2 из 12 положительных биопсийных столбиков, процент поражения в столбиках < 50 %) возможно использование метода активного наблюдения, включающего регулярное определение ПСА, времени удвоения ПСА, пальцевое исследование (каждые 3–6 мес.) и повторную биопсию через 1–2 года. Данный подход позволяет избежать какого-либо лечения приблизительно у 50 % больных или существенно отсрочить его значительному числу пациентов, сохраняя высокое качество жизни и не ухудшая отдаленную выживаемость. Показанием к проведению радикального лечения служит рост ПСА, повышение риска по данным повторной биопсии и психологический дискомфорт некоторых пациентов.

У пациентов старческого возраста, имеющих локализованные формы бессимптомно протекающего РПЖ с низким риском прогрессирования (стадия T1–T2a, ПСА \leq 10 нг / мл, Глисон \leq 6), которым не подходят радикальные методы лечения из-за тяжелой сердечно-сосудистой патологии, увеличивающей вероятность осложнений операции, лучевой или лекарственной терапии, допустимо применение выжидательной тактики. Специфическое консервативное противоопухолевое лечение в этих случаях начинают только при появлении клинической симптоматики.

4.2 Местно-распространенный РПЖ

Выполнение РПЭ может быть рекомендовано при стадии T3a-bN0 / 1M0 при отсутствии признаков распространения опухоли на стенки таза и прямую кишку и ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет. В большинстве случаев радикальная простатэктомия является первым этапом мультимодального лечения данных больных.

Альтернативой РПЭ может являться проведение ЛТ в комбинации с андрогенной депривацией (АД) – медикаментозной или хирургической кастрацией (не менее 2 лет).

Андрогенная депривация без РПЭ и / или ЛТ оправдана лишь в тех случаях, когда есть противопоказания к выполнению РПЭ или проведению ЛТ.

4.3 Метастатический рак предстательной железы

Все больные с впервые выявленным метастатическим РПЖ могут быть условно разделены на две подгруппы: низкая распространенность процесса (отсутствие висцеральных метастазов и минимальное поражение костей (менее 4 метастазов в костях)); высокая распространенность процесса (наличие висцеральных метастазов и / или множественные ($>$ 4) метастазы в костях, из них как минимум один метастаз вне костей таза или позвоночника).

Больные с низкой распространенностью процесса: для данной группы больных, а также для пациентов с высокой распространенностью опухолевого процесса и противопоказаниями к химиотерапии стандартной опцией в качестве первой линии терапии является проведение АД (хирургическая или медикаментозная кастрация). Эффект медикаментозной кастрации может быть достигнут назначением агонистов (или антагонистов) релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ). Из группы агонистов ЛГРГ используются гозерелин в дозе 3,6 мг подкожно в переднюю брюшную стенку 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня, трипторелин по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, лейпрорелин по 7,5 мг (или 22,5 мг) 1 раз в 28 дней (или каждые 3 месяца) или бусерелин по 3,75 мг 1 раз в 28 дней. Для предотвращения синдрома «вспышки болезни» вместе с агонистами ЛГРГ проводится терапия антиандрогенами в течение первых 2–4 недель. К группе антагонистов ЛГРГ относится препарат дегареликс, который вводится подкожно в начальной (индукционной) дозе 240 мг с последующей поддерживающей терапией в дозе 80 мг 1 раз в месяц. Антиандрогены (бикалутамид 150 мг / день) могут использоваться как самостоятельный вариант лечения (монотерапия), а также в сочетании с хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ – максимальная андрогенная блокада (МАБ).

В последние годы проводилось активное изучение интермиттирующей андрогенной блокады (ИАБ). Продолжительность начального (индукционного) курса должна составлять 6–9 мес. Пациент должен быть подробно проинформирован и строго соблюдать режим лечения. Критерием прекращения терапии в режиме ИАБ является достижение уровня ПСА < 4 нг / мл при метастатическом РПЖ и 0,5 нг / мл при рецидиве РПЖ. При проведении ИАБ необходимо строгое динамическое наблюдение пациента с клиническим осмотром 1 раз в 3–6 мес. Контроль уровня ПСА следует проводить с такой же периодичностью и в одной и той же лаборатории, чтобы иметь возможность оценить динамику изменения ПСА (результаты измерения уровня ПСА в разных лабораториях могут различаться). Лечение необходимо возобновить либо в

случае клинического прогрессирования заболевания, либо при превышении эмпирически установленного порогового уровня ПСА (4 нг / мл при отсутствии метастазов и 10–15 нг / мл при метастатическом РПЖ). В этом случае проводится такой же курс не менее 3–6 мес. Последующие циклы терапии следует проводить по той же схеме до появления первых признаков резистентности к кастрации.

4.4 Кастрационно-резистентные формы РПЖ (КРРПЖ)

В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, характеризующегося ростом ПСА и клиническими признаками прогрессирования, несмотря на кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг / дл). Группу этих больных характеризует отсутствие эффекта от стандартного гормонального лечения: рост ПСА и / или прогрессирование процесса в виде увеличения существующих или появления новых метастатических очагов на фоне кастрационного уровня тестостерона. Больные КРРПЖ подлежат химиотерапии или гормонотерапии на фоне продолжающейся АД.

5 ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

В настоящее время специфическая профилактика РПЖ не разработана. В некоторых исследованиях изучалась профилактическая роль финастерида (ингибитора 5- α -редуктазы), соевых продуктов, ликопина, селена, витамина Е.

При окончании специального лечения у пациентов с 1,2 стадиями РПЖ рекомендуется определение ПСА в сочетании с пальцевым ректальным исследованием через 3, 6 мес. далее 1 раз в 6 мес. до 3-х лет, затем ежегодно. В случае биохимического рецидива пациент направляется в онкологический диспансер. При направлении пациента необходимо выполнить ТРУЗИ (КТ/МРТ малого таза при возможности). При наличии болей в костях остеосцинтиграфия назначается независимо от уровня ПСА.

При назначении АД осмотр в онкодиспансере пациенту назначается через 6 месяцев при условии снижения уровня ПСА, явка к онкоурологу должна осуществляться с результатами определения ПСА и тестостерона через 3 и 6 мес. от начала терапии (тестостерон определяется в случае отсутствия в анамнезе билатеральной орхидэктомии). Если через 3 мес. проведения АДТ исходный уровень ПСА снизился менее, чем на 30% от исходного, необходимо срочное направление пациента в онкологический диспансер. Прочие обследования выполняются в соответствии с рекомендациями онкоуролога:

1. Пальцевое ректальное исследование;
2. Клинический анализ крови, общий анализ мочи;
3. Биохимический анализ крови (белок, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, электролиты, щелочная фосфатаза);
4. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
5. Рентгенография органов грудной клетки;
6. Кратность осмотра: ежеквартально; в случае отсутствия симптомов заболевания, соблюдении схемы лечения и уровне ПСА менее 4 нг/мл обследование проводится 1 раз в 6 мес;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев, Ю.Г. Болезни предстательной железы / Ю.Г. Аляев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 159 с.
2. Блют, М. Клиника Мэйо о здоровье предстательной железы / М. Блют. - М.: АСТ, 2017. - 249 с.
3. Валерий, Родионов Местнораспространенный и метастатический рак молочной железы: моногр. / Родионов Валерий. - М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2011. - 304 с.
4. Владимир, Аничкин Диагностика доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы / Аничкин Владимир , Эдуард Повелица und Василий Мартынюк. - М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2014. - 140 с.
5. Георгиевский, И.В. Материалы к топографии нервных узлов предстательной железы и их изменениям при некоторых заболеваниях организма / И.В. Георгиевский. - Москва: Высшая школа, 2018. - 247 с.
6. Диана, Феликсовна Кумыкова Изучение гена GSTP1 у больных раком молочной железы в КБР / Диана Феликсовна Кумыкова, Залина Ихсановна Боготова und Мадина Мухаматовна Биттуева. - М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. - 109 с.
7. Ефимов, Евгений Аспекты ранней диагностики рака предстательной железы: моногр. / Евгений Ефимов. - М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. - 183 с.
8. Калюжнова, Ирина Аденома предстательной железы / Ирина Калюжнова. - М.: Научная книга, 2016. - 108 с.
9. Кирк, Д. Заболевания предстательной железы. Все, что нужно знать / Д. Кирк. - М.: АСТ, 2013. - 240 с.